

Neuigkeiten beim Multiplen Myelom

Bericht vom ASH-Kongress 2014 aus San Francisco

Autoren: PD Dr. med. Marc-Steffen Raab, PD Dr. med. Jens Hillengaß, Dr. Anja Seckinger,
Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

*Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales
Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg*

Auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Hematology (ASH) vom 6. – 9. Dezember 2014 in San Francisco wurden neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms erörtert und vielversprechende Daten aus Grundlagen- und klinischer Forschung vorgestellt. Das Spektrum reichte von aktuellen Studien, die neue Substanzen einbinden, hin zu verbesserter Diagnostik, molekularen Markern und relevanten Bildgebungs-Daten bei Patienten mit monoklonalen Plasmazellerkrankungen. Im Folgenden sind die Informationen zusammengefasst, die beim aktuellen ASH-Meeting als besonders interessant zum Thema Multiples Myelom und monoklonale Plasmazellerkrankungen erachtet wurden.

Stammzelltransplantation

Die Hochdosistherapie gefolgt von der autologen Blutstammzelltransplantation wurde auf dem ASH-Meeting vielfältig diskutiert. In einer Zusammenstellung aus Italien konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Hochdosis-Melphalan (Melphalan 200 mg/m²) gefolgt von der Transplantation autologer Blutstammzellen eine Lebensverlängerung gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Chemotherapie plus neuer Substanz erbringt. Besonders erfolgreich hat sich die Lenalidomid-Erhaltungstherapie in dieser Studie gezeigt, so dass Gay et al. schlussfolgern, die Hochdosistherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie, z.B. mit Lenalidomid, ist gegenwärtig die optimale Therapie für jüngere Patienten mit Multiplem Myelom (1). Wiederholt sind die Nebenwirkungen und Folgen einer Erhaltungstherapie diskutiert worden. Die italienischen Kollegen konnten zeigen, dass die Erhaltungstherapie gut vertragen wird, und dass insbesondere keine vermehrte Rate von Zweitumoren durch solch eine immunmodulatorische Erhaltungstherapie induziert wird.

Durch Costa et al. wurde nachgewiesen, dass sich die Häufigkeit der Transplantationen in Nordamerika in verschiedenen ethnischen Gruppen voneinander unterscheidet (2). Hierbei ist zu beachten, dass insbesondere in den USA auch versicherungsrechtliche Fragen bei der Indikationsstellung zu einer relativ teuren Therapie, wie der autologen Stammzell-Transplantation erwogen werden und zu berücksichtigen sind.

Der Stellenwert der allogenen Transplantation wurde insbesondere durch die deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) diskutiert (3). Daten dieser Studiengruppe zeigen, dass Hochrisikopatienten, für die eine spezielle genetische Auffälligkeit (Deletion 13q) charakteristisch ist, von einer allogenen Blutstammzelltransplantation profitieren. Durch ein langes Follow-up in diesen Studien konnte belegt werden, dass das Gesamtüberleben für die allogenen transplantierten Patienten signifikant verlängert ist. Zu beachten bei dieser Auswertung war, dass die allogene Transplantation durch immunologische Reaktionen (graft-versus-host Reaktion) bei einem signifikanten Teil der Patienten die Lebensqualität beeinträchtigen kann.

Die German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) präsentierte Daten zur Gabe von Bortezomib im Vergleich intravenös vs. Subkutan (4). Die Therapie von Bortezomib als Spritze, die subkutan gegeben wird, hat bei gleicher Wirksamkeit eine geringere Nebenwirkungsrate als die i.v.-Applikation. Insbesondere das Ausmaß der Nervenschädigung und die Beeinträchtigungen der Magen-Darm-Funktion sind infolge der subkutanen Gabe signifikant geringer. Die GMMG-Studiengruppe hat vor der Hochdosistherapie bisher mit 3 Zyklen zur Induktionstherapie behandelt. Auf Grund der geringen Toxizität der subkutanen Gabe von Bortezomib in Kombination mit einmaliger Infusion von Cyclophosphamid und der oralen Gabe von Dexamethason empfiehlt die GMMG-Studiengruppe zur Induktion jetzt 4 Zyklen dieser VCD-Therapie mit subkutaner Applikation von Bortezomib. Durch einen zusätzlichen Zyklus der Behandlung soll eine weitere Reduktion der Myelomzellen vor der Stammzellmobilisation erreicht werden.

Bildgebung

Während in den vergangenen Jahren vermehrt wissenschaftliche Daten zur Bildgebung beim Multiplen Myelom beim ASH-Meeting veröffentlicht wurden, waren es beim diesjährigen Kongress weniger Artikel dieser Art. Ein Thema, welches allerdings weiterhin vermehrtes Interesse genießt, ist die Suche nach neuen Tracern für die Positronen-Emissionstomographie (PET). Dabei handelt es sich um radioaktiv-markierte Substanzen, die in die Vene des Patienten appliziert werden, um sich dann im Bereich von Myelommanifestationen anzureichern, wodurch diese mit einer Spezialkamera nachgewiesen werden können. Der am häufigsten in der Krebsmedizin verwendete Tracer ist Fluor-Deoxyglucose (FDG). Eine Arbeitsgruppe aus München testete nun einen Tracer namens Pentixafor, der sich in ihrer Studie mit hoher Spezifität im Bereich der Myelom-Manifestationen anreicherte (5).

Wie bereits für Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom konnte die Arbeitsgruppe um Elena Zamagni nun auch für Patienten mit Smoldering MM, also asymptomatischem Multiplem Myelom, nachweisen, dass das Vorhandensein von fokalen Anreicherungen von FDG in der PET-Computertomographie (FDG-PET-CT) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Symptomen einhergeht (6). Dabei war das Risiko, im Verlauf eine knöcherne Schädigung zu entwickeln auf das 4-fache erhöht. Insgesamt zeigten in der Gruppe von 73 Patienten nur 9 initial einen positiven Befund in der PET-CT.

In einer großen französisch/belgischen Studie wurden bei 700 Patienten mit neudiagnostiziertem Multiplem Myelom jeweils eine MRT der Wirbelsäule und des Beckens und eine FDG-PET-CT vor Einleitung der systemischen Behandlung und vor Einleitung der Erhaltungstherapie durchgeführt. Zusätzlich erfolgte beim zweiten Zeitpunkt eine Messung der minimalen Resterkrankung im Knochenmark mittels Durchflusszytometrie, welche bösartige Zellen mit einer sehr hohen Sensitivität nachweisen kann. Wie bereits in früheren Studien konnten verschiedene Infiltrationsmuster des Knochenmarks mittels Bildgebung nachgewiesen werden (7). Die Ergebnisse zur Untersuchung der prognostischen Bedeutung der Bildgebungsergebnisse sollen beim nächsten International Myeloma Workshop in Rom 2015 vorgestellt werden.

In einer Studie mit 44 Patienten und 16 gesunden Vergleichspersonen konnte eine griechische Arbeitsgruppe nachweisen, dass mittels der sogenannten "diffusionsgewichteten Bildgebung", die MRT-basiert die Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe nachweist und indirekt quantifiziert, die oben genannten verschiedenen Infiltrationsmuster unterschieden werden können (8). Dies ist insbesondere insofern wichtig, als die Bestimmung des diffusen Befalls bei rein subjektiver Beurteilung oft schwierig ist. Allerdings ist unklar, ob auch die Unterscheidung von einem Befall mit bösartigen Zellen von einem aus anderen Gründen erhöhten Zellgehalt im Knochenmark möglich ist.

Verlaufsuntersuchungen mittels FDG-PET von Patienten mit Hochrisiko-Multiplem Myelom basierend auf der Genexpressionsanalyse zeigten, dass sowohl der initiale Nachweis von fokalen Veränderungen als auch das Fortbestehen dieser Befunde im Verlauf der Therapie mit einer schlechteren Prognose einhergeht (9).

Eine ähnliche Studie untersuchte PET-Befunde vor Hochdosischemotherapie und konnte zeigen, dass auch hier eine Persistenz (Fortbestehen) mit einer schlechteren Prognose korreliert (10).

Eine Arbeit von Kollegen aus Tübingen untersuchte Patienten, die in der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)-MM5-Studie behandelt wurden. Es wurden die Ganzkörper-CT-Untersuchungen bei Erstdiagnose und im Verlauf verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die CT eine hohe Sensitivität hat und dass sich teilweise Veränderungen im Zusammenhang mit einer potentiellen Knochenheilung im Verlauf während und nach Therapie nachweisen lassen (11).

Asymptomatische Plasmazellerkrankungen

Neue Erkenntnisse zu den asymptomatischen Plasmazellerkrankungen gab es beim diesjährigen ASH-Meeting insbesondere hinsichtlich des Smoldering Multiplen Myeloms (SMM). Neben Daten zur Behandlung von Hochrisiko SMM-Patienten lag der Schwerpunkt auf einer besseren Risikoabschätzung der Progression vom SMM zum symptomatischen Multiplen Myelom. Hier kann unterschieden werden zwischen Risikoparametern, die auf Untersuchungen im Serum bzw. Sammelurin beruhen und größtenteils die Tumormasse abbilden wie bspw. β 2-Mikroglobulin, die Höhe des monoklonalen Proteins und dessen

Anstieg im Verlauf sowie das Verhältnis der freien Leichtketten oder das Vorhandensein einer Bence Jones Proteinurie zum Zeitpunkt der Diagnose (12, 13, 14, 15, 16). Daneben konnte mittels bildgebender Methoden gezeigt werden, dass PET-positive Läsionen im Sinne einer Anreicherung von Fluordesoxyglucose (FDG) ohne korrespondierende osteolytische Läsion im CT (ca. 10% der SMM-Patienten) mit einer signifikant höheren Progressionswahrscheinlichkeit einhergehen (17). Neben o.g. Labor- und Bildgebungsparametern wurden außerdem Modelle gezeigt, die mittels Interphase Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (iFISH) (18), globalen Genexpressionsanalysen (GEP) (19) oder Durchflusszytometrie (20) eine Risikoabschätzung erlauben. Die Einsetzbarkeit und Validität dieser Methoden in der klinischen Routine im Sinne der Ableitung einer Therapieentscheidung muss weiter prospektiv getestet werden.

Zur Behandlung von SMM-Patienten gab es neben Ergebnissen aus Phase I-III Studien auch eine Metaanalyse von Vijaykumar et al. (21), in die insgesamt acht klinische Studien zwischen 1993 und 2013 eingingen. Diese Untersuchung konnte einen Vorteil für eine frühe Behandlung mit Chemotherapeutika mit oder ohne zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten zeigen, nicht jedoch für die Gabe von Bisphosphonaten allein. In der bereits publizierten Phase III-Studie zur Behandlung von Hochrisiko SMM-Patienten von Mateos et al. (22) bestätigt sich auch in den aktualisierten Daten mit verlängertem Follow up ein Vorteil im progressionsfreien wie auch im Gesamtüberleben der Patienten, die mit Lenalidomid plus Dexamethason behandelt worden waren. Daneben wurde auf dem ASH von zwei frühen Phase I/II-Studien berichtet. In einer Studie von Landgren et al. (23) wurden Patienten mit Hochrisiko-SMM mit Carfilzomib, Lenalidomid plus Dexamethason behandelt, in einer weiteren Studie von Wang et al. (24) erhielten die SMM-Patienten eine Multi-Peptid Vakzine (PVX-410). Da es sich bei beiden Studien jedoch um sehr frühe Daten von nur wenigen Patienten handelt (je 12 Patienten pro Studie ohne Kontrollgruppe), müssen die Ergebnisse vorsichtig beurteilt und in randomisierten Studien bestätigt werden.

Neue Medikamente

In den letzten Jahren haben die ersten Studienergebnisse der neuen Medikamente Pomalidomid und Carfilzomib sowie die monoklonalen Antikörper für Aufsehen gesorgt. Beide Substanzen sind mittlerweile auch in Deutschland in Kombination mit Dexamethason einsetzbar, Carfilzomib jedoch eingeschränkt durch ein spezielles Zugangsverfahren.

Während die monoklonalen Antikörper, z.B. Elotuzumab und Daratumumab, sich derzeit in großen vergleichenden Studien beweisen müssen, von denen jeweils die Ergebnisse noch ausstehen, wurden Pomalidomid und Carfilzomib mittlerweile sehr intensiv in verschiedenen Kombinationen untersucht. Aus der Vielzahl der verschiedensten Studien seien hier einige wenige mit von unserer Meinung nach großer klinischer Relevanz herausgegriffen.

In einer Phase II Studie zu Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason berichtete Martha Lacy von der Mayo Clinic bei Patienten mit intensiven Vortherapien und einer Lenalidomid-refraktären Erkrankung von einer erstaunlich guten Verträglichkeit (25). Es konnten alle drei Medikamente in ihrer jeweiligen vollen Standarddosierung gegeben werden. Es zeigte sich eine erfreulich hohe Ansprechrage, so gelang es bei über 80% der Patienten, die Erkrankungsaktivität zumindest zu halbieren, also eine sog. partielle Remission zu erreichen. Über die Dauer dieses Therapieerfolges lässt sich angesichts der noch recht kurzen Nachbeobachtungszeit jedoch noch wenig aussagen.

Die sicher meistbeachtete Studie beim Multiplen Myelom war dieses Jahr sicher die sog. ASPIRE Studie (26). Hierbei wurde der Proteasomeninhibitor Carfilzomib mit dem insbesondere in Europa häufig in der zweiten Therapielinie eingesetzten Lenalidomid sowie Dexamethason kombiniert. Diese Kombination wurde mit dem Standard Lenalidomid/Dexamethason verglichen. Hierbei zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankungsaktivität von 26 Monaten (Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason) im Vergleich zu knapp 18 Monaten (Lenalidomid/Dexamethason). Ebenso war die Häufigkeit eines Krankheitsansprechens unter der dreifachen Kombination besser und die Verträglichkeit interessanterweise vergleichbar. Es ist zu erwarten, dass diese Daten und Ergebnisse eine Zulassung von Carfilzomib in dieser Kombination für Patienten mit einem rezidierten Multiplen Myelom in Europa sehr unterstützen.

Von den Medikamenten, die erstmals in klinischen Studien Ergebnisse gezeigt hatten, wurde ein Hemmstoff der PIM-Kinase, LGH447, durch Marc-Steffen Raab vorgestellt. In einer Dosisfindungsstudie (Phase I), die sich aufgrund von vielversprechenden Daten aus den Forschungslaboratorien auf das rezidierte Multiple Myelom fokussierte, wurde eine

relative gute Verträglichkeit beschrieben mit Nebenwirkungen, die hauptsächlich durch Blutbildveränderungen geprägt waren (27). Bereits in relativ niedrigen Dosierungen konnte ein Krankheitsansprechen beobachtet werden. Insgesamt gelang bei (mit durchschnittlich vier Therapielinien) stark vorbehandelten Patienten zumindest eine Krankheitsstabilisierung bei 72% der Patienten, die im Durchschnitt knapp 6 Monate anhielt, was in dieser Patientengruppe und für diese Art von Medikament bemerkenswert ist. Bei weiteren Studien mit LGH447 wird man sich nun der Suche nach dem optimalen Kombinationspartner widmen.

Literaturliste ASH Highlights zum Multiplen Myelom

1. Gay et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #198.
2. Costa et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #557.
3. Knop et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #43.
4. Merz et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3475
5. Abbrederis et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #2014.
6. Zamagni et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3371.
7. Moreau et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3359.
8. Terpos et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3461.
9. Jethava et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3407.
10. Bagal et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3997.
11. Weisel et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3356.
12. de Larrea et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3363
13. de la Calle et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3369
14. Muta et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3379
15. Hajek et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #2071
16. Hajek et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3376
17. Zamagni et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3371
18. Tian et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3408
19. Khan et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #2078
20. Papanikolaou et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #2079
21. Vijaykumar et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #4771

22. Mateos et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3465
23. Landgren et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #4746
24. Wang et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #4737
25. Lacy et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #304.
26. Stewart et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #79.
27. Raab et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #301.