

## NEWSLETTER 2015/04

Liebe Patientinnen und Patienten,  
liebe Angehörige,  
sehr geehrte Damen und Herren.

In der vierten Ausgabe unseren Newsletters diesen Jahres berichtet unser Mitglied des medizinischen Beirat und Leiter der Deutsche Studiengruppe Multipl. Myelom (DSMM) Prof. Dr. Hermann Einsele über neue Substanzen in der Behandlung des Multipl. Myeloms.

In den letzten Jahren hat sich die Therapie des Multipl. Myeloms erheblich verändert und ist vor allem deutlich wirksamer geworden. So hat sich die mittlere Überlebenszeit vor allem der jüngeren Patienten mit multipl. Myelom (>70-75 Jahre) von 2-3 Jahren (ca. 1990) auf inzwischen über 10 Jahre verlängern lassen. Gründe sind vor allem die Durchführung der autologen Stammzelltransplantation, zum Teil als Doppel-Transplantation, und die Einführung einiger neuer Substanzen in die Behandlung des Multipl. Myeloms. Besonders genannt werden sollten hier die **Proteasom-inhibitoren** (Bortezomib/Velcade) und die **immunmodulatorischen Substanzen** (Thalidomid und vor allem Lenalidomid/Revlimid). Bortezomib (Velcade) und Lenalidomid (Revlimid) haben zunächst in der Therapie des Rückfalls des Multipl. Myeloms nach einer Erstbehandlung und inzwischen auch in der Primärtherapie die Therapieergebnisse wesentlich verbessert. So ist derzeit die Kombination mit Velcade, Melphalan und Prednisolon oder die Kombination Lenalidomid (Revlimid) und Dexamethason, die Therapie der ersten Wahl bei Patienten für die eine Transplantation nicht möglich ist. Vor allem Bortezomib-haltige Induktionstherapie (Vortherapie) zunehmend aber auch Lenalidomid-haltige Induktionsprotokolle werden vor Stammzelltransplantation durchgeführt und haben zu einem erheblich verbesserten Ansprechen nach Stammzelltransplantation mit einer längerfristigen Tumorkontrolle beigetragen.

In den letzten Monaten sind weitere neue Substanzen für die Therapie des Multipl. Myeloms auch außerhalb von Studien verfügbar geworden. So steht **Pomalidomid**, die Nachfolgesubstanz von Revlimid (Lenalidomid) für die Behandlung des zweiten Rückfalls des Multipl. Myeloms zur Verfügung und hat in der Kombination mit Dexamethason oder auch in Kombination mit Proteasom-inhibitoren wie Velcade bzw. Zytostatika, vor allem Cyclophosphamid, zu einer wesentlich erfolgreicherer Behandlung des Rückfalls des Multipl. Myeloms geführt. Auch neue Proteasom-inhibitoren stehen zwischenzeitlich zur Verfügung. So ist **Carfilzomib (Kyprolis)**, die Nachfolgesubstanz von Bortezomib/Velcade inzwischen für die Therapie des rezidierten Myeloms verfügbar. Die Substanz kann entweder in Kombination mit Dexamethason gegeben werden und hat hier im Vergleich zu

der Kombination von Bortezomib (Velcade) + Dexamethason eine Verdoppelung des erkrankungsfreien Überlebens gezeigt. In der Kombination mit Revlimid, Dexamethason (KRd) zeigte Carfilzomib (Kyprolis) im Vergleich zu der Kombination von Revlimid und Dexamethason alleine eine deutliche Verbesserung des Ansprechens und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von über 9 Monaten. Daraus ist abzulesen, dass gerade die neuen Proteasom-inhibitoren nochmals eine wesentliche Verbesserung des Therapieansprechens erreichen lassen. Demnächst stehen auch oral verfügbare (in Tablettenform) Proteasom-inhibitoren (**Ixazomib, evtl. später Oprozomib**) zur Verfügung. Die Studien haben gezeigt, dass auch die in Tablettenform verfügbaren Proteasom-inhibitoren nicht nur sehr wirksam, sondern auch sehr gut verträglich sind. So ist die Substanz Ixazomib, als einmal pro Woche gegebene Tablette mit sehr geringen Nebenwirkungen assoziiert. Vor allem zeigen alle neuen Proteasom-inhibitoren (Carfilzomib, Ixazomib etc.) ob intravenös oder als Tablette gegeben eine geringe Neurotoxizität (Nervenschädigung).

Eine neue Substanzgruppe, die jetzt auch für die Therapie des Myeloms außerhalb von Studien verfügbar geworden ist, sind die **Histon-Deacetylase Inhibitoren** in Form des **Farydak/Panobinostat**. Panobinostat konnte in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason alleine das progressionsfreie Überleben von Patienten, die mindestens zwei Linien einer Vortherapie erhalten haben, welche Lenalidomid und Bortezomib umfasst, um etwa 8 Monate verlängern. Diese Substanz ist vor allem, wenn das Bortezomib (Velcade) subkutan gegeben wird, auch gut verträglich und kann eine wesentliche Verbesserung der Krankheitskontrolle beim Multipl. Myelom erreichen. In Studien wird derzeit geprüft und zum Teil bereits bestätigt, dass die Substanz Farydak/Panobinostat auch mit anderen Proteasom-inhibitoren wie zum Beispiel Carfilzomib oder Imiden wie Revlimid bzw. Pomalidomid kombiniert werden kann. Neue, attraktive Substanzen, die ebenfalls im Rahmen von und bald auch außerhalb von Studien verfügbar sind, sind die **monoklonalen Antikörper** - das heißt Eiweißmoleküle, die mit geringen Nebenwirkungen, v.a. ohne das blutbildende System zu schädigen, und ohne Nervenschädigungen zu induzieren, die Tumorzellen durch Bindung an Oberflächenstrukturen auf den Tumorzellen abtöten können. Der am weitesten in der Entwicklung befindliche Antikörper ist **Elotuzumab**, ein monoklonaler Antikörper, der gegen die Oberflächenstruktur SLAMF7 oder CS1 auf den Myelomzellen gerichtet ist, und durch Aktivierung des lokalen Immunsystems vor allem von natürlichen Killerzellen, die Myelomzellen zerstört. Die Substanz war alleine nicht wirksam, kann aber in Kombination mit Revlimid und Dexamethason die Wirkung dieser Kombination wesentlich verbessern und sowohl die An-

sprechqualität als vor allem das progressionsfreie Überleben nach einer solchen Behandlung deutlich verlängern. Der Antikörper ist extrem gut verträglich, kann innerhalb von 2 Stunden infundiert werden und ist nach meiner Erfahrung auch bei sehr kranken Patienten ohne Probleme bei exzellenter Verträglichkeit anwendbar. Weitere Antikörper, die uns wahrscheinlich auch bald außerhalb von klinischen Studien zur Verfügung stehen, sind gegen CD38 gerichtete monoklonale Antikörper. Diese Antikörper sind auch ohne andere Medikamente (im Unterschied zum Elotuzumab) gegen Myelomzellen wirksam. So konnte in einer großen Studie gezeigt werden, dass Patienten, bei denen selbst ein Ansprechen auf alle der bisher verfügbaren Substanzen inklusive Pomalidomid und Carfilzomib nicht mehr gegeben ist, ein Ansprechen mit der alleinigen Gabe des gegen CD38 gerichteten Antikörpers **Daratumumab** erzielt werden kann. Etwa 33% der Patienten sprachen an und das wirklich beeindruckende war, dass bei Patienten, die auf die Antikörpertherapie ansprachen, auch wirklich längerfristig in Remission blieben. Weitere neue Antikörper, die gegen das CD38-Molekül gerichtet sind, werden derzeit in klinischen Studien geprüft, sodass uns in den nächsten Monaten/Jahren mehrere neue Antikörper für die Behandlung des Multipl. Myeloms zur Verfügung stehen werden.

Neue Entwicklungen in der Immuntherapie lassen eine weitere Verbesserung der Therapie des Multipl. Myeloms erwarten. So werden erstmals die bereits bei vielen anderen Tumorerkrankungen sehr erfolgreichen **Immun-Checkpoint-Blocker** beim Multipl. Myelom evaluiert. Diese Substanzen lockern die Bremse des Immunsystems, sodass die Immunzellen wieder wesentlich effektiver die Tumorzellen erkennen und ausschalten können. Bei anderen Tumoren, wie z.B. dem schwarzen Hautkrebs, dem Lungenkrebs bei Rauchern oder auch bei bestimmten Formen des angeborenen Darmkrebses oder auch dem Morbus Hodgkin, haben diese Substanzen erstaunliche Therapieerfolge erzielen können. Weitere interessante neue Ansätze sind die sogenannte **bi-spezifischen Antikörper**, bei dem die Antikörper nicht nur an Tumorzellen binden, sondern auch die wirksamsten Immunzellen, die T-Zellen direkt an die Myelomzellen heranführen und damit die Tumorzelle abtöten können oder auch die **CAR T-Zell Therapie**, bei der die Immunzellen genetisch so verändert werden, dass sie nicht nur bestimmte Infektionserreger, sondern auch Tumorzellen erkennen und ausschalten können.

Der Newsletter 2015-04 ist die letzte Ausgabe in diesem Jahr. Anfang des Jahres 2016 starten wir mit einer Ausgabe „Wichtige Ergebnisse von ASH“ dem weltweit wichtigsten hämatologischen Kongress.

Noch im Laufe des Dezembers geht unsere neue Homepage unter [www.myelom.org](http://www.myelom.org) online.

Unterstützen Sie unsere Arbeit, über jede Spende freuen wir uns.

Kontoverbindung der AMM-Online, gemein. Verein; Stadtparkasse München; IBAN: DE09 7015 0000 1003 1267 68 – BIC: SSKMDEMM  
V.i.S.P. Lisa Kotschi für den Vorstand der AMM-Online