

M. Engelhardt¹, I. W. Blau², H. Einsele³, H. Goldschmidt⁴, W. Knauß⁵, C. Scheid⁶.

¹Universitätsklinik Freiburg, Fakultät Freiburg, ²Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin, ³Universitätsklinikum Würzburg, ⁴University Hospital Heidelberg, Internal Medicine V and NCT, Heidelberg, Germany, ⁵Centrum f. Hämatol. u. Onkol. Bethanien, Frankfurt, ⁶Universitätsklinikum Köln

01. September 2020

Expertengespräch: Update 2020 Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms – DKG-Thesen 2020/2021

Im Rahmen des Annual Meetings der American Society of Hematology (ASH 2019) und des Europäischen Hämatologenkongresses (EHA 2020) diskutierten Experten die aktuellen Therapieempfehlungen für das Multiple Myelom (MM) und die vorherigen MM-Thesen der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Ziel des interdisziplinären Expertengesprächs war es, auf Basis der publizierten und der auf dem ASH/EHA präsentierten Daten sowie der eigenen klinischen Erfahrung eine Orientierungshilfe zu Diagnostik, Behandlung und Kontrolle von MM-Patienten zu geben sowie Konsequenzen für den Praxisalltag abzuleiten.

Im Vordergrund der Diskussionsrunden standen folgende Themen: Die aktuelle Diagnostik inklusive Daten zur minimalen Resterkrankung (MRD), der Stand der autologen Stammzelltransplantation (autoSCT), der Erhaltungstherapie, neuer Medikamente und Immuntherapieansätze. Es wurden viele neue Anti-Myelom-Substanzen zugelassen; dies umfasste Erstzulassungen (Pomalidomid, Carfilzomib, Ixazomib, Panobinostat, Daratumumab, Elotuzumab) sowie Zulassungserweiterungen (Lenalidomid-Erhaltungstherapie) hinsichtlich der Therapielinie und/oder Medikamenten-Kombination.

Zur Verfügung stehen somit:

- immunmodulatorische Substanzen (IMiDs): Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid
- neue Proteasom-Inhibitoren (PI) der 2. Generation: Carfilzomib und der orale PI Ixazomib
- Antikörper (AK) wie Elotuzumab (Anti-SLAMF7) und Anti-CD38-AK (z.B. Daratumumab, Isatuximab) (1-8). In Studien werden verschiedene Immuntherapeutika wie neue AK (BCMA, u.a.), monoklonale und bispezifische AK, Checkpoint-Inhibitoren, Vakzine, adoptive T-Zell-Therapien, CAR-T-Zellen, Selinexor, Venetoclax u.v.a. geprüft (9-17).

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

Die Primärdiagnostik dient dazu, die unterschiedlichen Entitäten der plasmazellulären Erkrankungen zu unterscheiden und ein therapeutisches Vorgehen festlegen zu können. Diese Entitäten sind:

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

Zur Primärdiagnostik gehören neben der Labor- auch die Skelett- und Organdiagnostik sowie molekulare und zytogenetische Analysen (4, 18-25).

Labordiagnostik

Beim MM spielt die genaue Charakterisierung und Quantifizierung des Paraproteins eine entscheidende Rolle (Eiweißelektrophorese, Immunglobulin-line quantitativ, Immundefixation, Freileichtketten-Test), sowohl für die Diagnosestellung als auch für die Kontrolle des Therapieverlaufs. Ferner sind weitere Laborparameter wie Serum-Kreatinin, Kalzium, Beta2-Mikroglobulin (β 2-MG), Albumin, Gesamteiweiß und Hämoglobin wichtig zur Festlegung der Therapie-Indikation. Optional (in Studien) wird der Hevylite-Test verwendet. Die Messung der Serum-freien-Leichtketten (SFLC) ist ein Parameter, der durch die Veröffentlichung der Diagnosekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) essenziell ist (2, 4, 18, 19, 26-28). Zusätzlich zur Messung des Gesamt-IgG, -IgA oder -IgM erlaubt der Hevylite-Test eine separate Identifizierung des kappa (κ)- und lambda (λ)-Anteils und damit die Berechnung der κ/λ -Ratio für das betroffene Immunglobulin (27, 29-31). Damit kann das Verhältnis der monoklonalen zur nicht-involvierten Ig-Konzentration berechnet werden. Im Rahmen der Diagnosestellung ist zudem die Bestimmung von Gesamteiweiß, Leichtketten- und Albumin-Anteil im Urin relevant, um Vergleichswerte für den Therapieverlauf zu erhalten (Tab. 1) und eine Amyloid Leichtketten (AL)-Amyloidose (z.B. der Nieren) auszuschließen.

Tab. 1: Erste Untersuchungen/Diagnostik beim MM (mod. nach (1, 12-14)).
*EM-MM=extramedulläre Myelom-Manifestation, FBC=full blood count, FISH=Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, LDH=Laktatdehydrogenase, CT=Computertomographie, MRT=Magnetresonanztomographie, *die höchste Knochenmark(KM)-Infiltration als %-Zahl zählt: d.h. z.B. KM-Infiltration 40% aus KM-Aspirat und 60% aus KM-Histologie bedeutet, dass 60% gewertet wird, grau=optional, ggf. mit klinischen Symptomen*

Screening-Tests	Tests zur Diagnosesicherung	Test zur Abschätzung der Tumorlast und Prognose/Stadieneinteilung	Tests zur Einschätzung myelombezogener Organschäden (ROTI)	Spezielle Tests (für best. Patienten)
<ul style="list-style-type: none"> Individuelle u. Familien-Anamnese, körperl. Untersuchung komplettes Blutbild (Differentialblutbild; peripherer Blutausstrich) Elektrolyte in Plasma oder Serum, Harnstoff, Kreatinin, Kalzium, Albumin und Harnsäure Serum-Elektrophorese und von konzentriertem Urin Quantifizierung von nicht-isotopischen Immunglobulinen mittels Nephelometrie und Densitometrie 	<ul style="list-style-type: none"> Unilaterales Knochenmarkaspirat, Stanziopsie* FISH (z.B. für 17p13, 13q14, 14q14), t(14;16), t(14;20), 1q + 1p Abweichungen) Immunfixation von Serum und Urin Serum-Elektrophorese und Harn-Elektrophorese von konzentriertem Urin Plasmaviskosität Ganzkörper-CT 	<ul style="list-style-type: none"> Zytogenetik des Knochenmarks: FISH für 17p13, 13q14, 14q14, t(14;16), t(14;20), 1q + 1p Abweichungen Quantifizierung monoklonaler Proteine in Serum und Urin Freie-Leichtketten-Test (nicht- oder oligosekretorisch und Smoldering MM) Kalzium Albumin β2-Mikroglobulin LDH 	<ul style="list-style-type: none"> FBC (Anämie) Serum oder Plasma, Harnstoff und Kreatinin eGFR (gemessen oder kalkuliert) Kalzium Albumin LDH C-reaktives Protein Quantifizierung von nicht-isotopischen Immunglobulinen Ganzkörper-CT Weitere Organ-Beeinträchtigungen, z.B. Herz: ECHO, proBNP; Neurologie: PNP 	<ul style="list-style-type: none"> Knochenmark-Immunhistologie oder Durchflusszytometrie Vitamin B₁₂- und Folsäure-Assays Ganzkörper-CT MRT bei V.a. EM-MM (PET-CT) Ausschluss Amyloidose

Skelettdiagnostik

In Deutschland ist eine Osteo-CT (Ganzkörper(GK)-CT) zur Skelettbeurteilung Standard; sie ermöglicht einen verlässlichen Überblick über den gesamten Knochenstatus. GK-CT und GK-Kernspintomographie (MRT) sind der konventionellen Skelettradiologie nach Pariser Schema deutlich überlegen (32, 33). Diese weist eine geringe Sensitivität auf und wird deshalb nicht mehr empfohlen. Die CT-Untersuchung stellt somit den zeitgemäßen, sensitiven und Therapieimplizierenden Standard dar.

Bei der Klärung der Frage, ob ein Hochrisiko-SMM behandelt werden soll, spielt die MRT in den Vorgaben der IMWG zur Diagnose eine zentrale Rolle (1, 21, 22, 24, 33-37). Darüber hinaus ist die MRT zur Abklärung einer neurologischen Symptomatik oder von lumbalgiformen Rückenschmerzen hilfreich, um paravertebrale oder intraspinal Weichteilmanifestationen sensitiv festzustellen. Diese können zu rückenmarknahen Läsionen mit resultierendem Querschnittsyndrom führen.

Die PET-CT gehört in Deutschland noch nicht zur Routinediagnostik, auch wenn sie für bestimmte Patientengruppen (z.B. bei extramedullärer (EM) Myelom-Manifestation) nützliche Informationen zur primären Krankheitsaktivität und Qualität des Ansprechens liefern kann (Abb. 1) (1, 24, 34, 36, 38). Die Skelettszintigraphie zur Ausbreitungsdiagnostik ist beim MM obsolet.

Abb. 1: Algorithmus zur Knochen-/Skelett-Diagnostik beim MM (mod. nach (9, 11)).
RTx=Bestrahlung



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 alleine auf Basis des Serum-Kreatinin-Werts bewertet werden; zuverlässiger sind die berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR; MDRD- oder Cockcroft-Gault-Formel) (39) und die Proteinuriediagnostik. Nach den IMWG-Empfehlungen stellt ein Abfall der GFR < 40 ml/min ebenfalls ein CRAB-Kriterium (CRAB: Hyperkalzämie, Myelom-bedingte Einschränkung der Nierenfunktion, Anämie, Knochenveränderungen) (40) – und damit eine Behandlungsindikation dar (Tab. 2).

Tab. 2: Diagnosekriterien des MM (mod. nach (9, 10, 24, 25)). *PCs=Plasmazellen, SFLC=Freie Leichtketten im Serum*

Diagnosekriterien – International Myeloma Working Group (IMWG)
1. Detektion von monoklonalem Immunglobulin/Paraprotein <ul style="list-style-type: none"> • im Serum: IgG, IgA, IgD, IgE und/oder • im Urin: Immunglobulin Leichtketten (Bence-Jones-Proteinurie)
2. > 10% PCs im Knochenmark
3. Endorganschäden (1 Kriterium ausreichend) <ul style="list-style-type: none"> [C] Hyperkalzämie oder [R] Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,4 mg/dl) oder [A] Anämie (Hb < 10 g/dl oder 2 g/dl < Norm) oder [B] Osteolytische Läsion(en)
oder 4. überarbeitete IMWG-Kriterien (1 Kriterium ausreichend) <ul style="list-style-type: none"> [I] Klonale PCs im Knochenmark > 60% [II] Verhältnis involvierte/nicht involvierte SFLC > 100 [III] > 1 fokale Läsion im MRT
5. Potenzielle zukünftige Biomarker zur Diagnose eines aktiven MM (2-Jahres-Progressionswahrscheinlichkeit) <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme der Kreatinin-Clearance um ≥ 25% + Anstieg des M-Proteins im Urin oder Serum-freie Leichtketten Level (tbd) • hohe PC-Proliferationsrate (S-Phasen-Bestimmung mittels Multiparameter-Durchflusszytometrie) im Knochenmark (80%) • Abnormaler PC-Immunphänotyp ≥ 95% + Immunoparese (50%) • Zytogenetische Subgruppen: t(4;14) oder del17p (50%) • Hohe Level zirkulierender PCs (80%) • „Evolving“ (d.h. Paraproteinparameter steigen kontinuierlich) SMM (65%)

Molekularzytogenetische (FISH-) Analysen

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung einer FISH-basierten zytogenetischen Untersuchung zugeführt werden. Die FISH-Analyse (typischerweise an angereicherten Myelom-Zellen 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 neu diagnostizierten Patienten mit MM) zugeordnet werden (25, 41-45). Der Krankheitsverlauf dieser Patienten ist oft 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 (25, 28, 42, 46). Während die Aberrationen t(4;14), t(14;16), t(14;20) oder del(17p) als Hochrisiko-Veränderungen etabliert sind und bei allen Patienten bei Diagnosestellung untersucht werden sollten, sind auch andere, wie 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 können (2, 3, 45, 47-49). Für jüngere, fitte und noch responsible MM-Patienten mit einer 17p-Deletion/Hochrisiko-Zytogenetik kann eine allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) erwogen werden (50-53). Auch scheint eine Langzeit-/Dauertherapie mit Bortezomib-haltigen Regimen die Prognose für del(17p)-Patienten zu verbessern. Aufgrund der Verfügbarkeit neuer Substanzen ist auch bei älteren Patienten eine molekularzytogenetische Analyse sinnvoll (Tab. 1) (1, 4, 19, 47, 54, 55).

Klassifikation und Prognosefaktoren

Die Klassifikation der IMWG bietet eine gute Differenzierung zwischen MGUS, SMM (asymptomatischem) und symptomatischem bzw. behandlungsbedürftigen MM. Während bei asymptomatischem MM keine erkennbaren Organschäden vorliegen (definiert entsprechend der CRAB-Kriterien), ist das symptomatische MM durch die Manifestation mindestens eines CRAB-Kriteriums definiert. Neben den CRAB-Kriterien wurden durch die IMWG weitere „Myelom-definierende Risikofaktoren“ aufgezeigt (KM-Infiltration > 60%, freie Leichtketten (FLCs) κ/λ -Ratio > 100 oder > 1 fokale Läsion im MRT). Der Nachweis einer Organ-AL-Amyloidose, Immundefizienz (z.B. > 2 Infektepisoden pro Jahr) und einer erhöhten symptomatischen Plasmaviskosität stellen ebenfalls Behandlungsindikationen dar (Tab. 2).

Die ISS-Klassifikation wurde für das symptomatische MM 2005 von Greipp evaluiert (56). Sie basiert auf einfach zu bestimmenden Parametern (β 2-MG und Albumin) und erlaubt eine Einteilung in 3 Prognose-Gruppen. 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 revised-ISS (R-ISS)-Klassifikation beruht auf der Integration der ISS-Prognosefaktoren mit erhöhter Laktatdehydrogenase (LDH) und ungünstiger Zytogenetik in 3 Risikogruppen. Berücksichtigt werden: die ISS-Klassifikation, die in der Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung nach CD138-Plasmazell-Separation 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 3 Gruppen definieren (Tab. 3) (28).

Tab. 3: Durie-Salmon, ISS- und R-ISS-Klassifikationen (mod. nach (15, 17, 21)).

HR-ZG=Hochrisiko-Zytogenetik,

MG=Mikroglobulin,

LDH=Laktatdehydrogenase

Stadien	Durie & Salmon	International Staging System (ISS)	R-ISS
Stadium I	Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> Hb > 10 g/dl Serum-Kalzium normal (≤ 12 mg/dl = $\leq 2,75$ mmol/l) Bildgebung: maximal eine solitäre Läsion IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24 h 	β 2-MG < 3,5 mg/l, Albumin $\geq 3,5$ g/dl	ISS I, Nicht-HR-ZG, wie del17, t(14;14), t(14;16), normale LDH
Stadium II	• Befunde, die weder denen in Stadium I noch III entsprechen Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> Hb $\leq 8,5$ g/dl Serum-Kalzium erhöht (> 12 mg/dl = $> 2,75$ mmol/l) Bildgebung ≥ 2 Osteolysen IgG > 7 g/dl; IgA > 5 g/dl Bence-Jones-Proteinurie > 12 g/24 h 	Nicht ISS I und III	Nicht R-ISS I und III
Stadium III	• Befunde, die weder denen in Stadium I noch III entsprechen Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> Hb $\leq 8,5$ g/dl Serum-Kalzium erhöht (> 12 mg/dl = $> 2,75$ mmol/l) Bildgebung ≥ 2 Osteolysen IgG > 7 g/dl; IgA > 5 g/dl Bence-Jones-Proteinurie > 12 g/24 h 	β 2-MG > 5,5 mg/l	ISS III, HR-ZG oder/und erhöhte LDH
Subklassifikation	A) Serum-Kreatinin < 2 mg/dl B) Serum-Kreatinin ≥ 2 mg/dl		

Eine Albuminurie kann ein Zeichen für eine AL-Amyloidose sein; diese Diagnose sollte umgehend gesichert und frühzeitig behandelt werden (Tab. 1+2) (57, 58).

Da viele Prognoseparameter vor der Verfügbarkeit neuer Substanzen entwickelt wurden, werden neue Prognoseparameter und die Überprüfung der Wertigkeit bekannter bzw. die Integration dieser mit neuen Risikofaktoren untersucht (Tab. 2); insbesondere spielt der Nachweis bzw. das

Fehlen einer MRD eine zunehmende Rolle (59).

Wann sollte ein Myelom-Patient behandelt werden?

Vorstufen eines MM, d.h. MGUS (Progressionsrate zum MM 1%/Jahr) und Nicht-Hochrisiko-SMM (Transformationsrate in MM 10%/Jahr), werden außerhalb von klinischen Studien üblicherweise keiner spezifischen Therapie zugeführt. Ausnahmen sind MGRS, Polyneuropathie bei MGUS/SMM, die nicht durch andere häufige Ursachen (z.B. Diabetes- oder Alkohol-induziert) oder AL-Amyloidosen, die typischerweise mit MGUS/SMM-Kriterien einhergehen (18, 57, 60, 61). Die Indikation zur Therapie des MM wird mit Hilfe der CRAB-Kriterien gestellt; sie ist an das Vorliegen von Krankheitssymptomen (Hyperkalzämie, Anämie, Nierenversagen, Knochenläsionen), sog. „Endorganschäden“, geknüpft. Die IMWG hat neben den CRAB-Kriterien zusätzliche SLIM-CRAB-Kriterien definiert, die bei Hochrisiko-SMM-Patienten einen früheren Therapiebeginn erlauben, auch wenn 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. Obengenannte IMWG-Kriterien, „myeloma defining events“ oder SLIM-CRAB-Kriterien, sind:

- eine Knochenmarkinfiltration durch klonale Plasmazellen > 60%,
- Involved/uninvolved Leichtketten-Ratio > 100,
- MRT: Nachweis von > 1 Läsion von mindestens > 5 mm Durchmesser (Tab. 2) (18, 20).

Die SLIM-CRAB-Kriterien haben vermehrt zur Durchführung von Kernspintomographien geführt und verteuern die Diagnostik. Zur Befundung der Kernspintomographien ist spezielle Expertise nötig, da in der Myelomdiagnostik mittels MRT Läsionen gesucht werden, deren Definition eher unscharf ist. Sichtbar im MRT sind diffuse oder lokale Ansammlungen von Zellen, keine lytischen Veränderungen am Knochen. Ergänzend sollte eine CT durchgeführt werden, um Frühformen der Knochendestruktion zu erkennen. Bei unklaren CT- oder MRT-Befunden kann oft abgewartet werden. Entwickeln sich neue, oder vergrößern sich Herde in der Bildgebung, ist ein progredientes MM sehr wahrscheinlich. Drängt eine Therapieentscheidung bei unklaren Befunden der Bildgebung, ist eine Punktion der Läsion zu erwägen (Abb. 1).

Die Therapie orientiert sich am Allgemeinzustand des Patienten, der Organfunktion, Komorbidität und am biologischen Alter, mehr als nur am numerischen Alter der Patienten (54, 55, 62-67). In der Regel können Patienten bis zu einem Lebensalter von 70-75 Jahren und mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0-1) eine intensive Therapie erhalten (66). Diese beginnt mit einer Induktionstherapie, gefolgt z.B. von einer Hochdosistherapie mit autoSCT. Grundsätzlich sollten bei allen Patienten die Therapieoptionen individuell und möglichst mittels Patienten-Fitness-Assessment und in einer interdisziplinären Myelom-Konferenz diskutiert und festgelegt werden (54, 55, 62-64, 68). Bezüglich der Frage, ob ein Patient für eine Transplantation in Frage kommt oder nicht, ist eine sorgfältige Abstimmung zwischen niedergelassenem Onkologen und Klinikärzten wichtig. Sind Melphalan-haltige Protokolle (VMP, MPT, Daratumumab-VMP u.a.) erst einmal gestartet, kann – aufgrund der Stammzelltoxizität des Melphalans – die Mobilisierung von Stammzellen eingeschränkt und eine Transplantationsoption

gefährdet sein.

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

Induktionstherapie

Meist kommt eine Bortezomib-basierte Therapie (i.d.R. eine Dreier- oder Viererkombination/für 3-4 Zyklen z.B. Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason (VCD) oder Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason (VRD), Dara-VCD/Dara-VRD u.a.) 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:

VCD oder VRD, die in letzterer Kombination in den PERSEUS- und CEPHEUS-Studien mit Daratumumab randomisiert, mit und ohne Transplantation, als Dara-VRD vs. VRD geprüft wurden.

Das VCD-Protokoll induziert ein meist promptes Ansprechen und zeigt bei 3-4 vor der Stammzelltherapie durchgeführten Zyklen ein günstiges Nebenwirkungsprofil, insbesondere, wenn Bortezomib subkutan verabreicht wird (69-71). Daneben sind – außerhalb von Studien – auch VRD oder VTD als rasch remissionsinduzierende Induktionstherapien geprüft (72, 73), während in Studien der „German-speaking Myeloma Multicenter Group“ (GMMG) und der „Deutschen Studiengruppe MM“ (DSMM) 4-fach-Kombinationen aus Antikörpern, neuen PI, IMiDs und Steroidgabe mit autoSCT bzw. alloSCT und MRD-Testung zum Einsatz kommen.

Bei Patienten, die für eine Dreierkombination nicht infrage kommen, kann eine Kombination aus Bortezomib/(VD) und/oder Lenalidomid/Dexamethason (Rd) indiziert sein. In den USA wird die Induktionstherapie überwiegend mit VRD oder Rd durchgeführt bzw. jetzt nach ALCYONE-, CEPHEUS-Studien mit Dara-VMP oder Dara-VRD, oder nach der MAIA-Studie mit Dara-Rd (7, 74, 75).

Da Lenalidomid für die Erstbehandlung von Patienten, die „nicht transplantierbar“ sind, zugelassen ist, kommt diese Therapie für Patienten infrage, bei denen die Transplantationseignung noch unklar oder ausgeschlossen ist; aufgrund der Überlegenheit der MAIA-Studie, die randomisiert Dara-Rd vs. Rd geprüft hat, auch die Tripletttherapie-option mit Dara-Rd (75).

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 (PNP) und eine relativ hohe Rate von Infektionen. Die mittlerweile in Deutschland konsequent eingehaltene s.c.-Applikation von Bortezomib hat dazu geführt, dass die Rate an schweren PNP signifikant reduziert wurde (71). 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 (PFS) oder das Gesamtüberleben (OS) verlängert. Mit der Zulassung neuer Substanzen (u.a. Carfilzomib) wurde die Diskussion um die Zyklenzahl neu belebt: Die Kombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (KRd), in Studien auch mit Antikörpergabe (Daratumumab, Elotuzumab, Isatuximab u.a.), könnte dabei eine hochwirksame Induktionstherapie darstellen, die auch über 8-12 Behandlungszyklen gut vertragen wird, allerdings wird auch in diesen Therapiezyklen die Stammzellmobilisierung nach 3-4 Zyklen durchgeführt.

Aktuell in Studien

Möglicherweise wird zukünftig eine ähnliche Zahl an Zyklen der Induktionstherapie, auch im Sinne einer Konsolidierung verabreicht. Die GMMG hat die Induktion, Konsolidierung und Erhaltung mit Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason (VRD) +/- Elotuzumab (VRD +/- Elo) in der HD6-Studie durchgeführt und jetzt mit Isatuximab-VRD in der HD7-Studie, während die DSMM-Studie KRd +/- Elo prüft. Diese Antikörper werden in den GMMG/DSMM-Studien auch in der Erhaltung geprüft, z.B. Elotuzumab + Lenalidomid oder Isatuximab + Lenalidomid gegenüber Lenalidomid allein.

Hochdosistherapie und autoSCT

In Europa ist die Hochdosistherapie mit autoSCT für „fittige Patienten“ Standard. Hiermit wurden die besten Ergebnisse hinsichtlich der Remissionsrate, der Remissionsdauer und des OS erzielt (65, 76-81). Für die Eignung zur autoSCT ist weniger das numerische Alter als die biologische Verfassung des Patienten wichtig. Dabei werden in Deutschland Patienten bis zu einem Alter von 70-75 Jahren transplantiert, wenn deren biologische Verfassung gut ist (65, 66, 76-81). In der Regel werden die Patienten mit Melphalan (200 mg/m²) gefolgt von einer autoSCT behandelt. Ziel ist es, eine komplette Remission (CR) durch die Hochdosistherapie zu erreichen, da eine CR mit einer besseren Prognose verbunden ist. Mit einer neuen substanzhaltigen Induktionstherapie gefolgt von einer Melphalan-Hochdosistherapie kann heute bei > 90% ein Ansprechen und bei > 50% der Patienten eine CR erreicht werden. Dies übersetzt sich auch in ein verlängertes PFS und OS. Ergebnisse der internationalen Studiengruppen unterstreichen den Stellenwert der Hochdosistherapie mit Melphalan im Vergleich zur alleinigen Therapie mit neuen Substanzen wie Lenalidomid und/oder Bortezomib-Kombinationen (65, 76-81). Das PFS nach Hochdosis-Melphalan mit autoSCT war bei höherer Hämatotoxizität im Vergleich zur Standardtherapie allein (z.B. VMP) signifikant verlängert; die autoSCT bleibt beim MM somit State-of-the-Art (5, 76, 82, 83).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Auch Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion können eine intensive Therapie erhalten. Mit einer modernen und konsequenten Induktionstherapie (z.B. Bortezomib-basiert) kann eine Erholung der Nierenfunktion erreicht werden (1-3, 34, 54, 84). 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. Große Registerarbeiten (EBMT/CIBMTR) und randomisierte Studien haben Daten zur erneuten (2. od. 3.) autoSCT bei Niereninsuffizienz und Patienten > 65 Jahre generiert, wobei gerade bei letzteren die EBMT mit 21.390 Patienten > 65 Jahre und autoSCT nicht nur eine Zunahme bei Älteren registrierte (2000: 3,4%; 2014-2020: ~10-20%), sondern auch ein gutes Ansprechen und OS, vergleichbar mit Jüngeren, mit OS-Raten nach 1 und 3 Jahren von 87% und 67% (2-4, 76, 79, 80).

Doppel-Hochdosistherapie (Tandem-autoSCT)

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 autoSCT bessere Ergebnisse hinsichtlich des Ansprechens erzielen kann als eine einmalige Hochdosistherapie mit autoSCT; dies gilt nach der EMN/HOVON-Studie insbesondere für zytogenetische Hochrisikopatienten und Patienten im ISS Stadium III. 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 autoSCT ein schlechteres Ansprechen als eine CR oder VGPR erreichen, können von einer Tandem-Hochdosistherapie profitieren (82, 85, 86).

Stammzellmobilisierung

Standard für die Mobilisierung von peripheren Stammzellen bleiben 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 (2-4 g/m²) eingesetzt; die Cyclophosphamid-Kombinationen gegenüber Cyclophosphamid mono zeigen eine oft höhere Stammzellausbeute, insbesondere gegenüber einer G-CSF-Mobilisierung allein. Die Mobilisierung mit G-CSF-Monotherapie ist eine wenig toxische Möglichkeit, die sich mit Etablierung des CXCR4-Antagonisten Plerixafor auch hinsichtlich der Chemotherapie-freien Stammzellmobilisierung zur Stammzellgewinnung signifikant verbessern ließ (87, 88). Die angestrebte Zielzellzahl in der Apherese bei den aktuell laufenden Studien liegt bei > 2,5-8 x10⁶ CD34+ Zellen/kg KG, die für 1-2 Transplantationen (+ ggf. Back-up) eingesetzt werden (1, 26, 76).

Rolle der alloSCT

In der Primärtherapie des fortgeschrittenen MM ist die autoSCT Standard. Auch wenn die alloSCT potenziell eine kurative Option für Patienten mit fortgeschrittenem MM darstellt, kann auf Basis der derzeitigen Studienergebnisse eine Empfehlung für die alloSCT in der Primärtherapie des MM nur für „Ultrahochrisiko-Patienten“ gegeben werden. Aufgrund aktueller Studienergebnisse sollte die alloSCT bei Hochrisiko-Patienten (extramedullärer Befall, 17p-Deletion, hohe LDH und Plasmazell-Leukämie) sowie bei frühem Rezidiv nach autoSCT als Behandlungsoption mit dem Betroffenen diskutiert werden (1, 26, 50-53, 76, 89). CIBMTR-Daten und andere haben für Hochrisiko-Gruppen, wie z.B. Patienten mit 17p-Deletion, einen Vorteil der alloSCT gegenüber Tandem-autoSCT gezeigt (53, 90-92).

Erhaltungstherapie

Da die Mehrheit der Patienten auch nach einem intensiven Therapiekonzept ein Rezidiv erfährt, wird seit mehreren Jahren der Nutzen einer Erhaltungstherapie diskutiert. Derzeit stehen mehrere Optionen zur Verfügung:

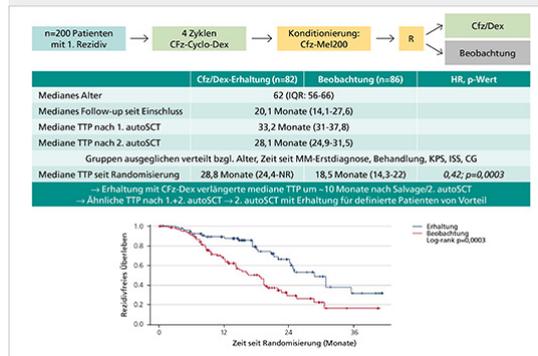
Für Lenalidomid konnte in 2 großen Studien aus Frankreich (IFM 2005-02) und den USA (CALGB 100104) eine signifikante Verbesserung des PFS und in der amerikanischen Studie auch eine Verbesserung des OS bei sehr guter Verträglichkeit gezeigt werden. Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie war auch von Vorteil für ältere Patienten, die eine solche in der MM015-Studie (MPR-R vs. MPR vs. MP) erhalten hatten (93). Eine Metaanalyse aus 3 Studien konnte zusätzlich zum verbesserten PFS einen OS-Vorteil zeigen (94). Aufgrund dieser Studien bzw. Metaanalysen (76, 95) wurde die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid auch in Deutschland bis zum Progress zugelassen. Unterstrichen wurden diese Ergebnisse auch durch die amerikanische BMT-CTN-Studie, die eine Konsolidierung, Tandem-autoSCT vs. keine Konsolidierung/2. autoSCT, bei allen MM-Patienten aber mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie prüfte.

Während die Compliance der Konsolidierung und insbesondere Tandem-autoSCT schlecht waren, zeigte sich die Erhaltungstherapie von Vorteil und gut durchführbar. Die englische MRC XI-Studie konnte den Vorteil einer Lenalidomid-Erhaltung verifizieren: Das PFS wurde gegenüber dem Beobachtungsarm verdoppelt, und zwar sowohl bei transplantationsgeeigneten als auch ungeeigneten Patienten (96-99). Beide deutsche Studiengruppen DSMM und GMMG haben die Lenalidomid-Erhaltungstherapie in die letzten Studienprotokolle eingebracht und gezeigt, dass diese gut verträglich, effektiv, die Remission verbessernd und für mind. 1-2 Jahre bzw. bis zum Progress (und nicht nur bis zum Erreichen einer CR) durchgeführt werden sollte (96, 100).

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 (101-103). Dabei scheinen v.a. die Hochrisiko-Subgruppen (HR-Zytogenetik, z.B. 17p-Deletion oder Niereninsuffizienz) zu profitieren (101-104). Eine Bortezomib-Konsolidierungstherapie der DSMM-Studiengruppe konnte eine Verlängerung des medianen PFS von 6 Monaten erreichen, allerdings wurde diese Bortezomib-Erhaltung nur für 4 Monate durchgeführt, d.h. sie war nach heutigem Verständnis deutlich zu kurz für Therapie-Response, PFS- und OS-Effekte (105, 106). Die meisten VD-Erhaltungstherapien werden heute (10 Zyklen, d1+15, Wdh. d28) für 1 bis 2 Jahre empfohlen und bei MM-Stabilisierung auch als Fortsetzung (d1, Wdh. d28 für weitere 1-2 Jahre), um bei MM-Stabilität nachfolgend eine Pause mit dem Patienten zu erwägen (6, 10, 76, 102, 106-110). PI der nachfolgenden Generation, wie Carfilzomib (Cfz) und Ixazomib (Ixa), werden in Studien überprüft, Carfilzomib oft bei jüngeren Patienten, z.B. nach autoSCT oder Salvage-autoSCT (Abb. 2) (111) und Ixazomib auch bei älteren bzw. fragileren Patienten (Abb. 3) (112).

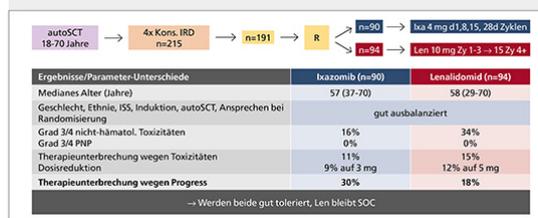
Abb. 2: Studienergebnisse zu Carfilzomib-Erhaltungstherapie nach autoSCT oder Salvage-autoSCT (mod. nach (111)).
CFz=Carfilzomib, Cyclo=Cyclophosphamid,
Mel=Melphalan, Dex=Dexamethason,
HR=Hazard Ratio, TTP=Zeit bis Progression,
autoSCT=autologe Stammzelltransplantation,

KPS=Karnofsky-Performance-Status,
 ISS=International Staging System,
 CG=Zytogenetik, IQR=
 IQR=Interquartilsabstand



Für Ixazomib wurde in der Tourmaline-1-Studie nach Mel200-Konditionierung weltweit entweder mit Ixa oder Placebo behandelt, die einen PFS-Unterschied für die Ixa-Erhaltung von 20 vs. 25 Monaten, inklusive bei HR-Zytogenetik, Niereninsuffizienz- und älteren Patienten zeigte (113, 114). Diese wurde durch den randomisierten Vergleich von Ixazomib vs. Lenalidomid der weltweit multizentrischen Phase-II-Studie bestätigt, die Ixazomib- vs. Lenalidomid-Erhaltung post autoSCT prüfte und bei jeweils ca. 90 Patienten/Gruppe bestätigte, dass Ixazomib neben Lenalidomid eine Alternative in der Erhaltung darstellt (Abb. 3) (112). Bei noch nicht reifen OS-Daten und geringerem PFS-Benefit als mit Lenalidomid, ist die Erhaltungstherapie mit Ixazomib noch nicht zugelassen.

Abb. 3: Studienergebnisse zu Ixazomib-Erhaltung vs. Lenalidomid-Erhaltung nach autoSCT und Ixa-RD-Konsolidierung bei neu diagnostiziertem MM (mod. nach (112)).
 Kons.=Konsolidierungen, Ixa=Ixazomib,
 Len=Lenalidomid, IRD=Ixa-RD,
 SOC=Standard-of-Care



Thalidomid konnte eine Verlängerung des PFS zeigen, ist aber hinsichtlich der Verträglichkeit in höheren Dosen bzw. über längere Dauer appliziert für viele Patienten nicht dauerhaft durchführbar. Die heute applizierten geringeren Dosen von 50-100 mg/Tag werden besser toleriert als die initialen Dosen von > 200 mg, sodass dies eine Alternative darstellt, wenn eine Erhaltung mit Lenalidomid, Bortezomib oder Ixazomib bzw. in einer Studie nicht möglich ist. Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Aberrationen (z.B. t(4;14)-Translokation oder 17p-Deletion) profitieren üblicherweise nicht von einer Thalidomid-Erhaltungstherapie (115, 116).

Konventionelle Behandlung

Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit autoSCT nicht infrage kommen, erhalten eine individuelle, an ihr Risikoprofil angepasste Therapie, d.h. „konventionelle Therapie“ (1, 54, 55). 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 kommen die Kombinationen von Melphalan-Prednison mit Bortezomib (VMP) oder Dara-VMP, VRD, Lenalidomid/Dexamethason (Rd) oder Dara-Rd u.a. in Betracht (1, 54, 55, 117). Dabei hat die FIRST-Studie an nicht-transplantationsfähigen Patienten gezeigt, dass die nebenwirkungsarme Kombination Rd bei kontinuierlicher Gabe der MPT-Behandlung (Melphalan, Prednison, Thalidomid) in Bezug auf das PFS und OS überlegen ist (1, 54, 55, 117). Zudem hat die ALCYONE-Studie mit Randomisierung zwischen 9 Zyklen Dara-VMP vs. VMP allein und Daratumumab-Erhaltungstherapie vs. keiner (da noch nicht zugelassen bzw. kein MM-Standard) die Überlegenheit im PFS für Dara-VMP gezeigt, sodass diese 4-fach-Kombination zugelassen wurde, genauso wie aufgrund der MAIA-Studie die Zulassung von Dara-Rd erfolgt ist und aufgrund der CEPHEUS-Studie die Zulassung von Dara-VRd erwartet wird (6, 118).

Unabhängig davon kann Melphalan (z.B. in VMP) durch das weniger toxische Cyclophosphamid ersetzt werden (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. Auch die Kombination von Bendamustin/Bortezomib/Prednisolon hat sich für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als vorteilhaft erwiesen (119, 120).

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand sollte zur langfristigen 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 auf eine vergleichbare Gesamtdosis wie unter der Standarddosierung. Die subkutane Applikation von Bortezomib reduziert gegenüber der intravenösen Gabe bei vergleichbarer Wirksamkeit die Dosis-limitierende Nebenwirkung, die Polyneuropathie (71). Sie gilt daher heute als Standard. Bei Patienten mit vorausgegangenen thromboembolischen Komplikationen oder schwerer Niereninsuffizienz ist eine Bortezomib-basierte Therapie zu bevorzugen (1, 2, 68, 121).

Eine Dosismodifikation bei fragilen, komorbiden und älteren Myelom-Patienten kann für eine bessere Verträglichkeit der Myelom-Therapie und effektive Vermeidung von Myelomtherapiebedingten Komplikationen sinnvoll sein (67). Auf diese Weise können Therapieabbrüche verhindert und die angestrebten Zyklen (z.B. 6-9) besser erreicht werden (1, 54, 55). Therapiemodifikationstabellen sind wiederholt publiziert worden (1, 6, 54, 55, 122).

Rezidivtherapie

Für die Therapieentscheidung im Rezidiv sind folgende Faktoren wichtig:

- Zeitpunkt und Kinetik des Rezidivs (aggressives vs. „indolentes“ Rezidiv),
- Effektivität und Toxizität der vorangegangenen Behandlung,

- Lebensalter, Allgemeinzustand, Komorbidität, Wunsch des Patienten,
- Art der Vortherapie(n) (Alkylanzien-basiert, inkl. Hochdosischemotherapie und nachfolgende Stammzelltransplantation),
- Effektivität der initialen Therapie (Grad und Dauer des Ansprechens) (2, 4, 121, 123-126).

Wann sollte eine Rezidivtherapie eingeleitet werden?

Ziel ist es, einerseits die therapiefreie Zeit nicht zu verkürzen und andererseits Organschädigungen zu vermeiden. Dabei unterscheidet man zwischen einem laborchemischen Rezidiv (Anstieg der Paraprotein- oder Leichtkettenwerte) und klinischem Rezidiv (z.B. neue Osteolyse/n). 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 bei indolentem Verlauf 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 (2, 4, 68, 121, 123, 124).

Auswahl der geeigneten Therapie

Zum Einsatz kommen v.a. Kombinationen der neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, Thalidomid, Panobinostat und klinische Studiensubstanzen) mit Dexamethason oder Zytostatika ((liposomales) Adriamycin, Bendamustin, Cyclophosphamid u.a.). Kombinationsprotokolle erzielen im Rezidiv ein schnelleres und qualitativ besseres Therapieansprechen als Monotherapien, was sich meist auch in einer längeren Krankheitskontrolle widerspiegelt (2, 4, 121, 123-127).

Wichtig ist die Beurteilung der vorangegangenen Therapien: Wurde die vorherige Therapie gut vertragen, so kann mit dieser erneut behandelt werden, meist wird aber ein Substanzkombinationswechsel aufgrund der vermuteten höheren Effektivität als eine Therapiewiederholung präferiert. Gab es schwere Nebenwirkungen, wird die Therapie ebenfalls gewechselt. Bei Patienten mit PNP unter Bortezomib ist eine Lenalidomid-basierte Therapie, bei Patienten mit thromboembolischen Komplikationen eine Bortezomib-basierte Therapie empfehlenswert.

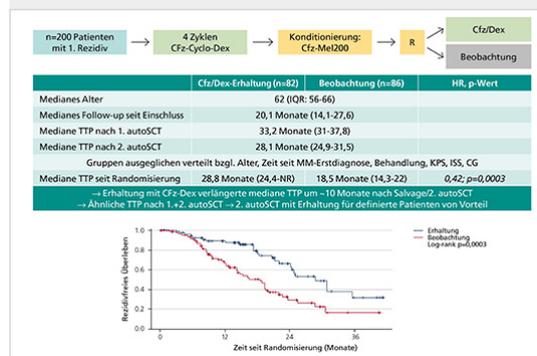
Die Rezidivtherapie wird in Studien i.d.R. bis zur Progression durchgeführt. Bei Erreichen des bestmöglichen Ansprechens kann zur Minderung von Nebenwirkungen eine Reduktion auf weniger Substanzen bzw. niedrigere Dosierung erwogen werden. Eine komplette Beendigung der Therapie ohne relevante Toxizität wird weniger favorisiert, da die Erkrankung in der Therapiepause häufig rasch wieder progredient wird (34, 93, 121, 123).

Patienten mit guter Remissions-induktion durch eine vorausgegangene autoSCT, gutem Allgemeinzustand, ggf. noch gelagerten/vorhandenen Stammzellen (wobei diese auch neu gesammelt werden können) und ausreichend langer Remission nach erster Hochdosischemotherapie (> 12-18 Monate in den meisten Studien, internationale Empfehlung bei Lenalidomid-Erhaltung 24-30 Monate) können im Rezidiv erneut von einer autoSCT profitieren. Dabei ist die Remissionsinduktion mit erneuter autoSCT meist deutlich tiefer als mit konventioneller Therapie

ohne autoSCT (auch refraktäre MM-Patienten können von der Re-autoSCT profitieren) (76, 111, 121, 128, 129).

Bei Salvage-autoSCT wird ebenfalls eine Erhaltungstherapie durchgeführt (Abb. 2) (111). In laufenden nationalen und internationalen Studien werden auch die alloSCT und andere Immuntherapien im Rückfall geprüft (9, 13, 15, 50-53, 76, 89, 130, 131).

Abb. 2: Studienergebnisse zu Carfilzomib-Erhaltungstherapie nach autoSCT oder Salvage-autoSCT (mod. nach (111)).
CFz=Carfilzomib, Cyclo=Cyclophosphamid, Mel=Melphalan, Dex=Dexamethason, HR=Hazard Ratio, TTP=Zeit bis Progression, autoSCT=autologe Stammzelltransplantation, KPS=Karnofsky-Performance-Status, ISS=International Staging System, CG=Zytogenetik, IQR=
IQR=Interquartilsabstand



Neue Wirkstoffe

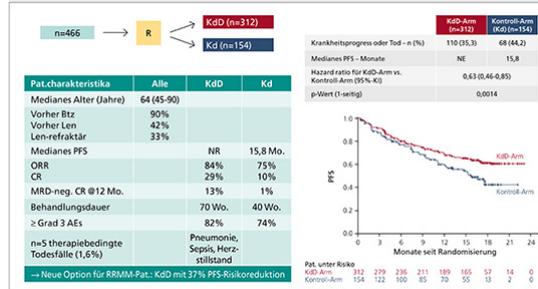
Derzeit ist eine große Zahl von neuen Substanzen zur Induktions-, Erhaltungs- und Rezidivtherapie in Entwicklung, z.B. weitere irreversible PI (Oprozomib, Marizomib und Delanzomib), die anders als Bortezomib und Carfilzomib z.T. oral gegeben werden können (1-3, 118).

Carfilzomib wird in zahlreichen Kombinationen weiter getestet. Als besonders effizient erwies sich in der ASPIRE-Studie das Triplet aus Carfilzomib-Rd (KRd), mit dem sich bei rezidivierten MM-Patienten (RRMM) ein medianes PFS von 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten in der Kontrollgruppe mit Rd erreichen ließ (132); auch das OS zeigte sich hier mit KRd vs. Rd überlegen. In dieser Kombination ist Carfilzomib in Europa zugelassen (133).

Andere Carfilzomib-Kombinationen sind die mit Cyclophosphamid (KcD), Bendamustin (KBd), Pomalidomid (KpD) oder Daratumumab (CANDOR-Studie: KdD) (134), die mit KdD die Zulassung anstrebt (Abb. 4).

Abb. 4: Ergebnisse der CANDOR-Studie (mod. nach (134)). *Kd=Carfilzomib + Dexamethason, KdD=Kd + Daratumumab, Pat.=Patienten, Btz=Bortezomib, Len=Lenalidomid, PFS=progressionsfreies Überleben, ORR=Gesamtansprechrte,*

CR=komplettes Ansprechen, MRD=minimal residual disease, Mo.=Monate, Wo.=Wochen, RRMM=rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom, NR=nicht erreicht, NE=nicht abschätzbar



Ixazomib wurde in den Studien TOURMALINE-MM2 und -MM3 in Kombination mit Rd im Vergleich zu der Kombination Placebo/Rd geprüft. Bei neu diagnostizierten, bisher unbehandelten Myelom-Patienten führte die orale Triple-Therapie mit Ixazomib (d1, 8, 15)-Rd (IRd) zu einer Ansprechrate von 94%; 76% der Patienten zeigten eine CR bzw. VGPR. Bei rezidierten MM-Patienten führte die gleiche Triple-Kombination zu einer Verbesserung des medianen PFS von 14,7 mit Rd auf 20,6 Monate mit IRd. Ixazomib wurde auf Basis dieser Daten in den USA und in Deutschland zugelassen (2, 135).

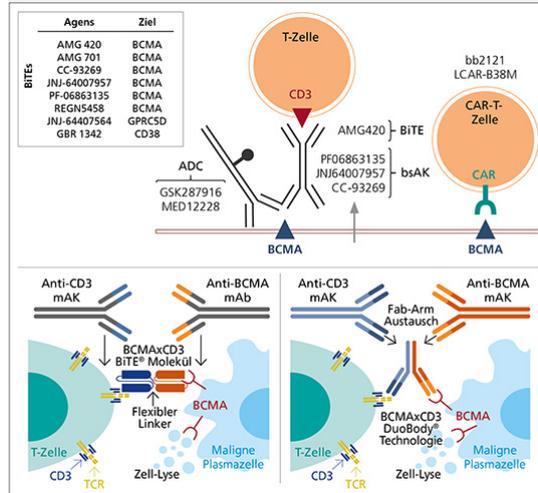
Als Antikörper- bzw. Immuntherapien sind Elotuzumab bzw. Daratumumab für RRMM-Patienten verfügbar. In Kombination mit Lenalidomid zeigte Elotuzumab Aktivität im 1.-3. Rezidiv des MM und verlängerte das mediane PFS von 14,9 auf 19,4 Monate und ist in dieser Kombination zugelassen (9, 136, 137). Der Anti-CD38-Antikörper Daratumumab zeigte bereits als Monotherapie eine ca. 30%ige Wirksamkeit. Die Phase-III-Studien Pollux und Castor der Triple-Kombinationen Daratumumab (Dara)-Rd bzw. Dara-VD zeigten auch beim fortgeschrittenen Myelom ein verbessertes Ansprechen, vermehrte MRD-Negativität und ein deutlich besseres PFS, sodass beide, Dara-Rd und Dara-VD, zugelassen wurden (138, 139). Die Kombination Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason (Dara-Pom-Dex) bei Bortezomib- und Lenalidomid-exponierten Patienten wurde u.a. in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie APOLLO randomisiert als Dara-Pom-Dex vs. Pom-Dex geprüft und ist von der FDA schon zugelassen (9, 140, 141).

Weitere Anti-CD38-Antikörper in Entwicklung sind Isatuximab (142) sowie die auslizenzierte deutsche Entwicklung (MOR202) (8) und viele andere, die sich in Phase I-III befinden, aber ein ähnliches Potenzial haben wie Daratumumab.

Für RRMM-Patienten wurde aufgrund der Daten der PANORAMA-1-Studie (Phase III) zu Panobinostat, einem Pan-Deacetylasehemmer, die Kombination von Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason (Pan-VD) zugelassen. Die Zugabe von Panobinostat zu VD verbesserte das PFS und therapiefreie Intervall (143, 144). Aufgrund vieler potenterer MM-Therapiealternativen wird Panobinostat heute weniger frequentiert im Rezidiv eingesetzt. Neue Therapieoptionen ergeben sich auch aus neuen Kombinationen bekannter Wirkstoffe. Beispiele sind die Kombination Pomalidomid mit den Alkylanzien Cyclophosphamid oder Bendamustin oder Carfilzomib mit Bendamustin und Dexamethason (EMN-09-Studie). Weitere Optionen, die bereits in Studien (z.T. Phase-I-III-Studien) getestet wurden, sind Selinexor, Venetoclax, MCL-1-Inhibitoren, Immuntherapien, u.a. bispezifische Antikörper (BCMA-BITEs und

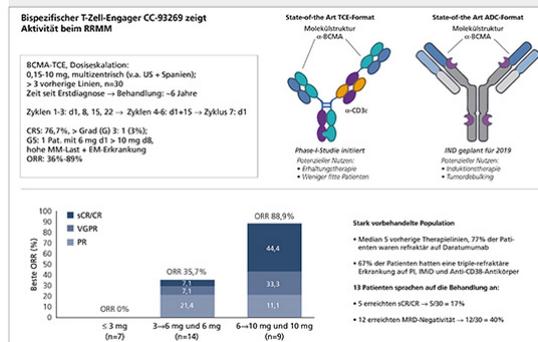
CAR-T-Zellen), HDAC-6-Inhibitoren, Anti-körperkonjugate und Filanesib -(9, 11, 14, 15, 145, 146).

Abb. 5: Immuntherapieoptionen beim MM (mod. nach (9, 13, 155, 156).
mAB=monoklonaler Antikörper,
BITEs=bispecific T cell engager,
bsAK=bispezifischer Anti-körper,
CAR=Chimeric antigen receptor



Bispezifische Antikörper haben meist BCMA und CD3, aber auch GPRC5D oder CD38 als Target (Abb. 5), und haben in Phase I z.B. als BCMA-T-Zell-Engager Ansprechraten in den höchsten Dosisstufen von 89% bei intensiv vorbehandelten (median 5 Therapielinien) gezeigt (Abb. 6) (145), die neben monoklonalen Antikörpern, anders als noch CAR-T-Zellen beim MM, „off the shelf“, d.h. schneller verfügbar sind (Tab. 4) (131, 147-149).

Abb. 6: Der bispezifische Antikörper/T-Zell-Engager CC-93269 zeigt Aktivität beim RRMM (mod. nach (145)).
TCE=T-Zell-Engager, *ADC*=antibody drug conjugate, *IND*=Investigational New Drug, *EM*=extramedullär, *CRS*=Zytokinfreisetzungssyndrom, *ORR*=Gesamtansprechrates, *(s)CR*=(stringentes) komplettes Ansprechen, *PR*=partielles Ansprechen, *VGPR*=sehr gutes Ansprechen



CAR-T-Zellen werden beim MM mit noch limitierten Patientenzahlen ebenfalls in späten Therapielinien mit verschiedenen Produkten weltweit intensiv geprüft, die in ersten Phase-I/II-

Studien vielversprechende Ergebnisse, aber noch kein Plateau im PFS/OS, und damit keine Langzeitremissionen erwirkt haben (Tab. 4 + 5) (9, 13, 130, 131, 150).

Auf diese Weise entwickeln sich neue vielversprechende (Immun-)Therapieoptionen für Patienten, die künftig in den ersten Therapielinien bereits zahlreiche der neuen Substanzen bekommen haben werden und somit neue MM-Therapeutika benötigen (1, 2, 4, 9-11, 15, 121, 130, 137, 150).

Tab. 4: BCMA-CAR-T-Zellen (mod. nach (147, 148). PR=partielle Remission, CR=komplette Remission, sCR=stringente Komplettremission, CRS=Zytokinfreisetzungssyndrom, Pat.=Patienten, NCI=National Cancer Institute, MSK=Memorial Sloan Kettering Cancer Center

	NCI	UPenn (Novartis)	bb2121 (Bluebird)	LCAR-B38M (Legend)	MCARH171 MSK/Juno Therapeutics
Patienten (n)	26	24	43	35	6
Mediane Anzahl an Vortherapien	10	7	7	4	7,5
CAR-T-Dosis/kg	9x19e ⁶	3 Kohorten: 1.5x 10 ⁶ -10 ⁷	50-800x 10 ⁶	Mediane Dosis 4x 10 ⁶	Hauptdosis 72-137x 10 ⁶
≥ PR	81%	20-60%	150-800x 10 ⁶ : 81%	100%	5 auswertbare Pat.: 80%
CR	13%	0-11%	150-800x 10 ⁶ : 47%	63% (sCR)	5 auswertbare Pat.: 0%
CRS (alle Grade)	81%	83%	63%	83%	50%

Tab. 5: Pros und Contras der Immuntherapie beim MM (mod. nach (131, 150)). CRS=Zytokinfreisetzungssyndrom, ADCs=Antibody Drug Conjugate, BiTEs=Bi-specific T-cell engagers, CARs=Chimeric antigen receptor

	ADCs	BiTEs	CARs
Off the shelf (=auf Lager)	ja	ja	noch nicht
Leichtigkeit der Verabreichung	++	+ to ++	+
Wiederholte Dosisregime	ja	ja	nein
Von T-Zellen des Pat. abhängig	nein	ja	ja
Toxizität	verschieden	CRS, neuro	CRS, neuro
Dauer der Toxizität	anhaltend	anhaltend	7-21 Tage
Andauernde klinische Aktivität	ja	ja	ja
Herausforderungen:			
<ul style="list-style-type: none"> • Milderung der Toxizitäten • Besseres Verständnis, warum Pat. ansprechen und Erforschung von Biomarkern • Aufnahme von Studienmedikamenten und Sequenz-Findung 			

Supportivtherapie

Bei Patienten mit behandlungsbedürftigem Myelom und Knochenbeteiligung (ca. 90% aller Patienten) (40, 151, 152) 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 das Bisphosphonat der Wahl, da es dem Clodronat/oralen Bisphosphonaten hinsichtlich der Effektivität überlegen ist. Die Langzeittherapie mit Bisphosphonaten (z.B. Zoledronat 4 mg monatlich i.v.,-Pamidronat 30-90 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 (26, 34, 153).

Obwohl Bisphosphonate als gut verträglich gelten, können Kieferosteonekrosen als seltene 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 (154).

Zur Knochenprotektion wurden auch alternative Substanzen geprüft, z.B. Inhibitoren des Rank-Liganden (z.B. Denosumab). In einer großen Phase-III-Studie bei neu diagnostizierten MM-Patienten erwies sich Denosumab als gleich effizient wie Zoledronat in Bezug auf Skelettkomplikationen und OS mit einem geringen Vorteil beim PFS. Die Zulassung beim MM wurde deshalb erteilt (151). Die derzeit verfügbaren Substanzen zielen auf die Hemmung der Osteoklasten. Ideal wären zukünftig Wirkstoffe, die Osteoklasten-Inhibition und Osteoblasten-Stimulation 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 IMiDs 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. Ebenso relevant für das Thromboserisiko ist die Einschränkung der Mobilität durch Schmerzen oder bei pathologischen Frakturen.

Tab. 6: MM-Bisphosphonat-Therapie.
BP=Bisphosphonat, DR=Dosisreduktion,
NI=Niereninsuffizienz

MM-Bisphosphonat-Therapie
Wer sollte Bisphosphonate erhalten? Symptomatisches MM oder solitäres Plasmozytom
Welches Bisphosphonat? Zoledronsäure 4 mg als KI (15 min) alle 4 Wochen oder Pamidronsäure 60-90 mg als Infusion über 3-4 Stunden alle 4 Wochen (mit normaler Nierenfunktion)
Bisphosphonat-Therapie bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance (Cl) < 30 ml/min)? • Ø Pamidronat und Zoledronat, ggf. bei Osteolyse + NI: Pamidronat 30 mg/3 h oder • Empfehlung für Clodronat: 50-80 ml/min Kreatinin-Cl (75% DR), 12-50 ml/min Kreatinin-Cl (50-75% DR), < 12 ml/min Kreatinin-Cl (50% DR oder Unterbrechung)
Applikationsdauer der Bisphosphonate? Jahr 1 + 2: alle 4 Wochen, ab 3. Jahr gemäß individuellem Remissionsstatus: bei CR 1x jährlich, sonst 1x alle 3 Monate; bei Progress erneut: 1x monatlich
Prophylaxe von Kieferosteonekrosen? • Vor Beginn und im Verlauf einer BP-Therapie alle 6 Monate: Kontrolluntersuchung beim Zahnarzt • Vor Beginn eines zahnärztlichen Eingriffs (Zahn-Extraktion, Wurzelbehandlung, Kiefer-OP): Unterbrechung BP-Therapie 90 Tage vor + nach Eingriff; prophylaktische Antibiotikatherapie (z.B. Clindamycin 4x 300 mg oder Amoxicillin 3x 1 g über 10 Tage mit Beginn 2 Tage vor dem Eingriff)

Die Substitution mit Erythrozyten-Konzentraten erfolgt ebenfalls auf individueller Basis. Die Indikation ergibt sich aus dem Vorliegen von Anämiesymptomen oder einem speziellen kardialen Risikoprofil (z.B. koronare Herzerkrankung, chronische Myokardinsuffizienz). Andere Supportivmaßnahmen, wie Infektprophylaxen, i.v.-Immunglobulin-Gabe und Impfungen, sowie

Details zur sicheren Bisphosphonat-Gabe sind in Tabelle 6 (1, 4, 34, 84, 153) und Empfehlungen zur Supportion und Kontrollen in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tab. 7: Supportivmaßnahmen beim MM (mod. nach (1, 74-79)). *SPM=secondary primary malignancies (sekundäre Malignome), B=Bortezomib, Len=Lenalidomid, Thal=Thalidomid, LMW=low molecular weight (Niedermolekulares Heparin), Dex=Dexamethason*

Supportivmaßnahmen beim MM

Image not found or type unknown

Es besteht kein Interessenkonflikt.



Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

Klinik für Innere Medizin I
Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Interdisziplinäres Tumorzentrum
Hugstetter Straße 53
79106 Freiburg

E-Mail: monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de