

Rezidiv des Multiplen Myeloms: Welches Regime für welche Patienten?

Für die Therapie des Multiplen Myeloms stehen heute einer Reihe innovativer Substanzen zur Verfügung. Dadurch ergibt sich auch eine Vielzahl neuer Kombinationsmöglichkeiten, die Dr. Hans Salwender, Hamburg, und Prof. Wolfgang Knauf, Frankfurt, anhand von Kasuistiken diskutierten.

Durch die immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) als Therapie-Backbone, den Proteasom-Inhibitoren, dem HDAC-Inhibitor Panobinostat und den monoklonalen Antikörpern Elotuzumab und Daratumumab ergeben sich zahlreiche neue Kombinationsmöglichkeiten, führte Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg, ins Thema ein. Die höheren Ansprechraten sprechen Goldschmidt zufolge für eine Dreierkombination, die nicht wesentlich toxischer als eine Zweierkombination sei. Zudem wird mit einer Dreierkombination eine höhere MRD-Negativität erzielt.

Kasuistik 1: Einmal vorbehandelter Patient

Dr. Hans Salwender, Hamburg, präsentierte den sehr komplexen Fall eines 68-jährigen Patienten mit Leichtketten-Myelom. Er zählte zur Niedrigrisiko-Gruppe (ISS I), die Nierenfunktion lag noch im Normbereich (Krea 1,21 mg/dl), die Lambda-Leichtketten im Serum bei 1.192 mg/l und auch die Infiltration im Knochenmark wies keine besonderen Auffälligkeiten auf. Es bestand eine Translokation t(11;14), was auch eher für ein Standardrisiko spricht. Doch der Patient hatte ausgeprägte Osteolysen, insbesondere im HWS-Bereich, weshalb zuerst eine Dexamethason-Stoßtherapie gefolgt von einer kraniozervikalen Fusion von C0-C3 durchgeführt wurde. Innerhalb kurzer Zeit kam es zum Progress mit einem Anstieg der Leichtketten auf 3.200 mg/l und dem Krea auf 2,7 mg/dl.

Wegen des reduzierten Allgemeinzustands wurde zunächst 1 Zyklus VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) dosisreduziert gegeben. Die Nierenfunktion verschlechterte sich jedoch weiter, sodass stationär ein 2. Zyklus VCD volldosiert mit begleitender Leichtketten High cut-off(HOC)-Dialyse durchgeführt wurde. Trotz dieser Maßnahmen stiegen die Leichtketten weiter an auf 3.100 mg/l. Wegen der schlechten Nierenfunktion fiel die Entscheidung, die Substanz nicht zu wechseln, sondern Bortezomib/Dexamethason beizubehalten und den monoklonalen Antikörper Daratumumab hinzuzugeben – u.a. auch, weil es aktuell eine rekrutierende Studie gibt, in der die Dreierkombination geprüft wird und die explizit dialysepflichtige Patienten einschließt.

Durch die Hinzunahme von Daratumumab, das einen völlig anderen Wirkmechanismus besitzt, kam es zu einem Abfall der Lambda-Leichtketten im Serum auf 1.500 mg/l, die HOC-Dialyse konnte abgesetzt und die normale Dialyse auf 2x wöchentlich reduziert werden. Salwender wies darauf hin, dass die Substanzklasse nicht gewechselt wurde, wie es die International Myeloma Working Group bei Nichtwirksamkeit empfiehlt. Es sei nicht immer ratsam, „alle Pferde gleich zu wechseln“, bemerkte Salwender, da durch die Zunahme einer dritten Substanz mit anderem Wirkmechanismus durchaus eine Wirksamkeit erzielt werden kann. Außerdem steht auch in den Empfehlungen der International Myeloma Working Group, dass es Hinweise auf eine besonders gute Wirkung von Bortezomib bei Leichtketten-bedingter Nephropathie gibt.

Kasuistik 2: Mehrfach vorbehandelter Patient

Den Fall einer mehrfach vorbehandelten Patientin, wo die Optimierung der Therapie im Vordergrund steht, präsentierte Prof. Dr. Wolfgang Knauf, Frankfurt. Bei der damals 57-Jährigen wurde 2003 ein kleiner Tumor von den Stimmbändern entfernt, der sich überraschend als Plasmozytom herausstellte. Es folgten Lasertherapie, Dexamethason-Gabe und Bestrahlung. Nach 3 Jahren trat ein Progress mit multiplen Osteolysen auf; nach damaligen Kriterien handelte es sich um ein Stadium IIIa. Die Patientin wurde in das HD4-Protokoll der Heidelberger Studiengruppe eingeschlossen und erhielt 3x CAD gefolgt von Stammzellmobilisierung und einer im Rahmen des Protokolls vorgesehenen Tandem-Hochdosistherapie. Danach befand sie sich in einer klinisch, morphologisch und serologisch kompletten Remission (CR) und bekam Thalidomid als Erhaltungstherapie. Trotz begleitender Embolisation entwickelte sie eine schwere Lungenembolie; Thalidomid wurde abgesetzt. Bis 1/2011 – d.h. 8 Jahre nach Erstdiagnose – blieb sie in CR. Danach kam es zu einem neuen Progress mit raschem Anstieg der kappa-Leichtketten und einer Verschlechterung der Nierenleistung. Wegen der Niereninsuffizienz, und da zu diesem Zeitpunkt noch keine neuen Substanzen zur Verfügung standen, entschied man sich für die Gabe von Bortezomib/Dexamethason, worunter die Patientin eine sehr gute partielle Remission erreichte. Ein erneuter Progress folgte 4/2013. Wegen einer leichten PNP entschied man sich zu diesem Zeitpunkt – zu dem immer noch keine neuen Substanzen verfügbar waren – für den Wechsel auf Lenalidomid/Dexamethason, da durch die Hinzunahme von Lenalidomid zu Dexamethason in der MM009 und MM010 Studie trotz Cross-over-Designs eine Verlängerung des PFS erzielt werden konnte. Nach fast 2-jähriger Remission wünschte die Patientin eine Therapiepause. Nach einem Jahr ohne Therapie (6/2016) kam es zu einem exponentiellen

Anstieg der kappa-Leichtketten. Die jetzt 69-jährige Patientin befand sich nun in der 4. Therapielinie. Die Entscheidung fiel zu diesem Zeitpunkt – als die neuen Substanzen zur Verfügung standen – auf die Gabe von Daratumumab/Dexamethason, jedoch wegen der eingeschränkten Nierenfunktion (kappa-Leichtketten bei fast 5.000 mg/l) und einer Thrombozytopenie ohne das IMiD. Ein Jahr nach Therapie hatten sich die Thrombozytenwerte normalisiert, die Nierenwerte verbessert, die kappa-Leichtketten waren dramatisch abgefallen. Der Hb-Wert sei zwar immer noch etwas kritisch, doch es bestand kein Transfusionsbedarf. „14 Jahre Überleben mit Multiplen Myelom trotz schwerer Komplikationen demonstriert den rasanten Therapiefortschritt“, sagte Knauf abschließend.

Dr. Anita Schweiger

Satellitensymposium: Triplets als neuer Therapiestandard im Myelomrezidiv – welches Regime für welchen Patienten? DGHO, 30.9.2017 in Stuttgart; Veranstalter: Janssen-Cilag