

HOVON 104:

een multicentrum, gerandomiseerde fase III-studie met bortezomib en dexamethason vergeleken met dexamethason alleen als inductietherapie gevolgd door hoge dosis melfalan en autologe stamceltransplantatie bij patiënten met de novo amyloïde lichtketenamyloïdose

HOVON 104:

a multicenter, randomized phase III study of bortezomib and dexamethasone compared with dexamethasone alone as induction treatment followed by high dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with de novo amyloid light chain amyloidosis

M.C. Minnema en B.P.C. Hazenberg

Samenvatting

De HOVON 104-studie onderzoekt of bij patiënten met systemische amyloïde lichtketenamyloïdose (AL-amyloïdose) inductiechemotherapie met bortezomib een betere behandeling is dan de standaardinductie met hoge dosis dexamethason voorafgaand aan hoge dosis melfalan en autologe stamceltransplantatie (SCT). In eerder gepubliceerde retrospectieve en prospectieve fase I/II-studies lijkt bortezomib bijzonder effectief te zijn bij recidief AL-amyloïdosepatiënten. De toxiciteit kan echter fors zijn bij deze fragiele patiënten en fase III-studies zijn nodig om een daadwerkelijk voordeel aan te tonen.

In de eerdere AL-amyloïdose HOVON 41-studie werd aangetoond dat de autologe SCT na hoge dosis melfalan uitvoerbaar is met een mortaliteit van minder dan 5% en zeer langdurige responsduur en overleving, met name voor patiënten die een complete hematologische respons (CHR) bereikten. Het bereiken van een CHR 6 maanden na autologe SCT is daarom het primaire eindpunt van de studie. Secundaire eindpunten zijn de hematologische respons na inductie, totale hematologische en orgaanrespons, progressievrije overleving, overleving en toxiciteit. (*Ned Tijdschr Hematol 2011;8:355-9*)

Summary

The HOVON 104 study investigates if in patients with systemic amyloid light chain (AL) amyloidosis bortezomib induction chemotherapy is a better treatment than the standard induction with high dose dexamethasone before high dose melphalan and autologous stem cell transplantation (SCT). Previous published retrospective and prospective phase I/II studies demonstrated that bortezomib is highly effective

in patients with relapsed AL amyloidosis. However, also toxicity can be severe in these fragile patients and phase III studies are needed to demonstrate a real advantage.

In the previous AL amyloidosis HOVON 41 study it was shown that autologous SCT is feasible after high dose melphalan with a mortality rate of less than 5% and a very long duration of response and

Auteurs: mw. dr. M.C. Minnema, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, dhr. dr. B.P.C. Hazenberg, reumatoloog, afdeling Reumatologie & Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan mw. dr. M.C. Minnema, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, 3508 GA, Utrecht, tel.: 088 75 72 30, e-mailadres: m.c.minnema@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: mw. dr. M.C. Minnema heeft betalingen ontvangen van Janssen-Cilag voor het geven van medische bijscholing.

Trefwoorden: AL amyloïdose, autologe stamceltransplantatie, bortezomib

Key words: AL amyloidosis, autologous stem cell transplantation, bortezomib

overall survival, especially in patients reaching a complete haematological response (CHR). The primary endpoint of the study is CHR 6 months after autologous SCT. Secondary endpoints are haema-

tological response after induction, total haematological and organ response, progression free survival, overall survival and toxicity.

Inleiding

Amyloïde lichtketenamyloïdose (AL-amyloïdose) wordt veroorzaakt door een kleine monoklonale plasmacel-populatie in het beenmerg dat een monoklonale lichtketenimmunglobuline ('M-proteïne', vaak lambda-subtype) produceert dat aggregeert in onoplosbare amyloïdfibrillen. Dit amyloïd slaat extracellulair neer in organen, zoals hart, nieren, lever, darmen, centraal zenuwstelsel en tong. Indien onbehandeld is de ziekte fataal.

Patiënten presenteren zich met zeer diverse klachten, zoals hartfalen, ritmestoornissen, nefrotisch syndroom, vergrote lever, overgeven, afvallen, diarree, hypotensie en/of tintelingen in handen en voeten. Bij diagnose zijn bij de meeste patiënten 2 of meer organen aangedaan.

Diagnose, in- en exclusiecriteria

Amyloïdose kan alleen worden gediagnosticeerd door middel van een histologisch biopt. De patholoog zal ook trachten onderscheid te maken tussen AL en amyloïd A (AA) amyloïdose, maar dit lukt vaak niet. De diagnose 'AL-amyloïdose' kan worden gesteld als in beenmerg monoklonale plasmacellen en in het serum of urine M-proteïne wordt gevonden. Voor 'systemische AL-amyloïdose' moet vervolgens het amyloïd ook in een ander orgaan worden aangetoond, dan wel waarschijnlijk worden gemaakt.¹

De serumvrije lichtketentest toont bij 90% van de patiënten een kwantificeerbaar M-proteïne aan en is daarmee sensitiever dan serum- en urine-elektroforese dat slechts bij 50% van de patiënten positief is. Gebruik van deze test is daarom noodzakelijk in de studie en moet >50 mg/l zijn voor inclusie.

Andere inclusiecriteria zijn leeftijd 18-70 jaar, WHO- 'performance score' 0-2, 'New York Heart Association' (NYHA) stadium 1-2 en een levensverwachting van meer dan 3 maanden.

Belangrijkste exclusiecriteria zijn multipel myeloom (MM) SD-stadium II-III, ernstige orthostatische hypotensie, kreatinineklaring <30 ml/min, sensorische perifere neuropathie graad 2 of hoger, of graad 1 met

pijn. Voordat wordt overgegaan tot stamcelafereze zijn er wederom in- en exclusiecriteria.

Omdat de prognose voornamelijk door de mate van cardiale betrokkenheid wordt bepaald, is er een cardiaal stageringssysteem ontwikkeld dat gebruik maakt van 2 laboratoriumbepalingen, het troponine I of T en het NT-pro-BNP (zie *Tabel 1*, pagina 357).² Patiënten in de studie zullen worden gestratificeerd voor deze cardiale risicoscore.

Behandeling

De amyloïdneerslag zelf kan nog niet worden behandeld, maar kan langzaam worden opgeruimd door macrofagen. Daardoor kan de orgaanfunctie in de tijd wel iets verbeteren. Het belangrijkste onderdeel van de behandeling is daarom om de vorming van nieuwe amyloïdfibrillen te stoppen door snel de plasmacel-dyscrasie te behandelen. De therapie is gebaseerd op MM-behandelingen waarbij patiënten met AL-amyloïdose veel gevoeliger zijn voor de bijwerkingen. Toch bleek in de HOVON 41-studie autologe stamceltransplantatie (SCT) mogelijk te zijn na VAD (vincristine, doxorubicine, dexamethason)-inductie. Mortaliteit van de autologe SCT-procedure was 4% en de hoogste uitval was tijdens de inductiekuren.³

Patiënten die na autologe SCT een complete hematologische respons (CHR) bereiken, hebben een langdurige overleving. Het bereiken van CHR is daarom de belangrijkste factor voor overleving.⁴ Gezien de verbeteringen in respons die zijn bereikt door het gebruik van 'novel drugs' tijdens de inductie bij MM, zou dit ook bij AL-amyloïdose mogelijk kunnen zijn.

Bortezomib en studieopzet

Bortezomib is een proteasoomremmer waardoor onder andere foutief geproduceerde eiwitten intracellulair niet meer effectief kunnen worden opgeruimd. In het bijzonder plasmacellen met hoge productie van afwijkende lichte ketens zijn hiervoor gevoelig en gaan in apoptose door de hoge metabole stress bij proteasoomremming.

Tabel 1. Cardiaal stageringssysteem.

Stadium	NT-pro-BNP (ng/l)	Troponine-T of (µg/l)	Troponine-I (µg/l)	Mediane overleving (maanden)
I	<332	<0,035	<0,1	26,4/27,2
II	<i>niet passend</i>	<i>bij stadium I of II</i>		10,5/11,1
III	≥332	≥0,035	≥0,1	3,5/4,1

NT-pro-BNP='N-terminal pro-brain natriuretic peptide'.

Voor het cardiaal stageringssysteem wordt gebruik gemaakt van de serumbepalingen 'N-terminal pro-brain natriuretic peptide' (NT-pro-BNP) en troponine T of troponine I. Als beide verlaagd zijn is het een stadium I, als beide verhoogd zijn is het een stadium III. Overige patiënten die 1 van de waarden verhoogd hebben zijn stadium II.

In een retrospectieve studie gaf bortezomib-monotherapie bij recidief AL-amyloïdose patiënten een goede hematologische respons.⁵ Een recentelijk gepubliceerde prospectieve fase II-studie toonde bij recidief patiënten een hematologische respons (HR) van 67% met een CHR van 31%.⁶ Orgaanverbeteringen met beperkte follow-upduur werden bereikt bij 13% (cardiaal) tot 29% (renaal en neurologisch) van de patiënten.

Bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen bij MM-patiënten, maar polyneuropathie, duizeligheid, lage bloeddruk en hartfalen lijkt vaker voor te komen bij patiënten met AL-amyloïdose.

In de HOVON 104-studie worden 4 cycli bortezomib-dexamethason-inductie met hoge dosis melfalan (HDM) en autologe SCT vergeleken met 3 cycli dexamethason-inductie en HDM en autologe SCT (zie *Figuur 1*). Er is gekozen voor dexamethason-monotherapie in de controlegroep, omdat dexamethason even effectief is als VAD-inductiechemotherapie.⁷ De CHR 6 maanden na de autologe SCT is het primaire eindpunt van de studie, overige studievragen zijn respons na inductie, totale respons, orgaanrespons, overleving, progressievrije overleving, tijd tot volgende therapie en veiligheid.

Er wordt een verbetering in CHR 6 maanden na de autologe SCT verwacht van 40% naar 70% waardoor er, bij een 1:2-randomisatie en 80% power, 114 patiënten nodig zijn.

Translationeel onderzoek

Multiflowcytometrie (MFC) op beenmergaspiraten is

een sensitieve methode waarbij klonale plasmacellen met een gevoeligheid tot 0,1% kan worden gehaald. Voor de diagnostiek van een kleine plasmacelkloon, zoals bij AL-amyloïdose, is deze methode dus zeer geschikt. Mogelijk dat ook minder of meer dan 1% klonale plasmacellen bij diagnose prognostische waarde heeft voor overleving.⁸

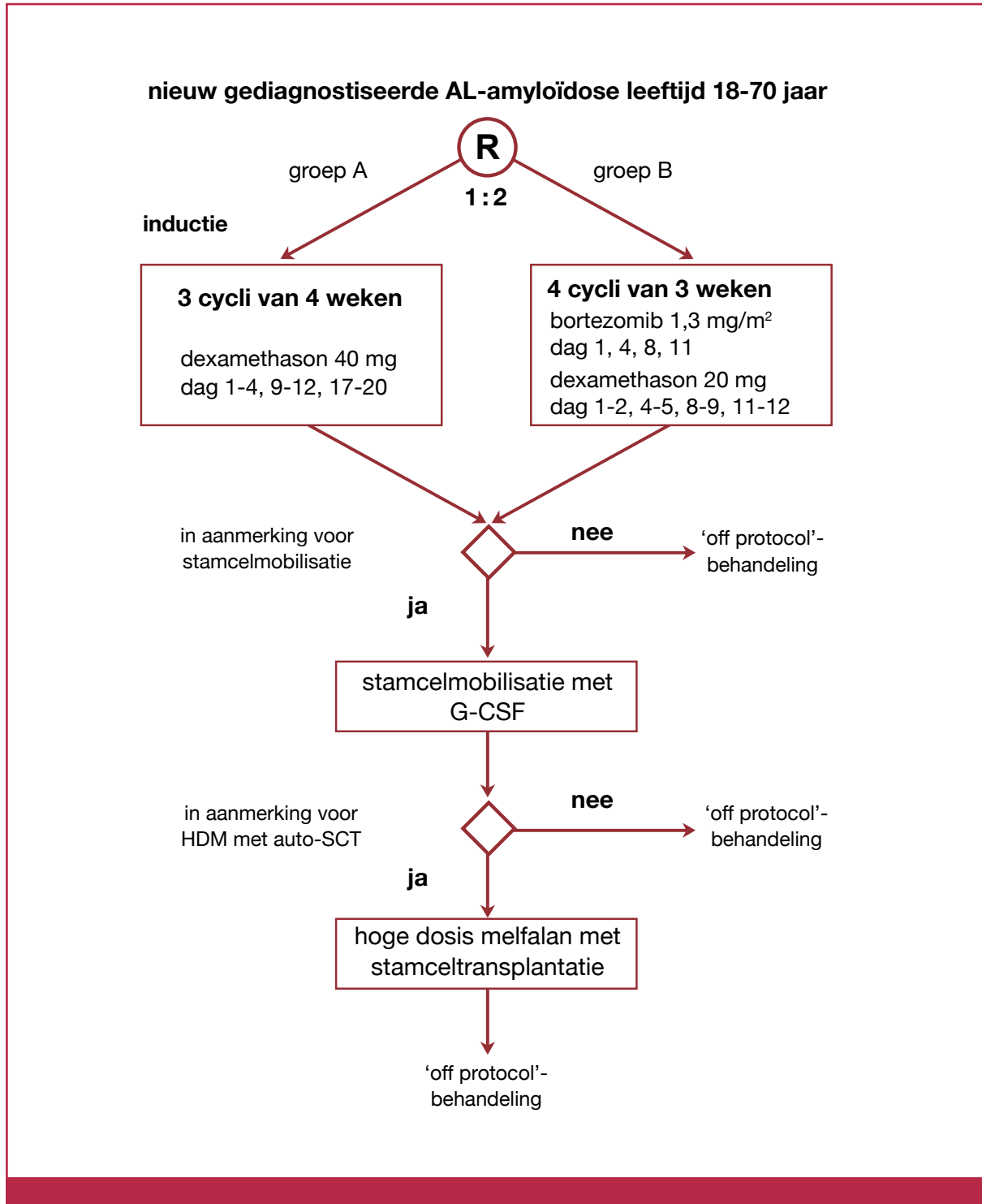
Bij MM-patiënten lijkt het bereiken van een immunologische complete respons na autologe SCT de beste prognostische indicator te zijn van overleving.⁹ Daarom zal in de studie bij diagnose en bij het bepalen van het primaire eindpunt alle patiënten worden gevraagd hiervoor extra beenmerg af te nemen.

Buikvetaspiraten zijn een belangrijk hulpmiddel bij de diagnostiek van amyloïdose. Het is onbekend of het verdwijnen van amyloïd uit het buikvet een goede maat is voor het bepalen van orgaanrespons.¹⁰ Het afnemen van buikvetaspiraten bij diagnose en follow-up is daarom belangrijk. Het vetaspiraats wordt opgestuurd naar het Universitair Medisch Centrum Groningen voor diagnostiek.

Conclusie

Onder deskundige begeleiding blijkt intensieve therapie bij kwetsbare patiënten met AL-amyloïdose haalbaar. Het bereiken van een CHR is de belangrijkste parameter voor overleving en daarom het primaire eindpunt van de studie. De HOVON 104-fase III-studie onderzoekt of het gebruik van bortezomib in de inductie een betere respons geeft in vergelijking met dexamethason-inductie.

De studie zal openen in Nederland, België en Duitsland.



Figuur 1. Schema van de HOVON 104-studie. R=randomisatie, AL=amyloïde lichte keten, HDM=hoge dosis melfalan, SCT=stamceltransplantatie.

In totaal worden 114 patiënten in 4 jaar geïncludeerd, waarbij 2/3 van de patiënten kunnen loten voor bortezomib-inductie. De studie start in het vierde kwartaal van 2011.

Referenties

1. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004.

Am J Hematol 2005;79:319-28.

2. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 2004;22:3751-7.

3. Lokhorst HM, Hazenberg BP, Crockewit A. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 2008;358:92-3.

4. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar SK, Leung N, et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. Haematologica 2007;92:1415-8.

5. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Toumanidis S, Pamboukas C, Migkou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. Haematologica 2007;92:1351-8.

6. Reece DE, Hegenbart U, Sanchawala V, Merlini G, Palladini G, Blade J, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study.

Blood 2011;118:865-73.

7. Schonland S, Bochtler T, Perz JB, Hansberg M, Mangatter A, Ho AD, et al. Results of two consecutive phase II trials of patients with systemic AL amyloidosis treated with high-dose melphalan after induction and mobilisation chemotherapy. Amyloid 2010;17:80-1.

8. Paiva B, Vidriales MB, Perez JJ, Lopez-Berges MC, Garcia-Sanz R, Ocio EM, et al. The clinical utility and prognostic value of multiparameter flow cytometry immunophenotyping in light-chain amyloidosis. Blood 2011;117:3613-6.

9. Paiva B, Vidriales MB, Cervero J, Mateo G, Perez JJ, Montalban MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. Blood 2008;112:4017-23.

10. Van Gameren II, Van Rijswijk MH, Bijzet J, Vellenga E, Hazenberg BP. Histological regression of amyloid in AL amyloidosis is exclusively seen after normalization of serum free light chain. Haematologica 2009;94:1094-100.

Ontvangen 24 juni 2011, geaccepteerd 4 oktober 2011.