

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Alle zwei Jahre findet der Internationale Myelom-Workshop (IMW) statt. An dem Kongress, der dieses Jahr vom 3. bis 7. April in Kyoto, Japan, stattfand, nahmen 1.200 Ärzte aus aller Welt teil. Von den Teilnehmern wurden neue Entwicklungen zu den Plasmazelldyskrasien auf der Grundlage klinischer und präklinischer Untersuchungen und Studien diskutiert und gewichtet – 488 Beiträge zeugen von einer aktiven Teilnahme. Schwerpunkte waren unter anderem die klinische Einführung des neuen IMiDs Pomalidomid (Pomalyst®) und des neuen Proteasom-Inhibitors Carfilzomib (Kyprolis®). Beide neuen Substanzen der zweiten Generation sind in den USA bereits zugelassen, für Pomalidomid ist die Zulassung für Europa eingereicht.

Ich hoffe, bei der Auswahl der vorgestellten Beiträge die interessantesten Aspekte für Sie ausgewählt zu haben und wünsche Ihnen eine bereichernde Lektüre.

Mit kollegialen Grüßen



PD Dr. Igor Blau,
Charité, Berlin

Multiples Myelom: Eindrücke vom 14. IMW, 3.–7. April 2013, Kyoto

PD Dr. Igor Blau, Charité, Berlin



Auf dem Kongress in Kyoto standen neben neuen Daten zu den etablierten Substanzen die neuen Substanzen der zweiten Generation im Fokus (vor allem der zweite Proteasom-Inhibitor Carfilzomib und das dritte IMiD Pomalidomid). Insbesondere die Frage nach sinnvollen Kombinationsmöglichkeiten und der Umgang mit den daraus resultierenden Therapiekosten (zum Beispiel bei Dreifachtherapie) standen im Mittelpunkt der Diskussion. Neue Therapieoptionen zur Behandlung des Multiplen Myeloms waren ein weiterer Schwerpunkt.

Daneben wurden – ähnlich wie bei anderen hämatologischen Kongressen (der ASH 2012 gilt inzwischen als Kongress der „Molekulargenetik der AML“) – bei einer Vielzahl von präsentierten Arbeiten die neuesten molekularen Erkenntnisse zur Myelompathogenese und -therapie präsentiert.

Etablierte Therapieoptionen beim Multiplen Myelom

Lenalidomid

Lenalidomid bleibt in Europa die Rezidivtherapie Nummer eins. In den USA und Japan wird Lenalidomid häufig in Kombination mit anderen Substanzen in der Primärbehandlung eingesetzt. Kombinationspartner können dabei niedriger dosiertes Dexamethason, Bortezomib, Doxorubicin, Cylophosphamid, aber auch Bendamustin sein ([1]; hier: Lenalidomid, Bendamustin und Prednisolon in der Rezidivtherapie).

Bortezomib

Zu Bortezomib wurden neue Daten zur subkutanen und wöchentlichen Anwendung – als Vereinfachung der Erstlinientherapie bei gleicher Wirksamkeit – präsentiert [2, 3].

Palumbo stellte aktualisierte Ergebnisse der VMPT-VT-Studie vor und wies auf die aktuell wachsende Bedeutung einer Bortezomib-basierten Induktions- und Erhaltungstherapie hin [3]. Diese bekräftigte auch die Metaanalyse verschiedener Phase-III-Studien von Sonneveld zur Bortezomib-basierten Therapie vor hochdosierter Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Darin zeigte sich ein Vorteil durch die Behandlung mit Bortezomib hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu einem Therapieregime ohne Bortezomib [4].

Cavo hob zudem die Konsolidierung mit zweimaligem VTD (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason) nach Hochdosis-Melphalan hervor: In dieser GIMEMA-Studie wurde – wie auch in der Hovon/GMMG-HD4-Studie, auf die viele der auf dem Kongress anwesenden Spezialisten hinwiesen – gezeigt, dass eine Bortezomib-basierte Vor- und Nachtransplantationstherapie ein erhöhtes Progressionsrisiko (definiert durch den Nachweis der zytogenetischen Aberrationen del17, t(4,14) und +1) reduzieren kann [5]. Insbesondere Rajkumar verwies auf den aktualisierten Behandlungsalgorithmus für die Mayoklinik, nach dem alle Patienten mit diesen Aberrationen neben einer Bortezomib-haltigen Primärtherapie auch nach einer Transplantationstherapie Bortezomib erhalten [6].

„Hochdosis-Melphalan ist komplementär zu den neuen Substanzen.“ PD Dr. Igor Blau

Erhaltungstherapie

Unerwartet erfrischend entspannt sich am Freitagnachmittag eine kontroverse Diskussion zwischen den Herren Cavo (Bologna) und Rajkumar (Rochester) auf der einen sowie Herrn Spencer (Melbourne), Frau Davies (London) und Herrn McCarthy (Buffalo) auf der anderen Seite, wobei Herr Morgan (London) vermittelte. Cavo sprach sich eindeutig für eine Bortezomib-Erhaltung/Konsolidierung aus, ebenso Rajkumar. Beide zitierten Ladetto [7], die GIMEMA-Daten und die HOVON/GMMG-HD4-Ergebnisse [8, 9] und schlugen in diesem Zusammenhang vor, stets das OS zum primären Ziel von Studien zu machen und das PFS lediglich sekundär zu beurteilen. Davies widersprach und bestand auf dem PFS als nach ihrer Meinung ausschlaggebenden Parameter für die Myelomstudien. Sie verwies dabei auf die unklaren Fragestellungen zum Stellenwert von Bortezomib in der Induktions- bzw. in der Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie. Während eine Bortezomibbehandlung in der Induktionstherapie bereits etabliert ist, so ist die Bedeutung einer Bortezomib-Erhaltung oder -konsolidierungstherapie nach Stammzelltransplantation noch nicht eindeutig geklärt. Davies zitierte die Ergebnisse der MRC IX-Studie zur Thalidomid-Erhaltung und verwies auf dessen gute Wirksamkeit besonders bei Patienten mit Standardrisiko ohne Erreichen einer kompletten Remission (CR) (Abb. 1) [10]. In der Debatte zum wichtigsten primären Endpunkt in Myelomstudien wertete Frau Davies ihre Daten als Beleg für die große Bedeutung des PFS und für die zweitrangige Bedeutung des OS als wesentlichem Parameter. Anders verhält es sich allerdings hinsichtlich der Wirkung von Zoledronsäure, hier war das OS signifikant durch die Behandlung mit Zoledronsäure verbessert [11].

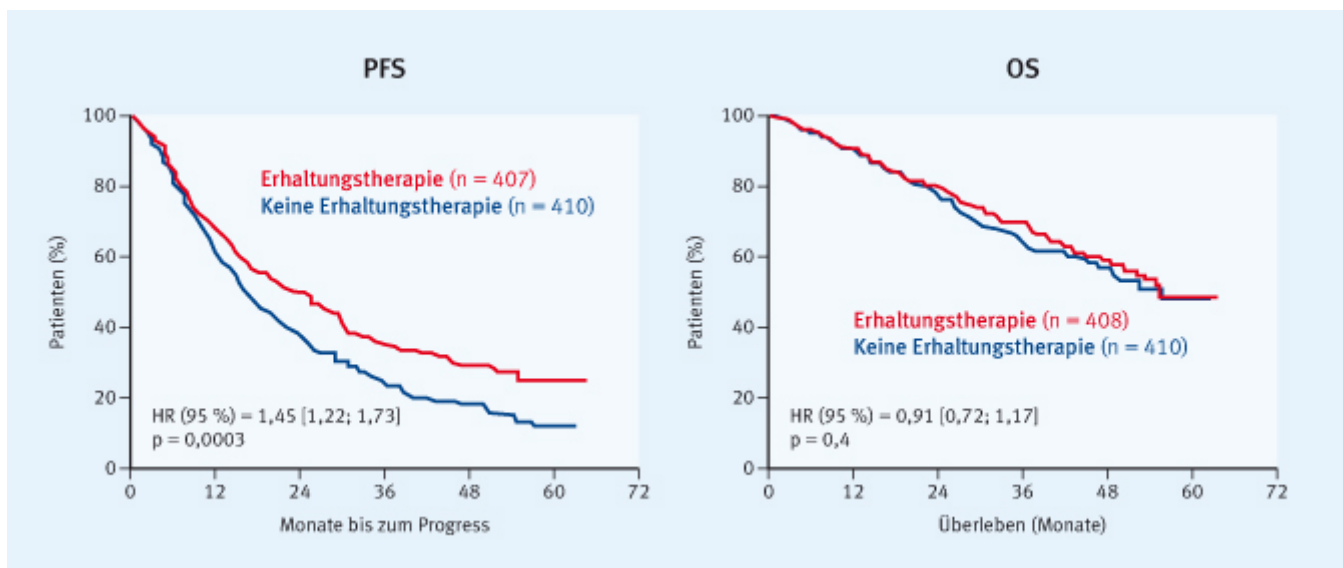


Abb. 1: Verbessertes PFS unter einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid bei MM-Patienten. In dieser Studie kein Vorteil hinsichtlich des OS (modifiziert nach [10]).

Auch Spencer unterstrich mit eigenen Studiendaten den Vorteil einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid, merkte aber kritisch an, dass bei Risikopatienten nach Thalidomid-Erhaltungstherapie die Sekundärtherapie zu schlechteren Ergebnissen führt [12]. Er sprach sich aber, wie tags zuvor Goldschmidt (Heidelberg; hierzu befragt nach seinem Vortrag über die Behandlung niereninsuffizienter Patienten) für eine zweijährige Thalidomid-Erhaltungstherapie aus [13].

McCarthy stellte im Anschluss ein Update der CTN 100104-Studie vor. Diesmal punktete die CALGB (Cancer and Leukemia Group B) mit einer vertieften Analyse ihrer Daten, insbesondere hinsichtlich verstorbener Patienten, Sekundärneoplasien und Subgruppenergebnissen. Bei noch 231 Patienten im Lenalidomid- und 229 Patienten im Kontrollarm waren 47 (20 %) und 69 (30 %) verstorben. Tab. 1 zeigt die aktuellen Zahlen zu den Sekundärneoplasien, die sich geringfügig gegenüber den 2012 im NEJM

publizierten Zahlen erhöhten [14]. Damit blieb das Risiko in etwa gleich. Eindrücklich gingen mittlerweile jedoch die Kurven des ereignisfreien Überlebens (EFS) und des Gesamtüberlebens (OS) weit auseinander (Abb. 2) [15].

Sekundärneoplasien	Lenalidomid (Len)	Placebo (P)	Crossover P → Len	Crossover: Dauer unter Len
ALL	1	0	1	32 Monate
AML	5 + 1	0	0	
HL	1	0	0	
MDS	1	0	1	6 Monate
NHL	0	1	0	
Hämatologische NPL gesamt	8 + 1 = 9	1	2	
Mamma	3	0	0	
Karzinoid	0	1	0	
Gehirn	1	0	0	
Gastrointestinal	2	1	0	
Gynäkologisch	1	1	0	
Melanom	1	2	0	
Prostata	1	0	0	
Schilddrüse	1	0	0	
Niere	0	0	1	14 Monate
Solide NPL gesamt	10	5	1	

Tab. 1: Update der CALGB 100104-Studie: Sekundärneoplasien unter Lenalidomid, Placebo und bei Patienten, die vom Placebo- in den Lenalidomidarm gewechselt sind (Crossover). Stand: 07.01.2013 (modifiziert nach [15]). Rot: seit 31.10.2011 neu aufgetretene Sekundärneoplasie; NPL = Neoplasie

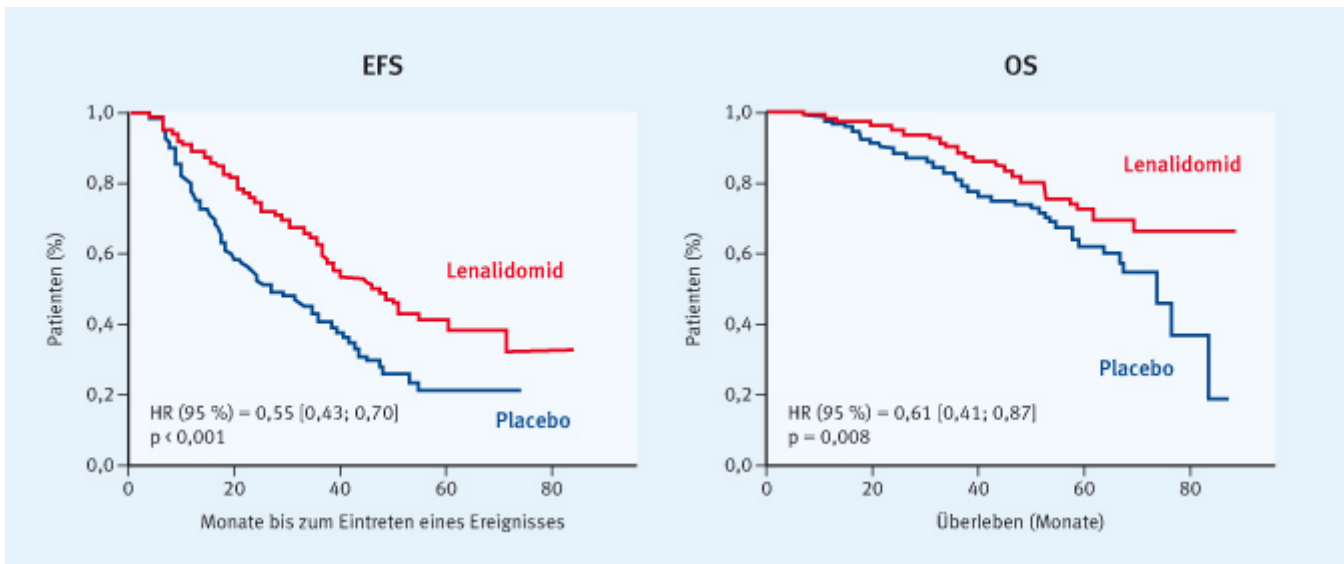


Abb. 2: Ereignisfreies Überleben (EFS) und OS von Patienten, die eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie oder Placebo erhielten. Das mediane EFS betrug 47 Monate unter Lenalidomid vs. 27 Monate unter Placebo ($p < 0,001$). Ereignisse waren Progression, Tod oder Sekundär malignome. Das mediane Gesamtüberleben wurde im Lenalidomidarm nicht erreicht, im Kontrollarm betrug es 73 Monate ($p = 0,008$) (modifiziert nach [15]).

In der anschließenden, sehr lebhaften Diskussion wurden die Redner als die eigentlichen Experten gefragt, wie ihre Empfehlung zur

Erhaltungstherapie sei. Danach gibt es – je nach Patientenrisiko – drei unterschiedliche empfohlene Vorgehensweisen:

1. Bortezomib bei Hochrisikopatienten, jedoch nicht bei Standardrisikopatienten,
2. Thalidomid bei Niedrigrisikopatienten, jedoch nicht bei Hochrisikopatienten und
3. Lenalidomid bei allen Patienten nach Hochdosis-Melphalan, jedoch nicht bei älteren Patienten.

In der Diskussion wurde darauf verwiesen, dass Lenalidomid in großen Teilen der Welt nicht verfügbar sei. Zudem seien weder Lenalidomid noch Bortezomib für eine Erhaltungstherapie zugelassen. Rajkumar bemerkte zudem, dass eine solche Erhaltungstherapie hunderttausende Dollar pro Jahr pro Patient kosten würde. Interessant waren in diesem Zusammenhang die Verweise auf die STIM-Studie der CML (STop IMatinib) und auf den Einsatz von Rituximab in der Remission bei follikulärem Lymphom als Beispiele aus anderen hämatologischen Entitäten. Hinsichtlich der CML wird die gegenwärtig lebenslang empfohlene Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren zunehmend hinterfragt und es wird untersucht, unter welchen Voraussetzungen (z. B. molekular negative „minimal residual disease“) eine Langzeittherapie beendet oder unterbrochen werden kann. Bei den Lymphomen wurde die Rituximab-Behandlung von vorneherein auf einen definierten Zeitraum begrenzt (hier 4 Jahre). Diese Beispiele zeigen zwei mögliche Wege zur Begrenzung teurer Langzeittherapien.

Fazit

Die hervorragenden Beiträge der fünf Myelomfachleute forderten das Publikum zu einem langen Applaus heraus. Es hat sich in dieser Veranstaltung gezeigt, dass es weiterhin keinen einheitlichen Standpunkt zur Erhaltungstherapie beim Multiplen Myelom gibt. Ergänzend soll noch auf einen weiteren Aspekt der Diskussion hingewiesen werden: Rajkumar und auch McCarthy betonten, dass die Lebensqualität eine zunehmende Rolle bei der Beurteilung der Therapieeffektivität spielen müsse. Die Lebensqualität sollte nach ihrer Meinung der Index für die Beurteilung von Verträglichkeit und Nebenwirkungen einer Behandlung sein. Gerade für Erhaltungstherapien spiele dies eine wichtige Rolle.

„Die Vorträge zur Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie wurden zum Highlight des Kongresses.“ PD Dr. Igor Blau

Therapie des refraktären und rezidierten Multiplen Myeloms

Die neuen Substanzen der ersten Generation haben einen festen Platz in der Therapie des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms. Inzwischen sind auch die neuen Substanzen der zweiten Generation auf dem Markt. Das Symposium von ONYX konzentrierte sich auf diese Schwerpunkte. Die zuvor auf ASH und EHA präsentierten Daten wurden nochmals zusammengefasst und durch Updates von laufenden Studien erweitert. So stellte Moreau die guten Ergebnisse eigener Studien der IFM, aber auch anderer Studiengruppen vor, die den Einsatz von Dreifachkombinationen (VTD, VRD) positiv bewerten [16], ähnlich formulierte es im Anschluss Palumbo [17], allerdings für Chemotherapie-gestützte Therapien (CVD, RCD). Ergebnisse mit Kombinationen aus „klassischem“ Zytostatikum (hier Cyclophosphamid – C) und neuer Substanz (hier sowohl Lenalidomid – R als auch Bortezomib – V) sind bereits publiziert. Diese Kombinationstherapien haben sich in der Praxis bewährt [18] und verdoppeln das Ansprechen bei schwer vorbehandelten Patienten (etwa: ORR von 30 % auf über 60 %). Diese Therapiestrategien können Patienten Hoffnung geben, die auf eine Monotherapie oder die alleinige Kombination mit Dexamethason nicht mehr ansprechen. Allerdings verwies Moreau ausdrücklich auf einen anderen Aspekt: Eine Dreifachkombination mit zwei neuen Medikamenten wie zum Beispiel CarRD oder VRD ist in Europa gegenwärtig nicht finanzierbar, auch wenn die Ansprechraten hier erwartungsgemäß überproportional steigen. Daten zur Auswirkung auf das Gesamtüberleben liegen noch nicht vor.

Moreau zitierte außerdem einen bisher kaum beachteten Abstract vom ASH 2012 – eine Analyse der HD-Melphalantherapie im

Rezidiv von Kai Neben [19], zu der es auch eine randomisierte Studie der GMMG („ReLapse“) gibt. Demnach solle die autologe Retransplantation im Rezidiv ihren festen Platz in der Liste der Therapiemöglichkeiten einnehmen. Besonders vorteilhaft sei sie für Patienten, deren Primärtherapie mehr als 18 Monate Therapiefreiheit zur Folge hatte.

Gleichfalls von Interesse ist die von Knopf zusammengestellte Metaanalyse publizierter Daten zum Wiedereinsatz von Bortezomib im Rezidiv [20] mit über 1.000 Patienten und einer Ansprechrates, die mit 39 % den neuen Substanzen der zweiten Generation nicht nachsteht. Sie entspricht damit genau der ORR der im März 2013 publizierten Retrieve-Studie [21].

Palumbo unterteilte Patientengruppen nicht nach dem Alter, sondern ob sie „frail“ (gebrechlich) oder in einem stabilen Allgemeinzustand sind. Da es derzeit keinen Score gebe, mit dem Patienten entsprechend klassifiziert werden könnten, müsse die Einteilung „frail“ oder „nicht frail“ momentan durch den behandelnden Arzt erfolgen, so Palumbo. Für diese Patientengruppe („frail“) stellte Palumbo unter „milden“ Kombinationstherapien gleich gute Ergebnisse wie bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand vor [17]. Dieser praktische Ansatz findet aktuell zu wenig Widerspiegelung in den großen Studien, war aber bereits im vergangenen Sommer beim EHA von Frau Mateos propagiert worden (EHA 2012, Educational), als sie eine Dosisanpassung unter Berücksichtigung vorliegender Begleiterkrankungen empfahl.

Fazit

Die neuen Substanzen bieten neue Kombinationsmöglichkeiten für die Therapie des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms, mit denen hohe Ansprechraten erzielt werden können. Die hohen Kosten einer solchen Therapie machen ihren breiten Einsatz jedoch schwierig.

„Die neuen Substanzen der zweiten Generation verbessern das Ansprechen und verlängern das progressionsfreie Überleben – einen Quantensprung in der Myelomtherapie bedeuten sie nicht.“ PD Dr. Igor Blau

Pathogenese des Multiplen Myeloms

Keats [22] stellte eine Initiative zur Sequenzierung des gesamten Genoms von 1.000 Patienten bei Diagnosestellung, 800 Patienten im Rezidiv und 68 Zelllinien vor, deren Ergebnisse noch im Sommer vorliegen könnten. Aus ersten Analysen kann erneut bestätigt werden, dass das Multiple Myelom keine Erkrankung ist, bei der eine typische genetische Aberration nachgewiesen werden kann. Es handelt sich vielmehr um „eine genetisch komplexe Erkrankung“ [23]. Dabei scheinen neue diagnostische Verfahren, beispielsweise das „Gene Expression Profiling (GEP)“, durchaus eine klinische Relevanz zu erlangen [24].

Viele Therapeutika wirken nicht nur auf die Myelomzellen selbst, sondern modifizieren das Knochenmarkstroma (BMSC). Untersuchungen hierzu finden sich in einer großen Zahl vorgestellter Arbeiten. Herauszuheben ist das Referat von Frau Ghobrial, in dem sie erstmals eine verminderte Expression von microRNA im BMSC von Myelompatienten beschreibt [25]. Ghobrial prognostizierte therapeutische Möglichkeiten, die sich daraus ergeben könnten.

Morgan [26] und Mitsiades [27] zitierten ihre Präsentationen vom ASH 2012, die Pilarski [28] fortführte: Ein frühes genetisches Ereignis im Genlokus für IgH VDJ (Chromosom 14) führt bei mindestens 50 % der Patienten mit Plasmazell Dyskrasien zur Entwicklung eines Klon von Gedächtnis-B-Zellen, wahrscheinlich in zentralen Bereichen des Lymphfollikels, später kommt es zu weiteren Aberrationen und zur Entstehung von Subklonen, wobei eine „natürliche Auslese“ erfolgt. Erstaunlicherweise wurde in diesem Zusammenhang wiederholt das Bildnis des jungen Charles Darwin projiziert. Seine Handzeichnung zur Selektion mit Hinweis auf das grundlegende Buch der Biologie – „Die Entstehung der Arten“ – wurde im Verlauf des Kongresses von verschiedenen Autoren angeführt.

Therapeutisch sind die „Myelomstammzellen“ – entweder eines Subklones oder des Ausgangsklones – bisher nicht beeinflussbar. Pilarski zitierte Bahlis [29] und sprach von „klonalen Gezeiten – clonal tides“ [28]. Hypothetisch findet sich damit eine Erklärung für

immer wiederkehrende Rezidive, die gut behandelbar sind und zudem auf früher eingesetzte Medikamente auch in der dritten oder späteren Linie wieder ansprechen können. Morgan [26, 30] setzte seine im Educational des letzten ASH vorgestellte Analyse genetischer Aberrationen fort. Bemerkenswert ist besonders, dass von den 780 analysierten Patienten ein nicht geringer Teil aus Deutschland kommt – Hartmut Goldschmidt und dem Team der GMMG/MM5 galt deshalb ein besonderer Dank.

Ein besonderes Highlight in der Myelomforschung war 2011 die Entdeckung des Cereblon, einer Ubiquitin E3 Cullin-Ring-Ligase. Das Protein vermittelt die Wirkung der IMiDs. Gandhi konnte zeigen, dass Exon-Mutationen im Cereblon-Gen selten sind und keine Ursache für eine Resistenz gegenüber IMiDs darstellen [31]. Miller legte dar, dass durch ein Lentiviral-vermitteltes knock-down des Cereblon in der Myelomzelllinie DF15R Refraktärität gegenüber IMiDs erzeugt wird [32]. Schließlich fasste Stewart den gegenwärtigen Kenntnisstand zum Cereblon in einem Übersichtsvortrag zusammen [33]. So korreliert die Wirksamkeit von Lenalidomid direkt mit der Konzentration des Cereblon. Konnte eine höhere Cereblon-Expression nachgewiesen werden, korrelierte das mit einem besseren Gesamtüberleben unter Lenalidomidtherapie [34]. Bei Fehlen von Cereblon kommt es zu einer IMiD-Resistenz. Hinsichtlich des molekulargenetischen Hintergrunds der Aktivität von Cereblon/IMiD konnte eine Regulierung von 26 Genen nachgewiesen werden. Dabei ist die zentrale Stellung von *cmyc* von besonderem Interesse. Die Rolle von Mutationen im Cereblon-Gen werden noch unterschiedlich interpretiert [35].

Fazit

- Das Multiple Myelom ist eine genetisch komplexe Erkrankung.
- Viele Therapeutika zur Behandlung des Multiplen Myeloms modifizieren das Knochenmarkstroma (BMSC).
- Therapeutisch sind die „Myelomstammzellen“ bisher nicht beeinflussbar.

Neue Therapien

Mögliche neue, pathogenetisch sinnvolle Therapien gehen von der unterschiedlichen Wirkweise der Proteasom-Inhibitoren aus. Bortezomib ist ein Boronat-Peptid und wirksam besonders auf konstitutionelle Proteasomen, ebenso das orale Ixazomib (MLN 9708). Carfilzomib und Oprizomib (ONX 0912) inhibieren das Immunproteasom als Epoxyketone. Das intravenös applizierbare Marizomib (NPI 0052) ist ein Beta-Lacton und gegen beide Proteasomen wirksam. Da die Proteasom-Inhibition bei Bortezomib besonders den NF kappa B-Pathway betrifft und die Wirkung von Carfilzomib und ähnlichen Präparaten in einer Cytokinmodulation (Hemmung von Interleukin-17 und Interferon, Stimulation von Transforming growth factor) begründet scheint, ist eine zukünftige Kombination der Präparate denkbar [36].

Eine wirkliche Revolution in der Myelomtherapie erhoffen sich viele mit der Einführung der monoklonalen Antikörper (moAK). Relativ weit sind die klinischen Entwicklungen von Elotuzumab (moAK gegen CS1), Daratumomab (moAK gegen CD 38) und Siltuximab (moAK gegen IL-6). Wenigstens 10 weitere Antikörper sind in der Entwicklung und stehen teilweise in oder kurz vor der klinischen Anwendung am Menschen. Diese richten sich gegen IL-6R, CD 138, CD 74, CD 126 sowie zwei weitere gegen CD 38 [37]. Die Kombination der Antikörper mit den neuen Substanzen der zweiten Generation soll eine wirkliche Wende in der Myelomtherapie einleiten.

Ergebnisse von Phase-I- und Phase-II-Studien zeigen für Kombinationen von Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason [38] oder Carfilzomib/Cyclophosphamid/Dexamethason in der Primärtherapie ein 100%iges Ansprechen [39]. Unter der Kombination einer Substanz der zweiten Generation mit klassischer Chemotherapie und Dexamethason (Pomalidomid/Cyclophosphamid/Dexamethason) zur Rezidivbehandlung dokumentierte Larocca Ansprechraten von über 60 % (Abb. 3) [40].

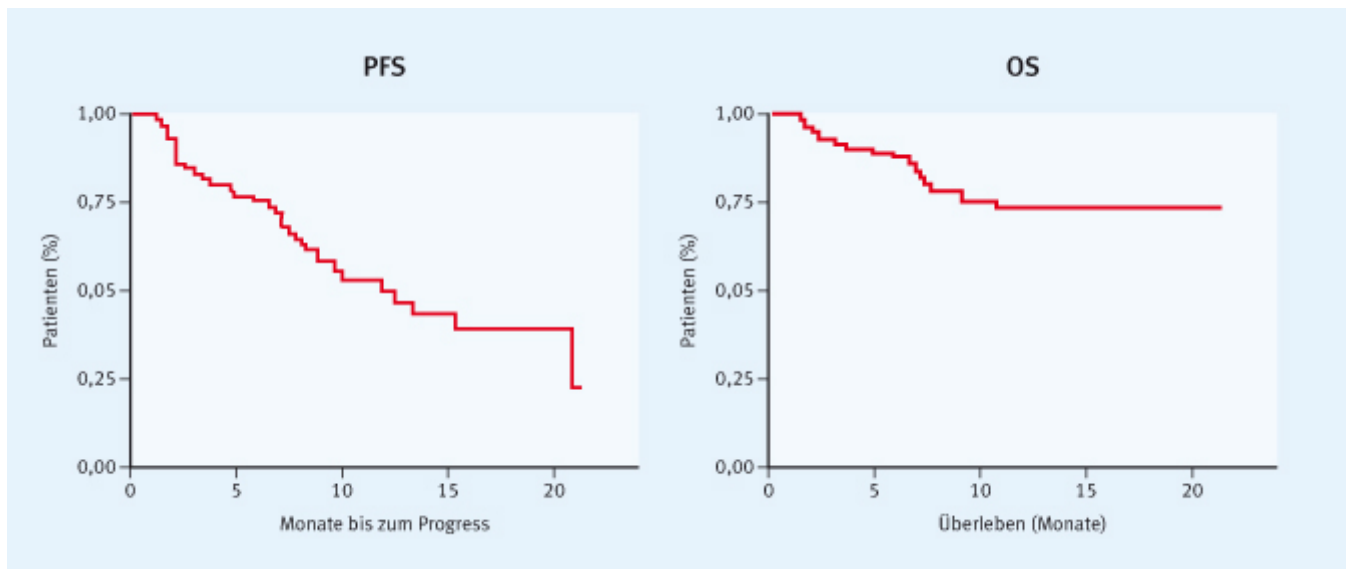


Abb. 3: PFS und Einjahres-OS von 55 Patienten mit refraktärem Multiplem Myelom. Induktion erfolgte durch Pomalidomid/Cyclophosphamid/Dexamethason für sechs 28d-Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pomalidomid/Prednison. Das mediane PFS betrug 10,4 Monate. Das Einjahres-OS betrug 69 % (modifiziert nach [40]).

In der Rezidivtherapie werden unter einer Therapie mit neuen Substanzen der zweiten Generation die Resistenzen gegen die neuen Substanzen der ersten Generation bei den meisten Patienten durchbrochen und die Progression kann um Monate hinausgezögert werden (Pomalidomid/Dexamethason – mindestens 34 % ORR) [41, 42]. Da Carfilzomib und Pomalidomid kurz vor der Einführung in Deutschland stehen, sollte besonders auf die Nebenwirkungen hingewiesen werden. Richardson beschreibt Pomalidomid (Dosis 2–4 mg/d) als Substanz, die die Eigenschaften von Thalidomid (Dosis 100–200–400 mg/d) und Lenalidomid (Dosis 10–15–25 mg/d) hinsichtlich der Antimyelom-Wirksamkeit in sich vereint („Best of Thal and Lena in one molecule“) [43]. Die dosislimitierende Toxizität ist die Hämatotoxizität, insbesondere die Neutropenie. Carfilzomib zeigt im Unterschied zu Bortezomib fast keine Neurotoxizität, es wurden jedoch letale Verläufe einer noch nicht näher beschriebenen Kardiotoxizität und eine (womöglich daraus abgeleitete) pulmonale Toxizität beschrieben [44]. Die monoklonalen Antikörper zeigen selten typische Unverträglichkeiten (Fieber, Schüttelfrost u. ä.), weisen aber in der bisherigen klinischen Testung keine überraschenden anderen Organtoxizitäten auf.

Fazit

- Aufgrund unterschiedlicher pharmakologischer Eigenschaften ist eine zukünftige kombinierte Anwendung von Proteasom-Inhibitoren denkbar.
- Die Entwicklung monoklonaler Antikörper und die Kombination von Antikörpern mit den neuen Substanzen der zweiten Generation könnten eine Wende in der Myelomtherapie einleiten.
- Für Pomalidomid wird eine Antimyelom-Wirksamkeit postuliert, die der von Thalidomid und Lenalidomid in einer Substanz entspricht („Best of Thal and Lena in one molecule“).
- Eine Rezidivtherapie mit neuen Substanzen der zweiten Generation kann die Resistenzen gegen Substanzen der ersten Generation durchbrechen und die Progression hinauszögern.

Zusammenfassung

Die Entschlüsselung der Pathogenese und der molekularen Basis der Plasmazeldyskrasien macht deutliche Fortschritte. Auch im Bereich neuer Therapien sind kleine Erfolge erzielt worden. Eine für den heutigen Tag zu postulierende am besten wirksame Behandlung mit zwei neuen Substanzen der zweiten Generation und einem monoklonalen Antikörper, gefolgt von einer Hochdosis-Melphalantherapie würde aber in wenigen Monaten bei gegenwärtigen Preisen weit über 100.000 € kosten, was keine der hochentwickelten Gemeinwesen auf der Nordhalbkugel finanzieren könnte, auch nicht die Vereinigten Staaten. Es wird daher immer wichtiger, Therapien nach Risikogruppen auszurichten und den Therapiebeginn exakt zu definieren. Ein Beispiel hierfür sind die Erfahrungen der spanischen Kollegen mit einer Lenalidomidbehandlung bei Smoldering Myeloma. Diese belegen nach einem Studienupdate erneut einen deutlichen Vorteil zugunsten einer frühzeitigen niedrigdosierten Lenalidomidbehandlung bei Risikopatienten [45].

Bisher wird die Studienlandschaft dieser Herausforderung nicht gerecht. Allerdings wurden die Fragen akzentuiert, und große Zentren wie in Little Rock oder Rochester setzen sie durchaus schon in der Praxis um, auch ohne dass Studienergebnisse vorliegen. Mit Spannung kann auf die nächsten Jahre geblickt werden und sicherlich werden im September 2015 auf dem 15. IMW in Rom bereits neue Ergebnisse mit neu in die Klinik eingeführten Substanzen präsentiert werden.

„Weitere Fortschritte in der Therapie des Multiplen Myeloms sind zwar sichtbar, aber sie stellen noch keine fundamentale Verbesserung dar.“ PD. Dr. Igor Blau

Literatur

1. Poenisch W, Heyn S, Beck J et al. Revlimid, Bendamustine and Prednisolone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results of a Phase I Study; OSHO #077. 14th International Myeloma Workshop 2013; P-100.
2. Xu Y, Deng S, An G et al. Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Bortezomib in Patients with Multiple Myeloma: a History Control Study. 14th International Myeloma Workshop 2013; P-161.
3. Palumbo A, Bringhen S, De Paoli L et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide Followed by Continuous Bortezomibthalidomide (VMPT-VT) Improved Survival. 14th International Myeloma Workshop 2013; P-134.
4. Sonneveld P, Goldschmidt N, Rosinol L et al. Bortezomib (btz)- Versus Non-btz-based Induction Prior to ASCT in Multiple Myeloma (MM): Meta-analysis of Phase 3 Trials. 14th International Myeloma Workshop 2013; O-11.
5. Cavo M. Managing Transplant Myeloma Patients: High Risk vs. Standard Risk. 14th International Myeloma Workshop 2013; S10-2.
6. Rajkumar VS. Is Maintenance Therapy Necessary for Every Patient? 14th International Myeloma Workshop 2013; S15-2.
7. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. J Clin Oncol 2010; 28: 2077-2084.
8. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012; 30: 2946-2955.
9. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. Blood 2012; 119: 940-948.
10. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. Blood 2012; 119: 7-15.
11. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1989-1999.

12. Spencer A. What is the optimal duration of maintenance therapy? 14th International Myeloma Workshop 2013; S15-4.
13. Goldschmidt H. Mündliche Mitteilung. 14th International Myeloma Workshop 2013.
14. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1770-1781.
15. McCarthy P, Owzar K, Hofmeister C et al. Analysis of OVERALL Survival (OS) in the Context of Cross-Over from Placebo to Lenalidomide and the Incidence of Second Primary Malignancies (SPM) in the Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) for Multiple Myeloma (MM) CALGB (ALLIANCE) ECOG BMTCTN 100104. 14th International Myeloma Workshop 2013; S15-5.
16. Moreau P. Recognizing and Responding to Resistance in Relapsed Multiple Myeloma. 14th International Myeloma Workshop 2013; S1-2.
17. Palumbo A. Tailoring Multiple Myeloma Therapy for Special Populations. 14th International Myeloma Workshop 2013; S1-4.
18. van de Donk NW, Wittebol S, Minnema MC et al. Lenalidomide (Revlimid) combined with continuous oral cyclophosphamide (endoxan) and prednisone (REP) is effective in lenalidomide/dexamethasone-refractory myeloma. *Br J Haematol* 2010; 148: 335-337.
19. Neben K, Sellner L, Heiss C et al. Autologous Re-Transplantation for Patients with Relapsed Multiple Myeloma: A Single Center Experience with 200 Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012; 120: 3086.
20. Knopf KB, Duh MS, Lafeuille MH et al. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Bortezomib (BTZ) Retreatment in Patients (pts) with Multiple Myeloma (MM). 14th International Myeloma Workshop 2013; P-228.
21. Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2013; 160: 649-659.
22. Keats J, Carpten J. Discovering the Underlying Genetics of Multiple Myeloma Through Whole Genome Sequencing Approaches. 14th International Myeloma Workshop 2013; S2-1.
23. Miniville S. Copy Number Alteration. 14th International Myeloma Workshop 2013; S2-2.
24. Hose D, Seckinger A, Meissner T et al. Gene Expression Pro. 14th International Myeloma Workshop 2013; S2-3.
25. Ghobrial I. microRNA in the Biology of Multiple Myeloma. 14th International Myeloma Workshop 2013; S2-5.
26. Morgan G. Single Nucleotide Variants; Insights into the Pathogenesis and Outcome of Myeloma. 14th International Myeloma Workshop 2013; S3-3.
27. Mitsiades CS. Population(s) of Myeloma Cells with Stem Cell-Like Features: Pathophysiological and Therapeutic Implications. 14th International Myeloma Workshop 2013; S3-1.
28. Pilarski LM. Clonal Dynamics in Multiple Myeloma. 14th International Myeloma Workshop 2013; S3-4.
29. Bahlis NJ. Darwinian evolution and tiding clones in multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 927-928.
30. Morgan G. Exploring the Biology of Multiple Myeloma to Determine Continuous Treatment Strategies. 14th International Myeloma Workshop 2013; S14-2.
31. Gandhi AK, Lentzsch S, Schey SA et al. Exon Mutations in Cereblon (CRBN) and DNA Damage Binding Protein 1 (DDB1) Genes are Rare in Myeloma Cells and Patients. 14th International Myeloma Workshop 2013; P-293.
32. Miller K, Evans J, Mendy D et al. A Protein Knock-down & Knock-in Approach to Study the Function of CRBN in the IMiD Response in Multiple Myeloma Cells. 14th International Myeloma Workshop 2013; P-292.
33. Stewart AK. Cereblon is a Target of Thalidomide, Lenalidomide and Pomalidomide, Predicts Clinical Outcomes and is Mutated in Some Drug Resistant Multiple Myeloma Patients. 14th International Myeloma Workshop 2013; S14-1.
34. Heintzel D, Rocci A, Ludwig H et al. High expression of cereblon (CRBN) is associated with improved clinical response in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Br J Haematol* 2013; Epub.

35. Egan JB, Kortuem KM, Kurdoglu A et al. Extramedullary myeloma whole genome sequencing reveals novel mutations in Cereblon, proteasome subunit G2 and the glucocorticoid receptor in multi drug resistant disease. *Br J Haematol* 2013 Epub.
36. Jakubowiak AJ. Managing the Microenvironment Matters. 14th International Myeloma Workshop 2013; S1-1.
37. Cai T, Wetzel MC, Nicolazzi C et al. Preclinical Characterization of SAR650984, a Humanized Anti-CD38 Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma. 14th International Myeloma Workshop 2013; P-288.
38. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Jasielc J et al. Carfilzomib, Lenalidomide, Low-dose Dexamethasone (CRd) in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). 14th International Myeloma Workshop 2013; O-10.
39. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT et al. A Phase II Trial of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (CCd) for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. 14th International Myeloma Workshop 2013; P-145.
40. Larocca A, Montefusco V, Oliva S et al. Pomalidomide Cyclophosphamide and Prednisone is Active in Lenalidomide Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 14th International Myeloma Workshop 2013; O-5.
41. Richardson PG, Lonial S, Jakubowiak AJ et al. Impact of POM + LoDEX on Disease Parameters and Cytogenetic Status in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). 14th International Myeloma Workshop 2013; O-15.
42. Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P et al. Progression-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) Advantages with Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone: MM-003. 14th International Myeloma Workshop 2013; P-189.
43. Richardson PG, Laubach J, Chauhan D et al. Extending treatment options for patients with advanced MM and optimizing the management of relapsed and refractory disease. 14th International Myeloma Workshop 2013; S14-4.
44. Lonial S, Niesvizky R, McCulloch L et al. Cardiac and Pulmonary Safety Analysis of Single-agent Carfilzomib Treated Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 14th International Myeloma Workshop 2013; P-223.
45. Mateos MV, San Miguel J. Should we Treat Smoldering Multiple Myeloma? 14th International Myeloma Workshop 2013; S11-3.

- Bildnachweis: „Kiyomizu gate in Kyoto“: © R. Stelmachowicz/Fotolia; "Kirschbaum": © Reicher/Fotolia