

LEHRZIEL:

- Definition eines relapsierten oder refraktären MM; Therapieindikation und Risikostratifizierung im Krankheitsrezidiv.
- Einsatz der autologen SZT als zweite Behandlungslinie des RR MM.
- Vorstellung neuer Substanzen und Therapieoptionen beim MM in den klinischen Prüfungen Pollux, Aspire, Tourmaline MM1, Eloquent 2, Endeavor, Castor, Panorama 1.
- Möglicher Therapiealgorithmus für die Behandlung des RR MM.
- Zurzeit rekrutierende klinische Studien beim MM und Kombination neuer Substanzen.
- Supportive Therapie als Grundpfeiler in der Behandlung des MM.



WKFI Wilhelminen
Krebsforschungs
institut

EMERI EUROPEAN MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH INSTITUTE

AGMT

ARBEITSGEMEINSCHAFT
MEDIKAMENTÖSE
TUMORTHERAPIE

Behandlungskonzepte für das Multiple Myelom, Teil 5

Therapie des Multiplen Myeloms im Krankheitsrezidiv

Definition eines Krankheitsrezidivs

Nach den aktuellen Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) unterscheidet man ein relapsiertes MM von einem refraktären MM.¹ Ein relapsiertes Myelom (= Krankheitsrezidiv) ist definiert als eine Erkrankung, die nach mehr als 60 Tagen nach Response auf eine vorangegangene Systemtherapie progredient ist. Der Progress wird nach den folgenden Kriterien definiert:

- 25 % Anstieg des Serum M-Proteins ($\geq 0,5$ g/dl)
- 25 % Anstieg des Urin M-Proteins (≥ 200 mg/24 Stunden)
- 10 % Anstieg der Plasmazellen im Knochenmark
- Änderung der FLC Ratio > 10 mg/dl
- Neue Knochen- oder Weichteilherde
- Klinischer Progress (Neuaufreten von CRAB Kriterien)

Beim refraktären MM sprechen die Erkrankten gar nicht oder nur sehr kurz auf die Behandlung an. Die Erkrankung wird

innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Systemtherapie progredient.

Therapieindikation im Krankheitsrezidiv

Beim Rezidiv eines MM stellt sich die Frage, ob alle Erkrankten einer sofortigen Behandlung bedürfen bzw. wann eine Behandlung erforderlich ist.² Zur Beantwortung dieser Frage stehen keine eindeutigen Kriterien zur Verfügung. Patient/innen mit einem klinischen Rezidiv, die also neue Symptome ihrer Erkrankung entwickeln, etwa Osteolysen, eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Neuaufreten einer Anämie etc., sollten sofort einer Behandlung zugeführt werden. Auch Erkrankte, die eine rasche Dynamik ihres MM zeigen, etwa charakterisiert durch eine Verdoppelung des M-Proteins innerhalb von zwei Monaten, sollten umgehend behandelt werden. Erkrankte mit einem langsamen Anstieg des M-Proteins sollten engmaschig beobachtet werden, müssen



Dr. Michael Leisch
Univ.-Klinik für Innere Medizin III,
Salzburg

aber nicht unbedingt sofort behandelt werden.

Risikostratifizierung im Krankheitsrezidiv

Ein wichtiges Kriterium in der Bewertung des Risikos bei einem Rezidiv ist die Dauer der vorangegangenen Remission.³ Erkrankte mit einem Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der Erst- ▶

behandlung hatten eine deutlich schlechtere Prognose als jene mit einer längeren rezidivfreien Zeitspanne nach Erstbehandlung. Diese Beobachtung war unabhängig vom zytogenetischen Risiko der Erkrankten.

Therapieoptionen im Krankheitsrezidiv

Zur Behandlung des Rezidivs eines MM stehen verschiedene therapeutische Optionen zur Verfügung:

- **Autologe Blutstammzelltransplantation (SZT):** Bei Erkrankten mit einem Rezidiv ihres MM, bei denen im Rahmen der Erstbehandlung keine autologe SZT durchgeführt wurde, kann diese zur Behandlung des Rezidivs eingesetzt werden. Bei gutem und langem Ansprechen auf die erste SZT kann eine Wiederholung in Erwägung gezogen werden.
- **Wiederholung der Erstlinientherapie:** Haben Erkrankte auf die Erstbehandlung ihres MM sehr gut angesprochen (Responsedauer zumindest 12 Monate), die Therapie gut toleriert und keine therapieassoziierte Toxizität (z. B. PNP) gezeigt, kann die Erstlinientherapie wiederholt werden.
- **Alternatives Therapieregime:** Die am häufigsten gewählte Option ist jedoch ein Wechsel des therapeutischen Regimes auf Substanzen, welche die Erkrankten noch nicht erhalten haben.
- **Klinische Studie:** Dabei kann die Behandlung etablierten Standards folgen oder im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden, so eine solche an der jeweiligen Abteilung zur Verfügung steht und ein Patient dieser zustimmt.
- **Allogene Transplantation:** Eine allogene Transplantation kann bei jungen bzw. körperlich fitten Patient/innen mit Hochrisikozytogenetik nach Progress auf vorangegangene Therapien erwogen werden. Hierbei sind die transplant-assoziierte Morbidität und Mortalität gegen die Krankheitsprognose abzuwägen.

- **Best supportive care:** Die symptomorientierte beste unterstützende Therapie rückt v. a. bei Patient/innen mit fortgeschrittener Erkrankung mit limitierten Therapieoptionen in den Vordergrund, stellt aber einen bedeutenden Therapiepeiler in der Behandlung des MM von Anfang an dar.

Autologe Blutstammzelltransplantation

Die zentrale Frage bei der autologen SZT zur Behandlung eines MM ist, ob diese beim Erstauftreten der Erkrankung durchgeführt werden sollte oder ob man damit bis zum Rezidiv warten kann. Eine Antwort auf diese Frage lieferte die IFM 2009-Studie.⁴ Im Rahmen dieser Studie wurden 700 Patient/innen mit neu diagnostiziertem MM in zwei Gruppen randomisiert:

- 3 x Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason (VRD)-Induktion + 200 mg/m² Melphalan + autologe Blutstammzelltransplantation + 2 x VRD Konsolidierung + 1 Jahr Lenalidomid-Erhaltung
- 5 x VRD-Induktion + 1 Jahr Lenalidomid-Erhaltung (Transplantation im ersten Rezidiv erlaubt)

Primärer Endpunkt der IFM 2009-Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patient/innen.

In der Gruppe der Erkrankten mit VRD-Behandlung ohne autologe SZT erlitten 172 Personen ein Rezidiv (49 %). Von diesen wurde bei 136 Patient/innen (79 %) eine autologe SZT im Rezidiv durchgeführt. Im Vergleich zu den Erkrankten, bei denen eine autologe SZT als Erstlinienbehandlung durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass diese ein deutlich längeres PFS (50 vs. 36 Monate) hatten als die Gruppe der Erkrankten, die erst im Rezidiv transplantiert wurden. Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens (OS) sieht man jedoch, dass beide Behandlungsschemata nach vier Jahren ein beinahe identisches Ergebnis erzielten (81 % vs. 82 %). Der Schluss daraus ist, dass eine autologe SZT im Rezidiv eine wirksame Therapieoption für

Patient/innen darstellt, die für eine intensive Therapie qualifizieren. Erwähnt muss hier jedoch werden, dass 21 % der Patient/innen und damit jede/r fünfte keiner autologen SZT unterzogen werden konnte.

Wenn an einem MM Erkrankte bereits im Rahmen der Erstlinientherapie eine autologe SZT erhielten, stellt sich die Frage, ob diese Personen im ersten Rezidiv erneut autolog transplantiert werden können. In einer klinischen Studie⁵ aus dem Jahr 2014 wurden an einem MM Erkrankte, die ein Rezidiv 18 Monate und länger nach der ersten autologen SZT hatten, noch einmal autolog transplantiert. Alle Patient/innen erhielten 2–4 Zyklen einer Induktionstherapie mit Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason (PAD) und wurden danach in zwei Gruppen randomisiert:

- Hochdosistherapie 200 mg Melphalan + autologe SZT
- 400 mg/m² Cyclophosphamid für 12 Wochen

Die Gruppe der Erkrankten mit Hochdosistherapie gefolgt von autologer SZT hatte ein signifikant besseres PFS als die Vergleichsgruppe (19 vs. 11 Monate). Das OS unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Median nach 3 Jahren Follow-up nicht erreicht). Aus diesen Ergebnissen lässt sich der Schluss ziehen, dass für Patient/innen mit chemo-sensitiver Erkrankung eine zweite autologe SZT eine gute Behandlungsoption darstellt, wenn das Rezidiv > 18 Monate nach der ersten SZT aufgetreten war. Allerdings soll angemerkt werden, dass eine Induktionsbehandlung mit PAD sowie der Kontrollarm mit oralem Cyclophosphamid nicht mehr dem aktuellen Standard entsprechen.

Neue alternative Therapieoptionen

Für Patient/innen, für die keine der oben angeführten Optionen sinnvoll erscheint, sollte das Therapieregime auf Substanzen umgestellt werden, die die Erkrankten noch nicht erhalten haben. Die Möglichkeiten für alternative Therapieoptio-

nen sind vielfältig, da eine ganze Reihe von neuen Substanzen für die Behandlung des MM zur Verfügung stehen. Alle neuen Substanzen erwiesen sich in Phase-III-Studien als wirksam. Damit stellt sich die Frage, welches Regime welchen Patient/innen angeboten werden sollte. Die neuen Substanzen wurden nicht in einem direkten Head-to-Head-Vergleich geprüft, weshalb die Wahl des Therapieregimes anhand von Patienten- und Krankheitscharakteristika erfolgen sollte:

- Allgemeinzustand, Fitness, Belastbarkeit
- Alter, ECOG, Komorbiditäten
- Risikoprofil: Aggressivität der Erkrankung, zytogenetisches Risikoprofil
- Ansprechen, Responsedauer, krankheitsfreies Intervall nach vorherigen Therapien
- Erwartete Toxizität des neuen Regimes, Toxizität der vorangegangenen Therapie (z. B. Polyneuropathie)
- Applikationsschema oral vs. intravenös; Visitenfrequenz am Zentrum

ESMO-Guidelines zur Therapie des relapsierten MM

Eine wesentliche Empfehlung ist, die Substanzen im Vergleich zur Ersttherapie zu wechseln. Erkrankte, die in der Erstlinie eine IMID-basierte Behandlung erhielten, z. B. Thalidomid, sollten auf einen Proteasominhibitor wechseln, etwa Bortezomib in einer Dreifachkombination. Für gebrechliche Patient/innen käme eine Zweifachbehandlung mit Bortezomib und Dexamethason in Frage. An MM Erkrankte, die in der ersten Linie eine Bortezomib-basierte Behandlung erhielten, sollten auf einen immunmodulierenden Wirkstoff wechseln, mit Lenalidomid als zentraler Substanz in einer Zweierkombination mit Dexamethason oder als Dreierkombination mit neuen Substanzen. Eine Auflistung der wichtigsten klinischen Studien zur Prüfung verschiedener neuer Substanzen findet sich in **Tab. 1**. Die Studien werden weiter unten im Detail beschrieben. Generell lässt sich sagen, dass die Dreifachkom-

Tab. 1: Therapieregime im Krankheitsrezidiv

	Schema	Studie	Design	ORR %	PFS (Monate)	OS (Monate)
IMID-basiert	Rd	MM-009 MM-010	Rd vs. d	60 vs. 20 *	11 vs. 5*	30 vs. 20*
	DaraRd	POLLUX	DaraRd vs. Rd	93 vs. 76 *	30 Mo PFS: 58 % vs. 35 %	NR
	KRd	ASPIRE	KRd vs. Rd	87 vs. 67 *	26,3 vs. 17,6 *	48 vs. 40 *
	IxaRd	TOURMALINE MM1	IxaRd vs. Rd	78 vs. 72 *	21 vs. 15 *	NR
	EloRd	ELOQUENT 2	EloRd vs. Rd	79 vs. 66 *	19 vs. 15 *	44 vs. 40 *
PI-basiert	Kd	ENDEAVOR	Kd vs. Vd	77 vs. 63 *	18,4 vs. 9,4	48 vs. 40*
	PanVd	PANORAMA 1	PanVd vs. Vd	60 vs. 54 *	12 vs. 8 *	NR
	DaraVd	CASTOR	DaraVd vs. Vd	83 vs. 63 *	12 Mo PFS: 61 % vs. 27 % *	NR
	PomVd	OPTIMIISM	PomVd vs. Vd	82 vs. 50 *	11 vs. 7 *	NR

R = Lenalidomid; d = low dose Dexamethason; Dara = Daratumumab; K = Carfilzomib; Ixa = Ixazomib; Elo = Elotuzumab; Pan = Panobinostat; Pom = Pomalidomid; V = Bortezomib; NR = nicht berichtet; ORR = Ansprechrte

binationen in Hinblick auf die Ansprechrte und das PFS in jeder dieser Studien den Zweifachkombinationen überlegen sind. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Dreifachkombination auch das OS verlängerte.

Pollux, DaraRd vs. Rd

In der Pollux-Studie⁶ wurde im Studienarm Daratumumab, ein Anti-CD38-Antikörper, in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit einer Zweierkombination aus Lenalidomid und Dexamethason im Kontrollarm verglichen. In die Studie wurden 569 Patient/innen mit mindestens einer vorherigen Therapie zur Behandlung ihres MM eingeschlossen. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine angemessene Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min). Primärer Endpunkt der Pollux-Studie war das PFS.

Die beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der Charakteristika der Erkrankten sehr ähnlich. Etwa 20 % zeigten ein unvorteilhaftes zytogenetisches Risikoprofil; zwei Drittel der Patient/innen hatten eine autologe SZT erhalten;

und mehr als die Hälfte der Patient/innen hatte bereits eine Behandlung mit einem Proteasominhibitor oder einer immunmodulierenden Substanz erhalten. Der primäre Endpunkt PFS wurde klar erreicht (HR = 0,37): 58 % der Patient/innen waren mit der Dreifachkombination nach 30 Monaten in Remission, im Vergleich zu 35 % der Patient/innen, die mit der Zweifachkombination behandelt wurden. Eine Betrachtung der Subgruppen dieser Studie zeigt, dass alle Patient/innen von der Behandlung mit Daratumumab profitierten. Die Behandlung mit Daratumumab verursachte keine wesentliche Zunahme der Toxizität in der Dreifachkombination. Das Nebenwirkungsprofil umfasste eine leichte Zunahme der Fälle von Neutropenie (51 % vs. 37 %) und eine etwas größere Zahl an fieberhaften Episoden (20 % vs. 11 %). Letztere waren zu einem guten Teil auf Infusionsreaktionen auf Daratumumab zurückzuführen.

Aspire, KRd vs. Rd

Die Aspire-Studie⁷ prüfte die Wirksamkeit des Proteasominhibitors Carfil-

zomib (27 mg/m²) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason alleine.

Auch hier handelte es sich um eine sehr große Studie mit 792 Patient/innen mit RR MM, die 1–3 vorherige Therapielinien erhalten hatten; eine angemessene Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von > 50 ml/min war Voraussetzung zum Einschluss in die Studie. Primärer Endpunkt war das PFS.

Das PFS der Kombination mit Carfilzomib war mit 26,3 Monaten länger als in der Vergleichsgruppe mit 17,6 Monaten (HR = 0,69). Das resultierte auch in einem signifikant besseren OS. Die Dreifachkombination mit Carfilzomib war gut verträglich. Allerdings kam es im Carfilzomib-Arm häufiger zu kardialen Toxizitäten (v. a. Abnahme der Linksventrikel-funktion bei 10 % der Patienten). Die Dreifachkombination war mit einer Ansprechrate von 87 % der Ansprechrate auf die Zweifachkombination mit 67 % deutlich überlegen. Etwa 30 % der Erkrankten erreichten eine komplette Remission, was auch für eine größere Tiefe des Ansprechens auf die Dreierkombination mit Carfilzomib spricht.

Tourmaline MM1, IxaRd vs. Rd

Eine weitere neue Substanz ist der orale Proteasominhibitor Ixazomib, der in der Tourmaline-Studie geprüft wurde.⁹ Die Dreifachkombination Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason wurde mit der Standardzweifachkombination Lenalidomid und Dexamethason verglichen.

Die Studie schloss 722 Patient/innen mit RR MM nach 1–3 vorherigen Therapielinien mit Bortezomib und Lenalidomid ein. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine ausreichend gute Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance > 30 ml/min und eine Polyneuropathie (PNP) < G2.

Der primäre Endpunkt PFS wurde erfolgreich erreicht mit im Mittel 21 Monaten in der Ixazomib-Gruppe bis zur Progression versus 15 Monaten in der Vergleichsgruppe (HR = 0,74). Eine überraschende Beobachtung war, dass Er-

krankte mit hohem zytogenetischem Risiko etwas besser abschnitten (HR = 0,54 vs. 0,64) als Erkrankte mit niedrigem zytogenetischem Risiko. Der Schluss daraus scheint zu sein, dass Ixazomib bei Patient/innen mit hohem zytogenetischem Risiko in Erwägung gezogen werden sollte.

Eloquent 2, EloRd vs. Rd

Ein zweiter monoklonaler Antikörper neben Daratumumab ist ELOTUZUMAB, ein Antikörper gegen das SLAMF7 Molekül, das relativ isoliert an der Zellmembran von Plasmazellen exprimiert wird und daher ein geeignetes Target für eine Therapie des MM darstellt.⁹

In die Eloquent 2-Studie wurden 646 Patient/innen mit RR MM eingeschlossen. Die Erkrankten durften 1–3 Vortherapien haben. Die Kreatinin-Clearance musste > 30 ml/min betragen. ELOTUZUMAB wurde in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu einer Kombination nur Lenalidomid und Dexamethason geprüft. Die beiden Gruppen hatten ausgeglichene Baselinecharakteristika. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre; etwa ein Drittel der Patient/innen hatte eine Hochrisikotranslokation; die Patient/innen hatten im Schnitt 1–2 vorhergehende Therapien.

Das mediane PFS konnte erfolgreich von 15 Monaten in der Standardgruppe auf 19 Monate in der ELOTUZUMAB-Gruppe angehoben werden. Die Charakteristika der Subgruppen unterschieden sich kaum voneinander und keine der Subgruppen profitierte mehr als andere von der Kombination mit ELOTUZUMAB.

Endeovor, Kd vs. Vd

Carfilzomib ist ein neuer – im Vergleich zu Bortezomib potenterer – Proteasominhibitor.¹⁰ In der Endeovor-Studie wurde die Kombination Carfilzomib (56 mg/m²) und Dexamethason mit der Kombination Bortezomib und Dexamethason verglichen.

In die Studie wurden 929 Patient/innen mit RR MM eingeschlossen. Die Erkr-

kungscharakteristika waren in beiden Gruppen ausgeglichen. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre; die Patient/innen hatten 1–2 vorhergehende Therapien; und 20 % hatten ein hohes zytogenetisches Risiko.

Was das PFS betrifft, war Carfilzomib mit 18,4 Monaten Bortezomib mit 9,4 Monaten klar überlegen (HR = 0,53). Alle Subgruppen der Patient/innen profitierten von der Behandlung mit Carfilzomib.

Castor, DaraVd vs. Vd

Der monoklonale Antikörper Daratumumab kann nicht nur mit Lenalidomid und Dexamethason kombiniert werden, sondern auch mit einem Proteasominhibitor (Bortezomib in der Castor-Studie).¹¹

Es wurden 498 Patient/innen mit RR MM randomisiert. Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wurde mit Bortezomib und Dexamethason verglichen. Die Patientencharakteristika in beiden Gruppen unterschieden sich kaum; im Mittel wurden 1–2 Vortherapien verabreicht; und etwa 20 % der Patient/innen hatten ein hohes zytogenetisches Risiko. Die Kreatinin-Clearance musste > 20 ml/min betragen.

Durch die Kombination mit Daratumumab konnte das PFS deutlich verlängert werden (HR = 0,39). Die Gesamtansprechrate war im Behandlungsarm mit Daratumumab mit 83 % eindrucksvoll besser verglichen zu 63 % im Kontrollarm (p < 0,001).

Ähnlich wie auch schon in der Pollux-Studie konnte auch in der Castor-Studie beobachtet werden, dass die an MM Erkrankten von einem frühen Einsatz von Daratumumab mehr profitierten als bei einem Einsatz in späteren Therapielinien. Ansonsten fanden sich in den Subgruppen keine Unterschiede.

Panorama 1, PanVd vs. Vd

Panobinostat ist ein Inhibitor der Histondeacetylase, der oral verabreicht wird. Die Panorama 1-Studie¹² prüfte die Dreifachkombination Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zu einer Zweifachkombination

aus Bortezomib und Dexamethason. In die Studie wurden 768 Patient/innen mit RR MM eingeschlossen, die 1–3 vorherige Therapien erhalten hatten.

Primärer Endpunkt war PFS, das zugunsten der Panobinostat-Gruppe verlängert war (HR = 0,63). Auch hier sieht man bei der Analyse der Subgruppen, dass Erkrankte mit hohem zytogenetischem Risiko und solche mit mehr Vorbehandlungen etwas besser abschnitten als die jeweiligen Vergleichsgruppen. Das kann als interessanter Hinweis für den Einsatz von Panobinostat genützt werden.

Therapiesequenz

Welche Therapie soll wann gegeben werden?

In den dargestellten sieben Studien war nur das PFS im Studienarm signifikant besser, nicht jedoch das OS. Das wirft die Frage auf, welche Behandlung im konkreten Fall gewählt werden sollte. Bei der Entscheidung sollten neben der Wirksamkeit der neuen Medikamente auch deren Nebenwirkungen sowie deren Art der Verabreichung berücksichtigt werden. Eine Übersicht der Nebenwir-

kungsprofile der neuen Kombinationsbehandlungen findet sich in **Tab. 2**.

Hervorzuheben sind die fieberhaften Infusionsreaktionen bei Behandlung mit Daratumumab. Diese treten bei den ersten Verabreichungen auf, weshalb die Erkrankten eine Prämedikation mit Kortison, einem Antihistaminikum und mit Paracetamol erhalten sollten. Daratumumab bindet an Erythrozyten, da diese zu einem gewissen Prozentsatz CD38 exprimieren. Der an die Erythrozyten gebundene Antikörper interferiert mit serologischen Untersuchungen vor Bluttransfusionen. Daher sollte vor einer Therapie mit Daratumumab die Blutzentrale über den geplanten Einsatz von Daratumumab informiert werden. Eine erhöhte Rate an Transfusionsreaktionen konnte in den Daratumumab-Studien aber nicht beobachtet werden.^{6, 11}

Patient/innen, die eine Kombinationstherapie mit Lenalidomid erhalten, haben ein erhöhtes Risiko, thromboembolische Komplikationen zu entwickeln. Eine Prophylaxe mit Aspirin oder niedermolekularem Heparin ist daher bei der Behandlung mit Lenalidomid angezeigt. Bei der Behandlung mit einem Proteasominhibitor besteht ein erhöhtes Risiko für Herpesreaktivierungen, daher ist eine pro-

phylaktische Behandlung mit dem Virostatikum Valaciclovir empfehlenswert.¹³

Bei einer Therapie mit Carfilzomib besteht das Risiko einer Kardiotoxizität. Bei etwa 5 % der Patient/innen kam es in den Studien zu einer Herzinsuffizienz. Daher sollten bei vorbestehender kardialer Erkrankung und älteren Patient/innen Carfilzomib-enthaltende Kombinationen eher zurückhaltend eingesetzt werden.

Es stellt sich also die Frage, ob es eine beste Therapie des RR MM gibt. Diese Frage kann im Moment nur indirekt beantwortet werden, da bisher keine direkten Vergleiche der neuen Substanzen miteinander vorliegen. In einer Netzwerkanalyse¹⁴ wurden das PFS und die Ansprechrate der unterschiedlichen Dreifachkombinationen miteinander verglichen. Dabei sieht man, dass Kombinationen mit Daratumumab zur höchsten Ansprechrate und zum längsten PFS führen, was eine gewisse Evidenz für den Einsatz dieses Antikörpers in früheren Therapielinien darstellt.

MM-003, Pd vs. D

Bei einem erneuten Progress sollten Substanzen gewählt werden, welche die Erkrankten zuvor noch nicht erhalten hatten. Etwa steht hierfür auch Pomalidomid zur Verfügung¹⁵, eine neue immunmodulierende und im Vergleich zu Lenalidomid potentere Substanz. Dieses wurde in der MM-003-Studie mit hochdosiertem Dexamethason verglichen.

In die MM-003-Studie wurden 302 intensiv vorbehandelte Patient/innen mit RR MM eingeschlossen. Die Erkrankten hatten in vorangegangenen Therapien bereits Lenalidomid und Bortezomib erhalten, wobei 80 % für beide Substanzen refraktär waren.

Es zeigte sich, dass das PFS der Pomalidomid-Kombination einer Behandlung mit hochdosiertem Kortison überlegen ist (HR = 0,48; p < 0,0001). Die Analyse der Subgruppen ergab, dass alle Patient/innen gleichermaßen von der Kombinationsbehandlung mit Pomalidomid profitierten.

Tab. 2: Nebenwirkungsprofil der Dreifachkombinationen mit neuen Substanzen

Schema	Häufigste Nebenwirkungen	Zu beachten
DaraRd	allergische Reaktionen, opportunistische Infektionen, Diarrhoe, Fatigue, thromboembolische Ereignisse, Teratogenität	Prophylaxe von Infusionsreaktion, Thromboseprophylaxe, Interferenz mit serologischer Blutgruppenbestimmung, strikte Empfängnisverhütung
KRd	GI NW, hämatologische Toxizität, Fatigue, Hypertonie, Kardiotoxizität, thromboembolische Ereignisse, Teratogenität	Thromboseprophylaxe, antivirale Prophylaxe, strikte Empfängnisverhütung
IxaRd	GI NW, Übelkeit, Erbrechen, hämatologische Toxizität, PNP, Teratogenität	Thromboseprophylaxe, antivirale Prophylaxe, strikte Empfängnisverhütung
EloRd	allergische Reaktionen, opportunistische Infektionen, thromboembolische Ereignisse, Fatigue, Teratogenität	Prophylaxe einer Infusionsreaktion, Thromboseprophylaxe, strikte Empfängnisverhütung
Kd	GI NW, hämatologische Toxizität, Fatigue, Hypertonie, Kardiotoxizität, PNP	antivirale Prophylaxe
DaraVd	PNP, hämatologische Toxizität, allergische Reaktionen, opportunistische Infektion, Fatigue, Übelkeit	Prophylaxe einer Infusionsreaktion, antivirale Prophylaxe, Interferenz mit serologischer Blutgruppenbestimmung

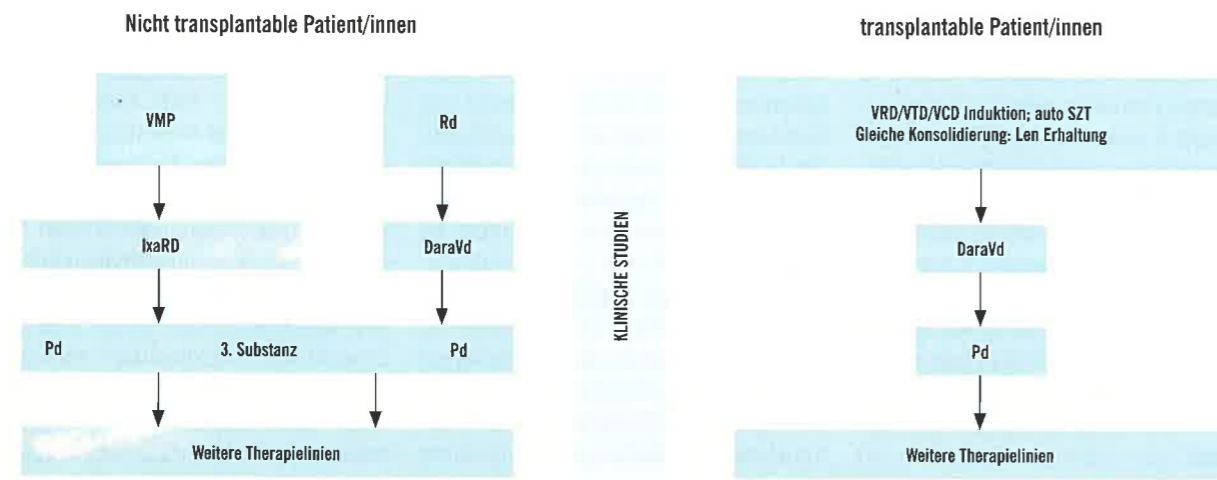


Abb. 1: RR MM Behandlungsalgorithmus zum Einsatz neuer Substanzen

Therapiealgorithmus für die Behandlung des RR MM

Es stehen, wie bereits erwähnt, aktuell mindestens sieben unterschiedliche Behandlungskombinationen neuer Substanzen zur Verfügung. Die Frage ist daher, was die beste Abfolge dieser Behandlungen sein kann, eine Frage, die zurzeit noch nicht klar und endgültig zu beantworten ist. Ein möglicher Therapiealgorithmus ist in Abb. 1 schematisch dargestellt.

Bei älteren gebrechlichen Erkrankten, die keiner autologen SZT zugeführt werden können, bietet sich das VMP- oder das Rd-Schema an, wobei auch dieser Standard im Umbruch ist. Je nachdem, welche Substanzen in der ersten Behandlungslinie gewählt wurden, sollte in der zweiten Linie ein Behandlungsschema mit anderen Substanzen verabreicht werden. Wenn die Behandlung mit VMP begonnen wurde, bietet es sich an, bei einem Fortschreiten der Erkrankung ein Schema aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason einzusetzen. Bei Erkrankten mit einem zytogenetischen Hochrisikoprofil würde sich beispielsweise der Einsatz einer Kombinationstherapie mit Ixazumib anbieten.

Wurde in der ersten Linie mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt, kann die Therapie in der zweiten Linie mit einem Proteasominhibitor fortgesetzt wer-

den. Die Kombination Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason scheint zumindest in Metaanalysen anderen Optionen überlegen zu sein. In weiteren Linien steht Pomalidomid zur Verfügung, das mit anderen Substanzen off-label kombiniert werden kann. Andere Therapien, die die Patient/innen noch nicht erhalten haben, können bei weiteren Rezidiven eingesetzt werden. Für transplantable Patient/innen stellt die autologe Stammzelltransplantation einen Therapiestandard für die Erstbehandlung dar. Für die Induktionsbehandlung können die Dreifachkombinationen VRD, VTD und VCD eingesetzt werden, gefolgt von der autologen SZT, einer Konsolidierung und einer Erhaltung mit Lenalidomid. Da in diesem Fall Lenalidomid bereits verwendet wurde, kommt im Rezidiv eine Kombination mit einem Proteasominhibitor in Frage beispielsweise Daratumumab, Bortezomib oder Dexamethason. Bei neuerlicher Progression steht eine auf Pomalidomid basierende Behandlung zur Verfügung.

Auswahl möglicher zukünftiger Therapien

Venetoclax

Venetoclax ist ein bcl-2-Inhibitor, der zur Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie und gewisser Lymphome, aber

auch bei der Behandlung der AML zunehmend eingesetzt wird.¹⁶ Auch beim MM gibt es bereits publizierte Daten zur Effektivität von Venetoclax und Ergebnisse größerer Studien werden in den nächsten Jahren erwartet.

CAR-T-Zellen

Chimeric antigen receptor-T-Zellen sind genetisch modifizierte T-Zellen, die einen Antigen-Rezeptor gegen spezifische Tumorantigene exprimieren und so eine zielgerichtete Therapie erlauben. Beim MM wurden bereits CAR-T-Zellen gegen das B cell maturation antigen (BCMA), CD19, CD38 and -Leichtketten entwickelt, welche in frühen Studien bei stark vorbehandelten Patient/innen bereits Wirkung zeigten. Auch hier werden größere Studien erwartet.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Studienlandschaft beim RR MM zurzeit etwas unübersichtlich und auch unvollständig ist. Es ist daher immer sinnvoll, progrediente Patient/innen in eine klinische Studie einzuschließen.

Supportive Therapie

Ein relevanter Teil der Behandlung des MM ist die supportive Therapie. Sie setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- Antiresorptive Therapie (Zoledronat, Pamidronat), um Skelettkomplikationen zu vermeiden
- Behandlung von Skelettkomplikationen: orthopädische Therapie, Radiotherapie zur Schmerzbehandlung und zur Vorbeugung von

- Frakturen bei Osteolysen
- Behandlung einer Anämie aufgrund der Grunderkrankung und der zytotoxischen Therapie: Wachstumsfaktoren für Erythrozyten, Bluttransfusionen
- Behandlung/Prophylaxe von Infektio-

- nen, Herpes-Prophylaxe bei Proteasominhibitor-Therapie
- Thromboembolische Prophylaxe
- Schmerztherapie, um eine angemessene Lebensqualität zu erhalten
- Psychosozialer Support
- End of life care

- Kumar, S., et al. (2016). International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 17 (8): e328–e346
- Palumbo, A., et al. (2014). International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 32 (6): 587–600
- Palumbo, A., et al. (2007). Time to first disease progression, but not beta2-microglobulin, predicts outcome in myeloma patients who receive thalidomide as salvage therapy. *Cancer* 110 (4): 824–9
- Attal, M., et al. (2017). Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* 376 (14): 1311–1320
- Cook, G., et al. (2014). High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15 (8): 874–885
- Dimopoulos, M. A., et al. (2016). Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375 (14): 1319–1331
- Stewart, A. K., et al. (2015). Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 372 (2): 142–152
- Moreau, P., et al. (2016). Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 374 (17): 1621–1634
- Collins SM et al. (2013). Clotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer Immunol Immunother*. 62: 1841–9
- Dimopoulos, M. A., et al. (2016). Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17 (1): 27–38
- Palumbo, A., et al. (2016). Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375 (8): 754–766
- San-Miguel, J. F., et al. (2014). Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15 (11): 1195–1206
- Moreau P et al. (2017). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28 (suppl 4): iv52–iv61.
- Maiese E. M., et al. (2018). Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 40 (3): 480–494
- Miguel, J. S., et al. (2013). Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14 (11): 1055–1066
- Mihaljova J, et al. (2018) Venetoclax. A new wave in haematology. *Exp Hematol* 61: 10–25.

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Hildegard Greinix
Univ.-Doz. Dr. Thomas Kühr, PMPH

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:

Wilhelminenspital der Stadt Wien (KAV), 1. Medizinische Abteilung – Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und Palliativstation

DFP-CURRICULUM „MANAGEMENT VON PATIENTEN MIT MULTIPLEM MYELOM“ IN 5 TEILEN:

In den letzten Ausgaben:

- Teil 1: Diagnostik des Multiplen Myeloms
- Teil 2: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und das Smoldering Multiple Myeloma
- Teil 3: Behandlung von nichttransplantablen Patienten
- Teil 4: Erstlinienbehandlung bei jüngeren Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation

In dieser Ausgabe:

Teil 5: Therapie des Multiplen Myeloms im Krankheitsrezidiv

- Alle Beiträge unter www.diepunkteon.at und www.meindfp.at
- Zu jedem Modul ist ein Videolearning mit extra DFP-Punkten verfügbar: <https://dfp.medroom.at>

Druck und technische Umsetzung mit freundlicher Unterstützung von (Sponsoren haben keinen Einfluss auf die Inhalte der DFP-Beiträge oder Videos):

