

M. Engelhardt, Freiburg; I. Blau, Berlin; W. Knauf, Frankfurt/Main; H. Einsele, Würzburg; H. Goldschmidt, Heidelberg; C. Scheidt, Köln.

Expertengespräch

Multiples Myelom: Update 2016 zur Diagnostik

Im Rahmen des Annual Meeting der American Society of Hematology (ASH, Dezember 2015) traf sich die Expertenrunde erneut, um bestmögliche Therapieempfehlungen für das Multiple Myelom (MM) auszusprechen bzw. die bisherigen MM-Thesen zu aktualisieren. Ziel des interdisziplinären Expertengesprächs war es, auf Basis der publizierten Daten und der eigenen klinischen Erfahrung eine Orientierungshilfe zu geben sowie Konsequenzen für den Praxisalltag abzuleiten.

Im Vordergrund der ASH-Diskussionsrunde 2015 standen folgende Themen: Bestmögliche Diagnostik, Daten zur minimal residualen Resterkrankung (MRD), Stand der autologen Stammzelltransplantation (ASZT) und der Erhaltungstherapien sowie neue Medikamente.

2015/16 wurden 7 neue Anti-Myelom-Substanzen zugelassen, dies umfasst sowohl Neuzulassungen als auch Zulassungserweiterungen hinsichtlich der Therapielinie und/oder Medikamentenkombination. 2016 stehen neben den immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid auch der Histon-Deacetylase(HDAC)-Inhibitor Panobinostat, neue Proteasominhibitoren (PI) der 2. Generation Carfilzomib und als oraler PI Ixazomib, sowie zwei Antikörper, Elotuzumab und Daratumumab, zur Verfügung (Tab. 1).

#	Substanzklasse	Substanz	Indikation		
			Primär	Rezidiv	Erhaltung
1	IMiD 2. Generation	Lenalidomid	X	X	(X)
2	IMiD 3. Generation	Pomalidomid		X (post PI+LEN)	
3	HDAC-Inhibitor	Panobinostat		X (post PI+LEN)	
4	PI 2. Generation (iv, 2x/W)	Carfilzomib		X (ab. 2. L)	
5	PI 2. Generation (po, 1x/W)	Ixazomib		X (ab. 2. L)	
6	SLAMF7-Ab (CS1-Ab)	Elotuzumab		X (ab. 2. L)	
7	CD38 Ab	Daratumumab		X (ab. 3. L)	

Tab. 1: Neuzulassungen beim MM 2015/16.

1. Was gehört zum State-of-the-Art bei der Primärdiagnostik?

Die Primärdiagnostik sollte dazu geeignet sein, die unterschiedlichen Entitäten der plasmazellulären Erkrankungen zu trennen und das therapeutische Vorgehen festzulegen.

Diese sind:

- Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS),
- Plasmozytom als solitärer Plasmazelltumor,
- Asymptomatisches Multiples Myelom („smoldering multiple myeloma“; SMM),
- Symptomatisches Multiples Myelom („symptomatic MM“)

Folgende Maßnahmen (1.1-1.4) gehören zur Primärdiagnostik:

1.1. Labordiagnostik

Beim MM spielt die genaue Charakterisierung und Quantifizierung des Paraproteins eine entscheidende Rolle (Eiweißelektrophorese, Immunglobuline quantitativ, Immunfixation, Freie-Leichtketten-Test), sowohl für die Diagnose als auch für die Kontrolle des Therapieverlaufs. Ferner sind weitere Laborparameter wie Serum-Kreatinin, Kalzium, β 2-Mikroglobulin (β 2-MG), Albumin, Gesamteiweiß und Hämoglobin wichtig zur Festlegung der Therapie-Indikation – optional/in Studien: Hevylite[®]-Test (1).

Die Messung der Serum-freien-Leichtketten (SFLC) ist ein Parameter, der durch die Veröffentlichung der neuen Diagnosekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) 2014 essentiell wird (2) (s.u.). Zusätzlich zur Messung des Gesamt-IgG, IgA oder IgM erlaubt der Hevylite[®]-Test eine separate Identifizierung des kappa- und lambda-Anteils und damit die Berechnung der kappa/lambda-Ratio für das betroffene Immunglobulin. Damit kann das Verhältnis der monoklonalen zur nicht-involvierten Ig-Konzentration berechnet werden.

Im Rahmen der Diagnosestellung ist zudem die einmalige Bestimmung von Gesamteiweiß, Leichtketten- und Albumin-Anteil im Urin essentiell, um Vergleichswerte für den Therapieverlauf zu erhalten (Tab. 2, 3).

Empfohlene Labordiagnostik bei Verdacht auf Multiples Myelom
Routinelabor mit Blutbild, Blutausstrich (Plasmazell-Leukämie, Geldrollenbildung der Erythrozyten), Nierenretentionsparameter, Elektrolyte inklusive Kalzium
Gesamteiweiß, Serumelektrophorese, monoklonales Protein, Albumin
Immunfixationselektrophorese im Serum, quantitative Immunglobuline, freie Leichtketten im Serum
β 2-Mikroglobulin im Serum, LDH, CRP
24-h-Sammelurin: Gesamteiweiß und Leichtkettenausscheidung im 24-h-Sammelurin
Urinelektrophorese und Immunfixationselektrophorese im Urin

Tab. 2: Übersicht nach International Myeloma Working Group, Leukemia, 2006 und (1).

Parameter	Indikation
Serumelektrophorese	- Screening - Quantifizierung des Paraproteins - (M-Gradient)
Urinelektrophorese	- Quantifizierung des Paraproteins im Urin
Quantitative Immunglobuline	- Quantifizierung der beteiligten und unbeteiligten Immunglobuline
Immunfixationselektrophorese	- Beweis der Monoklonalität - Charakterisierung des Paraproteins
Freie Leichtketten im Serum	- Screening - Prognostische Bedeutung bei MGUS und SMM - Kurzfristige Kontrolle des Therapieansprechens - Sensitiver als Immunfixation

Tab. 3: Übersicht über die spezifische Labordiagnostik bei Multiplem Myelom (nach (1)).

1.2. Skelettdiagnostik

In Deutschland ist heute eine Osteo-CT zur Skelettbeurteilung (Multi-Slice-CT) Standard. Sie ermöglicht einen schnellen Überblick über die gesamte Knochenstruktur. Die konventionelle Skelettradiologie nach dem Pariser Schema wird nur noch selten durchgeführt, da sie von geringer Sensitivität ist.

Bei der Klärung der Frage, ob ein Hochrisiko-SMM behandelt werden soll, spielt die Kernspintomographie (MRT) in den neuen Vorgaben der IMWG zur Diagnose eine zentrale Rolle (2) (s.u.). Darüber hinaus ist die MRT zur Abklärung einer neurologischen Symptomatik oder von Rückenschmerzen wichtig, da paravertebrale oder intraspinale Weichteilmanifestationen so sensitiv festzustellen sind. Diese können zu rückenmarksnahen Läsionen mit resultierendem Querschnittssyndrom führen.

Die PET-CT gehört in Deutschland nicht zur Routinediagnostik, auch wenn sie für bestimmte Patientengruppen (z.B. Patienten mit extramedullärer Myelom-Manifestation) nützliche Informationen zur Qualität des Ansprechens liefern kann. Die Skelettszintigraphie ist beim MM obsolet.

1.3. Organdiagnostik

Eine funktionelle Prüfung der Organsysteme (z.B. Nierenfunktion, EKG + Echokardiographie zur Beurteilung der Links- bzw. Rechtsherzfunktion vor Chemotherapie, Lungenfunktion) und ggf. eine weitere bildgebende Diagnostik sind Standard. Die Nierenfunktion sollte nicht mehr allein auf Basis des Serum-Kreatinin-Wertes bewertet werden; zuverlässiger sind die berechnete glomeruläre Filtrationsrate GFR (MDRD- od. Cockcroft-Gault-Formel) und die Proteinurie-Diagnostik. Nach den IMWG-Empfehlungen stellt ein Abfall der GFR < 40 ml/min ebenfalls ein CRAB-Kriterium und damit eine Behandlungsindikation dar.

1.4. Molekularzytogenetische Analyse (FISH-Analyse)

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung einer FISH-basierten zytogenetischen Untersuchung zugeführt werden. Die FISH-Analyse (idealerweise an angereicherten Myelomzellen aus dem Knochenmark) hat einen hohen prognostischen Stellenwert. Insbesondere können Patienten mit einer Translokation t(4;14), t(14;16), t(14;20) oder einer Deletion del(17p) einer Hochrisikogruppe (ca. 25% aller neudiagnostizierten Patienten mit MM) zugeordnet werden (3, 4). Der Krankheitsverlauf dieser Patienten ist gekennzeichnet durch kurze Remissionszeiten und ein verkürztes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, die diese zytogenetischen Aberrationen nicht aufweisen (Standardrisiko). Die prognostische Aussagekraft von zytogenetischen Aberrationen kann durch eine Kombination mit dem ISS-Stadium verbessert werden (5, 6).

Während die beiden Aberrationen t(4;14) und del(17p) als Hochrisiko-Veränderungen etabliert sind und bei allen Patienten bei Diagnosestellung untersucht werden sollten (1, 2, 7, 8) sind auch andere, wie die Aberration des Chromosoms 1 (z.B. +1q21), ungünstig.

Aktuelle Studien zeigen, dass Patienten mit einer zytogenetischen Hochrisiko-Konstellation vom frühen Einsatz von Substanzen wie Bortezomib, Lenalidomid oder auch Carfilzomib und Daratumumab profitieren. Für Patienten mit einer 17p-Deletion sollte eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden, evtl. in Kombination mit Bortezomib. Auch scheint eine Langzeit-/Dauertherapie mit Bortezomib-haltigen Regimen die Prognose für diese Patienten (del 17p) zu verbessern. Seit der Verfügbarkeit der neuen Substanzen ist

auch bei älteren Patienten eine molekularzytogenetische Analyse sinnvoll (1, 7, 8).

2. Klassifikation des Multiplen Myeloms und Prognosefaktoren

Die Klassifikation der IMWG bietet eine gute Differenzierung zwischen MGUS, SMM (asymptomatischem) und symptomatischem bzw. behandlungsbedürftigem MM. Während bei asymptomatischem MM keine erkennbaren Organschäden (definiert entsprechend der CRAB-Kriterien Hyperkalzämie, Myelom-bedingte Einschränkung der Nierenfunktion, Anämie, Knochenveränderungen) (Tab. 4) vorliegen, ist das symptomatische MM durch die Manifestation mindestens eines CRAB-Kriteriums definiert. Neben den CRAB-Kriterien wurden durch die IMWG weitere „Myelom-definierende Ereignisse“ (freie Leichtketten kappa/lambda-Ratio > 100, KM-Infiltration > 60% oder > 1 fokale Läsion im MRT) definiert.

Der Nachweis einer Organ-AL-Amyloidose, Immundefizienz (z.B. > 2 Infektsepisoden pro Jahr) und eine erhöhte Plasmasviskosität stellen ebenfalls Behandlungsindikationen dar.

Die International Staging System (ISS)-Klassifikation wurde für das symptomatische MM 2005 von Greipp evaluiert (9). Es basiert auf sehr einfach zu bestimmenden Parametern (β 2-MG und Albumin) und erlaubt eine Einteilung in drei Prognosegruppen. Ein erhöhtes β 2-MG alleine stellt keine Behandlungsindikation dar. Es kann aber bei einem ansonsten asymptomatischen Patienten mit monoklonalem Paraprotein ein früher Hinweis auf eine gestörte Nierenfunktion sein, was Anlass für engmaschigere Beobachtung geben sollte. Die sog. revised-ISS-(R-ISS)Klassifikation beruht jetzt auf der Integration der ISS-Prognosefaktoren mit erhöhter Laktatdehydrogenase (LDH) und ungünstiger Zytogenetik in drei Risikogruppen.

Berücksichtigt werden somit drei Elemente: das bisherige ISS, die in der Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung nach CD138-Plasmazell-Reinigung festgestellten chromosomalen Aberrationen (CA) und der Serumspiegel der LDH. Die prognostische Wertigkeit des daraus resultierenden revidierten ISS (R-ISS) wurde anhand von gepoolten Daten von 4.445 Patienten mit neu diagnostiziertem MM evaluiert. Mit dem Algorithmus lassen sich drei Gruppen definieren (10):

R-ISS I umfasst:

- das bisherige ISS-Stadium I mit einem Serum- β 2-MG < 3,5 mg/l und einem Serumalbumin von \geq 3,5 g/dl,
- Nicht-Hochrisiko-CA wie del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)) und
- normale LDH-Werte (< oberer Grenzwert des Normalbereichs).

R-ISS II:

- alle anderen Kombinationen von ISS; CA + LDH, die nicht R-ISS I oder III sind.

R-ISS III:

- bisheriges ISS-Stadium III mit Serum- β 2-MG > 5,5 mg/l
- Hochrisiko-CA oder
- hohen LDH-Werten

Eine Albuminurie kann ein Zeichen für eine Amyloidose sein; diese Diagnose sollte umgehend gesichert und frühzeitig behandelt werden.

Da viele Prognoseparameter vor der Verfügbarkeit neuer Substanzen entwickelt wurden (1, 7, 8), werden neue Prognoseparameter und die Überprüfung der Wertigkeit bekannter bzw. die Integration dieser mit neuen Risikofaktoren intensiv untersucht.

3. Wann sollte ein Myelompatient behandelt werden?

Nach bisherigem Kenntnisstand sollten die Vorstufen MGUS (Progressionsrate zum MM 1%/Jahr) und nicht-Hochrisiko-SMM (Transformationsrate in MM 10%/Jahr) keiner spezifischen Therapie zugeführt werden.

Die Indikation zur Therapie des MM wird mit Hilfe der CRAB-Kriterien (Tab. 4) gestellt; sie ist an das Vorliegen von Krankheitssymptomen (Hyperkalzämie, Anämie, Nierenversagen, Knochenläsionen), sog. „Endorganschäden“, geknüpft. Die IMWG hat in Ergänzung zu den CRAB-Kriterien zusätzliche Kriterien publiziert (2), die bei Hochrisiko-SMM-Patienten einen früheren Therapiebeginn empfehlen, auch wenn die CRAB-Kriterien noch nicht erfüllt sind. Ein Abwarten ist dann angebracht, wenn das SMM keine Hochrisikokriterien aufweist. Beim Vorliegen von Biomarkern, die auf ein MM mit hohem Progressionsrisiko hinweisen und ein baldiges Erreichen (> 80% in 2 Jahren) der CRAB-Kriterien wahrscheinlich machen, ist ein Therapiebeginn indiziert. Drei neue IMWG-Kriterien „myeloma defining events“ (MDEs) induzieren dabei die Diagnose eines MM (2):

- Knochenmarkinfiltration durch klonale Plasmazellen > 60%
- Involv./Uninvolv. Leichtketten-Ratio > 100
- MRT: Nachweis von > 1 Läsion von mindestens > 5 mm Durchmesser



CRAB-Kriterien	Definition
Erhöhter Serum-Kalzium-Spiegel (Calcium)	> 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder > 2,75 mmol/l
Niereninsuffizienz (Renal)	Serum-Kreatinin-Wert 2,0 mg/dl
Anämie (Anemia)	Hb-Wert 2,0 g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder < 10 g/dl
Skelettkomplikationen (Bone)	Osteolysen oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen
Übrige Kriterien	Symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, ausgeprägte Infektneigung (> 2 bakterielle Infektionen pro Jahr)

Tab. 4: Festlegung einer Behandlungsindikation bei Patienten mit einem Multiplen Myelom nach den CRAB-Kriterien der IMWG (2).

Bei Vorhandensein von mindestens einem dieser drei Indikatoren ist unabhängig von vorhandenen Symptomen nach den CRAB-Kriterien eine Behandlung indiziert. Diese neuen Kriterien werden zur Durchführung von mehr Kernspintomographien führen und die Diagnostik der Patienten verteuern. Allerdings sind die vorliegenden Daten hierzu solide und zeigen, dass man mithilfe des MRT Hochrisikopatienten früher identifizieren kann, die von einer früheren Therapie profitieren können. Zur Befundung der Kernspintomographien ist große Expertise nötig, da in der Myelomdiagnostik mittels MRT Läsionen gesucht werden, deren Definition eher unscharf ist. Sichtbar im MRT sind diffuse Ansammlungen von Zellen, keine lytischen Veränderungen am Knochen. Ergänzend sollte eine CT durchgeführt werden, um Frühformen der Knochendestruktion zu erkennen.

Die Therapie orientiert sich am Allgemeinzustand des Patienten, an der Organfunktion, Komorbidität und dem biologischen – mehr als am numerischen Alter der Patienten (11, 12). In der Regel erhalten Patienten bis zu einem Lebensalter von 65-75 Jahren und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eine intensive Therapie. Diese beginnt mit einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit ASZT. Bei Patienten > 70 Jahre und gutem Allgemeinzustand sollten die Therapieoptionen individuell geklärt werden.

Bezüglich der Frage, ob ein Patient für eine Transplantation in Frage kommt oder nicht, ist eine sorgfältige Abstimmung zwischen niedergelassenem Onkologen und Klinikärzten erforderlich. Sind erst Melphalan-haltige Schemata gestartet (MPT oder MPV), kann aufgrund der Stammzelltoxizität des Melphalans die Mobilisierung von Stammzellen nicht mehr möglich sein und so eine Transplantation nicht mehr in Betracht kommen.

4. Was ist State-of-the-Art bei der Therapie?

4.1. Induktionstherapie

In der Regel kommt eine Bortezomib-basierte Therapie (eine Dreier-Kombination/3-4 Zyklen z.B. VTD, VCD oder PAd) infrage, da hiermit eine sehr gute und schnelle Reduktion der Tumormasse ohne Beeinträchtigung der Stammzellmobilisation erreicht werden kann. Melphalan sollte nicht Bestandteil der Induktionstherapie sein, da die Stammzellmobilisierung beeinträchtigt werden kann.

Folgende Schemata sind in Deutschland üblich:

- Bortezomib - Cyclophosphamid - Dexamethason (VCD)
- Bortezomib – Adriamycin – Dexamethason (PAd)
- Bortezomib - Thalidomid – Dexamethason (VTD)

Das VCD-Protokoll bringt eine gute Ansprechrate und zeigt bei 3-4 vor der Stammzelltherapie durchgeführten Zyklen ein akzeptables Nebenwirkungsprofil, insbesondere, wenn Bortezomib subkutan verabreicht wird (13, 14).

Bei Patienten, die für eine Dreierkombination nicht infrage kommen, kann eine Kombination aus Bortezomib und Dexamethason indiziert sein. In den USA wird die Induktionstherapie überwiegend mit der Kombination Lenalidomid/Dexamethason oder Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason durchgeführt. Da in Europa Lenalidomid seit Kurzem für die Erstbehandlung von Patienten, die „nicht transplantierbar“ sind, zugelassen ist, kommt diese Therapie für Patienten infrage, bei denen die Transplantations-Eignung noch unklar ist.

International diskutiert wird die Zahl der Behandlungszyklen bei Bortezomib-basierten Therapien. In Spanien sind 6 Zyklen üblich, während in Deutschland 3-4 Zyklen favorisiert werden. Das Hauptargument für die in Deutschland niedrigere Zyklenzahl war bisher die unter i.v.-Applikation von Bortezomib

aufgetretene, z.T. erhebliche Polyneuropathie. Die mittlerweile in Deutschland konsequent eingehaltene s.c.-Applikation des Bortezomibs hat dazu geführt, dass die Rate an schweren Polyneuropathien deutlich reduziert wurde. Dadurch werden heute in Deutschland bis zu 4 Induktionszyklen empfohlen.

Die Zyklenzahl sowie das einhergehende Nebenwirkungsprofil sollte mit dem Patienten besprochen werden. Hier sollte auch erwähnt werden, dass es bisher keine validen Daten gibt, die belegen, dass eine höhere Zyklenzahl (> 4) das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben verlängert.

Mit der Zulassung der neuen Substanzen (v.a. Carfilzomib) wird die Diskussion um die Zyklenzahl gegebenenfalls neu belebt. Die Kombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason könnte dabei eine hochwirksame und nebenwirkungsarme Induktionstherapie darstellen, die auch über 8-12 Behandlungszyklen gut vertragen wird (s.u.).

In Studien:

Zurzeit wird der Einsatz von Lenalidomid (RD/Rd oder RAD) im Rahmen der Induktionstherapie geprüft. Die derzeit vorliegenden Studienergebnisse zeigen eine gute Tolerabilität und Wirksamkeit der Substanz, die durchaus mit der Kombination Bortezomib/Dexamethason/Cyclophosphamid oder Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason vergleichbar ist.

4.2. Hochdosistherapie und autologe Stammzell-transplantation (ASZT)

In Europa ist die Hochdosistherapie mit ASZT für „fite Patienten“ Standard. Hiermit wurden die besten Ergebnisse hinsichtlich der Remissionsrate, der Remissionsdauer und des Gesamtüberlebens erzielt (15). Für die Eignung zur Stammzelltransplantation lassen sich keine festen Altersgrenzen belegen. Entscheidend ist nicht das numerische Alter, sondern die biologische Verfassung des Patienten. Zur Transplantationsfähigkeit eines Patienten gibt es in Europa gleichwohl unterschiedliche Sichtweisen. In Südeuropa zieht man bei 65 Jahren eine Altersgrenze, während in Deutschland Patienten bis zu einem Alter von 75 Jahren transplantiert werden, wenn die biologische Verfassung gut ist.

In der Regel werden die Patienten mit Melphalan (200 mg/m²) gefolgt von einer ASZT behandelt. Ziel ist es, möglichst eine komplette Remission (CR) durch die Hochdosistherapie zu erreichen, da eine CR oder sehr gute partielle Remission (VGPR) mit einer besseren Prognose verbunden ist. Mit einer Bortezomib-haltigen Induktionstherapie gefolgt von einer Melphalan-Hochdosistherapie kann heute bei etwa 50% der Patienten eine CR erreicht werden. Dies übersetzt sich auch in ein verlängertes progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Neue Ergebnisse der italienischen und französisch/amerikanischen Studiengruppen unterstreichen den Stellenwert der Hochdosistherapie mit Melphalan im Vergleich zur Therapie mit neuen Substanzen wie Lenalidomid (15). Das PFS nach Hochdosis-Melphalan war bei höherer Hämatotoxizität im Vergleich zu einer Therapie mit MPR (Melphalan-Prednison-Lenalidomid) (15, 16) und anderen signifikant verlängert. In einer französischen Intergroup-Studie war die CR-Rate signifikant höher mit ASZT als mit RVD (Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason (58% vs. 46%; p<0,01) (17) (Abb. 1).



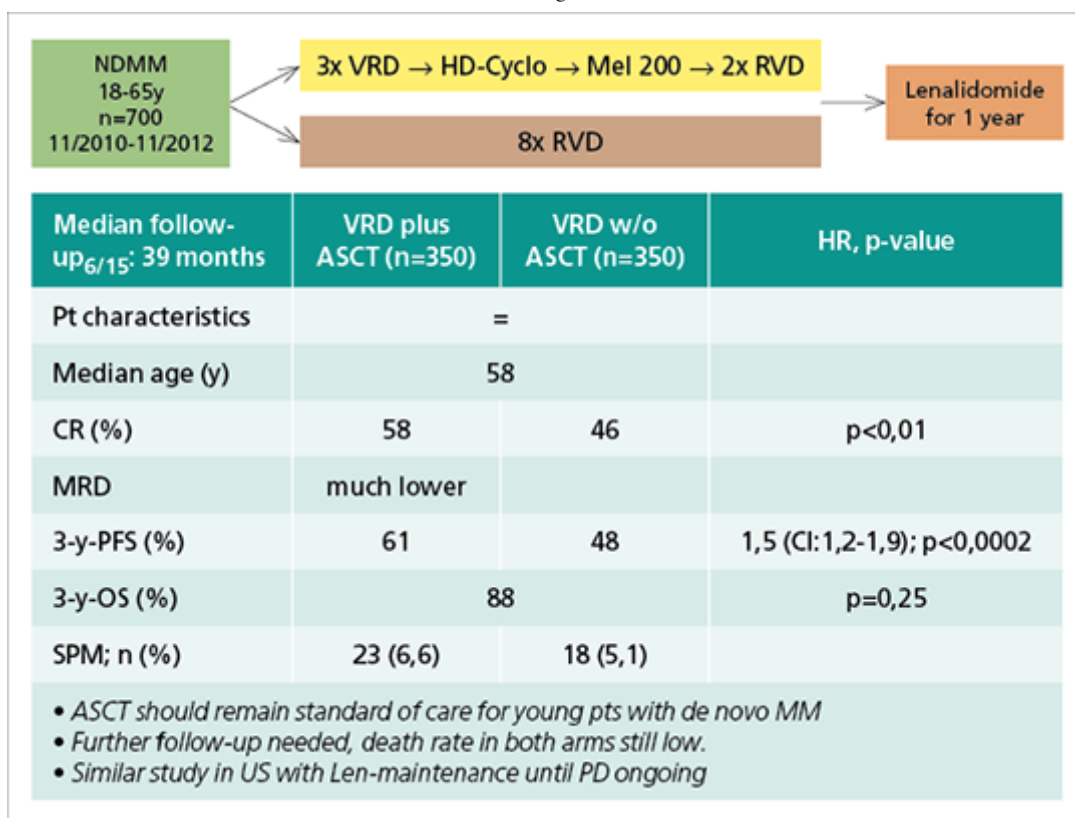


Abb. 1: ASCT in the era of new drugs: a phase III study of the IFM/DFCI (17).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Auch Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion können eine intensive Therapie erhalten. Mit einer modernen und konsequenten Induktionstherapie (z.B. Bortezomib-basiert (18)) kann oft eine Erholung der Nierenfunktion erreicht werden. Die Zahl der Zyklen muss hierbei nicht strikt auf 3-4 Zyklen begrenzt sein. Man kann die Induktionstherapie auch weiterführen, bis ein optimales Ansprechen der Nierenfunktion erreicht ist und dann die Hochdosistherapie anschließen.

Doppel-Hochdosistherapie (Tandem-Hochdosistherapie)

In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Doppel-Hochdosistherapie mit Melphalan 200 mg/m², im Abstand von 3-6 Monaten appliziert, jeweils gefolgt von einer ASZT bessere Ergebnisse hinsichtlich des Ansprechens erzielt als eine einmalige Hochdosistherapie mit ASZT. Durch die Tandem-Hochdosistherapie mit Melphalan 200 mg/m² konnte die Rate der CR von 22-28% auf etwa 50% gesteigert werden. Besonders Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie mit ASZT ein schlechteres Ansprechen als CR oder VGPR erreichen, profitieren von einer Tandem-Hochdosistherapie (19-21).

Stammzellmobilisierung

Standard für die Mobilisierung von peripheren Stammzellen bleibt die Chemotherapie und Wachstumsfaktorsupport mit G-CSF. Es werden verschiedene Kombinationen mit Cyclophosphamid (z.B. CAD) oder mit Etoposid (z.B. CE, IVE) oder auch Cyclophosphamid mono 2-4g/m² eingesetzt, ohne dass ein klarer Vorteil für die einzelnen Optionen erkennbar wäre (21-23). Auch eine Mobilisierung mit G-CSF-Monotherapie ist eine verträgliche Möglichkeit. Mit der Etablierung des CXCR4-Antagonisten Plerixafor hat sich die Stammzellgewinnung bei nicht ausreichender Mobilisierung signifikant gebessert (22, 23). Die angestrebte Zielzellzahl in der Apherese bei den aktuell laufenden Studien liegt bei > 5-6x 10⁶ CD34+ Zellen/kg KG, die für 1-2 Transplantationen plus Back-up eingesetzt werden (22-24).

Rolle der allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT)

In der Primärtherapie des fortgeschrittenen MM ist die ASZT Standard. Auch wenn die allo-SZT u.U. eine kurative Option für Patienten mit fortgeschrittenem MM darstellt, kann auf Basis der derzeitigen Studienergebnisse keine generelle Empfehlung für die allo-SZT in der Primärtherapie des MM gegeben werden.

Aufgrund aktueller Studienergebnisse sollte die allo-SZT bei Hochrisiko-Patienten (extramedullärer Befall, 17p-Deletion, hohe LDH und Plasmazell-Leukämie) sowie bei frühem Rezidiv nach ASZT als potentiell

kurative Behandlung mit dem Betroffenen diskutiert werden. Aktuell auf dem ASH veröffentlichte Daten (25) haben zumindest für bestimmte zytogenetische Hochrisikogruppen, wie z.B. Patienten mit 17p-Deletion den Vorteil der primär durchgeführten allo-SZT gezeigt.

4.3. Erhaltungstherapie

Da die Mehrheit der Patienten auch nach einem intensiven Therapiekonzept ein Rezidiv erfährt, wird seit mehreren Jahren der Nutzen einer Erhaltungstherapie diskutiert (26).

Ein häufiges Vorgehen in der Praxis zielt auf eine weitere Reduktion der Tumorlast nach einer Hochdosistherapie. Dies kann im Sinne einer Konsolidierungstherapie bei suboptimalem Ansprechen erfolgen.

Derzeit stehen mehrere Optionen zur Verfügung:

- Thalidomid konnte eine Verlängerung des PFS zeigen, ist aber hinsichtlich der Verträglichkeit in höheren Dosen bzw. über längere Dauer appliziert bei einigen Patienten problematisch. Die heute applizierten geringeren Dosen von 50-100 mg/Tag werden besser toleriert, sodass die Thalidomid-Gabe eine Möglichkeit der Konsolidierung bei schlechterem Ansprechen als VGPR nach ASZT darstellt. Patienten mit zytogenetischen Hochrisikoaberrationen (z.B. t(4;14)-Translokation oder 17p-Deletion) profitieren nicht von einer Thalidomid-Erhaltungstherapie (27).

- Für Bortezomib konnte in Studien eine Verlängerung des PFS und des OS gezeigt werden: Die HOVON65/GMMGHD4-Studie konnte für die kombinierte Induktions- und Erhaltungstherapie mit Bortezomib ein verbessertes PFS und OS im Vergleich zu Thalidomid zeigen (28). Dabei scheinen vor allem die Hochrisiko-Subgruppen (17p-Deletion oder Niereninsuffizienz) zu profitieren (29). Eine Bortezomib-Konsolidierungstherapie über 4 Monate konnte eine Verlängerung des medianen PFS von 6 Monaten erreichen (30).

- Für Lenalidomid konnte in zwei großen Studien aus Frankreich (IFM 2005-02) und den USA (CALGB 100104) eine signifikante Verbesserung des PFS und in der amerikanischen Studie auch eine Verbesserung des OS bei sehr guter Verträglichkeit gezeigt werden (31, 32). Allerdings wurde eine erhöhte Rate an Zweitneoplasien in den publizierten Studien beobachtet, die weiterverfolgt wird. Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie war auch von Vorteil für ältere Patienten, die eine solche in der MM015-Studie (MPR-R vs. MPR vs. MP) erhalten hatten (33). Allerdings wurde auch hier in der MPR-R-Gruppe eine höhere Anzahl insbesondere hämatologischer Neoplasien als in der MP-Gruppe beobachtet, was allerdings den Benefit der Verlängerung des PFS nicht aufhebt. Ungeklärt ist noch die Frage nach der Dauer der Lenalidomid-Erhaltungstherapie, die in den aktuellen Studienprotokollen 1 Jahr in Frankreich, 2 Jahre in Deutschland in klinischen Studien oder bis zum Progress z.B. in den USA durchgeführt wird.

4.4. Konventionelle Behandlung

Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit ASZT nicht infrage kommen, erhalten eine individuelle, an ihre Risikofaktoren angepasste Therapie, die als „konventionelle Therapie“ bezeichnet wird (34). Auch hier gilt, dass eine Therapie erst bei Vorliegen eines oder mehrerer Symptome im Sinne der CRAB-Kriterien bzw. eines Myelom-definierenden Ereignisses indiziert ist. Derzeit kommt die Kombination von Melphalan-Prednison mit einem neuen Medikament – Bortezomib (MPV) oder Thalidomid (MPT) oder Lenalidomid/Dexamethason (Rd) – in Betracht (35, 36). Dabei hat die FIRST-Studie an nicht-transplantationsfähigen Patienten gezeigt, dass die nebenwirkungsarme Kombination Lenalidomid plus Dexamethason (Rd) bei kontinuierlicher Gabe der MPT-Behandlung (Melphalan, Prednison, Thalidomid) in Bezug auf das PFS überlegen ist (37).

Unabhängig davon gibt es die Tendenz, Melphalan durch das weniger toxische Cyclophosphamid zu ersetzen (VCD-Protokoll). Melphalan weist eine hohe Knochenmarkstoxizität auf; zudem hat es den Nachteil, dass durch den Einsatz von Melphalan die Entscheidung zwischen einer Hochdosistherapie und einer konventionellen Therapie vorweggenommen wird. Gegenstand von Studien ist die Kombination von Bendamustin/Bortezomib/Prednisolon; dieses Schema könnte sich speziell für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als vorteilhaft erweisen.

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand sollte zur langfristigen Durchführbarkeit der Therapie eine individuelle Dosisanpassung erfolgen (z.B. Bortezomib 1x statt 2x wöchentlich), um therapiebedingte Komplikationen (z.B. Infektionen) zu vermeiden, die zu einem Therapieabbruch führen könnten. Aufgrund der besseren Verträglichkeit können Patienten länger therapiert werden und kommen so auf eine vergleichbare Gesamtdosis wie unter der Standarddosierung. Die subkutane Applikation von Bortezomib reduziert zudem gegenüber der intravenösen Gabe bei vergleichbarer Wirksamkeit die dosislimitierende Nebenwirkung, die Polyneuropathie (37). Sie gilt daher heute als Standard. Bei Patienten mit vorausgegangenen thromboembolischen Komplikationen oder schwerer Niereninsuffizienz ist eine Bortezomib-basierte Therapie zu bevorzugen. Bendamustin ist eine weitere Substanz, deren Wirksamkeit in der Primärtherapie nachgewiesen wurde. Studien mit Kombinationspartnern stehen kurz vor dem Abschluss (38).

Eine Dosismodifikation bei fragilen, komorbiden und häufig älteren Myelompatienten kann für eine bessere

Verträglichkeit der Myelomtherapie und effektive Vermeidung von Myelomtherapie-bedingten Komplikationen sehr sinnvoll sein. Auf diese Weise können Therapieabbrüche verhindert und die angestrebten Zyklen (z.B. 6-9) besser erreicht werden. Die Dosismodifikationstabelle hilft bei der Reduktion der jeweiligen Anti-Myelom-Substanzen (Tab. 5).

Medikament	Alter < 65 Jahre	Alter 65-75 Jahre	Alter > 75 Jahre
Dexamethason	40 mg/Tag p.o. d 1-4, 15-18 alle 4 Wochen; oder 40 mg/Tag p.o. d 1, 8, 15, 22 alle 4 Wochen	40 mg/Tag p.o. d 1, 8, 15, 22 alle 4 Wochen	20 mg/Tag p.o. d 1, 8, 15, 22 alle 4 Wochen
Melphalan	0,25 mg/kg p.o. d 1-4 alle 6 Wochen	0,25 mg/kg p.o. d 1-4 alle 6 Wochen; oder 0,18 mg/kg p.o. d 1-4 alle 4 Wochen	0,18 mg/kg p.o. d 1-4 alle 6 Wochen; oder 0,13 mg/kg p.o. d 1-4 alle 4 Wochen
Cyclophosphamid	Dosis 300 mg/m ² p.o. d 1, 8, 15, 22 alle 4 Wochen	300 mg/m ² p.o. d 1, 8, 15 alle 4 Wochen; oder 50 mg/Tag p.o. d 1-21 alle 4 Wochen	300 mg/m ² p.o. d 1-21 alle 4 Wochen; oder 50 mg p.o. d 1-21 alle 4 Wochen
Thalidomid	200 mg/Tag p.o. kontinuierlich	100 mg/Tag oder 200 mg/Tag p.o. kontinuierlich	50 mg/Tag bis 100 mg/Tag p.o. kontinuierlich
Lenalidomid	25 mg/Tag p.o. d 1-21 alle 4 Wochen	15-25 mg/Tag p.o. d 1-21 alle 4 Wochen	10-25 mg/Tag p.o. d 1-21 alle 4 Wochen
Bortezomib	1,3 mg/m ² als Bolus i.v. d 1, 4, 8, 11 alle 3 Wochen	1,3 mg/m ² als Bolus i.v. d 1, 4, 8, 11 alle 3 Wochen; oder 1,3 mg/m ² als Bolus i.v. d 1, 8, 15, 22 alle 5 Wochen	1,0-1,3 mg/m ² als Bolus i.v. d 1, 8, 15, 22 alle 5 Wochen

Tab. 5: Dosismodifikationen bei Komorbiditäten und älteren Patienten.

4.5. Rezidivtherapie

Für die Therapieentscheidung im Rezidiv sind folgende Faktoren wichtig (7):

- Zeitpunkt und Kinetik des Rezidivs (aggressives vs. „indolentes“ Rezidiv)
- Effektivität und Toxizität der vorangegangenen Behandlung
- Lebensalter und Allgemeinzustand
- Art der initialen Therapie (Alkylanzien-basiert, inkl. Hochdosischemotherapie und nachfolgende Stammzelltransplantation)
- Effektivität der initialen Therapie (Grad und Dauer des Ansprechens) (39)

Wann sollte eine Rezidivtherapie eingeleitet werden?

Ziel ist es, einerseits die therapiefreie Zeit nicht unnötig zu verkürzen und andererseits Organschädigungen zu vermeiden. Dabei unterscheidet man zwischen einem laborchemischen Rezidiv (Anstieg der Paraproteinwerte) und einem klinischen Rezidiv (z.B. eine neue Osteolyse). Bei laborchemisch sich ankündigendem Rezidiv muss auf das Wiederauftreten der CRAB-Kriterien nicht zwingend gewartet werden. Andererseits ist bei einem Anstieg der Paraproteinwerte – ohne Entwicklung von Symptomen – nicht immer die sofortige Einleitung einer Rezidivtherapie erforderlich. Wichtig ist neben der Prüfung auf Organschäden auch die Kinetik des Paraprotein-Anstiegs, um abzuschätzen, wann aus einem „schwelenden Rezidiv“ ein rasch progredientes Rezidiv wird – hier steht die Definition exakter Schwellenwerte aus.

Bei fehlender klinischer Symptomatik und steigenden serologischen Verlaufsparemtern kann anhand der angegebenen Kriterien (Tab. 6) abgeschätzt werden, ob eine Rezidivtherapie unmittelbar begonnen werden sollte, oder ob ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt ist.



	rasch behandeln	abwarten und später behandeln
Präsentation bei Erstdiagnose		
Nierenfunktion	akutes Nierenversagen	normal
Plasmazell-Leukämie	vorhanden	nicht vorhanden
Weichteilherde	vorhanden	nicht vorhanden
Zytogenetik		
del(17p)	vorhanden	nicht vorhanden
t(4;14)	vorhanden	nicht vorhanden
Krankheitsaktivität im Progress		
Tumorlast	hoch	gering
Verdoppelungszeit M-Gradient	< 3 Monate	> 6 Monate
Leichtketten im 24-h-Urin	> 1 g/Tag	< 500 mg/Tag
LDH-Wert	erhöht	normal
Alternative Therapieoptionen	vorhanden	nicht vorhanden

Tab. 6: Rezidivtherapie bei erneuter Krankheitsaktivität.

Auswahl der geeigneten Therapie:

Zum Einsatz kommen vor allem Kombinationen der neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid, Panobinostat, Carfilzomib, Ixazomib, Antikörper: Elotuzumab, Daratumumab in klinischen Studien) mit Dexamethason oder Zytostatika (liposomales Adriamycin, Adriamycin, Bendamustin, Cyclophosphamid). Sie erzielen im Rezidiv ein schnelleres und qualitativ besseres Therapieansprechen als Monotherapien – was sich meist auch in einer längeren Krankheitskontrolle widerspiegelt.

Wichtig ist die Beurteilung der vorangegangenen Therapie: Wurde die vorherige Therapie gut vertragen, so kann diese erneut eingesetzt werden. Hier gibt es sowohl Daten zu Bortezomib als auch zu Lenalidomid. Gab es hingegen schwere Nebenwirkungen, sollte die Therapie gewechselt werden. Bei Patienten mit Polyneuropathie unter Bortezomib ist eine Lenalidomid-basierte Therapie, bei Patienten mit thromboembolischen Komplikationen ist eine Bortezomib-basierte Therapie empfehlenswert.

Die Rezidivtherapie wird in Studien in der Regel bis zur Progression durchgeführt. Bei Erreichen des bestmöglichen Ansprechens kann zur Minderung von Nebenwirkungen eine Reduktion auf weniger Substanzen bzw. niedrigere Dosierung erwogen werden. Eine völlige Beendigung der Therapie ohne relevante Toxizität ist unüblich, da die Erkrankung häufig rasch wieder progredient wird.

Patienten mit langer Remission nach erster Hochdosistherapie (> 18 Monate) können beim Rezidiv erneut mit einer Hochdosistherapie gefolgt von ASZT behandelt werden. In einer Studie der DSMM, GMMG und Hovon wird die allogene Stammzelltherapie im Rückfall geprüft.

4.6. Neue Wirkstoffe

Derzeit ist eine große Zahl von neuen Substanzen zur Induktions-, Erhaltungs- und Rezidivtherapie in Entwicklung, z.B. weitere irreversible PI (Oprozomib, Marizomib, Ixazomib und Delanzomib), die anders als Bortezomib und Carfilzomib oral gegeben werden können (Tab. 7 (40)).



Klasse	Wirkstoffname	Eigenschaft	Phase
PI	Ixazomib	Rev. Boronat PI	3
	Marizomib	Irrev. β -Lacton PI	1
	Oprozomib	Irrev. Epoxyketon PI	1/2
HDACi	Ricolinostat	HDAC-6 Inhibitor	1/2
mAb	Elotuzumab	antiSLAMF7 hum mAb	3
	Daratumumab	anti-CD38 hum mAb	3
	Sar650984	anti-CD38 humanisiert IgG1mAb	1
	Indatuximab ravtansine	chimerisch anti-CD138	1/2
	J6MO-mcMMAF	anti-BCMA	1
Immun-Therapien	Pembrolizumab	anti-PD-1 mAb	1/2
	Pidilizumab	anti-PD-1 mAb	1/2
	Nivolumab	IgG4 anti-PD-1 mAb	1
	Anti-BCMA CAR-T cells	~ → anti-MM T-Zell-Response	1
BM-gezielte Therapien	NOX-A12	CXCL12 Inhib.	2
	TH-302	Hypoxie-aktiv. DNA-Alkylator	1/2
Molekular gezielte Therapien	Filanesib	KSP Inhibitor	2
	Selinexor	CRM-1 Inhibitor	1/2
	GSK2141795	Akt Inhibitoren	2
	Dinaciclib	CD1,2,5+9 Inhibitor	2
	GSK525762	BET small molecule Inhibitor	1

Tab. 7: Vielversprechende Prüfsubstanzen in fortgeschrittener klinischer Entwicklung (40).

Carfilzomib wird in zahlreichen Kombinationen getestet. Als besonders effizient erwies sich in der ASPIRE-Studie das Triplet aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason, mit dem sich bei rezidierten MM-Patienten ein medianes PFS von 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten in der Kontrollgruppe mit Lenalidomid/Dexamethason erreichen ließ (41). In dieser Kombination ist Carfilzomib in Europa zugelassen.

Ixazomib wurde in den TOURMALINE-MM2- und MM3-Studien in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu der Kombination Placebo/Lenalidomid/Dexamethason geprüft. Bei neu diagnostizierten, bisher unbehandelten Myelompatienten führte die orale Tripeltherapie mit Ixazomib (2x wöchentlich, je 3 mg), Lenalidomid und Dexamethason zu einer Ansprechrate von 94%; 76% der Patienten zeigten eine „complete“ bzw. „very good partial response“ (42). Bei rezidierten MM-Patienten führte die gleiche Triple-Kombination zu einer Verbesserung des medianen PFS von 14,7 auf 20,6 Monate (Abb. 2) (43). Ixazomib wurde auf Basis dieser Daten in den USA 2015 zugelassen.



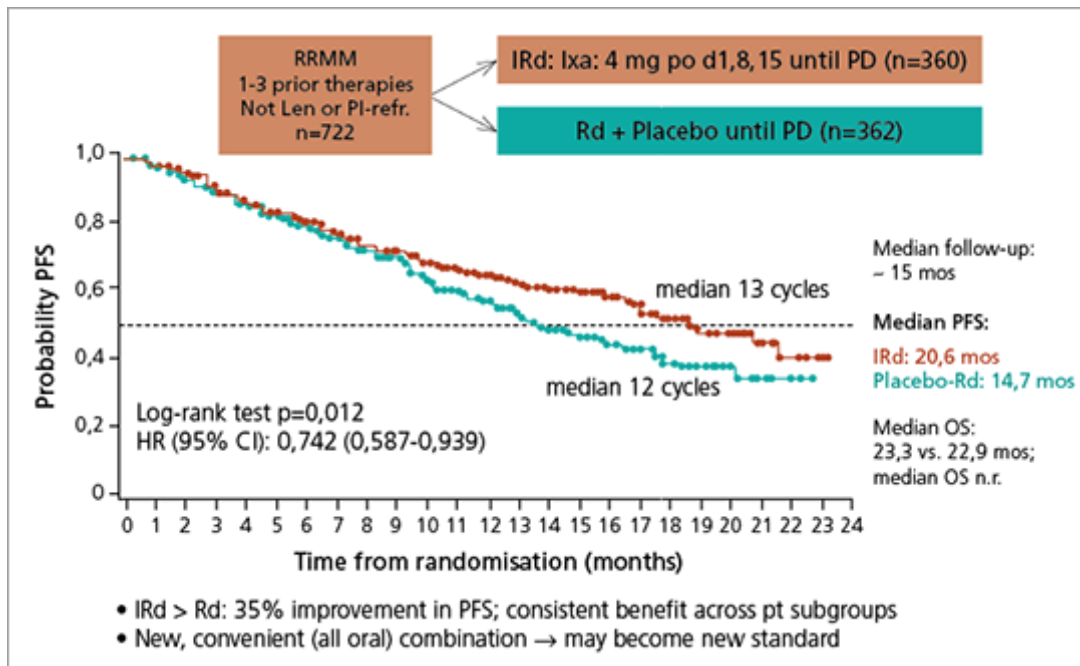


Abb. 2: Ixazomib in combination with Lenalidomide and Dexamethasone (IRd) in RRMM: Tourmaline-phase III (43).

Für Rezidiv-MM-Patienten wurde aufgrund der Daten der PANORAMA-1-Studie (Phase III) zu Panobinostat, einem Pan-Deacetylase-Hemmer, die Kombination von Panobinostat /Bortezomib/Dexamethason zugelassen (44). Die Zugabe von Panobinostat zu Bortezomib und Dexamethason verbesserte das PFS und das therapiefreie Intervall.

Als Antikörper- bzw. Immuntherapien sind Elotuzumab bzw. Daratumumab für RRMM-Patienten verfügbar: in der klinischen Entwicklung fortgeschritten ist der Antikörper Elotuzumab (45-47). In Kombination mit Lenalidomid zeigt dieser hohe Aktivität im 1.-3. Rezidiv des MM und verlängerte das mediane PFS von 14,9 auf 19,4 Monate (46) (Abb. 3).

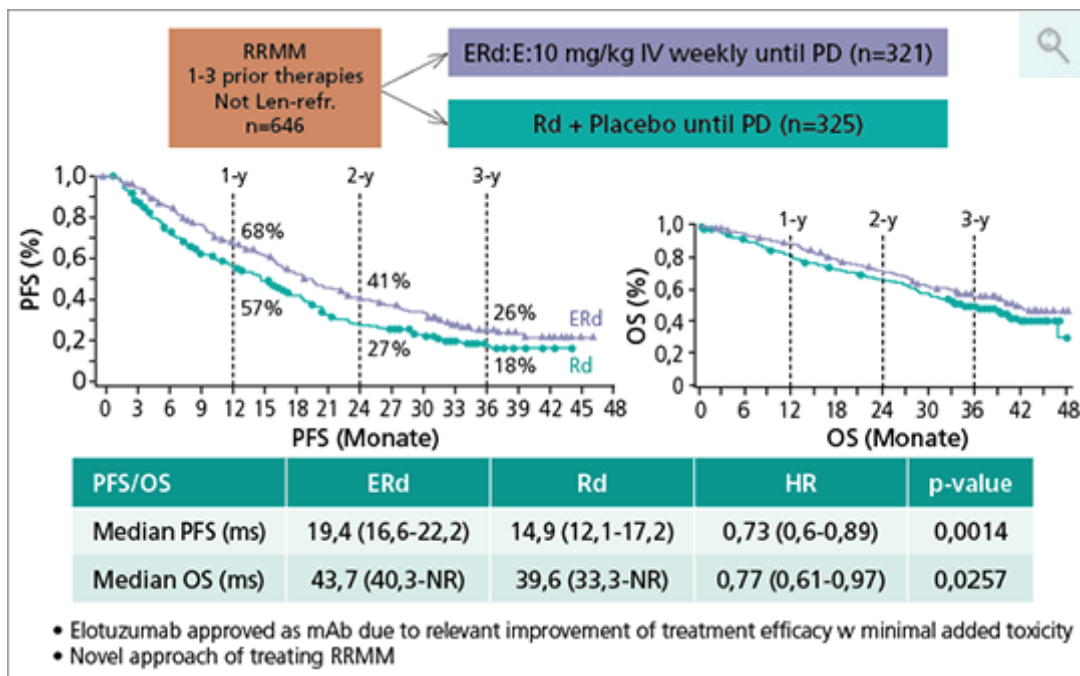


Abb. 3: Eloquent-2: 3-year safety and efficacy update (45-47).

Der CD-38-Antikörper Daratumumab zeigte bereits als Monotherapie eine gute Wirksamkeit (48). Die Phase-III-Studie der Tripelkombination Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason zeigte auch beim weit fortgeschrittenen Myelom ein PFS von 72% nach 18 Monaten (49,50) (Abb. 4).

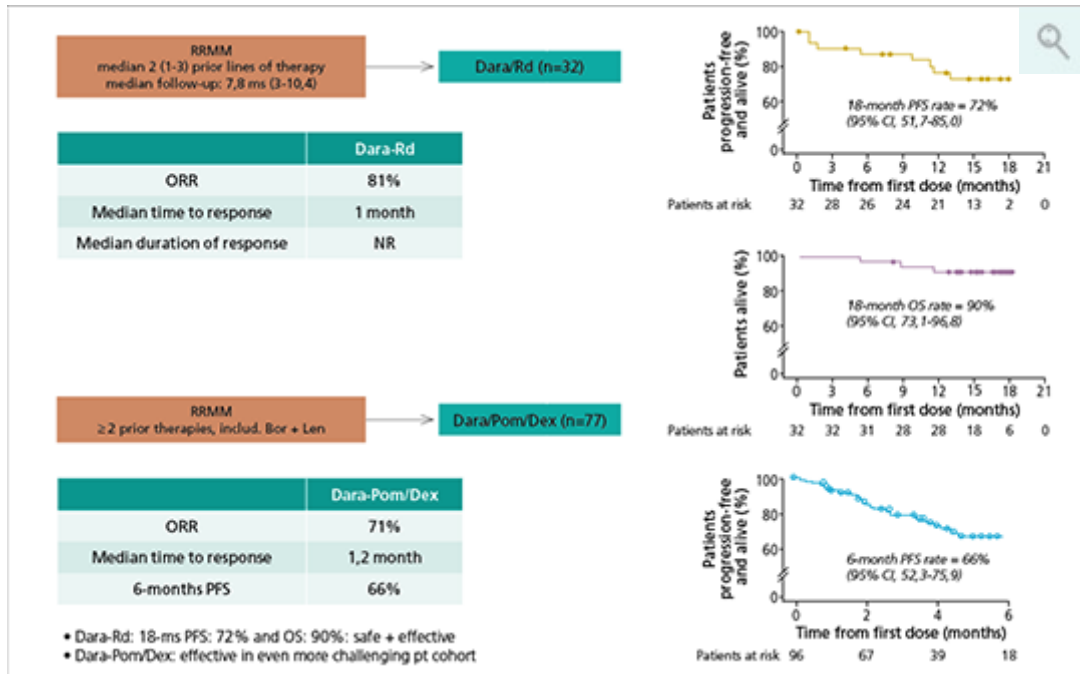


Abb. 4: Daratumumab in Kombination mit Len/Dex oder Pom/Dex (49, 50).

In weiteren Studien werden die Antikörper auch für die Induktion und Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie eingesetzt.

Weitere CD-38-Antikörper in Entwicklung sind Isatuximab sowie eine deutsche Entwicklung (MOR202), die sich noch in Phase I/II befindet, aber ein ähnliches Potenzial hat wie Daratumumab. In ersten Studien werden bereits neue Antikörperkonstrukte (bispezifische Antikörper, CAR-T-Zellen) eingesetzt.

Neue Therapieoptionen ergeben sich auch aus neuen Kombinationen bekannter Wirkstoffe. Beispiele sind die Kombination Pomalidomid mit dem lange bekannten Alkylanz Bendamustin oder Carfilzomib mit Bendamustin und Dexamethason (EMN-09-Studie). Neue Optionen, die bereits in Studien (z.T. Phase-III-Studien) getestet wurden, sind HDAC-6-Inhibitoren, Filanesib und Selinexor.

4.7. Supportiv-Therapie

Bei Patienten mit behandlungsbedürftigem Myelom und Knochenbeteiligung (ca. 90% aller Patienten) ist eine Bisphosphonat-Therapie Standard. Sie sollte parallel zur Chemotherapie eingeleitet werden. Hierdurch können die mit der Erkrankung assoziierten Komplikationen wie Frakturen, Querschnittssymptomatik und Hyperkalzämie verhindert bzw. reduziert werden. Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist Zoledronat bei der Myelomerkrankung Mittel der Wahl, da es Clodronat hinsichtlich der Effektivität überlegen ist. Die Langzeittherapie mit Bisphosphonaten (z.B. Pamidronat 30-90 mg monatlich i.v., Zoledronat 4 mg monatlich i.v.) ist bei Knochenbeteiligung indiziert und führt zu einer Reduktion von Wirbelkörperfrakturen und Schmerzen. In der MRC-Myeloma-IX-Studie konnte für Zoledronat über den supportiven Effekt hinaus eine Lebensverlängerung von 5,5 Monaten gezeigt werden.

Die intravenöse Gabe von Aminobisphosphonaten ist zurzeit die etablierte Applikationsform, wobei die Infusionsdauer je nach Bisphosphonat deutlich unterschiedlich ist (34, 51-55).

Obwohl Bisphosphonate als gut verträglich gelten, können Kieferosteonekrosen als Komplikation entstehen. Es besteht ein Zusammenhang mit der Zahnhygiene. Die Deutsche Gesellschaft für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) hat diesbezüglich ausführliche Empfehlungen publiziert. Vor Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten sollte der Zahnstatus überprüft und ggf. eine Sanierung erfolgen. Auf eine gründliche Zahn- und Zahnfleischpflege sind die Patienten hinzuweisen. Auch im Bereich der Knochenprotektion werden neue Substanzen geprüft, z.B. Inhibitoren des Rank-Liganden (z.B. Denosumab). Die derzeit verfügbaren Substanzen zielen auf die Hemmung der Osteoklasten. Ideal wären zukünftig Wirkstoffe, die Osteoklasteninhibition und Osteoblastenstimulation kombinieren.

Der Einsatz von Erythropoetin kann individuell erwogen werden. Insbesondere bei persistierender Niereninsuffizienz oder unzureichendem Ansprechen auf eine spezifische Therapie kann durch Erythropoetin ein positiver Beitrag zur Lebensqualität erzielt werden. Gegen den Einsatz von Erythropoetin spricht das damit verbundene erhöhte Risiko bezüglich thromboembolischer Ereignisse. Dies ist speziell bei einer Therapie mit Imiden (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid) und einem längerfristigen Einsatz von Steroiden zu bedenken; darüber hinaus geht das MM aufgrund der durch das Paraprotein erhöhten

Viskosität mit einem erhöhten Thromboserisiko einher („Geldrollen-Phänomen“). Ebenso relevant für das Thromboserisiko und nicht zu unterschätzen ist die Einschränkung der Mobilität durch Schmerzen oder bei pathologischen Frakturen.

Die Substitution mit Erythrozyten-Konzentraten erfolgt ebenfalls auf individueller Basis. Die Indikation ergibt sich aus dem Vorliegen von Anämie-Symptomen oder einem speziellen kardialen Risikoprofil (z.B. koronare Herzerkrankung, chronische Myokard-Insuffizienz).

Literatur:

- (1) Straka C et al. *Multiples Myelom*. *Onkologie* 2010;16:232-41.
- (2) Rajkumar SV et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-e548.
- (3) Avet-Loiseau H et al. *Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival*. *J Clin Oncol* 2012;30:1949-52.
- (4) Neben K et al. *Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p*. *Blood* 2012;119:940-8.
- (5) Avet-Loiseau H et al. *Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project*. *Leukemia* 2013; 27:711-7.
- (6) Neben K et al. *Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation*. *Haematologica* 2010;95:1150-7.
- (7) Palumbo A et al. *International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation*. *Leukemia* 2009;23:1716-30.
- (8) Sezer O. *Myeloma bone disease: Recent advances in biology, diagnosis, and treatment*. *Oncologist* 2009;14:276-83.
- (9) Greipp RR et al. *Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group*. *Haematol J* 2003; 4 (suppl. 1):(7.1)43-44.
- (10) Palumbo A et al. *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group*. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9.
- (11) Kleber M et al. *Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score*. *Blood Cancer J* 2011; 1:e35.
- (12) Kleber M et al. *Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:38-48.
- (13) Merz M et al. *Subcutaneous versus intravenous bortezomib in two different induction therapies for newly diagnosed multiple myeloma: an interim analysis from the prospective GMMG-MM5 trial*. *Haematologica* 2015;100(7):964-9.
- (14) Mai E et al. *Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma*. *Leukemia* 2015;29(8):1721-9.
- (15) Palumbo A et al. *Melphalan/Prednisone/Lenalidomide (MPR) Versus High-Dose Melphalan and Autologous Transplantation (MEL200) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients: A Phase III Study*. In *EHA 2011, Edition haematologica 2011*; 214.
- (16) Palumbo A et al. *Melphalan/Prednisone/Lenalidomide (MPR) Versus High-Dose Melphalan and Autologous Transplantation (MEL200) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients < 65 Years: Results of a Randomized Phase III Study*. *Blood* 2011; abstract.
- (17) Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. *Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 trial) [ASH abstract 391]*. *Blood*. 2015;126(suppl 23).
- (18) Scheid C et al. *Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial*. *Haematologica* 2014;99(1):148-54.
- (19) Attal M et al. *Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma*. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502.
- (20) Vesole DH et al. *High-dose therapy for refractory multiple myeloma: improved prognosis with better supportive care and double transplants*. *Blood* 1994;84:950-6.
- (21) Desikan K et al. *Superior outcome with melphalan 200 mg/m² (MEL 200) for scheduled second autotransplant compared with MEL + TBI or CTX for myeloma (MM) in pre-Tx-2 PR*. *Blood* 1997. 90:231a.
- (22) Duong HK et al. *Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep;20(9):1262-73. doi:10.1016/j.bbmt.2014.05.003. Epub 2014 May 9.
- (23) Giralt S et al. *Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations*. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):295-308.
- (24) Mohty M et al. *Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(7):865-72.
- (25) Knop S et al. *Autologous followed by allogeneic versus tandem-autologous stem cell transplant in newly diagnosed FISH-del13q myeloma*. *ASH 2014*; abstr. 43.
- (26) Ludwig H et al. *IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma*. *Blood* 2012;119:3003-15.
- (27) Morgan GJ et al. *The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis*. *Blood* 2012;119:7-15.
- (28) Sonneveld P et al. *Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial*. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946-55.
- (29) Scheid C. *Haematologica* 2014;99:148-154.
- (30) Einsele H et al. *Results From Two Phase 3 Studies Of Post-Transplant Bortezomib (Btz) Consolidation Vs Observation (Obs) In Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (Ndmm)*. *EHA 2015*; abstr. S426.
- (31) Attal M et al. *Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma*. *J Clin Oncol* 2010;28:15s.
- (32) McCarthy PL et al. *Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104*. *J Clin Oncol* 2010;28:15s.
- (33) Palumbo A et al. *Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma*. *N Engl J Med* 2012;366:1759-69.
- (34) Engelhardt M et al. *European Myeloma Network: the 3rd Trialist Forum Consensus Statement from the European experts meeting on multiple myeloma*. *Leuk Lymphoma*, 2010;51:2006-11.
- (35) San Miguel JF et al. *Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma*. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
- (36) Benboubker L et al. *Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma*. *N Engl J Med* 2014; 371:906-917.
- (37) Moreau P. *Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study*. 2011. *Lancet Oncol* 2011;12(5): 431.
- (38) Pönisch W et al. *Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO)*. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132(4):205-212.
- (39) Schmidt-Wolf IG et al. *[State of the art treatment of progressive or refractory multiple myeloma]*. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(41):2091-5.
- (40) Bianchi G et al. *Promising therapies in multiple myeloma*. *Blood* 2015;126(3):300-10.

- (41) Stewart AK et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142-52.
- (42) Richardson PG et al. Twice-weekly oral MLN9708 (ixazomib citrate), an investigational proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Final phase 1 results and phase 2 data. *ASH 2013; Abstract 535*.
- (43) Moreau P et al. Ixazomib, an Investigational Oral Proteasome Inhibitor (PI), in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (IRd), Significantly Extends Progression-Free Survival (PFS) for Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): The Phase 3 Tourmaline-MM1 Study (NCT01564537). *ASH 2015; abstr. 727*.
- (44) Richardson PG et al. Panorama 1: A randomized, double-blind, phase 3 study of panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2014b;32:5s (suppl; abstr 8510).
- (45) Dimopoulos MA et al. Eloquent-2 update: a phase 3, randomized, open-label study of elotuzumab in combination with lenalidomide/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma – 3-year safety and efficacy follow-up [ASH abstract 28]. *Blood* 2015;126 (suppl 23).
- (46) Lonial S et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373(7):621-31.
- (47) Palumbo A. Elotuzumab Plus Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: 2-Year Follow-up, [ASH abstract 28]. *Blood* 2015;510 (suppl 23).
- (48) Lonial S et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Jan 6. pii: S0140-6736(15)01120-4.
- (49) Plesner T et al. Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Updated Results of a Phase 1/2 Study (GEN503). *ASH 2015; abstr. 507*.
- (50) Chari A et al. Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study of Daratumumab in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Patients with at Least 2 Lines of Prior Therapy and Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2015; abstr. 508*.
- (51) Kleber M et al. Challenging the current approaches to multiple myeloma- and other cancer-related bone diseases: from bisphosphonates to targeted therapy. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1057-61.
- (52) Morgan GJ et al. Defining the biological subground of multiple myeloma patients which benefits maximally from the overall survival (OS) benefit associated with treatment with zoledronic acid (ZOL). *ASCO 2011. J Clin Oncol* 2011; abstract.
- (53) Morgan GJ et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:743-52.
- (54) Terpos E. Zoledronic acid for all patients with newly diagnosed multiple myeloma? *Lancet Oncol* 2011;12:711-2.
- (55) Gertz MA. The role of bisphosphonate therapy in the global management of multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma* 2011; 52:736-7.