Myelom: kontinuierliche Therapie überlegen

Beim neu diagnostizierten multiplen Myelom verlängert eine kontinuierliche fortgesetzte Therapie das progressionsfreie Überleben. Offen war bisher, ob dieser Vorteil auch nach weiteren Therapielinien erhalten bleibt.

Eine gepoolte Analyse von 3 italienischen Phase-III-Studien mit modernen Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib) umfasste Daten von insgesamt 1.218 Myelompatienten, die randomisiert eine kontinuierliche

Therapie (KT; n = 604) oder eine Therapie mit fixierter Zeitdauer (FDT; n = 614) erhalten hatten und zum Teil auch für eine autologe Stammzelltransplantation vorgesehen waren. Die Primäranalyse konzentrierte sich auf die Patienten, die

1 Jahr nach Randomisierung progressionsfrei lebten und daher für eine kontinuierliche Therapie infrage kamen. Primäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben bis zum ersten Rezidiv (PFS-1), bis zum zweiten Rezidiv (PFS-2) und Gesamtüberleben (OS). Median betrug die Nachbeobachtungszeit 52 Monate. In der Intention-to-treat-Gruppe verlängerte die KT (n = 417) gegenüber der FDT (n = 410) signifikant das PFS-1 (median 32 vs. 16 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,47; $p < 0,001$) und das PFS-2 (55 vs. 40 Monate; HR 0,61; $p < 0,001$) (**Abb. 1**). Auch die Rate für das 4-Jahres-OS war unter KT günstiger (69 vs. 60 %; HR 0,69; $p = 0,003$). Die gepoolte Analyse ergab, dass die KT PFS-1 und PFS-2 um circa 1 Jahr und das OS um fast 10 % verbesserte.

Fazit: In dieser gepoolten Analyse verbesserte die KT signifikant PFS-1, PFS-2 und OS. Die Verlängerung von PFS-2 legt nahe, dass der Nutzen während der ersten Remissionsphase nicht durch eine verkürzte zweite Remission zunichte gemacht wird.

Brigitte Schalhorn

Palumbo A et al. Continuous therapy versus fixed duration of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3459-66.

die Rate an peripheren Neuropathien (RR 2,27), Neutropenien (RR 2,73) und Thrombozytopenien (RR 2,14). Vor allem die höhere Wahrscheinlichkeit für Neuropathien sei bei der Entscheidung für eine derartige Erhaltungstherapie zu berücksichtigen.

Fazit: Bei Patienten mit multiplem Myelom lässt sich durch eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid oder Lenalidomid das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Erhaltungstherapie oder Immunmodulation signifikant verlängern. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben ist dagegen anhand der Ergebnisse der Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien nicht erkennbar.

Peter Leiner

Wang Y et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(3). pii: djv342.

Abb. 1: Auch hinsichtlich der zweiten Progression war die konstante Therapie überlegen.

Vorteile beim Myelom durch Immunmodulation

Bei Myelompatienten gibt es ausgiebige Erfahrungen mit Thalidomid und Lenalidomid mit Hinweisen auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Unklar blieb bisher der Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In einer Metaanalyse prüften US-Onkologen anhand der Daten von 18 Studien mit 7.730 Patienten, wie sich die Erhaltungstherapie mit Immunmodulatoren (in 6 Studien mit Lenalidomid, in den übrigen mit Thalidomid) auf progressionsfreies und Gesamtüberleben auswirkt. Lenalidomid wurde teilweise mit Prednison oder Dexamethason kombiniert, Thalidomid unter anderem auch mit Bortezomib oder Interferon α .

Beim progressionsfreien Überleben war die Immunmodulation in der Erhaltung in allen Studien signifikant wirksamer als ein Regime ohne Erhaltung oder ohne einen der beiden Immunmodula-

toren (Hazard Ratio [HR] 0,62, 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,57–0,67; $p < 0,001$). Dabei spielte es offenbar keine Rolle, ob die Patienten eine autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten oder nicht. Keinen signifikanten Unterschied konnten die Onkologen dagegen beim Gesamtüberleben feststellen (HR 0,93, 95 %-KI 0,85–1,01; $p = 0,082$).

Die Behandlung mit den Immunmodulatoren war jedoch wie erwartet mit mehr vaskulären Grad-3/4-Nebenwirkungen assoziiert, nämlich mit Lungenembolien und tiefen Venenthrombosen (relatives Risiko [RR] 2,52, 95 %-KI 1,41–4,52; $p = 0,002$). Ähnlich gesteigert war