

## Diagnostik, Therapie und Nachsorge

### Erste S3-Leitlinie zum Vorgehen bei Multiplem Myelom

**Im Februar 2022 wurde unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. erstmals eine S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom veröffentlicht. An der Erstellung waren 24 Fachgesellschaften sowie weitere Organisationen und Patientenvertreter beteiligt.**

Beim Multiplen Myelom handelt es sich um eine bösartige Erkrankung des Knochenmarks, die sich aus einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) entwickeln kann. Nach der Erstdiagnose beträgt die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für Männer 41% und für Frauen 40%. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren.

Die neue Leitlinie wurde mit dem Ziel erstellt, das aktuelle Wissen zu allen Aspekten des modernen Managements der Erkrankung zusammenzustellen und daraus Standards für die Diagnostik und die Behandlung abzuleiten. «Diese Mindeststandards betreffen beispielsweise die Bildgebung», sagt Leitlinienkoordinator Prof. Christof Scheid vom Universitätsklinikum Köln. «Hier sind CT und MRT unbedingt erforderlich, um frühzeitige Diagnosen zu ermöglichen. Denn wir wollen vermeiden, dass Patienten erst behandelt werden, wenn sie bereits Organschäden entwickelt haben.»

In den 90er Jahren stand mit der autologen Stammzelltransplantation erstmals eine wirksame Therapie für das Multiple Myelom zur Verfügung. Seitdem wurden zahlreiche Medikamente entwickelt, die in unterschiedlichen Kombinationen angewendet werden können (siehe Tabelle). «Wir haben heute schon sehr wirksame Therapien, so dass wir oft in der Lage sind, die Erkrankung über mehrere Jahre in Schach zu halten. Das ist ein Fortschritt, den wir uns vor 10 oder 15 Jahren noch nicht vorstellen konnten», erläutert Scheid.

Aufgrund der vielfältigen Behandlungsmöglichkeiten können immer mehr Therapielinien nacheinander appliziert werden. Um ein langes Ansprechen zu erzielen, ist jedoch eine sorgfältige Auswahl und Zusammenstellung der

einzelnen Optionen erforderlich. Zudem sollten die Behandlungen möglichst keine Akut- oder Spätkomplikationen verursachen.

Zu einem optimalen Management gehört für die Leitlinienexperten neben einer effizienten Myelomtherapie vor allem auch eine möglichst gute Lebensqualität. «Hier spielen beispielsweise auch Physio- und Sporttherapien eine grosse Rolle, denn wir beobachten, dass die Patienten deutlich mobiler sind und auch der Verbrauch an Schmerzmedikation zurückgehen kann, wenn sie wieder Muskulatur aufbauen», so Scheid.

#### Woran orientiert sich die Therapieintensität?

Die Intensität der Therapie des Multiplen Myeloms richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung, dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten des Betroffenen. Des Weiteren empfehlen die Experten, die individuellen Wünsche der Patienten zu berücksichtigen und in die Therapieziele zu integrieren. Zunächst sollte bei allen Patienten geprüft werden, ob eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann. Für voraussichtlich transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten wird eine Induktionstherapie mit dem Ziel einer Hochdosistherapie empfohlen. Letztere gilt trotz der neuen Substanzen auch weiterhin als Therapie der Wahl, da sie mit einem signifikanten Vorteil im Hinblick auf den Remissionsstatus, das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) verbunden ist.

#### Induktionstherapie und Stammzellsammlung

Für Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten empfehlen die Exper-

ten zur Induktion eine Drei- oder Vierfachkombination, die einen Proteasom-Inhibitor beinhalten soll. Bortezomib ist der am besten untersuchte Wirkstoff dieser Gruppe und wird in Kombination mit Thalidomid, Dexamethason und Daratumumab oder in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason empfohlen.

Nach vier bis sechs Zyklen Induktionstherapie erfolgt dann die Stammzellsammlung zur Vorbereitung der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Von einer längerfristigen Induktionstherapie wird abgeraten.

#### Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation

Die Hochdosistherapie wird mit Melphalan als Einzelsubstanz (200 mg/m<sup>2</sup> KOF) vorgenommen. Zur Begründung führen die Experten an, dass Kombinationen von Melphalan mit Ganzkörperbestrahlung, Cyclophosphamid, Carmustin (BiCNU®), Topotecan (Hycamtin® und Generika), Mitoxantron (Novantron® und Generika) und Idarubicin (Zavedos® und Generika) in Studien mit ungünstigeren Ergebnissen verbunden waren als die Monotherapie. Hochrisikopatienten und Personen, die nach der ersten Hochdosistherapie keine fast komplette Remission erreicht haben, können eine Tandemtransplantation erhalten.

Prinzipiell ist nach der Hochdosistherapie auch eine allogene Stammzelltransplantation möglich. Diese wird jedoch aufgrund der kontrovers diskutierten Datenlage im Rahmen der Erstlinientherapie nicht routinemässig empfohlen.

Für nicht transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten empfehlen die Leitlinienexperten eine initiale Behandlung mit einer Drei- oder Vierfachkombination. Als geeignete Optionen erachten sie Bortezomib + Melphalan/Prednisolon oder Bortezomib/Melphalan/Prednisolon/Thalidomid.

### Erhaltungstherapie

Nach Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation wird für alle Standardrisikopatienten eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid empfohlen. Die Leitlinienexperten raten, spätestens 3 Monate nach der hämatologischen Rekonstitution damit zu beginnen. Des Weiteren empfehlen sie eine Fortführung über mindestens 2 Jahre und bis zum Progress.

### Therapie beim Rezidiv

Die Auswahl einer geeigneten Rezidiv-Therapie erfolgt entsprechend krankheits-, patienten- und therapie-spezifischen Faktoren. Für Patienten, bei denen ein erstes Rezidiv diagnostiziert wurde, wird eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasom-Inhibi-

tor) und einem Steroid (meist Dexamethason [Fortecortin® und Generika]) unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität empfohlen.

Transplantationsfähigen Patienten sollte eine autologe Stammzelltransplantation angeboten werden, wenn diese im Rahmen der Erstlinientherapie noch nicht vorgenommen wurde. Eine erneute autologe Transplantation kann für erstmals rezidierte Patienten mit einem mindestens 18 Monate langen progressionsfreien Überleben erwogen werden.

### Rolle der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird im Rahmen eines systemischen Therapiekonzepts zur Behandlung osteolytischer Knochenläsionen, zur Verhinderung lokaler Komplikationen sowie zur Schmerzkontrolle eingesetzt. Des Weiteren kann sie simultan zu einer systemischen Erhaltungstherapie in enger Abstimmung mit dem internistischen Onkologen angewendet werden.

### Supportive Behandlung und Schmerzmanagement

Ergänzend zur onkologischen Behandlung beinhaltet die Leitlinie Empfehlungen zu unterstützenden symptomatischen Behandlungen, die auf eine Verbesserung des körperlichen Zustands und somit auch der Lebensqualität der Patienten abzielen. Dazu gehören Empfehlungen zur antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten oder dem RANKL-Inhibitor Denosumab sowie Empfehlungen zur Infektionsprophylaxe (zusätzlich zu den Standardimpfungen für chronisch Kranke eine Impfung gegen Streptokokkus pneumoniae und Influenza), zur Thromboembolieprophylaxe und zum Management von Anämie und Diarrhö. Des Weiteren beinhaltet die Leitlinie Empfehlungen für eine wirksame und leitliniengerechte Schmerztherapie.

### Psychoonkologie, Palliativmedizin, Rehabilitation

Zur psychoonkologischen Versorgung von Patienten mit Multiplem Myelom weisen die Experten auf die S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. Auch sollen die Patienten Zugang zu Informationen über palliative

### Neue S3-Leitlinie Multiples Myelom

Sie erreichen die Leitlinie (Kurz- und Langfassung sowie Leitlinienreport) direkt via QR-Code:



Massnahmen oder im Bedarfsfall eine adäquate Palliativversorgung erhalten. Nach Abschluss einer Therapie des Multiplen Myeloms wird für alle eine individuell geeignete Rehabilitation empfohlen, die gegebenenfalls auch das Management von Komorbiditäten beinhaltet.

### Nachsorge und Langzeitüberleben

Derzeit ist das Multiple Myelom meist nicht kurativ behandelbar. Da deshalb immer mit einem Rezidiv gerechnet werden muss, ist in der neuen S3-Leitlinie keine Beendigung der Nachsorge vorgesehen. Für die Nachsorgeuntersuchungen empfehlen die Experten eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und Blutbilduntersuchungen mit Differenzialblutbild sowie eine Serumchemieuntersuchung. Von regelmäßigen Kontroll-/Routine-Untersuchungen mittels Ganzkörper-CT/MRT oder Knochenmarkspunktionen wird abgeraten, solange keine Symptome auf ein Rezidiv hindeuten.

In den 1980er Jahren überlebten die Patienten durchschnittlich weniger als zwei Jahre. Inzwischen kann jedoch mit Überlebenszeiten von über fünf bis zu zehn Jahren gerechnet werden, und bei mehr als einem Viertel der autolog oder allogent transplantierten Personen werden jetzt bereits Überlebenszeiten von mehr als zehn Jahren beobachtet. «Möglicherweise können wir mit neuen Therapieansätzen wie der CAR-T-Zelltherapie oder bispezifischen Antikörpern sogar eine Eradikation anstreben. Wir haben sehr hohe Erwartungen, dass es sich zukünftig um langjährige Therapieverläufe handeln wird», sagt Scheid.

Petra Stöltzing

Quellen: S3-Leitlinie «Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom», Version 1.0, Leitlinienprogramm Onkologie. 2022.

Zitate: Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): Video-Interview mit Prof. Dr. h.c. Christof Scheid, Universitätsklinikum Köln, März 2022

### Multiples Myelom: Medikamentenübersicht Erstlinienbehandlung

#### Immunmodulatoren (IMiD)

- Thalidomid (T) (Contergan®)
- Lenalidomid (R) (Revlimid® und Generika)
- Pomalidomid (P) (Imnovid®)

#### Proteasom-Inhibitoren

- Bortezomib (V) (Velcade® und Generika)
- Carfilzomib (K) (Kyprolis®)
- Ixazomib (Ixa) (Ninlaro®)

#### Antikörper

- Daratumumab (Dara) Lv. (Darzalex®)
- Daratumumab s.c. (Darzalex®SC)
- Isatuximab (Isa) (Sarclisa®)
- Elotuzumab (Elo) (Empliciti®)

#### Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor

- Panobinostat (Farydak®)

#### Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)

- Belantamab mafodotin (nicht im AK der Schweiz)

#### XPO1-Inhibitor

- Selinexor (nicht im AK der Schweiz)

#### CAR-T

- Idecabtagen vicleuceel (Abecma®)

#### Zytostatika (alphabetisch)

- Bendamustin (Ribomustin®)
- Cyclophosphamid (Endoxan®)
- Doxorubicin (Myocet®)
- Doxorubicin pegyliert liposomal (Adriblastin® und Generika)
- Melphalan (Alkeran® und Generika)

Quelle: nach (1), Seite 149 ff.