

M. Engelhardt¹, I.W. Blau², H. Einsele³, H. Goldschmidt⁴, W. Knaut⁵, C. Scheid⁶. ¹Universitätsklinik Freiburg, ²Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin, ³Universitätsklinikum Würzburg, ⁴Universitätsklinikum Heidelberg, ⁵Centrum f. Hämatol. u. Onkol. Bethanien, ⁶Universitätsklinikum Köln

13. Oktober 2018

Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms – DKG-Thesen 2018/2019

Expertengespräch: Update 2018

Im Rahmen des Jahrestreffens der American Society of Hematology (ASH 2017) und des Europäischen Hämatologenkongresses (EHA 2018) trafen sich erneut Experten, 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 sowie präsentierten Daten und der eigenen klinischen Erfahrung eine Orientierungshilfe zu geben sowie Konsequenzen für den Praxisalltag abzuleiten.

Im Rahmen des Jahrestreffens der American Society of Hematology (ASH 2017) und des Europäischen Hämatologenkongresses (EHA 2018) trafen sich erneut Experten, 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 sowie präsentierten Daten und der eigenen klinischen Erfahrung eine Orientierungshilfe zu geben sowie Konsequenzen für den Praxisalltag abzuleiten.

Im Vordergrund der ASH 2017- und EHA 2018-Diskussionsrunde standen folgende Themen: Die bestmögliche Diagnostik, Daten zur minimalen Resterkrankung (MRD), der Stand der autologen Stammzelltransplantation (autoSCT), der Erhaltungstherapie sowie neue Medikamente. Dabei wurden 2016/2017 viele neue Anti-Myelom-Substanzen zugelassen; dies umfasste sowohl Neuzulassungen (Pomalidomid, Carfilzomib, Ixazomib, Panobinostat, Daratumumab, Elotuzumab) als auch Zulassungserweiterungen (Lenalidomid- Erhaltungstherapie) hinsichtlich der Therapielinie und/oder Medikamentenkombination. Somit stehen neben den immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid auch neue Proteasom-Inhibitoren (PI) der 2. Generation (Carfilzomib sowie der orale PI Ixazomib), der Histone-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor Panobinostat sowie die beiden Antikörper Elotuzumab und Daratumumab zur Verfügung (1-4) und in Studien neue Antikörper (Isatuximab u.a.), Immuntherapeutika (monoklonale und bispezifische Antikörper, Checkpoint-Inhibitoren, Vakzine,

adoptive T-Zell-Therapien), CAR-T-Zellen und Selinexor sowie Venetoclax (5, 6).

Was gehört zum „State of the Art“ bei der Primär-Diagnostik?

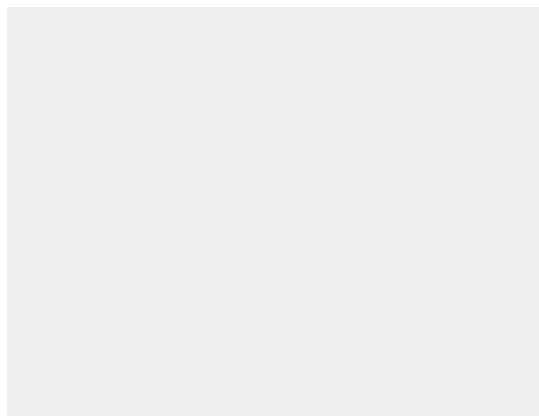
Die Primär-Diagnostik sollte dazu geeignet sein, die unterschiedlichen Entitäten der plasmazellulären Erkrankungen zu trennen und das therapeutische Vorgehen festzulegen. Diese Entitäten sind:

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

Zur Primär-Diagnostik gehören neben der Labor- auch die Skelett- und Organdiagnostik sowie die molekulare und zytogenetische Analyse (7-9).

Labor-Diagnostik

Beim MM spielt die genaue Charakterisierung und Quantifizierung des Paraproteins eine entscheidende Rolle (Eiweißelektrophorese, Immunglobuline quantitativ, Immunfixation, Freie-Leichtketten-Test), sowohl für die Diagnosestellung als auch für die Kontrolle des Therapieverlaufs. Ferner sind weitere Laborparameter wie Serum-Kreatinin, Kalzium, Beta-2-Mikroglobulin (β 2-MG, Albumin, Gesamteiweiß und Hämoglobin wichtig zur Festlegung der Therapieindikation. Optional/in Studien wird der Hevylite-Test verwendet. 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 ist (2, 4, 7, 8, 10). 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 (11). 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 essentiell, um Vergleichswerte für den Therapieverlauf zu erhalten (Tab. 1).



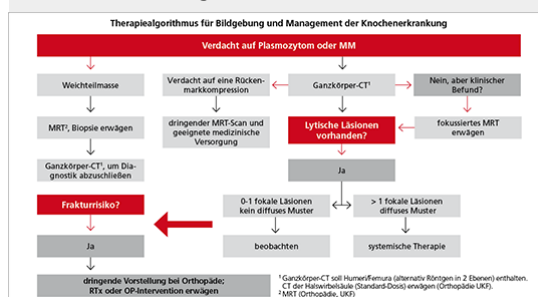
Tab. 1: Erste Untersuchungen/Diagnostik beim MM (mod. nach (1, 12-14)).
*EM-MM=extramedulläre Myelom-Manifestation, FBC=full body count, FISH=Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, LDH=Laktatdehydrogenase, MRT=Magnetresonanztomographie, *die höchste KM-Infiltration als %-Zahl zählt: d.h. z.B. KM-Infiltration 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 (CRAB)	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 Harn-Elektrophorese • Quantifizierung von nicht-isotopischen Immunglobulinen mittels Nephelometrie und Densitometrie 	<ul style="list-style-type: none"> • Unilaterales Knochenmarkaspirat, Stanzbiopsie* + FISH (z.B. für 17p13, 13q14, t(4;14), 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 bei 17p13, 13q14, t(4;14), 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 • (e)GFR (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"> • Knochenröntgen • Immunhistochemie oder Durchflusszytometrie • Vitamin B12 und Folat-Aktivität • Ganzkörper-CT • MRT bei Verdacht auf EM- MM • PET-CT

In Deutschland ist eine Osteo-CT zur Skelettbeurteilung (Multi-Slice-CT) heute Standard; sie ermöglicht einen schnellen Überblick über die gesamte Knochenstruktur und deutlich sensitiveren (als das „Pariser Schema“/Nativröntgen). Die Vergütung des Osteo-CT und des Ganzkörper-MRT ist in Deutschland noch nicht flächendeckend gegeben. Das Problem sollte für alle Standorte in Deutschland gelöst werden, da die konventionelle Skelettradiologie nach Pariser Schema von geringer Sensitivität ist, deshalb nur noch selten durchgeführt wird und somit die CT-Untersuchung den zeitgemäßen, sensitiven und Therapie-implizierenden Standard darstellt (Abb.1).

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 (1, 12-15). Darüber hinaus ist die MRT zur Abklärung einer neurologischen Symptomatik oder von Rückenschmerzen wichtig, da paravertebrale oder intraspinaler Weichteilmanifestationen so sensitiv festzustellen sind. Diese können zu rückenmarknahen Läsionen mit resultierendem Querschnittssyndrom führen (Abb. 1/Tab. 1). Die PET-CT gehört in Deutschland nicht zur Routinediagnostik, auch wenn sie für bestimmte Patientengruppen (z.B. Patienten mit extramedullärer Myelom-Manifestation (EM-MM)) nützliche Informationen zur primären Krankheitsaktivität und zur Qualität des Ansprechens liefern kann (16). Die Skelettszintigraphie zur Ausbreitungsdiagnostik ist beim MM obsolet.

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



Organ-Diagnostik

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) und die Proteinurie-Diagnostik. Nach den IMWG-Empfehlungen stellt ein Abfall der GFR < 40 ml/min ebenfalls ein CRAB-Kriterium (CRAB: hypercalcemia, renal failure, ane-mia and bone lesions=Hyperkalzämie, Myelom-bedingte Einschränkung der Nierenfunktion, Anämie, Knochenveränderungen) – und damit eine Behandlungsindikation dar.

Molekularzytogenetische Analyse (FISH-Analyse)

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 Hochrisiko-Gruppe (ca. 25% aller neu diagnostizierten Patienten mit MM) zugeordnet werden (17-21). Der Krankheitsverlauf dieser Patienten ist oft gekennzeichnet durch kurze Remissionszeiten und ein verkürztes Gesamtüberleben (OS) 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 (17, 19). Während die Aberrationen t(4;14) und 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 Hochrisikokonstellation vom frühen Einsatz von Substanzen wie Bortezomib, Lenalidomid oder auch Carfilzomib und Daratumumab profitieren. Für jüngere Patienten mit einer 17p-Deletion sollte eine alloSCT erwogen werden, evtl. in Kombination mit Bortezomib. Auch scheint eine Langzeit-/Dauertherapie mit Bortezomib-haltigen Regimen die Prognose für del(17p)-Patienten zu verbessern. Seit der Verfügbarkeit der neuen Substanzen ist auch bei älteren Patienten eine molekularzytogenetische Analyse sinnvoll (1, 4, 8, 22, 23).

Klassifikation des MM und Prognosefaktoren

Die Klassifikation der IMWG bietet eine gute Differenzierung zwischen MGUS (Abb. 2A), SMM (asymptomatischem; Abb. 2B) und symptomatischem bzw. behandlungsbedürftigem MM (Tab. 2). Während bei asymptomatischem MM keine erkennbaren Organschäden vorliegen (definiert entsprechend der CRAB-Kriterien), ist das symptomatische MM durch die Manifestation mind. eines CRAB-Kriteriums definiert. Neben den CRAB-Kriterien wurden durch die IMWG weitere „Myelom-definierende Risikofaktoren“ (freie Leichtketten (FLCs) κ/λ -Ratio > 100, KM-Infiltration > 60% oder > 1 fokale Läsion im MRT) definiert. Der Nachweis einer Organ-AL (Amyloide Leichtketten)-Amyloidose, Immundefizienz (z.B. > 2 Infektepisoden pro Jahr) und einer erhöhten symptomatischen Plasmaviskosität stellen ebenfalls Behandlungsindikationen dar. Die ISS-Klassifikation wurde für das symptomatische MM 2005 von Greipp evaluiert (24). Sie basiert auf sehr 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 (Tab. 3).

Abb. 2A: Risikostratifizierungsmodell für MGUS.

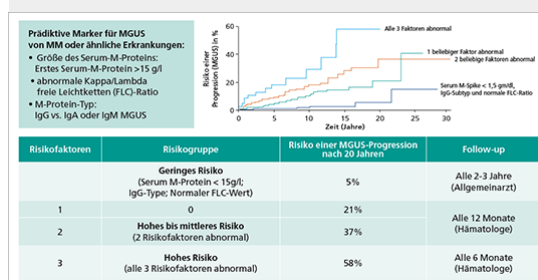
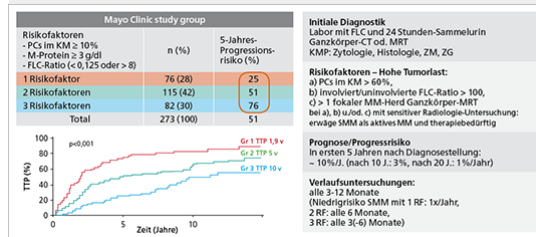


Abb. 2B: Risikostratifizierung des SMM (mod. nach (9, 10, 26-28)). FLC=Freie Leichtketten, PCs=Plasmazellen, RF=Risikofaktor, TTP=Zeit bis Progress (Progressionsrisiko), ZM=Zytomorphologie, ZG=Zytogenetik



Tab. 2: Diagnosekriterien des MM (mod. nach (9, 10, 24, 25)). PCs=Plasmazellen

Diagnosekriterien - International Myeloma Working Group (IMWG)

1. Detektion von monoklonalem Immunglobulin/Paraprotein

- im Serum: IgG, IgA, IgD, IgE und/oder
- im Urin: Immunglobulin Leichtketten (Bence-Jones-Proteinharnstoff)

2. $>$ 10% PCs im Knochenmark

3. Endorganschäden (1 Kriterium zutreffend)

- (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 zutreffend)

- (I) 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-JahresPrognose)
- Abnahme der Kreatinin-Clearance um $\geq 25\%$ + Anstieg des M-Proteins im Urin oder Serum-freie Leichtketten Level (tbd)
 - hohe PC-Proliferationsrate (S-Phasen-Bestimmung mittels Multiparameter-Durchflusszytometrie) im KM (80%)
 - Abnormaler PC-Immunphänotyp $\geq 95\%$ + Immunoparese (50%)
 - Zytogenetische Subgruppen: t(4;14) oder del(17p) (50%)
 - Hohe Level zirkulierender PCs (80%)
 - „Evolving“ (d.h. Paraproteinparameter steigen kontinuierlich) SMM (65%)

Die sog. Revised-ISS (R-ISS)-Klassifikation beruht auf der Integration der ISS-Prognosefaktoren mit erhöhter Laktatdehydrogenase (LDH) und ungünstiger Zytogenetik in 3 Risikogruppen. Berücksichtigt werden somit 3 Elemente: Das bisherige ISS, 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 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) (25).

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, werden neue Prognoseparameter und die Überprüfung der Wertigkeit bekannter bzw. die Integration dieser mit neuen Risikofaktoren intensiv untersucht.

Tab. 3: Durie-Salmon, ISS- und R-ISS-Klassifikationen (mod. nach (15, 17, 21)).
 HR-ZG=Hochrisiko-Zytogenetik

Stadien	Durie & Salmon	International Staging System (ISS)	R-ISS
---------	----------------	------------------------------------	-------

Stadium I	<p>Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb > 10 g/dl • Serum-Kalzium normal (≤ 12 mg/dl = $\leq 2,75$ mmo/l) • Bildgebung: maximal eine solitäre Läsion • IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl • Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24 h 	B2-MG > 3,5 mg/ml, Albumin \geq 3,5 g/dl,	ISS I, Nicht-HR-ZG, wie del17, t(4;14), t(14;16), normale LDH
Stadium II	• Befunde, die weder denen in Stadium I noch III entsprechen	Nicht ISS I und III	Nicht ISS I und III

Stadium III	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 \geq 2 Osteolysen • IgG $<$ 7 g/dl; IgA $<$ 5 g/dl • Bence-Jones-Proteinurie $<$ 12 g/24 h 	B2-MG $>$ 5,5 mg/ml	ISS III, HR-ZG oder/und erhöhte LDH
Subklassifikation	A) Serum-Kreatinin $<$ 2 mg/dl B) Serum-Kreatinin \geq 2 mg/dl		

Wann sollte ein Myelom-Patient 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 gestellt; sie ist an das Vorliegen von Krankheitssymptomen (Hyperkalzämie, Nierenversagen, Anämie, Knochenläsionen (Tab. 2)), sog. „Endorganschäden“, geknüpft. Die IMWG hat in Ergänzung zu den CRAB-Kriterien zusätzliche Kriterien definiert, 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 Hochrisiko-Kriterien 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. Die 3 neuen IMWG-Kriterien, „myeloma defining events“ oder SLIM-CRAB-Kriterien, definieren dabei die Diagnose eines symptomatischen MM:

- Knochenmarkinfiltration durch klonale Plasmazellen > 60%,
- Involved/uninvolved Leichtketten-Ratio > 100,
- MRT: Nachweis von > 1 Läsion von mind. > 5 mm Durchmesser (Tab. 2) (7, 9).

Bei Vorhandensein von mind. einem dieser 3 Indikatoren ist – unabhängig von noch nicht vorliegenden CRAB-Kriterien – eine Behandlung indiziert (7, 9, 26). Diese neuen Kriterien haben zur Durchführung von mehr Kernspintomographien geführt und verteuern die Diagnostik der Patienten. Allerdings sind die vorliegenden Daten hierzu solide und zeigen, dass man mithilfe des MRT Hochrisiko-Patienten früher identifizieren kann, die von einer früheren Therapie profitieren können. Zur Befundung der Kernspintomographien ist eine spezielle 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. 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. Die Therapie orientiert sich am Allgemeinzustand des Patienten, der Organfunktion, Komorbidität und am biologischen Alter, mehr als am numerischen Alter der Patienten (22, 23, 27-29). In der Regel können Patienten bis zu einem Lebensalter von 75 Jahren und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eine intensive Therapie bekommen. Diese beginnt mit einer Induktionstherapie, gefolgt 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, geklärt werden (22, 23, 27-30). 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 erst Melphalan-haltige Protokolle gestartet (MPT oder MPV u.a.), kann aufgrund der Stammzelltoxizität des Melphalans die Mobilisierung von Stammzellen eingeschränkt und so eine Transplantation gefährdet sein.

Was ist „State of the Art“ bei der Therapie?

Induktionstherapie

Meist kommt eine Bortezomib-basierte Therapie (i.d.R. eine Dreierkombination/3-4 Zyklen z.B. VCD, VRD, VTD, 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) oder Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason (VRD),
- Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD),

- Bortezomib-Adriamycin-Dexamethason (PAd).

Das VCD-Protokoll induziert gute Ansprechraten und zeigt bei 3-4 vor der Stammzelltherapie durchgeführten Zyklen ein günstiges Nebenwirkungsprofil, insbesondere, wenn Bortezomib subkutan (s.c.) verabreicht wird (31, 32). Daneben sind – außerhalb von Studien – auch VRD und VTD als günstige Induktionstherapien geprüft (33, 34), während in Studien der „German-speaking Myeloma Multicenter Group“ (GMMG) und „Deutsche 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 Rd oder VRD durchgeführt. Da auch in Europa 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.

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 und eine relativ hohe Rate von Infektionen. Die mittlerweile in Deutschland konsequent eingehaltene s.c.-Applikation des Bortezomib hat dazu geführt, dass die Rate an schweren Polyneuropathien signifikant reduziert wurde. Die Zyklenzahl sowie das einhergehende Nebenwirkungsprofil sollten 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 OS verlängert. Deshalb werden weiterhin in Deutschland bis zu 4 Induktionszyklen empfohlen.

Mit der Zulassung der neuen Substanzen (v.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.

In Studien: Möglicherweise wird zukünftig eine ähnliche Zahl an Zyklen der Induktionstherapie auch im Sinne der Konsolidierung verabreicht. Die GMMG evaluierte die Induktion, Konsolidierung und Erhaltung mit VRD ± Elotuzumab (VRD ± Elo), die DSMM: KRd ± Elo; (Rekrutierung seit Q3/2018). Dieser Antikörper wird in beiden Studien auch in der Erhaltung geprüft, z.B. in der DSMM mit Elo + 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 (35-41). Für die Eignung zur autoSCT ist weniger das numerische Alter, sondern die biologische Verfassung des Patienten wichtig. Dabei werden in Deutschland Patienten bis zu einem Alter von

75 Jahren transplantiert, wenn deren biologische Verfassung gut ist (35-41). In der Regel werden die Patienten mit Melphalan (200 mg/m²) gefolgt von einer autoSCT behandelt. Ziel ist es, möglichst 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 > 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 (Abb. 3+4) (35-41). Das PFS nach Hochdosis-Melphalan war bei höherer Hämatotoxizität im Vergleich zu einer Therapie mit VRD oder mit autoSCT signifikant verlängert; die autoSCT bleibt beim MM somit „State of the Art“ (Abb. 3+4) (35, 42).

Abb. 3: MRD via NGS aus der IFM/DFCI-Studie: autoSCT vs. VRD. HR-ZG=Hochrisiko-Zytogenetik, LEN=Lanalidomid, SR=standard risk

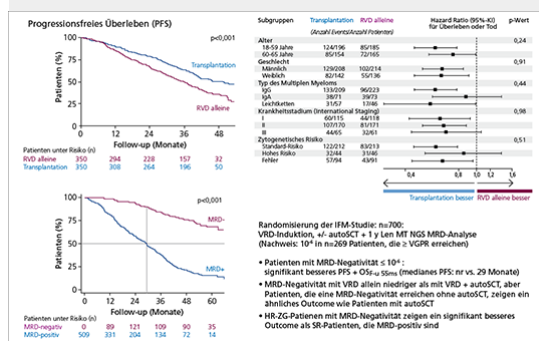
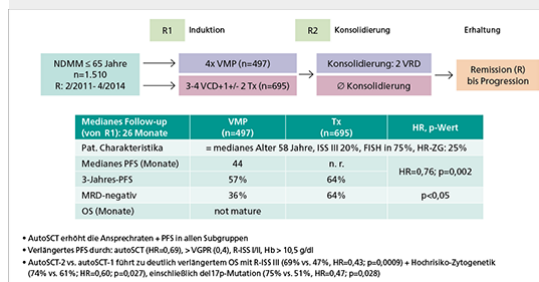


Abb. 4: Standardtherapie mit VMP allein vs. autoSCT (mod. nach (29)). FISH=Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, HR-ZG=Hochrisiko-Zytogenetik, NDMM=neu diagnostiziertes MM

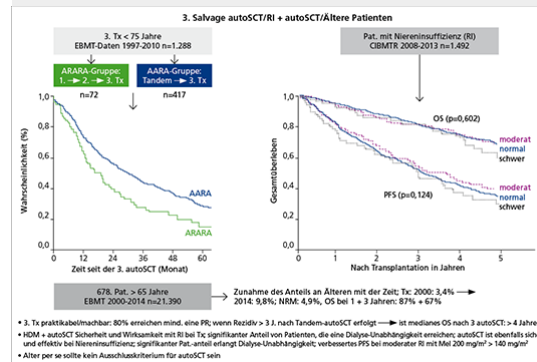


Patienten mit Niereninsuffizienz

Auch Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion können eine intensive Therapie erhalten. Mit einer modernen und konsequenten Induktionstherapie (z.B. Bortezomib-basiert) kann oft eine Erholung der Nierenfunktion erreicht werden (1-3, 12, 22, 43). 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) 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: 9,8%), sondern auch ein gutes Ansprechen und OS, vergleichbar mit jüngeren, mit OS-Raten nach 1 und 3 Jahren von 87% und 67% (Abb. 5) (2-4, 35, 39, 40).

Abb. 5: Tandem-autoSCT, bei Niereninsuffizienz und Patienten > 65 Jahre (mod. nach (33-36)). *HDM*=Hochdosistherapie Melphalan, *NRM*=non-relapse mortality (nicht-rezidivbezogene Mortalität), *Tx*=Transplantation



Tandem-autoSCT

In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Doppel-Hochdosistherapie (Tandem-autoSCT) 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 offensichtlich insbesondere für zytogenetische Hochrisiko-Patienten und Patienten im ISS-Stadium III. Durch die Tandem-Hochdosistherapie mit Melphalan 200 mg/m² konnte die CR-Rate 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 (very good partial response) erreichen, können ebenfalls von einer Tandem-Hochdosistherapie profitieren (Abb. 4+5) (44, 45).

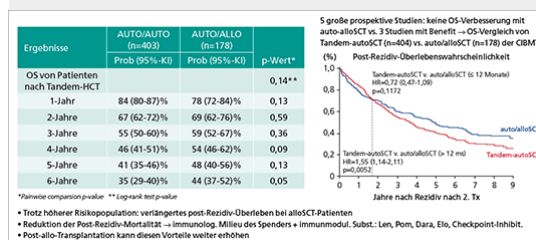
Stammzellmobilisierung

Standard für die Mobilisierung von peripheren Stammzellen bleibt die Chemotherapie und Wachstumsfaktorsupport mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (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, ohne dass ein klarer Vorteil für die einzelnen Optionen erkennbar wäre. Auch eine Mobilisierung mit G-CSF-Monotherapie ist eine wenig toxische Möglichkeit. Mit der Etablierung des CXCR4-Antagonisten Plerixafor hat sich die Stammzellgewinnung bei nicht ausreichender Mobilisierung signifikant gebessert (46, 47). Die angestrebte Zielzellzahl in der Apherese bei den aktuell laufenden Studien liegt bei > 4-8x10⁶ CD34-positive Zellen/kg KG, die für 1-2 Transplantationen plus Back-up eingesetzt werden (1, 10, 35).

Rolle der alloSCT

In der Primärtherapie des fortgeschrittenen MM ist die autoSCT Standard. Auch wenn die alloSCT potentiell 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 „Ultra-Hochrisiko-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, 10, 35, 48-50). CIBMTR-Daten (Abb. 6) haben für Hochrisiko-Gruppen, wie z.B. Patienten mit 17p-Deletion, einen Vorteil der alloSCT gegenüber Tandem-autoSCT gezeigt.

Abb. 6: Tandem-autoSCT vs. auto/alloSCT (mod. nach (40)).



Erhaltungstherapie

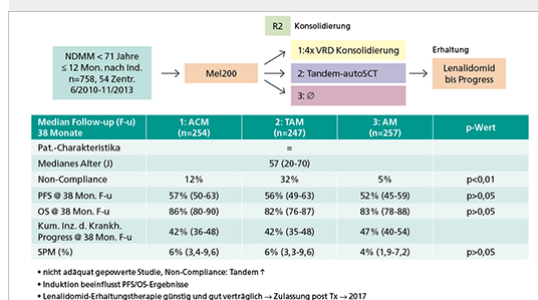
Da die Mehrheit der Patienten auch nach einem intensiven Therapiekonzept ein Rezidiv erfährt, wird seit mehreren Jahren der Nutzen einer Erhaltungstherapie diskutiert. Derzeit stehen mehrere Optionen zur Verfügung:

- 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 (51). Eine Metaanalyse aus 3 Studien konnte zusätzlich zum verbesserten PFS auch einen Vorteil beim OS zeigen (52). Aufgrund dieser Studien 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/zweite autoSCT, bei allen MM-Patienten aber Erhaltungstherapie mit Lenalidomid prüfte. Während die Compliance der Konsolidierung und insbesondere Tandem-autoSCT schlecht waren, zeigte sich die Erhaltungstherapie von Vorteil und gut durchführbar (Abb. 3-5, Abb. 7). Die englische MRC XI-Studie konnte auch den Vorteil einer Lenalidomid-Erhaltung zeigen: Das PFS wurde gegenüber dem Beobachtungsarm verdoppelt, und zwar sowohl bei transplantationsgeeigneten wie ungeeigneten Patienten.
- Für Bortezomib konnte in Studien eine Verlängerung des PFS und des OS gezeigt werden:

Die HOVON65/GMMGHD4-Studie bewies für die kombinierte Induktions- und Erhaltungstherapie mit Bortezomib ein verbessertes PFS und OS im Vergleich zu Thalidomid (53-55). Dabei scheinen vor allem die Hochrisiko-Subgruppen (17p-Deletion oder Niereninsuffizienz) zu profitieren (53-56). Eine Bortezomib-Konsolidierungstherapie über 4 Monate konnte eine Verlängerung des medianen PFS von 6 Monaten erreichen (57). Gespannt wird auf die Ergebnisse der Erhaltungstherapie mit Ixazomib gewartet.

- Thalidomid konnte eine Verlängerung des PFS zeigen, ist aber hinsichtlich der Verträglichkeit in höheren Dosen bzw. über längere Dauer appliziert für viele Patienten problematisch. Die heute applizierten geringeren Dosen von 50-100 mg/Tag werden besser toleriert, sodass dies eine Alternative darstellt, wenn eine Erhaltung mit Lenalidomid oder Bortezomib nicht möglich ist. Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Aberrationen (z.B. t(4;14)-Translokation oder 17p-Deletion) profitieren allerdings nicht von einer Thalidomid-Erhaltungstherapie (58, 59).

Abb. 7: autoSCT-StudieUSA zur Konsolidierung, Tandem-autoSCT und Erhaltung beim MM (mod. nach (57)).
 NDMM=neu diagnostiziertes MM, ACM=VRD mit Konsolidierung, TAM=Tandem-Melphalan 200 mg/ml autoSCT, AM=keine Konsolidierung



Konventionelle Behandlung

Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit autoSCT nicht infrage kommen, erhalten eine individuelle, an ihr Risikoprofil angepasste Therapie, die als „konventionelle Therapie“ bezeichnet wird (1, 22, 23). 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), sowie Daratumumab-VMP in Betracht (1, 22, 23, 60, 61). 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 das OS überlegen ist (1, 22, 23, 60). Zudem hat die sog. Alcyone-Studie mit Randomisierung zwischen 9 Zklen Daratumumab-VMP vs. VMP allein und Daratumumab-Erhaltungstherapie vs. keiner (da nicht zugelassen bzw. bisher kein MM-Standard) die Überlegenheit für Daratumumab-VMP gezeigt, sodass diese 4-fach-Kombination gerade (09/2018) zugelassen wurde (61).

Unabhängig davon kann Melphalan durch das weniger toxische Cyclophosphamid ersetzt werden (VCD-Protokoll). Melphalan weist eine hohe Knochenmarktoxizität 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 (62, 63).

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 zudem gegenüber der intravenösen Gabe bei vergleichbarer Wirksamkeit die dosis-limitierende Nebenwirkung, die Polyneuropathie. Sie gilt daher heute als Standard. Bei Patienten mit vorausgegangenem thromboembolischen Komplikationen oder schwerer Niereninsuffizienz ist eine Bortezomib-basierte Therapie zu bevorzugen (1, 2, 30, 64).

Eine Dosismodifikation bei fragilen, komorbiden und häufig älteren Myelom-Patienten kann für eine bessere Verträglichkeit der Myelom-Therapie und effektive Vermeidung von Myelom-therapiebedingten Komplikationen sehr sinnvoll sein. Auf diese Weise können Therapieabbrüche verhindert und die angestrebten Zyklen (z.B. 6-9) besser erreicht werden (1, 22, 23).

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, 64-66).

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 Paraprotein- oder Leichtkettenwerte) 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 (2, 4, 64-66).

Auswahl der geeigneten Therapie

Zum Einsatz kommen vor allem Kombinationen der neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid, Panobinostat, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab, klinische Studiensubstanzen) mit Dexamethason oder Zytostatika (liposomales Adriamycin, Bendamustin, Cyclophosphamid). Kombinationsprotokolle 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. 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 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 völlige Beendigung der Therapie ohne relevante Toxizität ist unüblich, da die Erkrankung häufig rasch wieder progredient wird (12, 51, 64, 65).

Patienten mit guter Remissionsinduktion durch eine vorausgegangene autoSCT, gutem Allgemeinzustand, gegebenenfalls noch gelagerten/vorhandenen Stammzellen (wobei diese auch neu gesammelt werden können) und ausreichend langer Remission nach erster Hochdosistherapie (> 12-18 Monate in den meisten Studien) 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) (35, 64, 67, 68). In laufenden nationalen und internationalen Studien wird auch die alloSCT im Rückfall geprüft (35, 48-50).

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, 61).

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 ein medianes PFS von 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten in der Kontrollgruppe mit Rd erreichen ließ (69); auch das OS zeigte sich hier mit KRd vs. Rd überlegen. In dieser Kombination ist Carfilzomib in Europa zugelassen (70).

Ixazomib wurde in den TOURMALINE-MM2- und MM3-Studien in Kombination mit Rd im Vergleich zu der Kombination Placebo/Rd geprüft. Bei neu diagnostizierten, bisher unbehandelten Myelom-

Patienten führte die orale Tripletherapie mit Ixazomib (2x wöchentlich, je 3 mg)-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 Monaten mit Rd auf 20,6 Monate mit IRd. Ixazomib wurde auf Basis dieser Daten in den USA und Deutschland zugelassen (2, 71).

Für Rezidiv-MM-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 (72, 73).

Als Antikörper- bzw. Immuntherapien sind Elotuzumab bzw. Daratumumab für rezidierte/refraktäre (RRMM)-Patienten verfügbar. In Kombination mit Lenalidomid zeigt Elotuzumab hohe 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 (5, 74, 75). Der CD38-Antikörper Daratumumab zeigte bereits als Monotherapie eine gute Wirksamkeit. Die Phase-III-Studien CASTOR und POLLUX der Triplekombinationen Daratumumab (Dara)-Rd bzw. Dara-VD zeigte auch beim fortgeschrittenen Myelom ein verbessertes Ansprechen, vermehrte MRD-Negativität und ein deutlich besseres PFS, sodass beide Kombinationen, Dara-Rd und Dara-VD, zugelassen wurden (76, 77). In Deutschland ist ebenfalls die Kombination Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason (Dara-Pom-Dex) bei Bortezomib- und Lenalidomid-exponierten Patienten zugelassen und wird in einer großen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie (APOLLO) randomisiert als Dara-Pom-Dex vs. Pom-Dex weiter geprüft.

Weitere CD38-Antikörper in Entwicklung sind Isatuximab sowie die deutsche Entwicklung MOR202, die sich noch in Phase I-III befinden, aber ein ähnliches Potential haben wie Daratumumab.

Neue Therapieoptionen ergeben sich auch aus neuen Kombinationen bekannter Wirkstoffe. Beispiele sind die Kombination Pomalidomid mit lange bekannten Alkylantien Cyclophosphamid oder Bortezomib oder Bendamustin oder Carfilzomib mit Bendamustin und Dexamethason (EMN-09-Studie). Weitere Optionen, die bereits in Studien (z.T. Phase III) getestet wurden, sind HDAC-6-Inhibitoren, Filanesib, Selinexor, Venetoclax, MCL-1-Inhibitoren und Immuntherapien, u.a. bispezifische Antikörper (BCMA-Bites und CAR-T-Zellen). Auf diese Weise entwickeln sich neue vielversprechende Therapieoptionen für Patienten, die künftig in den ersten Therapielinien bereits zahlreiche der neuen Substanzen bekommen haben werden (1, 2, 4-6, 64, 75).

Supportivtherapie

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 das Bisphosphonat

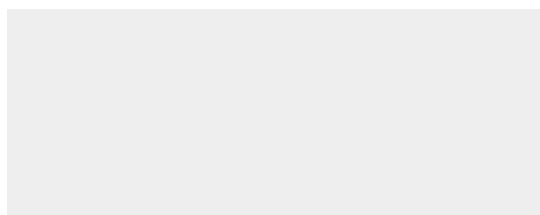
der Wahl, da es dem Clodronat hinsichtlich der Effektivität überlegen ist. Die Langzeittherapie mit Bisphosphonaten (z.B. Zoledronat 4 mg monatlich i.v., Pamidronat 30-90 mg monatlich i.v.) ist bei Knochenbeteiligung indiziert und führt zu einer Reduktion von Wirbelkörperfrakturen und Schmerzen. In der 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 (10, 12, 78).

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 klare Empfehlungen publiziert. Vor Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten sollte der Zahnstatus überprüft werden und ggf. eine Sanierung erfolgen. Auf eine gründliche Zahn- und Zahnfleischpflege sind die Patienten hinzuweisen (79).

Zur Knochenprotektion wurden auch neue 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 ebenso effizient wie Zoledronat in Bezug auf Skelettkomplikationen und OS mit einem geringen Vorteil beim PFS. Die Zulassung beim MM wurde deshalb erteilt (80). 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 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.

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.-Immunglobulingabe und Impfungen, sowie Details zur sicheren Bisphosphonatgabe sind in Tabelle 4 und 5 zusammengefasst (1, 4, 12, 43, 78).



Tab. 4: 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)

Supportivtherapie und Monitoring unter Induktion und Salvage-Therapie	
Infektionsprophylaxe	Fluconazol (wenn Steroid-Therapie) Trimethoprim-Sulfamethoxazol (wenn Steroid-Therapie) Acyclovir (alle Pat. unabhängig davon, ob Therapie oder keine Therapie)
Vakzinierung	Saisonale Influenza Vakzinierung gegen Streptococcus pneumoniae + Haemophilus influenzae kann erwogen werden, aber Ansprechen kann suboptimal sein z.Zt. verfügbare Zoster-Vakzine kontraindiziert
Ulkus/Gastritis-Prophylaxe	Wenn Steroid-Therapie: PPI oder H2-Blocker
Venöse Thromboembolie (VTE)	ASS, wenn zuvor keine thromboembolischen Ereignisse Warfarin, falls zuvor VTE oder Thromboserisiko LMW Heparin (sicherere Alternative als Warfarin, insb. bei Niereninsuffizienz)

Blutbild + Blutwerte	Zu jeder Infusion von B bei B-basierten Regimen Initial alle 2 Wochen bei Len-haltigen Regimen Alle 2-4 Wochen bei Dex- oder Thal-haltigen Regimen
Klinische Untersuchung	Alle 1-4 Wochen zu Beginn, abhängig von Regimen Blutdruck und Blutzuckermonitoring + SPM
Knochenmineralisierung	Bisphosphonate*, Denosumab*, Ca/VitD3, sportl. Aktivität * <i>orale Substitution von mind. 500 mg Ca+400 IE Vit D3/d</i>

Tab. 5: 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 Osteolysen + NI: Pamidronat 30 mg/3h oder
- Empfehlung für Clodronat: 50-80 ml/min Kreatinin-Cl (75% DR), 12-50ml/min Kreatinin-Cl (50-75% DR), < 12 (50% 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 4 x 300 mg oder Amoxicillin 3x 1 g über 10 Tage mit Beginn 2 Tage vor dem Eingriff)

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Nachlese Ausgabe 3/2018

Lesen Sie dazu auch unsere Schwerpunkt-Ausgabe zum Thema

„Multiples Myelom“

unter www.med4u.org/13862



Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

Klinik für Innere Medizin I
Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg

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