

Bericht von Univ.-Prof. Dr. Johannes Drach:



Internationaler Myelom-Workshop (IMW) 2011 in Paris: Vielversprechende Daten zur Erhaltungstherapie und zu neuen Substanzen

Die Therapie des Multiplen Myeloms (MM) hat die Behandlungsergebnisse in den letzten Jahren entscheidend verbessert, was sich in einer Verlängerung der Überlebenszeit widerspiegelt. Neue Daten, welche beim IMW 2011 präsentiert wurden, geben Anlass zur Hoffnung, dass diese Entwicklung in den nächsten Jahren anhält. Daten zur Erhaltungstherapie und weitere neue Substanzen standen dabei im Fokus des Meetings.

Lenalidomid: Effektive Erhaltungstherapie beim MM nach Stammzelltransplantation

US-Studie CALGB 100104

Diese Studie untersuchte die Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach einer autologen Stammzelltransplantation (Beginn nach etwa 100 Tagen in der Dosis von 10mg Lenalidomid täglich; Dosiserhöhung auf 15mg täglich nach 3 Monaten). Dr. Philip McCarthy (Roswell Park Cancer Institute in Buffalo, New York) präsentierte Ergebnisse der Studie an 568 Patienten: Die Zeit bis zur Krankheitsprogression wurde durch Lenalidomid signifikant verlängert (median 48 Monate versus median 30,9 Monate bei Placebo). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 28 Monaten ab Randomisierung ergibt sich ein Überlebensvorteil für die Patienten, welche im Lenalidomid-Arm behandelt wurden. Hinsichtlich der Verträglichkeit war unter Lenalidomid hauptsächlich eine Neutropenie (42% der Patienten; nur 7% bei Placebo) zu beobachten.

Französische IFM 2005-02 Studie

In dieser Studie an 614 Patienten wurde Lenalidomid zunächst als Konsolidierung nach Stammzelltransplantation verabreicht (zwei Zyklen mit 25 mg täglich an den Tagen 1-21 eines 4-Wochen Zyklus), im Anschluss erfolgte die Randomisierung zwischen Lenalidomid (10 bis 15 mg täglich) oder Placebo bis zum Rezidiv. Dr. Attal (Nantes) berichtete über eine Verbesserung der Remissionsrate bei 20% der Patienten, darunter auch eine Erhöhung der CR-Raten. Lenalidomid-Erhaltung führte zu einer Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeit (median 42 Monate) gegenüber Placebo (median 24 Monate). Die Gesamtüberlebenszeit ist bislang nicht signifikant unterschiedlich (79% nach 4 Jahren bei Lenalidomid-Erhaltung gegenüber 73% bei Placebo). Bedeutsam war die Beobachtung, dass der positive Effekt der Lenalidomid Erhaltungstherapie unabhängig vom Remissions-Status nach Transplantation war. Ebenso konnte die Verlängerung der progressionsfreien Zeit auch unabhängig vom beta-2-Mikroglobulin oder dem Chromosom-13 Status beobachtet werden.

Die Nebenwirkungsrate war sehr gering, es wurden ebenso wie in der CALGB-Studie vorwiegend Leukopenien beobachtet, allerdings nur bei 7% der Patienten unter Lenalidomid.

In der Diskussion beider Studien wurde auch auf die Beobachtung von einigen Fällen von Zweit-Neoplasien eingegangen. Die beim ASH 2010 erstmals beobachtete Zweit-Neoplasie-Rate hat sich mittlerweile in der Bedeutung doch relativiert, da die Bedeutung für die Remissionsverlängerung durch Lenalidomid bei weitem das Nebenwirkungsrisiko übersteigt.

Neue Therapieansätze

Ein wesentlicher Teil des IMW Kongresses widmete sich dem Thema „Novel therapies for Myeloma“. Dabei sind vor allem folgende Substanzen erwähnenswert:

Neuer Proteasomen-Inhibitor: Carfilzomib

Carfilzomib ist dem Bortezomib ähnlich (gleicher Angriffspunkt am Proteasom), aber mit einer längeren Wirkungsdauer und verändertem Nebenwirkungsprofil, insbesondere betreffend der peripheren Neuropathie. Ergebnisse der Phase II-Studie mit Carfilzomib bei rezidivierten/refraktären MM Patienten: Dabei zeigte sich eine höhere Remissionsrate bei Bortezomib-naïven Patienten (55%) gegenüber mit Bortezomib-vorbehandelten Patienten (21%). Die Remissionsdauer war selbst bei Patienten mit minimalem Ansprechen verlängert. Die Nebenwirkungsrate war gering, weshalb nun höhere Dosierungen und Kombinationstherapien evaluiert werden (aktuell laufende Phase III-Studie: Carfilzomib + Lenalidomid/Dexamethason beim MM mit 1 – 3 Vorbehandlungen).

Neue immunmodulatorische Substanz: Pomalidomid

Pomalidomid ist chemisch mit Thalidomid und Lenalidomid verwandt. Dr. Martha Lacy von der Mayo-Klinik präsentierte Daten zur Studie von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bei stark vorbehandelten Patienten mit MM. Die Gesamtansprechrage lag bei 26%; 54% der Patienten erreichten zumindest einen minimalen Response. Die Zeit bis zum Ansprechen betrug lediglich ein Monat – dies wurde als besonders rasches Ansprechen interpretiert. Die Ansprechraten waren unabhängig vom Risikoprofil der Patienten. Die Nebenwirkungen waren ähnlich wie bei Lenalidomid (Leukopenie und Thrombopenie; Indikation zur Thromboseprophylaxe). Weitere Studien, vor allem an Patienten mit weniger Vortherapien, werden daher folgen.

HDAC Inhibitor Panobinostat

Die Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibierung gilt als neues, vielversprechendes Therapieprinzip beim Myelom, welches zu einer starken Indizierung der Apoptose führen soll. In dieser Phase Ib-Studie wurde Panobinostat in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason bei rezidivierten/refraktären MM Patienten evaluiert. Dr. Richardson (Boston) berichtete über eine Gesamtansprechrage von 70% und insbesondere über ein Ansprechen bei 60% der Patienten, welche bereits mit Bortezomib vorbehandelt waren. Die Beobachtungszeit ist noch zu kurz, um Angaben über eine Zeit bis zur Progression machen zu können. Die Nebenwirkungen waren vorwiegend hämatologischer Natur, jedoch

mit Standardmassnahmen zu behandeln. Dr. Anderson erklärte in seiner Zusammenfassung, dass dies bislang die effektivste Kombinationstherapie darstellt, welche zu Remissionen bei Bortezomib-vorbehandelten Patienten führt. Panobinostat wird daher nun in einer grossen Phase III Studie beim rezidivierten MM evaluiert.

Antikörper Elotuzumab

Eine effektive Antikörpertherapie beim MM – in Analogie zur Situation bei B-Zell-Lymphomen - wird nach wie vor eifrig gesucht. Ein therapeutischer Antikörper, der gegen das sog. CS-1 Antigen an der Oberfläche der Myelomzellen gerichtet ist (Elotuzumab), wird derzeit in klinischen Studien untersucht. Eine Phase I-Studie von Elotuzumab in Kombination mit Bortezomib bei rezidivierten/refraktären Patienten zeigte eine Remissionsrate von 48% (64% der Patienten hatten zumindest ein minimales Ansprechen). Die Zeit bis zur Progression betrug 9,5 Monate (auch bei Bortezomib-vorbehandelten Patienten). Die Hauptnebenwirkung war Lymphopenie, im übrigen war die Elotuzumab plus Bortezomib Behandlung gut verträglich ohne Dosis-limitierende Toxizitäten.

Daneben ist vor allem die Kombination von Elotuzumab mit Lenalidomid vielversprechend, weil der Antikörper-Effekt durch die immunmodulatorische Wirkung von Lenalidomid verstärkt werden dürfte. Dieses Behandlungskonzept wird nun in einer grossen randomisierten Studie weiter erforscht.

Diese Daten lassen vermuten, dass in Kürze einige weitere Therapieoptionen zur Behandlung des MM zur Verfügung stehen werden.

Verfasser:

Univ. Prof. Dr. Johannes Drach

Medizinische Universität Wien

Univ. Klinik für Innere Medizin I/Klinische Abteilung für Onkologie

Währinger Gürtel 18-20

A-1090 Wien

Email: johannes.drach@meduniwien.ac.at