Multiples Myelom

Integration neuer Substanzen in bestehende Therapieschemata

In der Behandlung des multiplen Myeloms (MM) ist eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) mit Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie der Therapiestandard. Im Verlauf der Erkrankung rezidivieren Patienten in der Regel in kürzer werdenden Intervallen bis zum Exitus. In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Substanzen für die Behandlung des MM zugelassen, die hoch wirksam und besser verträglich als ältere Chemotherapeutika sind. Auf der Jahresversammlung der American Society of Hematology (ASH) wurden jetzt Studienergebnisse vorgestellt, bei denen durch effektives Kombinieren der neu zugelassenen mit altbewährten Substanzen das erste Rezidiv hinausgezögert wird. Mit den besser verträglichen Substanzen erhebt sich zudem die Frage, ob auch Patienten mit Smoldering Multiplem Myelom (SMM), die derzeit nur beobachtet werden, frühzeitig behandelt werden sollten.

Mit der Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach ASCT kann das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberlebens (OS) von neu diagnostizierten MM-Patienten verlängert. Die beiden Substanzen Ixazomib und Elotzuzumab wurden nun in Phase-II-Studien untersucht, mit dem Ziel, die Wirksamkeit der Lenalidomid-Erhaltungstherapie zu verstärken.

Oraler Proteasominhibitor verlängert PFS

Ixazomib plus Lenalidomid wurden in einer einarmigen Phase-II-Studie an 64 Patienten untersucht (1). Die Ergebnisse stützen die weitere Prüfung der Kombination in einer Phase-III-Studie. 45 % der Patienten zeigten unter der Erhaltungstherapie eine Verbesserung des Ansprechens. Als bestes Ansprechen wurde bei 7,8 % der Patienten eine stringente komplette Remission (sCR), bei 26,5 % eine komplette Remission (CR), bei 53 % eine sehr gute partielle Remission (VGPR) und bei 10,9 % eine partielle Remission (PR) beobachtet. Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 38,2 Monaten war das mediane PFS noch nicht erreicht. Nach zwei Jahren waren 81 % der Patienten ohne Progress. 30 Patienten brachen die Studie bis zur Zeit der präsentierten Auswertung ab, 16 aufgrund eines Progresses (medianes PFS: 17 Monate), 3 auf Empfehlung des behandelnden Arztes und 11 Patienten entzogen die Einwilligung. Sieben Patienten verstarben nach 4, 16 (2x), 20 (2x) und 48 Monaten (2x).

Insgesamt 21,8 % der Studienteilnehmer wiesen eine Hochrisikozytogenetik auf, darunter 8/16 Patienten mit Krankheitsprogress. Das mediane PFS für Patienten mit hohem Risiko betrug 21,85 Monate und war signifikant kürzer verglichen mit Patienten ohne Hochrisikozytogenetik (p = 0,0008) (▶ Abb. 1).

Bei Einschluss in die Studie wiesen 75 % der Patienten eine Neuropathie auf. Unter der Erhaltungstherapie wurde bei 34 % eine Neuropathie Grad 1/2 und bei 9 % eine Neuropathie Grad 3 berichtet. 16 Patienten reduzierten die Dosierung von Ixazomib und 15 Patienten die von Lenalidomid. Gründe für die Dosisreduktion unter Ixazomib waren periphere Neuropathien, Neutropenien, Hörverluste, Rash und Thrombozytopenien. Vier Patienten brachen die Ixazomib-Therapie aufgrund von Neuropathien, Neutropenie und Thrombozytopenie ab.

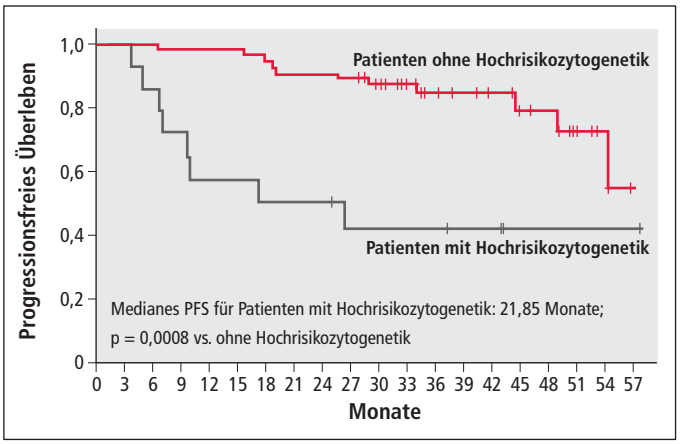

Abb. 1
Progressionsfreies Überleben (PFS) von Myelom-Patienten mit/ohne Hochrisikozytogenetik (mod. nach [1])

Elotuzumab vertieft Response nach ASCT

Als weitere Option wurde die Addition des SLAM7-Inhibitors Elotuzumab zu Lenalidomid in der Erhaltungstherapie nach ASCT untersucht (2). Primärer Endpunkt war das PFS, definiert als Zeit von der ASCT bis zum klinischen Krankheitsprogress oder Tod des Patienten. Durch die Erhaltungstherapie konnte bei 36 % der Patienten eine Verbesserung der Tiefe des Ansprechens erreicht werden, bei 20 % wurde die Remission von einem PR zu einem CR verbessert. Von 13 Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) waren 10 Patienten bereits bei Studieneintritt MRD-negativ; 3 Patienten verbesserten sich im Lauf der Studie von VGPR zu MRD-negativ. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten war der Median bezüglich des PFS nicht erreicht. Nach zwei Jahren waren noch 88 % der Patienten ohne Progress.

An hämatologischen Nebenwirkungen aller Grade bzw. Grad 3/4 traten Anämien bei 71 % bzw. 6 % der Patienten, Neutropenien bei 69 bzw. 31 %, Thombozytopenien bei 68 bzw. 7 % und febrile Neutropenien bei 9 bzw. 4 % der Patienten auf. An nicht-hämatologischen Nebenwirkungen traten am häufigsten Fatigue (76 bzw. 15 %), Myalgien (71 bzw. 7%), Diarrhö (69 bzw. 16 %), Atemwegsinfektionen (57 bzw. 12 %), Übelkeit und Erbrechen (57 bzw. 4 %) sowie Schwindel (56 bzw. 3 %) auf. Bei 44 % der Patienten wurde die Lenalidomid-Dosis reduziert.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

© Schattauer 2018

PCD als vielversprechendes Salvage-Regime

Ob in der Ära der nun verfügbaren effektiven medikamentösen Therapieoptionen eine ASCT bei jedem Patienten erforderlich ist und welche Therapie als Salvage-Therapie geeignet wäre, prüften französische Wissenschaftler der Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). In der IFM 2009/DFCI-Studie wurden 700 MM-Patienten mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (RVD) als Induktions- und Konsolidierungstherapie, gefolgt von einem Jahr Lenalidomid-Erhaltungstherapie behandelt. Eine Hälfte der Patienten erhielt eine ASCT bei erstem Rezidiv, die andere Hälfte erhielt die ASCT direkt nach der Studienbehandlung.

Aktuell wurde anhand des Patientenpools der IFM 2009/DFCI-Studie außerdem untersucht, ob die Kombination aus Pomalidomid, Cyclophosphamid und Dexamethason (PCD) eine Therapieoption für die Salvage-Therapie sein könnte. Inzwischen wurden die ersten rezidivierenden 100 Patienten der IFM 2009/DFCI-Studie in der multizentrischen, offenen Phase-II-Studie IC 2013–05/IFM 2013–01 mit vier Zyklen PCD behandelt (3). Der primäre Studienendpunkt war ein Ansprechen bei wenigstens 50 % der Patienten, was die Grundlage für den Beginn einer Phase-III-Studie bilden würde.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht: Von den 97 auswertbaren Patienten zeigte 1 Patient ein CR, 33 % ein VGPR und 51 % ein partielles PR. Die Zeit bis zum Ansprechen betrug median 28 Tage. Bezüglich der Therapiearme in der IFM2009/DFCI-Studie wurden vergleichbare Ansprechraten von 85 % und 84 % beobachtet. 45 von 48 Patienten (94 %) des Transplantations-naiven Studienarms konnten einer ASCT zugeführt werden. Die Therapie war gut handhabbar. Die Pomalidomid-Gabe musste bei 6 % der Patienten abgebrochen werden, die Cyclophosphamid-Therapie bei 8 % und Dexamethason bei 9 % der Patienten.

Therapie des Smoldering Multiple Myelom

Das Smoldering Multiple Myelom (SMM) ist eine Vorform des behandlungspflichtigen, symptomatischen Myeloms, bei dem noch keine Organschäden vorliegen. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde im Jahr 2007 von Autoren der Mayo-Klinik eine Serie von 276 Patienten mit SMM beschrieben (4). Das Risiko für eine Progression vom SMM zum multiplen Myelom betrug in den ersten fünf Jahren 10 % pro Jahr, in den darauffolgenden 5 Jahren 3 % und in den 10 Jahren darauf 1 %. Außerdem konnten Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko für eine Progression identifiziert werden.

Die Internationale Myeloma Working Group (IMWG) empfahl 2014 eine neue Einteilung. Nach der derzeitigen Terminologie gibt es damit Patienten mit Smoldering Multiplem Myelom (SMM) und mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom (MM). Die neue Einteilung hat aber auch dafür gesorgt, dass Patienten mit SMM mit ultrahohem Risiko für die Entwicklung eines MM zu Patienten mit einem multiplen Myelom mit ultraniedrigem Risiko wurden (5). Für ein SMM, was bisher nicht behandelt wurde, ist das Risiko, ein Myelom zu bekommen vergleichsweise hoch. Werden diese Patienten beim MM eingeordnet gehören sie aber im Vergleich zu dieser Gruppe zu den Patienten mit dem niedrigsten Sterberisiko.

Wer soll laut IMWG behandelt werden?

Ein Patient mit multiplem Myelom im Frühstadium sollte nach den Kriterien des IMWG behandelt werden, wenn eines der folgenden drei Kriterien erfüllt ist:

- Knochenmark mit mindestens 60 % Plasmazellen
- Verhältnis von beteiligten und nicht beteiligten freien Leichtketten von mindestens 100
- Mindestens zwei fokale Läsionen in der MRT

Die unterschiedlichen Progressionsraten beim SMM in der retrospektiven Mayo-Klinik-Studie von 2007 weisen darauf hin, dass die derzeitige Definition eine sehr heterogene klinische Entität umfasst. Nach Meinung von Prof. **Ola Landgren**, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, können daraus drei klinische Muster abgeleitet werden, nämlich ein früh entdecktes Multiples Myelom, ein indolentes multiples Myelom und eine monoklonale Gammopathie (6).

Auch Patienten mit früh entdecktem multiplem Myelom, also dem Hochrisiko-SMM, sollten behandelt werden. Bei den meisten Patienten ist eine Dreifachkombination, beispielsweise mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason, wirksam. Allerdings sind noch viele Fragen offen. Beispielsweise ist unklar, wie lange die MRD-Negativität anhält und ob eine Erhaltungstherapie erforderlich ist. Unklar ist auch die Dauer der Erhaltungstherapie, ob die Behandlung gestoppt werden kann und wie die Patienten nach einem Rezidiv optimal behandelt werden sollten.

Weniger eindeutig ist die Therapieentscheidung bei Patienten mit indolentem MM. Nach den Ergebnissen in der Literatur sind sowohl eine frühe Intervention als auch eine an Biomarkern orientierte verzögert einsetzende Behandlung denkbar. Hier sind umfassende Studien erforderlich, um die optimale Therapie definieren zu können, bemerkte Landgren in einer Fortbildungssitzung auf dem ASH.

Der Begriff der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) sollte nicht länger eingesetzt werden. Landgren schlägt vor, unter dem Betriff monoklonale Gammopathie die bisherigen MGUS- und Niedrigrisiko-SMM zusammenzufassen. Für diese Patienten sei nach wie vor eine „Watch-and-Wait"-Strategie sinnvoll.

Dr. Ine Schmale, Westerburg

Literatur

1. Patel K et al. Update on a phase II study of ixazomib with lenalidomide as maintenance therapy following autologous stem cell transplant in patients with MM. ASH 2017, Abstract 437.
2. Thomas S et al. Preliminary results of a phase II study of lenalidomide-elotuzumab as maintenance therapy post-autologous stem cell transplant in patients with MM. ASH 2017, Abstract 840.
3. Garderet L et al. A multicenter open label phase II study of pomalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone in relapsed MM patients initially treated with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone. ASH 2017, Abstract 837.
4. Kyle RA et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatik) multiple myeloma. N Engl J Med 2007; 356: 2582–2590.
5. Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group undated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15: e538–e548.
6. Landgren O Shall we treat smoldering multiple myeloma in the near future? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 2017(1): 194–204.

Quelle: 59. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) vom 9. bis 12. Dezember 2017, Atlanta/USA.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

© Schattauer 2018