

Standards und neue Substanzen beim multiplen Myelom

PD Dr. Christian Straka, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Schön Klinik Starnberger See, Berg

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (HDT/ASCT) hatte bereits zur Jahrtausendwende bei Patienten mit multiplen Myelom einen hohen Stellenwert und war breit etabliert. Durch diese Behandlung können sowohl die Rate der kompletten Remissionen als auch das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten verbessert werden. Mit der Tandem-Transplantation wurden weitere geringere Verbesserungen der Therapieergebnisse möglich. Melphalan in einer Dosierung von 140mg/m² (bei älteren Patienten) oder 200mg/m² ist weiterhin Standard der Hochdosischemotherapie.

Im Jahr 1999 konnte der therapeutische Nutzen von Thalidomid bei Patienten mit multiplen Myelom nachgewiesen werden [1]. In der darauffolgenden Zeit wurde die Therapie durch den Einsatz verschiedener neuer Substanzen geprägt. So setzte sich ein neuartiger Wirkmechanismus in der Behandlung der Myelompatienten durch: die Proteasomen-Hemmung mittels Bortezomib. Dieses Therapieprinzip erwies sich als sehr vorteilhaft für die Patienten. Die neueste bereits breit etablierte Substanz ist das synthetische Thalidomid-Analog Lenalidomid, dessen Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu dem von Thalidomid optimiert werden konnte.

Der Verlauf der klinischen Prüfung und des Einsatzes der verschiedenen neuen Substanzen war sehr ähnlich, lediglich zeitlich versetzt ab dem Zeitpunkt der Verfügbarkeit. Alle Substanzen wurden zunächst in der Rezidivtherapie und anschließend in Kombination mit oralem Melphalan und Prednison (MP) in der Primärtherapie geprüft. In der Rezidivtherapie konnten zuerst deutliche Vorteile von Bortezomib und in weiteren Studien von Lenalidomid im Vergleich zu Dexamethason beobachtet werden [2, 3].

Thalidomid

Thalidomid war aufgrund der früheren Verfügbarkeit die erste Substanz, mit der umfangreiche Studien-

ergebnisse zur Kombination mit oralem Melphalan und einem Steroid (Melphalan/Prednison/Thalidomid) in der Primärtherapie erhalten wurden. Den Ergebnissen zufolge führt diese Kombination im Vergleich zu MP allein zu einer Erhöhung der Ansprechraten und einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens [4]. Die Studienergebnisse zum Gesamtüberleben sind allerdings nicht einheitlich und ein positiver Überlebenseffekt ist demnach begrenzt.

Bortezomib

Der zusätzliche Einsatz von Bortezomib ist der alleinigen Gabe von MP hinsichtlich der Remissionsraten, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens überlegen [5]. Bei Myelompatienten, die für eine HDT/ASCT nicht geeignet sind, gilt die Kombination aus Bortezomib mit MP als neuer Standard und wird in Deutschland breit eingesetzt. Jedoch ist das Auftreten von Polyneuropathien, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen können, eine häufige Nebenwirkung dieser Behandlung. Möglichkeiten, die Nebenwirkungsrate zu reduzieren, sind die einmal wöchentliche anstatt der zweimal wöchentlichen Gabe sowie neuerdings die subkutane Applikation von Bortezomib. Soweit dies bisher beurteilt werden kann, scheinen diese Modifikationen zu keinen größeren, klinisch relevanten Verlusten der Therapiewirkung zu führen.

Lenalidomid

Die Effektivität der Kombination von Lenalidomid mit MP kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Eine hohe Wirkung der Therapie scheint mit der Weiterführung von Lenalidomid nach Abschluss der Gabe von MP verbunden zu sein. Die Hämatotoxizität ist allerdings hoch. Lenalidomid verursacht im Gegensatz zu Thalidomid und Bortezomib keine Polyneuropathien. Das Risiko für thromboembolische Ereignisse ist jedoch unter Lenalidomid ebenso wie unter Thalidomid erhöht.

Substanz	Wirkmechanismus	klinische Studien
Carfilzomib	Proteasomen-Hemmung	Phase-I- und -II-Studien zur Monotherapie: Wirksamkeit bei Bortezomib-Vorbehandlung; Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason
Pomalidomid	Immunmodulation	Phase-I-, -II- und -III-Studien bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom in Kombination mit Dexamethason
Panobinostat	Histondeacetylase-Hemmung	Phase-I-, -II- und -III-Studien bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom in Kombination mit Bortezomib und teilweise Dexamethason
Elotuzumab	Antikörper gegen CS1; Aktivierung der Killerzellen	Phase-I-, -II- und -III-Studien bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason

Tabelle 1 Beispiele neuer Substanzen in der Therapie bei Patienten mit multiplen Myelom

Wie in einer Studie der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) gezeigt werden konnte, kann eine niedrigdosierte Dexamethason-Gabe in Verbindung mit Lenalidomid Vorteile für die Patienten haben [6]. Derzeit wird die Kombination von Lenalidomid und niedrigdosiertem Dexamethason in prospektiv randomisierten Studien untersucht und könnte sich als eine weitere Standardtherapie etablieren.

Kombination mit Blutstammzelltransplantation

Mittlerweile belegen immer mehr Erfahrungen, dass die Mehrzahl der Myelompatienten am meisten von einer Kombination der neuen Substanzen mit einer HDT/ASCT profitiert. Dies scheint auch auf ältere Myelompatienten bis zu einem Alter von 70 Jahren und bei gutem Allgemeinzustand auch bei >70-jährigen Patienten mit multiplen Myelom zuzutreffen, vor allem wenn die Melphalan-Dosis altersadaptiert reduziert wird [7]. Eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie, die zu einem schnellen Ansprechen führt und auch bei Vorliegen chromosomaler Anomalien, die mit einem hohen Progressionsrisiko assoziiert sind, dazu beiträgt, das Behandlungsergebnis zu verbessern, ist heutzutage als Therapiestandard bei diesen Myelompatienten zu betrachten. Die Kombination von Bortezomib mit Thalidomid und Dexamethason als Konsolidierungstherapie nach autologer Blutstammzelltransplantation verbessert die Remissionstiefe und kann zu molekularen Remissionen führen [8].

Von besonderem Interesse ist momentan die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid, mit der in großen multizentrischen Studien das progressionsfreie Überleben der Myelompatienten verbessert werden konnte [z.B. 9]. Der Überlebensvorteil kann allerdings aufgrund der nicht abschließend zu beurteilenden

Häufigkeit von Sekundärneoplasien noch nicht sicher bewertet werden.

Ausblick

Zurzeit werden weitere neue Substanzen entwickelt und befinden sich in unterschiedlichen Phasen der klinischen Prüfung (**Tabelle 1**). Exemplarisch sind Carfilzomib und Pomalidomid als Nachfolger der bereits verfügbaren Substanzen Bortezomib und Lenalidomid zu nennen sowie Substanzen mit neuen Wirkmechanismen, wie beispielsweise der Histondeacetylase-Hemmung. Darüber hinaus befindet sich derzeit mit Elotuzumab ein Antikörper gegen Myelomzellen in der klinischen Prüfung. ■

Literatur

- [1] Singhal S et al. (1999) N Engl J Med 341: 1565–1571
- [2] Richardson PG et al. (2005) N Engl J Med 352: 2487–2498
- [3] Dimopoulos M et al. (2007) N Engl J Med 357: 2123–2132
- [4] Facon T et al. (2007) Lancet 370: 1209–1218
- [5] San Miguel JF et al. (2008) N Engl J Med 359: 906–917
- [6] Rajkumar SV et al. (2010) Lancet Oncol 11: 29–37
- [7] Palumbo A et al. (2010) J Clin Oncol 28: 800–807
- [8] Cavo M et al. (2010) Lancet 376: 2075–2085
- [9] McCarthy PL et al. (2010) Blood 116: #37