

# Aktuelle und künftige Therapieoptionen beim Multiplen Myelom

Vortrag vom Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Direktor der Med. Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg, der AMM-Online zur Verfügung gestellt am 09.09.2013

## Therapieeinleitung ja oder nein?

Beim multiplen Myelom wird in den letzten Jahren nicht mehr nach Laborwerten, sondern bei Organschädigung durch das multiple Myelom behandelt. Dazu werden die sogenannten CRAB-Kriterien zugrunde gelegt, man misst also

C/B die Knochenschädigung durch im Röntgenbild bzw. CT dokumentierte Knochenveränderung (Osteoporose/Kalksalzminderung des Knochens, Osteolyse/Loch im Knochen)

A die Knochenmarkinfiltration durch die bösartigen Plasmazellen, die sich vor allem durch die Anämie bemerkbar macht, und schließlich

R die Nierenfunktionsstörung, die in Folge der vermehrten Eiweißbildung durch die Plasmazellen entsteht.

Neu ist, dass auch Patienten, bei denen eine Knochenmarkinfiltration von mind. 60% vorliegt, wegen des raschen Auftretens von Endorganschädigungen sofort behandelt werden und hier bei diesen wenigen Patienten nicht auf das Auftreten der CRAB-Kriterien gewartet wird.

## Vorbilder für zukünftige Therapieoptionen auf Grundlage genetischer Veränderungen der Myelomzellen

In der Onkologie erhoffen wir uns alle, dass wir irgendwann ähnlich wie bei chronisch-myeloischer Leukämie die molekulare Grundlage der Erkrankung finden werden, d.h. einen Signalweg oder mehrere Signalwege, die sich an einer bestimmten Stelle durch ein entsprechendes Medikament abschalten lassen, sodass die Erkrankung ohne Chemotherapie mit einer milden Tablettentherapie bei mind. 90% der Patienten über Jahre gut kontrolliert werden kann (dies gilt für die chronisch/myeloische Leukämie, allerdings bisher noch für keine andere bösartige Erkrankung), es besteht aber Hoffnung.

Wir in Würzburg, aber auch andere Arbeitsgruppen weltweit arbeiten daran, die genetischen Veränderungen des MM näher zu charakterisieren, d.h. wir untersuchen die Erbsubstanz der bösartigen Plasmazellen und versuchen daraus spezifische Veränderungen der bösartigen Plasmazellen zu erkennen, die wir dann nutzen um spezifisch behandeln zu können. Ziel ist, eine Behandlung zu haben, die eben nur die bösartigen Plasmazellen, nicht aber die normalen Zellen trifft. D.h. eine Behandlung die hoch wirksam aber auch hoch spezifisch, d.h. ohne Nebenwirkungen stattfindet. Dies ist bisher sicher Zukunftsmusik, aber erste Anhaltspunkte auch aus unseren Analysen der Erbsubstanz von Tumorzellen weisen darauf hin, dass bestimmte Veränderungen tumorzellspezifisch sind. Eine solche Veränderung ist sicher die BRAF-Mutation, die bei etwa 4% der Patienten mit MM auftritt, und die durch ganz spezifische BRAF hemmende Medikamente behandelt werden kann. Es ist daher auch insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom sinnvoll, nach dieser Veränderung zu suchen. Erste Behandlungen bei Patienten mit diesen Veränderungen waren auch erfolgreich.

## Behandlung älterer Patienten

In der Behandlung des Multiplen Myeloms, vor allem bei älteren Patienten wird nicht mehr Melphalan Prednisolon eingesetzt, sondern zunehmend Melphalan Prednisolon plus Thalidomid oder Plus Velcade oder Plus Lenalidomid (Revlimid). Die Zugabe der neuen Substanzen hat zu einer wesentlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse geführt. Wichtig ist auch beim älteren Patienten möglichst frühzeitig sehr wirksam zu behandeln, um ihn in eine gute, möglichst komplette Remission zu bringen, die dann für den Patienten auch die längste Krankheitskontrolle und die beste Lebensqualität ermöglicht. Insbesondere die Kombination mit Melphalan Prednisolon und Velcade/Bortezomib, war hier besonders erfolgreich. Die Nebenwirkung von Velcade lassen sich durch die subcutane Gabe oder durch die Konzentration auf eine Gabe pro Woche deutlich reduzieren, sodass damit auch die Nebenwirkung von Velcade/Bortezomib vermindert werden können.

Zunehmend wird eine Erhaltungstherapie auch bei älteren Patienten diskutiert, nachdem eine Studie von Antonio Palumbo aus Turin gezeigt hat, dass durch zum Beispiel eine Revlimid Erhaltungstherapie der Patient wesentlich länger in Remission bleibt und damit eine bessere Lebensqualität über längere Zeit aufweist. Ein Überlebensvorteil dieser Erhaltungstherapie mit Revlimid konnte allerdings bisher noch nicht belegt werden.

## Behandlung für SZT-Patienten

Weiterhin stellt die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl auch für Patienten im Alter von bis zu 70-75 Jahren da, denn nur diese Therapie kann eine langfristige Tumorkontrolle bewirken und wie wir zunehmend wissen, auch bei einem Teil der Patienten ein krankheitsfreies Überleben von über 15 Jahre sichern, sodass diese Patienten als geheilt angesehen werden dürfen. Auch neue Kombinationen zum Beispiel Melphalan, Prednison plus Velcade oder Revlimid sind nicht so effektiv wie die Stammzelltransplantation, daher empfehlen alle Studiengruppen in Europa bei Patienten die für eine Transplantation geeignet sind eine solche. In Deutschland wird die obere Altersgrenze für eine Stammzelltransplantation bei 70-75 Jahre gesehen. Insbesondere Studien von Herrn Straka haben gezeigt, dass bei den älteren Patienten (auch Patienten über 65 und über 70 Jahre) eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann. Insbesondere dass die Melphalan-Dosis etwas reduziert wird, zum Beispiel auf 140mg/m<sup>2</sup>. Damit ist die Verträglichkeit auch bei älteren Patienten sehr gut, und die Wirksamkeit nicht schlechter als bei jüngeren Patienten. Um die Therapieergebnisse weiter zu verbessern, hat man zwischenzeitlich die neuen Substanzen in die Vortherapie vor der SZT integriert, d.h. die Patienten werden nicht wie früher mit VAD behandelt, VAD ist kontraindiziert, man kombiniert das Dexamethason mit Velcade und/oder mit Lenalidomid, und gibt nach neuesten Untersuchungen auch noch eine dritte Substanz zum Beispiel Cyclophosphamid oder Doxorubicin mit dazu, um die Behandlungsergebnisse weiter zu verbessern. Aktuelle Ergebnisse vor allem aus amerikanischen, französischen Untersuchungen zeigen, dass möglicherweise die Kombination von zwei neuen Substanzen hier vor allem Velcade/Revlimid und Dexamethason, die derzeit wirksamste Therapie darstellt, die auch gut vertragen wird, so wird derzeit in einer Studie der DSMM auch die Kombination von Velcade, Revlimid, Dexamethason vor Stammzellmobilisierung geprüft.

Daten haben gezeigt, dass die neuen Substanzen im Vergleich zu den alten wesentlich wirksamer aber auch sicherer sind. So hat ein Vergleich unserer Studiengruppe RAD vs. VAD gezeigt, dass bei Austausch von Vincristin gegen Revlimid, nicht nur die Therapie-assoziierte Mortalität von 4-5 % unter VAD auf 0% unter RAD senkt, sondern die Ansprechrate sich deutlich verbessert. Wir haben fast fünfmal mehr sehr gute Remissionen unter RAD im Vergleich zum alten VAD gesehen. In der neuen Studie wird daher das RAD-Protokoll gegen das VRD-Protokoll geprüft. Wir gehen davon aus, dass dies die derzeit wirksamsten Schemata sind, die auch beide sehr gut vertragen werden und prüfen im Verlauf den Wert der zweiten SZT bei Patienten die eine fast komplette oder vollständige Remission nach der ersten HD Therapie erzielt haben. Bei Patienten die nicht so gut auf die erste HD Therapie angesprochen haben, prüfen wir den Stellenwert der zweiten autologen SZT im Vergleich zur allogenen SZT.

### **Tandemtransplantation**

Zunehmend wird auch über die Tandem Transplantation wieder diskutiert. Hier gibt es die französischen Daten, die einen klaren Vorteil der zweiten Transplantation zeigen, vor allem bei Patienten die nicht so gut auf die erste Transplantation angesprochen haben. Neuere Daten auch aus der Heidelberger Studiengruppe und der Holländischen Studiengruppe zeigen, dass gerade bei Hochrisikopatienten die zweite SZT einen großen Vorteil bietet und auch unter Einschluss neuer Substanzen vor- u. nach Stammzelltransplantation hat die zweite Transplantation in dieser Studie das Überleben signifikant verbessern helfen. Wir prüfen auch Therapien nach SZT, so wird bei Patienten die nach SZT keine komplette Remission erreicht worden ist, eine weitere Therapie, ähnlich wie bei der Induktionstherapie durchgeführt, um die Remissionsqualität noch weiter zu verbessern, da dies nach einigen Untersuchungen eine Verbesserung des krankheitsfreien- und des gesamten Überlebens bringt. Die Konsolidierungstherapie nach SZT ist in Frankreich auch bereits etablierte Therapie.

### **Erhaltungstherapien**

Bezüglich der Erhaltungstherapie gibt es unterschiedliche Strategien, die sicher wirksamste Form der Erhaltungstherapie ist die Lenalidomid Behandlung, die zu einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führt, und in einer Studie auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens geführt. Thalidomid ist nur bei wenigen Subgruppen des MM in der Erhaltungstherapie wirksam und ist mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen verbunden. Bortezomib ist ebenfalls in der Erhaltungstherapie im Einsatz und hat zumindest in einer Studie auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt.

### **Allogene Stammzelltransplantation für Hochrisikopatienten**

Hochrisikopatienten mit MM vor allem solche mit p53 del 17p del und/oder Plasmazellleukämie oder extramedullären Befall haben auch durch eine Tandemautotransplantation nur eine sehr begrenzte Überlebenszeit, sodass für diese Patienten zunehmend die allog. SZT weltweit auch in der Primärtherapie eingesetzt wird, häufig im Rahmen eines auto-allo SZT-Programms. Der Wert der allogenen SZT besteht darin, dass zusätzlich zur HD Therapie auch ein neues Immunsystem übertragen wird, welches dann die Resttumorzellen erfolgreich kontrollieren kann. In der DSMM V Studie

konnten wir zeigen, dass gerade bei Hochrisikopatienten mit p53 del/del17p und hoher LDH die allog. SZT eine deutlich bessere Tumorkontrolle bringt als auch eine Tandemautotransplantation.

## **Behandlung im Rückfall**

Im Rückfall eines Myeloms darf man davon ausgehen, dass die Patienten zum Teil wieder auf eine vorher durchgeführte Therapie ansprechen, so kann Bortezomib als auch Lenalidomid im Rückfall wieder eingesetzt werden. Bei Patienten die längere Zeit von einer autologen SZT profitiert haben, also zum Beispiel drei Jahre lang rückfallfrei waren, kann eine erneute SZT im Rückfall erfolgreich mit einer längerfristigen Tumorkontrolle wieder durchgeführt werden. Vor allem bei Patienten die nur kurz nach einer autol. SZT in Remission waren, würde ich eher eine allog. SZT empfehlen, die allogene SZT im Rezidiv nach autol. SZT wird zunehmend weiter verbessert. Die Sterblichkeit der allog. SZT ist inzwischen zum Teil unter 10% gefallen aber das Hauptproblem der allog. SZT beim rezidivierenden Patienten ist die hohe Rückfallrate. Deshalb wird in mehreren Studien versucht, durch nach allog. SZT weiter durchgeführte myelomspezifische Therapie den Behandlungserfolg zu verbessern und den Patienten auf jeden Fall in eine komplette Remission zu bringen. Dies kann durch Velcade, Cyclophosphamid oder auch Lenalidomid und Donor-Lymphozyten-Infusion erreicht werden. Wegen des hohen Rezidivrisiko auch nach allog. SZT beim rezidivierten Multiplen Myelom muss eine solche Posttransplantationsbehandlung dringend empfohlen werden.

## **Neue Substanzen**

Neue Substanzen die für die Therapie des MM inzwischen zur Verfügung stehen, sind

- Carfilzomib,
- MLN 9708 (Ixazomib),
- Histon-Deacetylase Inhibitoren,
- Pomalidomid und
- monoklonale Antikörper.

Carfilzomib ist ein neuer Proteasominhibitor, der wesentlich weniger Neurotoxizität, also Nervenschädigung macht als Bortezomib und auch bei Patienten die auf Bortezomib nicht mehr ansprechen noch ein gutes Ansprechen bringen kann. Insbesondere die Kombination mit Revlimid und Dexamethason ist eine sehr wirksame und extrem gut verträgliche Therapie. In aktuellen Studien der DSMM wird die Kombination von Carfilzomib, Bendamustin und Dexamethason geprüft.

Ein anderer, sehr spannender neuer Proteasom-Inhibitor ist das MLM 9708, welches ebenfalls mit einer deutlich geringeren Neuropathie einhergeht und auch in Tablettenform inzwischen zur Verfügung steht. Auch diese Substanz ist ähnlich wie das Carfilzomib sehr gut verträglich und zeigt eine hohe Ansprechrate. Diese neue Substanz die jetzt auch unter dem Namen Ixazomib eingesetzt wird, wird im Rahmen einer DSMM-Studie in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason beim rezidivierten Myelom geprüft.

Pomalidomid steht inzwischen für die Therapie des Patienten auch außerhalb von Studien zur Verfügung und kann gerade bei refraktären Patienten auf Lenalidomid und Bortezomib in nicht unerheblichem Maße gute Remissionen erreichen. Wir haben mehrere Patienten, die zum Teil Jahre nach Refraktärer Situation auf Bortezomib und Lenalidomid dann auf Pomalidomid-haltige Schemata bei guter Verträglichkeit ansprechen.

Eine interessante neue Option für den Myelom Patienten ist sicher die Antikörper-Therapie, hier steht das Elotuzumab - ein CS1 Antikörper - zur Verfügung, der als Monotherapie also als Einzelsubstanz gar kein Ansprechen bei Myelom gezeigt hat, aber in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, das RD Protokoll in seiner Wirksamkeit deutlich verbessert und auch gut verträglich ist. Sehr vielversprechend sind die neuen Anti CD 38 Antikörper, wie zum Beispiel Daratumumab oder ein Antikörper der von der Würzburger Gruppe entwickelt wurde, PATSM6, der hochspezifisch

1. bösartige Plasmazellen – Myelomzellen ausschaltet.
2. erste Ergebnisse der laufenden klinischen Studie sehr vielversprechend sind.

Ergänzt durch AMM-Online:

E-Mail: [einsele\\_h@klinik.uni-wuerzburg.de](mailto:einsele_h@klinik.uni-wuerzburg.de)

Website des [Universitätsklinikums Würzburg](#) sowie der [Medizinischen Klinik und Poliklinik II](#)