

Die wichtigsten Entwicklungen und ihre Auswirkungen

Multiples Myelom

Die Diagnostik und Therapie des multiplen Myeloms ist in den letzten Jahren einem raschen Wandel unterworfen. Neben den neuen Medikamenten Velcade® (Bortezomib), Revlimid® (Lenalidomid) und Thalidomid, die die medikamentösen Optionen beim Myelom in den letzten Jahren beinahe revolutioniert haben, hat sich auch unser Verständnis über die Biologie der Myelomerkrankung sowie unser Wissen um die individuelle Prognoseeinschätzung für den einzelnen Myelompatienten in den letzten Jahren nachhaltig geändert. Zudem müssen auch supportive Therapieansätze wie die Gabe von Bisphosphonat, der Einsatz von Wachstumsfaktoren wie Erythropoietin oder chirurgische Interventionen vor dem Hintergrund der neuen Therapieoptionen neu beleuchtet und evaluiert werden.



Le diagnostic et le traitement du myélome multiple a été soumis à des changements rapides pendant ces dernières années. En plus des nouveaux médicaments le Velcade® (bortézomibe), le Revlimid® (lénalidomide) et la thalidomide qui ont presque révolutionné les options médicamenteuses pour le myélome ces dernières années, la compréhension de la biologie du myélome et l'évaluation pronostique individuelle a changé de manière durable. En outre les thérapies de soutien tels que l'administration des bisphosphonates, l'utilisation de facteurs de croissance tels que l'érythropoïétine ou des interventions chirurgicales doivent également être réexaminées et évaluées à nouveau sur le fond des nouvelles options de traitement.

Dies alles zusammen genommen resultiert in einer Vielzahl klinischer Optionen aber ebenso einer grossen Vielzahl neuer Fragezeichen nicht nur für den Allgemeinmediziner oder Internisten sondern auch für den involvierten Spezialarzt. Nachfolgend soll daher eine kurze Übersicht über die wichtigsten Entwicklungen und ihrer Auswirkungen für die derzeitige medizinische Praxis in der Schweiz gegeben werden.

Biologie, Diagnostik und Prognosefaktoren

Das durchschnittliche Überleben von Myelompatienten nach Erstdiagnose hat sich in den letzten 20 Jahren deutlich verbessert. War die mittlere Überlebenszeit zu Beginn der 90er-Jahre noch in der Grössenordnung 2–3 Jahre nach Erstdiagnose eines Myeloms (und dies ist nicht selten immer noch der Informationsstand der Patienten im Zeitalter der ungefilterten Internet-Selbst-Informationen), so waren bereits um die Jahrtausendwende mittlere Überlebenszeiten im Bereich von 5 Jahren erreicht und heute geht man von einem mittleren Überleben in der Grössenordnung von 10 Jahren nach Erstdiagnose eines multiplen Myeloms aus. Damit wandelt sich die

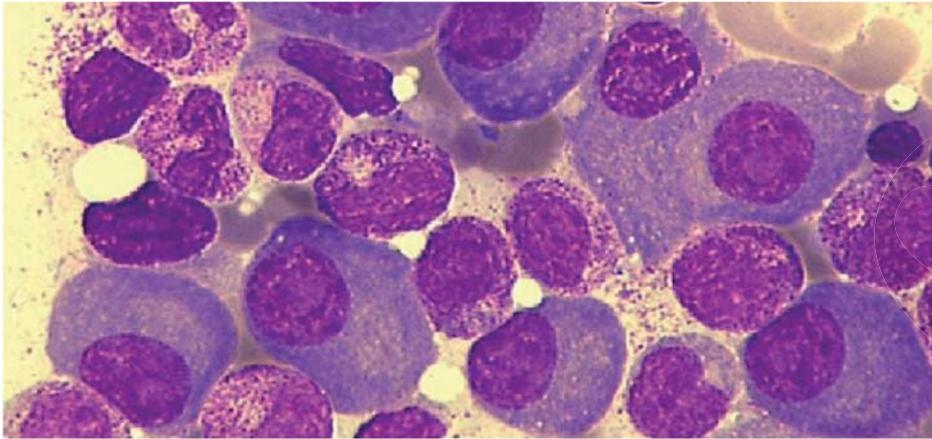


Prof. Dr. med.
Christoph Driessen
St. Gallen

Erkrankung zunehmend zu einer Erkrankung mit einem rezidivierend und eher chronischen Verlauf über viele Jahre, die entsprechende langfristige Betreuung notwendig macht. Auch mit heutigen Therapieoptionen ist jedoch eine Heilung des multiplen Myeloms wahrscheinlich weiterhin nur in Ausnahmefällen möglich.

Die Erkrankung entwickelt sich aus einer prämaligen Phase im Knochenmark (die sogenannte monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, MGUS), von der ein kleiner Prozentsatz (ca. 1% pro Jahr) in ein intramedulläres multiples Myelom übergeht. Dieses intramedulläre multiple Myelom wächst dann verdrängend im Knochenmark und macht durch Symptome wie Müdigkeit, Anämie, ossäre Komplikationen, Niereninsuffizienz, Polyneuropathie oder gehäufte Infekte klinisch auf sich aufmerksam. Bei möglichem Verdacht kann eine Basisdiagnostik mit Blutbild, Eiweisselektrophorese und gegebenenfalls Immunelektrophorese schon diagnostisch wegweisend sein. Bei entsprechender skelettbedingter Klinik des Patienten ist eine weiterführende radiologische Diagnostik angebracht. Die konventionelle Röntgendiagnostik ist für den Nachweis myelombedingter Osteolysen nur sehr wenig sensitiv und den Schnittbildverfahren CT oder MRT deutlich unterlegen. Für die Praxis empfiehlt sich eine low-dose Ganzkörper-Osteo-CT-Untersuchung, die eine schnelle und sehr sensitive, dabei aber strahlungsarme und kostengünstige diagnostische Option darstellt. Die weitere spezifische Diagnostik umfasst unter anderem die Knochenmarkdiagnostik mit zytogenetischer (FISH) Beurteilung selektionierter Myelomzellen, welche derzeit den wichtigsten prognostischen Faktor für die Patienten definiert. Hier unterscheiden wir zytogenetische Hochrisikokonstellationen, bei denen das mittlere Patientenüberleben immer noch in der Grössenordnung von zwei Jahren anzusiedeln ist, von eher günstigen zytogenetischen Konstellationen bei denen ein gutes Ansprechen auf konventionelle Chemotherapie erwartet werden kann und die Prognose für die Patienten quoad vitam statistisch jenseits von 10 Jahren anzusiedeln ist. Aufgrund dieser Streubreite ist eine initiale zytogenetische Diagnostik der Myelomerkrankung durch den Spezialisten für die Prognoseabschätzung des Patienten heute nicht zu ersetzen.

Bei Nachweis von > 10% klonalen Plasmazellen (d. heisst: Plasmazellen mit der gleichen Leichtkette κ or λ) im Knochenmark oder einem M-Protein (Paraprotein) von > 30 g/l im Serum liegt ein asymptomatisches Multiples Myelom vor, solange kein gleichzeitiger Endorganbefall besteht. Die häufigsten Manifestationen dieses Endorganbefalles sind Anämie, Hypercalzämie, osteolytische



Systemtherapie des Multiplen Myeloms

Da eine Heilung der Myelomerkrankung nach jetzigem Erkenntnisstand nicht möglich ist, muss die Myelomtherapie die zu erwartenden Toxizitäten gegenüber den angestrebten Therapiezielen abwägen. Im Wesentlichen kann man hier drei grosse Patientenpopulationen unterscheiden: bei biologisch jüngeren Patienten (jünger als ca. 65 Jahre, keine wesentlichen Komorbiditäten), hat eine frühzeitige intensive Therapie das Ziel einer möglichst guten Remission (Komplette Remission oder sehr gute Partialremission) mit der Verlängerung des Gesamtüberlebens. Daneben wird eine möglichst lange therapiefreie Zeit mit möglichst normaler Lebensqualität bis zum Erkrankungsrezidiv angestrebt. Dies erreicht man durch eine Induktionstherapie von 3–4 Zyklen unter Einschluss neuer Medikamente und Vermeidung von Melphalan zur Schonung der Stammzellreserve im Knochenmark. In der Schweiz ist Bortezomib (Velcade®, aber nicht Lenalidomid (Revlimid®)) für diese Indikation zugelassen und kassenpflichtig nach vorheriger Kostengutsprache. Als Zweierkombinationen kommt hier Velcade/Dexamethason zum Einsatz, die Dreierkombinationen Velcade/Dexamethason/Thalidomid und Velcade/Cylophosphamid/Dexamethason oder Velcade/Adriamycin/Dexamethason haben noch eine leicht bessere Wirksamkeit. Ein Therapieansprechen ist in 70–80% der Patienten zu erwarten. Zu beachtende Toxizitäten der Velcade-haltigen Kombinationen sind eine meist reversible Polyneuropathie, mässige Myelosuppression (Thrombopenie) sowie Zoster-Reaktivierungen (antivirale Prophylaxe).

ABB. 1 Diagnostische Kriterien (International Myeloma Working Group)

Diagnose	Multiples Myelom	Smoldering Myeloma	MGUS ¹	Solitäres Plasmazytom
Kriterien				
Monoklonales Protein im Knochenmark	≥ 10 %	≥ 10 %	< 10 %	< 10 %
	und	und/oder	und	und
Monoklonales Protein im Serum	nachweisbar	≥ 30 g/l	≥ 30 g/l	nicht nachweisbar
	und/oder			und
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar			nicht nachweisbar
	und	und	und	und
Endorganschäden (CRAB Kriterien ²)	nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
				und
andere Manifestationen				singuläre Osteolyse (evtl. mit Weichteil-Tumor)
				klonale Plasmazellen bioptisch gesichert

1 MGUS-monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
2 Endorganschäden-CRAB Kriterien: Hyperkalzämie (hypercalcemia) und/oder Niereninsuffizienz („renal insufficiency“) und/oder Anämie (normochrom, normozytär) („anemia“) und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (bone lesions)

Läsionen, Niereninsuffizienz, Amyloidose, Hyperviskosität oder rekurrende Infektionen. Sobald ein solcher Endorganbefall bei gleichzeitigem Nachweis klonaler Plasmazellen vorliegt, sind diagnostische Kriterien des symptomatischen (und damit prinzipiell behandlungsbedürftigen) multiplen Myeloms erfüllt, unabhängig vom Ausmass der Myelom-Infiltration im Knochenmark. Die Therapieindikation besteht einzig und immer durch den Endorganbefall. Diesen fasst man auch unter den CRAB-Kriterien zusammen: Calcium, Renal Failure, Anaemia, Bone Involvement. Nach bisherigen Erkenntnissen hat eine frühzeitige Myelomtherapie (vor dem Endorganbefall) keinen prognostischen Einfluss und ist daher nicht indiziert. Letzteres ist allerdings im Zeitalter der „neuen Medikamente“ nicht mehr experimentell überprüft worden.

Recht einfach zu erfassende prognostische Kriterien aus dem Serum sind die des International Staging System (ISS), welches anhand von $\beta 2$ Mikroglobulin (< 3.5 mg/l) und Albumin (> 35 g/l) drei Patientengruppen unterscheidet.

Nach Stammzellmobilisierung wird eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan gefolgt von autologer Stammzelltransplantation durchgeführt. Der Wert einer sich an die Hochdosischemotherapie anschliessenden Konsolidierungstherapie (z. B. 2 Zyklen VRD, bisher nicht kassenzulässig) wird derzeit in Studien geprüft. Eine sich an die Hochdosis-Chemotherapie anschliessende Erhaltungstherapie mit Revlimid hat in 2 grossen Phase III Studien eine Verdoppelung des progressionsfreien Ueberlebens von gut 20 Monaten auf über 40 Monate erbracht, in einer dieser Studien war dies auch mit einem Ueberlebensvorteil verbunden. Da die Revlimid-Erhaltungstherapie allerdings zu einer leicht erhöhten Rate an Sekundärneoplasien führte, wird sie derzeit noch kontrovers diskutiert.

Die zweite Patientenpopulation umfasst ältere Patienten oder aber jüngere Patienten mit wesentlichen Komorbiditäten, bei denen

eine intensive Chemotherapie mit inakzeptabler Toxizität einhergeht. Hier kann durch die Kombination neuer Medikamente mit konventioneller niedrigdosierter Chemotherapie ebenfalls ein deutlicher Überlebensvorteil durch die Therapie erwartet werden. Da die Therapiedauer der Initialtherapie hier deutlich länger ist, ist das erreichte therapiefreie Intervall entsprechend kürzer. Hier hat die Erweiterung der bisherigen Melphalan-Prednison-Therapie um die Komponente Bortezomib (VMP, VISTA-Studie) zu einem deutlichen Überlebensvorteil geführt und ist in der Schweiz (da Revlimid nicht in der Erstlinie zugelassen ist) als faktischer Standard für diese Patientenpopulation anzusehen. Die Therapiedauer beträgt hier 9 Zyklen à 6 Wochen, was demnach einer einjährigen Ersttherapie entspricht. Durch eine subcutane Gabe von Velcade kann hier eine geringere Neurotoxizitätsrate bei gleicher Wirksamkeit erzielt werden.

Für die dritte Patientenkategorie der sehr alten (älter als 80 Jahre) Patienten (bzw. der Patienten mit schweren Komorbiditäten), liegt das Therapieziel weniger in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine maximale Remissionsqualität des Myeloms, sondern in einer Krankheits- und Symptomkontrolle und insbesondere der Vermeidung ossärer Komplikationen. Hier kann, neben Velcade-haltigen Regimen, durchaus auch noch Melphalan und Prednison eingesetzt werden, auch Thalidomid (in niedriger Dosierung bis 100 mg/Tag) und orales Endoxan sind hier in verschiedenen Kombinationen aktiv und als orale Therapien mit geringer Toxizität in geeigneter Dosierung eine vernünftige Therapie.

Eine Bisphosphonattherapie sollte vorzugsweise mit Zoledronat 4 mg alle 4 Wochen über ca. 2 Jahre durchgeführt werden, wenn nicht eine ausgeprägte Niereninsuffizienz dies ausschliesst. Diese Therapie bietet nicht nur einen Schutz vor ossären Komplikationen, sondern führt zu einem statistisch nachweisbaren Überlebensvorteil für Myelompatienten unabhängig von Alter und gewählter initialer Therapieform (intensiv oder nicht intensiv), sogar bei fehlendem Nachweis von Osteolysen. Da nach mehr als 2 Jahren Bisphosphonat-Therapie das Risiko für Osteonekrosen des Kieferknochens bei zahnärztlichen Eingriffen markant ansteigt, sollte zu diesem Zeitpunkt individuell für den Patienten eine Beendigung der Bisphosphonat-Therapie erwogen werden.

In der Relaps-Situation ist Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Schweiz zugelassen und nach Kostengutsprache kassenpflichtig, ebenso Bortezomib. Neben den oben genannten wirksamen Substanzen ist noch Bendamustin als bifunktionelles Alkylans bei der Myelomerkrankung sicher und aktiv, jedoch in der Schweiz bisher nur für die Indikation CLL zugelassen.

Neue Entwicklungen im Bereich der Myelomerkrankung betreffen das Verständnis der Krankheitsbiologie ebenso wie neue Medikamente: so wissen wir heute, dass die Myelomerkrankung nicht aus einem einzigen malignen Zellklon besteht, sondern dass bereits initial mehrere Klone vorhanden sind, die sich in ihrer Biologie und Chemotherapiesensitivität unterscheiden, und die sich unabhängig voneinander unter Therapie verändern. Daneben steht die nächste Generation der „neuen Medikamente“ vor der Zulassung, der Zweitgeneration-Proteasominhibitor Carfilzomib ist bereits in den USA zugelassen und wirksam bei Bortezomib-refraktärem Myelom, für den Lenalidomid-Nachfolger Pomalidomid werden die Zulassungsunterlagen voraussichtlich im Januar 2013 bei der EMA eingereicht. Diese Entwicklungen werden weiter

zu der stetigen Verbesserung der Prognose und Lebensqualität von Patienten mit Multiplem Myelom beitragen, so dass die Erkrankung oft über viele Jahre kontrollierbar bleibt.

Prof. Dr. med. Christoph Driessen

Leitender Arzt
 Fachbereich Onkologie/Hämatologie
 Kantonsspital St. Gallen,
 9007 St. Gallen
 christoph.driessen@kssg.ch

Take-Home Message

- ◆ Das multiple Myelom wandelt sich zunehmend zu einer Erkrankung mit einem rezidivierend und eher chronischen Verlauf über viele Jahre die eine entsprechende Betreuung notwendig macht
- ◆ Beim Nachweis von >10% klonalen Plasmazellen (Plasmazellen mit gleicher Leichtkette) im Knochenmark oder einem M-Protein von >30g/l im Serum liegt, solange kein Endorganbefall besteht, ein asymptomatisches Myelom vor
- ◆ Liegt ein Endorganbefall vor bei gleichzeitigem Nachweis klonaler Plasmazellen sind die Kriterien des behandlungsbedürftigen Myeloms, unabhängig vom Ausmass der Knochen-Infiltration im Knochenmark, erfüllt
- ◆ Im Hinblick auf die Therapie sollte im Wesentlichen zwischen 3 grossen Patientengruppen unterschieden werden: biologisch jüngere Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten, ältere Patienten oder jüngere mit wesentlichen Komorbiditäten und sehr alte Patienten (älter als 80 Jahre) oder mit schweren Komorbiditäten. Diese Gruppen unterscheiden sich bezüglich Therapiezielen und Medikation

Message à retenir

- ◆ Le myélome multiple change de plus en plus vers une maladie avec un cours récurrent et plutôt chronique pendant de nombreuses années, ce qui rend nécessaire la mise en place de soins appropriés
- ◆ Lors de la détection de > 10% de cellules plasmatisques monoclonales (cellules plasmatisques, avec la même chaîne légère) dans la moelle osseuse, ou une protéine monoclonale de > 30 g / l dans le sérum, sans infestation d'organes cibles il s'agit d'un myélome asymptomatique
- ◆ La présence d'infestations d'organes cibles avec la détection simultanée des plasmocytes monoclonaux, les critères d'un myélome nécessitant un traitement, quel que soit le degré d'infiltration de la moelle osseuse, sont remplis
- ◆ En ce qui concerne le traitement 3 grands groupes de patients doivent être distingués: les patients biologiquement plus jeunes sans comorbidités importantes, les patients âgés ou les plus jeunes présentant des comorbidités importantes et les personnes très âgées (plus de 80 ans) ou les patients avec comorbidités sévères. Ces groupes diffèrent dans leurs objectifs de traitement et les médicaments