



Die Alte Brücke ist eines der Wahrzeichen von Heidelberg, wo auch dieses Jahr der Myeloma Workshop stattfand.

© Smileus / Fotolia.com

## 5. Heidelberg Myeloma Workshop

# Myelomtherapie wird immer effizienter

Wie bei vielen anderen Tumorarten deutet sich auch beim multiplen Myelom an, dass die Patienten von einer personalisierten Therapie profitieren, die sich an genetischen Markern orientiert. Unterdessen wächst das therapeutische Arsenal.

**B**ei Patienten mit multiplen Myelom rücken Therapiestrategien immer mehr in den Blickpunkt, mit denen sich ein negatives Ergebnis beim Test auf eine minimale Resterkkrankung (MRD) erzielen lässt. Denn in mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, bei denen zusätzlich zum kompletten Ansprechen auf eine Therapie auch ein negativer MRD-Test erzielt wird, länger progressionsfrei leben als jene mit positivem MRD-Test. Zudem sei in dieser Patientengruppe das Gesamtüberleben länger als bei Patienten mit positivem Test, berichtete Ola Landgren, New York, NY/USA. Dabei werden nach Ansicht von Hartmut Goldschmidt, Heidelberg, durch die Kombination neuer Therapeutika tiefere Remissionen erreicht, die wiederum zu-

nehmend sensitivere MRD-Techniken erfordern.

### Durchflusszytometrie wichtig

Der positive Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und verlängertem progressionsfreiem und Gesamtüberleben wurde mithilfe der Multifarben-Durchflusszytometrie entdeckt, und zwar durch Analyse des Knochenmarks auf der Suche nach abnormalen Plasmazellen. Zunehmend wird auch der Nutzen einer DNA-Sequenzierung des Erbguts von Zellen im peripheren Blut geprüft. Noch bleibe die Durchflusszytometrie jedoch für die MRD-Testung sehr wichtig, erklärte Landgren. Er erinnerte daran, dass nicht nur die Myelomkrankungen verschiedener Patienten sehr heterogen sind, sondern auch die

Myelomzellen eines einzelnen Patienten. Bis zu zehn Subklone könnten bereits zum Zeitpunkt der Diagnose nachweisbar sein. Da nicht alle entdeckt würden, existierten in manchen Patienten wahrscheinlich sogar deutlich mehr.

### Längeres Überleben mit neuen Therapiemethoden

In den vergangenen Jahren konnten die Behandlungsoptionen beim multiplen Myelom deutlich erweitert werden. Bis zu den 1980er-Jahren standen außer der Stammzelltransplantation nur Steroide, Bestrahlung, Melphalan, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason zur Verfügung.

Bis heute sind weitere Arzneien dazugekommen, etwa Thalidomidabkömmlinge, Proteasomhemmer, Bisphosphonate und pegyliertes liposomales Doxorubicin. Auch monoklonale Antikörper werden zunehmend in klinischen Studien geprüft.

Die erweiterte Vielfalt der Therapieoptionen hat sich inzwischen auch auf das Gesamtüberleben ausgewirkt. Wie



**Professor Hartmut Goldschmidt**

Sektion Multiples Myelom der Medizinischen Klinik V und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

nachgefragt

## Neue Remissionstiefe durch Medikamentenkombination induzieren

Im Gespräch erklärt Hartmut Goldschmidt, einer der beiden Tagungsleiter des 5. Heidelberg Myeloma Workshop, unter anderem, welche Neuerungen er in der Myelomtherapie erwartet und was er sich von diesen erhofft.

**? Immunmodulatoren und Proteasomhemmer haben die Therapie des multiplen Myeloms vorangebracht. Doch wie groß ist der Anteil an Resistenzen gegen diese modernen Therapiestrategien?**

**Prof. Hartmut Goldschmidt:** Fast alle Patienten entwickeln Resistenzen gegen Immunmodulatoren und Proteasomhemmer. Erfreulicherweise können durch die Weiterentwicklungen der Immunmodulatoren und der Proteasomhemmer die Resistenzen innerhalb der Substanzklasse verstärkt überwunden werden. Weitere Medikamente wie Deacetylasehemmer und Antikörper vertreten neue Substanzklassen, sodass Patienten mit resistenter Erkrankung erfolgreich behandelt werden können.

**? Wie lassen sich die Resistenzen durchbrechen?**

**Goldschmidt:** Die Resistenzen lassen sich durch einen Substanzklassenwechsel durchbrechen. Insbesondere zeigen hier die Antikörper eine besonders gute Wirkung.

**? Welchen Stellenwert hat die Proteasomhemmung in der Myelomtherapie heute? Hat sich die Prognose dadurch verbessert?**

**Goldschmidt:** Mehr als 80 % der neudiagnostizierten, behandlungspflichtigen Myelompatienten werden in Deutschland initial mit einem Proteasomhemmer behandelt. Meist werden Kombinationstherapien genutzt, um einen besonders guten Therapieerfolg zu induzieren. In einer großen Metaanalyse konnte Pieter Sonneveld aus Rotterdam zeigen, dass durch die initi-

ale Behandlung mit Bortezomib das Gesamtüberleben der Myelompatienten, insbesondere der Patienten, welche transplantiert wurden, verbessert werden konnte.

**? Anfangs konnte der Proteasomhemmer Bortezomib nur intravenös verabreicht werden. Inzwischen ist das auch subkutan möglich. Wie hat die neue Applikationsart die Therapie vorangebracht?**

**Goldschmidt:** Mit Sicherheit konnte gezeigt werden, dass die Rate von Nebenwirkungen, wie Polyneuropathie und gastrointestinale Störung durch die subkutane Gabe signifikant reduziert werden konnte. Unsere GMMG (German Speaking Myeloma Multicenter Group)-Studiengruppe hat gezeigt, dass auch bei der initialen Therapie der Myelompatienten vor Hochdosis-therapie diese Effekte der Reduktion der Nebenwirkungen signifikant nachweisbar sind.

**? Was erwarten Sie an Neuerungen, die die Myelomtherapie so revolutionieren, wie es die Proteasomhemmung vor einigen Jahren getan hat?**

**Goldschmidt:** Ich glaube, dass die Kombination von Medikamenten, insbesondere unter Einbeziehung der Antikörper, eine ganz neue Remissionstiefe induzieren kann. Wir hoffen, dass die tiefe Remission in eine krankheitsarme Langzeittherapie umgesetzt werden kann, und eine Subgruppe von Myelompatienten geheilt werden kann.

**! Das Interview führte Peter Leiner**

Marc S. Raab, Heidelberg, berichtete, lag das mediane Gesamtüberleben bereits bei 45 Monaten, wenn die Diagnose zwischen 2001 und 2006 gestellt worden war. Dagegen lebten Patienten mit der Myelomdiagnose im Jahrzehnt davor median noch 30 Monate. Vor allem Patienten unter 65 Jahren profitierten von den neuen Therapien (60 vs. 33 Monate). Bei älteren Patienten lag die Überlebensdauer bei 32 Monaten verglichen mit 26 Monaten bei einem früheren Diagnosezeitpunkt [Kumar SK et al. Blood. 2008; 111(5):2516-20].

### Erneute Transplantation nach Rezidiv?

Es wird geschätzt, dass maximal 20 % der behandelten Myelompatienten in Remission bleiben, manche leben noch 15 bis 20 Jahre nach Therapiebeginn. Die meisten Patienten entwickeln jedoch ein oder mehrere Rezidive. Laut den Angaben von Heinz Ludwig, Wien, Österreich, ist nach einem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation eine erneute Transplantation möglich – jedoch erst wenn ein progressionsfreier Zeitraum von mindestens zwölf Monaten

abgelaufen ist. Derzeit gibt es noch keine Studie, die den Nutzen einer allogenen Transplantation bei Myelompatienten mit einem Rezidiv belegt hätte. In einer retrospektiven Studie mit fast 300 Patienten war die Mortalität in der Gruppe der Patienten mit einer zweiten allogenen Transplantation sogar mehr als doppelt so hoch wie in der Gruppe mit autologer Transplantation [Freytes CO et al. Bone Marrow Transplant. 2014; 49(3):416-21]. Die allogene Transplantation wird somit derzeit noch als experimentell betrachtet.

## Pomalidomid bei 17p-Deletion

Auch neue Präparate können eine Option für Myelompatienten nach einem Rezidiv sein. Dazu gehört unter anderem der Immunmodulator Pomalidomid, der für Patienten mit progredientem multiplem Myelom zugelassen ist, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter der Immunmodulator Lenalidomid und Bortezomib. Ludwig erinnerte unter anderem an die aktuellen Ergebnisse der französischen Studie IFM 2010-02, in der Verträglichkeit und Wirksamkeit der Kombination aus Pomalidomid plus Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Myelom geprüft wurden [Leleu X et al. Blood. 2015;125(9):1411-7]. Vor allem Patienten mit einer 17p-Deletion, die von vornherein eine schlechte Prognose haben, profitierten von der Kombinationstherapie bereits im Frühstadium der Erkrankung, was aber in weiteren Studien erhärtet werden muss.

## BRAF-Mutation bei Myelom

Wie sehr die Bedeutung der personalisierten Medizin auch bei Patienten mit multiplem Myelom wächst, wird etwa an der BRAF-V600E-Mutation deutlich, die bei etwa 4 % der Patienten nachweisbar ist. Aus einer Studie mit fast 380 Myelompatienten, an der Raab beteiligt war, geht hervor, dass das Vorhandensein der Mutation im Vergleich zu dem Fehlen dieser genetischen Veränderung mit einer deutlich niedrigeren Überlebenszeit assoziiert ist (45 vs. 106 Monate). Bei einem Patienten sei es gelungen, durch die Behandlung mit Vemurafenib, einem RAF-Kinasehemmer, eine anhaltende Remission von mindestens acht Monaten trotz Versagens vorheriger Therapielinien zu erzielen [Andrulis M et al. Cancer Discov. 2013;3(8):862-9]. Im Laufe der Erkrankung können jedoch neue Mutationen entstehen, die einen Therapiewechsel erforderlich machen, etwa auf Bortezomib plus Dexamethason. Die erste Studie auf der Basis von Biomarkern beim multiplen Myelom ist die BIRMA-Studie der GMMG (German Speaking Myeloma Multicenter Group)/DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom)-Studiengruppen. Nach Angaben von Raab, der die Studie leitet, nehmen daran Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem mul-

tiplem Myelom teil. Alle haben eine Mutation im BRAF-Gen (BRAF-V600). Geprüft wird der therapeutische Nutzen einer Behandlung mit RAF-Kinase-Inhibitoren wie Vemurafenib oder Dabrafenib in Kombination mit einer gleichzeitigen Hemmung der MEK-Kinase.

## Neuer Standard bei Nichteignung für Transplantation?

Was tun bei Patienten, bei denen ein Myelom erstmals diagnostiziert worden ist, die aber für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind? Wegweisend für diese Fragestellung sind die Ergebnisse der FIRST-Studie, der bisher größten Myelomstudie mit mehr als 1.600 Patienten im medianen Alter von 73 Jahren [Benboubker L et al. N Engl J Med. 2014;371(10):906-17]. Dabei schnitt die Kombination aus Lenalidomid plus niedrigdosiertem Dexamethason (28-Tage-Zyklen bis zur Progression) besser ab als die Kombination aus Melphalan, Prednison und Thalidomid (42-tägige Zyklen über 72 Wochen), und zwar beurteilt am Parameter „progressionsfreies Überleben“ (25,5 vs. 21,2 Monate).

Für Cyrille Hulin, Nancy, Frankreich, haben die Ergebnisse der FIRST-Studie die Grundlage für die kontinuierliche Lenalidomid-Zweifachkombination als künftigen Therapiestandard für diese Patienten gelegt. Diese Kombination könne Ausgangspunkt für zusätzliche Kombinationspartner wie Proteasom- und HDAC (Histondeacetylase)-Hemmer oder monoklonale Antikörper sein.

Peter Leiner

Bericht vom 5<sup>th</sup> Heidelberg Myeloma Workshop vom 24. bis 25. April 2015 in Heidelberg



Weitere Infos auf [springermedizin.de](http://springermedizin.de)

### Dossier Multiples Myelom

Informieren Sie sich umfassend zum Thema multiples Myelom. Aktuelle Meldungen, neueste Studiendaten und Fortbildungsbeiträge finden Sie unter: ► [www.springermedizin.de/438570](http://www.springermedizin.de/438570)

## XGEVA® – die bessere Wahl bei Knochenkomplikationen.

Überlegene Wirksamkeit gegenüber Zoledronsäure<sup>1-5</sup>

Anzeige



- 8,2 Monate mehr Zeit ohne SRE<sup>\*,1,2</sup>
- 4 Monate Schmerzverzögerung<sup>\*\*,3,4</sup>
- 1,2 Monate längeres Überleben<sup>#,5</sup> vs. Zoledronsäure<sup>1-5</sup>

Alle 4 Wochen subkutan<sup>1</sup>

XGEVA® ist zugelassen zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren.<sup>1</sup>

XGEVA® ist zudem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt.<sup>1</sup>

**XGEVA®**  
(denosumab)

\* SRE: Skeletal Related Event. \*\* Auftreten von moderaten oder starken Schmerzen bei Patienten mit keinen oder leichten Schmerzen zu Studienbeginn. # Subgruppenanalyse der Patienten mit Lungenkarzinom. 1. XGEVA® (Denosumab) Fachinformation, Stand September 2014. 2. Lipton A, et al. Eur J Cancer. 2012;48:3082-3092. 3. Stopeck A, et al. J Clin Oncol. 2010;28:7s. Abstract 1024. 4. Cleeland CS, Clin Cancer Res. 2006;12:6236-6242. 5. Scagliotti GV, et al. J Thorac Oncol. 2012;7(12):1823-1829.

**XGEVA® 120 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche Wirkstoff:** Denosumab. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 120 mg Denosumab in 1,7 ml Lösung (70 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugtierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Essigsäure 99%, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)\*, Sorbitol (E 420), Wasser für Injektionszwecke.\* Der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet. **Anwendungsgebiete:** Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren. Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere, unbehandelte Hypokalzämie. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Dyspnoe, Diarrhö, muskuloskeletale Schmerzen; häufig: Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Zahnxtraktion, Hyperhidrose, Kieferosteonekrose; selten: Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, atypische Femurfraktur. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation **Verschreibungspflichtig. Stand der Information:** September 2014

AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande; (Örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München)

© 2015 Amgen. Alle Rechte vorbehalten.  
DMO-DEU-AMG-462-2015-April-P, 04/2015

**AMGEN®**  
Onkologie