

Aktueller Stellenwert der autologen Transplantation beim neudiagnostizierten Myelom-Patienten

M. Merz¹, S. Sauer¹, H. Goldschmidt^{1,2}. ¹Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg, ²Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Ausgabe 03 / 2018

Der Einzug neuer Medikamente der zweiten und dritten Generation sowie die Etablierung der monoklonalen Antikörper hat die Therapie des Multiplen Myeloms (MM) in den letzten Jahren revolutioniert. Durch die Verwendung von 3- und 4-Fach-Kombinationen können immer tiefere und lang anhaltende Remissionen bei günstigem Profil unerwünschter Wirkungen (AEs) erzielt werden, sodass der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation (autoSCT) mit jeder neuen Zulassung in Frage gestellt wurde. Im folgenden Artikel soll zunächst anhand der neuesten Daten die Rolle der autoSCT bei der Behandlung des neudiagnostizierten Myeloms definiert werden. Ferner wird die aktuelle Studienlage zur Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie aufgezeigt.

Stellenwert der autoSCT im Jahr 2018

Seit der Einführung von Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid für die Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) wird der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation (autoSCT) mit jeder Neuzulassung hinterfragt. Gründe hierfür sind zum einen die immer tieferen Remissionen, die mit neueren Medikamentenkombinationen erreicht werden können und zum anderen das günstige AE-Profil im Vergleich zu einer autoSCT, die in den meisten Fällen nach wie vor eine Hospitalisierung des Patienten bedeutet. In den letzten Jahren haben jedoch große Phase-III-Studien zeigen können, dass die Kombination aus einer „Novel agent“-basierten Induktionstherapie gefolgt von einer autoSCT tiefere und lang anhaltendere Remissionen im Vergleich zur Therapie ohne autoSCT erzielen kann (Tab. 1).

Studie	n	Kontroll-Arm	PFS (median in Monaten)	p
Palumbo et al. [1]	273	MPR	43,0 vs. 22,4	p<0,001
Gay et al. [2]	256	RCD	43,4 vs. 28,6	p<0,0001
Attal et al. [3]	700	VRD	50,0 vs. 36,0	p<0,001
Cavo et al. [4]	1.192	VMP	n.e. vs. 44,0	p=0,002

Tab. 1: Aktuelle Studien zum Vergleich der autologen Transplantation und konventionellen Chemotherapie. PFS=progressionsfreies Überleben, OS=Gesamtüberleben, MPR=Melphalan, Prednison, Lenalidomid, RCD=Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason, VRD=Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason, VMP=Bortezomib, Melphalan, Prednison, n.e.=nicht erreicht

Zwei italienische Studien demonstrierten, dass eine Konsolidierungstherapie mittels Tandem-autoSCT nach einer Lenalidomid-basierten Induktionstherapie sowohl das progressionsfreie (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu einer Lenalidomid-basierten Chemotherapie verlängert (1, 2).

In Deutschland und Europa werden vorwiegend Bortezomib-basierte Induktionstherapien vor einer Hochdosistherapie appliziert. Die IFM/DFCI2009-Studie zeigte bereits 2016, dass die Konsolidierungstherapie mittels autoSCT das PFS im Vergleich zur Fortführung der Therapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRD) verlängert (3). Diese Überlegenheit der autoSCT gegenüber einer Bortezomib-basierten konventionellen Chemotherapie als Konsolidierung wurde kürzlich durch eine Studie des European Myeloma Networks (EMN) bestätigt. Die EMN02/HO95-Studie verglich unter anderem 4 Zyklen Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP) mit entweder einer einfachen oder doppelten Hochdosistherapie mit Melphalan 200 mg/m² und anschließender autoSCT. Im Vergleich zu VMP erzielte die autoSCT häufiger sehr gute partielle Remissionen (VGPR) und verlängerte signifikant das 3-

Jahres-PFS (4). Auch wenn in den genannten Studien das AE-Profil der konventionellen Therapie durchweg als günstiger eingeschätzt wurde, traten in den autoSCT-Armen nicht häufiger Therapie-assoziierte Todesfälle auf. Die genannten Studien konnten meistens bisweilen noch keine Unterschiede hinsichtlich des OS aufweisen. Ein längeres Follow-up wird die Frage beantworten, ob tiefere Remissionen und ein längeres PFS tatsächlich auch eine OS-Verlängerung bewirken.

Fazit

Aufgrund aktueller Daten ist die autoSCT auch 2018 noch die Standardbehandlung des neudiagnostizierten, fitten Myelom-Patienten.

Induktionstherapie vor autoSCT

Große Metaanalysen untermauern die aktuell gängige Praxis, Bortezomib-basiert vor einer autoSCT als Induktionstherapie zu behandeln (5). Die wirksamsten und verträglichsten Kombinationspartner wurden in den vergangenen Jahren in multizentrischen Phase-III-Studien ermittelt. Die GMMG MM5-Studie konnte zeigen, dass bei gleicher Wirksamkeit eine Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD) mit weniger AEs behaftet ist als die Kombination aus Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason (PAd) (6). Eine französische Studie demonstrierte wiederum die Überlegenheit der Kombination aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTD) hinsichtlich der VGPR-Raten nach Induktionstherapie im Vergleich zu VCD (7). In letzterer Studie traten im VTD-Arm jedoch signifikant mehr neuropathische Beschwerden auf. In Nordamerika und in Europa im Rahmen klinischer Studien hat sich daher die Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRD) aufgrund des günstigeren AE-Profiles durchgesetzt. Phase-III-Studien zum direkten Vergleich von VRD und VTD existieren allerdings nicht und werden wahrscheinlich aufgrund der rasanten Weiterentwicklungen beim MM nicht mehr durchgeführt werden.

Auch die neuen Medikamente der zweiten Generation werden aktuell in Studien als Induktionstherapie vor autoSCT geprüft. Erste beeindruckende Ergebnisse existieren z.B. für die Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRD) (8) und dem oralen IRD-Schema (Ixazomib, Lenalidomid, Dexamethason) (9) in Kombination mit einer autoSCT. Beide Regime sind im Moment in Deutschland nur für die Rezidivbehandlung zugelassen.

Für 2018 werden ferner die ersten Ergebnisse der GMMG HD6-Studie erwartet, die unter anderem die Addition des SLAMF7-Antikörpers Elotuzumab zu VRD im Vergleich zur alleinigen Induktionstherapie mit VRD prüft.

Fazit

VCD ist eine verträgliche und in Deutschland zugelassene Induktionstherapie vor autologer Transplantation. Ergebnisse zu VRD und Antikörper-Kombinationen werden noch für 2018 erwartet.

Single- vs. Tandem-Transplantation

Die Konditionierung vor autoSCT sollte beim fitten Myelom-Patienten ohne schwerwiegende Organschäden (insbesondere Niereninsuffizienz) mit Melphalan 200 mg/m² erfolgen. Eine anhaltende Diskussion besteht jedoch weiterhin bezüglich des Stellenwerts einer Tandem-autoSCT gerade im Zeitalter effektiver Erhaltungstherapien. Die auf dem ASH 2016 und 2017 präsentierten Daten der oben genannten Studie des EMN zeigten einen signifikanten 3-Jahres-PFS-Vorteil für die Tandem-autoSCT (10). Insbesondere zeigt sich der Vorteil der Tandem-autoSCT für Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Aberrationen. Gegensätzliche Ergebnisse, die erstmals Aufsehen auf dem ASH 2016 erregten, lieferte die prospektiv randomisierte StaMINA-Studie (11). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit einer VRD-Konsolidierung nach autoSCT mit einer Doppel-autoSCT und einer einfachen autoSCT verglichen. In den 3 Armen erhielten die Patienten eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Die Studie zeigte ein hervorragendes 3-Jahres-OS von > 80% in allen 3 Armen. Zwischen den Armen konnte bislang jedoch kein Unterschied im Überleben festgestellt werden. Ein Update der Daten nach längerem Follow-up wird derzeit mit Spannung erwartet.

Fazit

Der Stellenwert der Tandem-Transplantation ist nicht gesichert und sollte vom Remissionsverlauf, den AEs während der ersten Transplantation sowie dem Patientenwunsch abhängig gemacht werden.

Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie

Große Phase-III-Studien haben gezeigt, dass eine Konsolidierungstherapie nach autoSCT die Remissionstiefe signifikant verbessern kann (12). Der Stellenwert der Konsolidierungstherapie wurde jedoch

zuletzt insbesondere durch die genannte StaMINA-Studie in Frage gestellt. Ferner ist derzeit keine Medikamentenkombination nach autoSCT als Konsolidierungstherapie in Deutschland zugelassen, sodass aktuell keine klare Empfehlung für den klinischen Alltag besteht. Als Erhaltungstherapie nach autoSCT sind in Deutschland nur Thalidomid und Lenalidomid zugelassen. Aufgrund des günstigeren AE-Profiles hat sich mittlerweile Lenalidomid für diese Indikation durchgesetzt. Dies wird unterstützt durch eine große Metaanalyse, die eine Verlängerung des PFS und OS durch eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach autoSCT im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zeigte (13). Offene Fragen hinsichtlich der Erhaltungstherapie sind unter anderem die Effektivität bei Hochrisiko-Patienten und die optimale Dauer der Therapie. Die GMMG HD4/HOVON65-Studie konnte zeigen, dass insbesondere Patienten mit Deletion 17p von einer Bortezomib-basierten Erhaltungstherapie profitieren und der negative Effekt der chromosomalen Aberration vollständig aufgehoben werden kann (14). Erste Antworten auf die Frage nach der optimalen Dauer einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie liefert wiederum die GMMG MM5-Studie, die erstmals zeigen konnte, dass die Therapie über das Erreichen einer kompletten Remission hinaus das OS nach autoSCT verlängert (15). Der Standard sollte daher aktuell bei fehlenden Kontraindikationen eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid sein. Gerade bei Patienten mit Deletion 17p kann jedoch eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib erwogen werden. Im Einzelfall ist die Beantragung der Kostenübernahme bei der Krankenkasse aufgrund der fehlenden Zulassung notwendig.

Fazit

Metaanalysen unterstützen den Einsatz von Lenalidomid nach autoSCT über das Erreichen einer kompletten Remission hinaus. Bortezomib kann bei Patienten mit Deletion 17p in Erwägung gezogen werden.

Interessenkonflikte: Es besteht kein Interessenkonflikt.



Dr. med. Maximilian Merz
Assistenzarzt

Medizinische Klinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Tel.: 06221/568003
E-Mail: maximilian.merz@med.uni-heidelberg.de



Dr. med. Sandra Sauer
Funktionsoberärztin

Medizinische Klinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Tel.: 06221/568003
E-Mail: sandra.sauer@med.uni-heidelberg.de



Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt
Leiter der Sektion Multiples Myelom

Medizinische Klinik V und
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
(NCT),
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Tel.: 06221/568003
E-Mail: hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

ABSTRACT

M. Merz¹, S. Sauer¹, H. Goldschmidt^{1,2}, ¹Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum

The introduction of second and third generation novel agents as well as monoclonal antibodies revolutionized treatment of Multiple Myeloma over the last years. With three- and four-drug combinations deep and long-lasting remission can be achieved without additional severe adverse events. With every new agent being approved, the value of autologous stem cell transplantation is questioned. In the first part of this article, we define the current status of autologous transplantation in newly diagnosed myeloma. In the second part of the article we present recent data on induction, consolidation and maintenance therapies before and after autologous transplantation.

Keywords: *Newly diagnosed multiple myeloma, autologous stem cell transplantation*