

Die Behandlung des Multiplen Myeloms in der Schweiz

Überblick und Bewertung aktueller Optionen

Das Multiple Myelom ist bis heute unheilbar, sofern nicht eine allogene Stammzelltransplantation erfolgen kann. Dennoch konnte man in den letzten Jahren mit der Einführung von neuen Substanzen wie Bortezomib und den IMiD® (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid) eine erhebliche Verbesserung des Ansprechens und Überlebens sowie der Lebensqualität erreichen.

NATHAN CANTONI, CHRISTOPH MAMOT, MARIO BARGETZI

SZO 2014; 3: 6–12.



Nathan Cantoni



Christoph Mamot



Mario Bargetzi

Das Multiple Myelom ist eine der häufigsten hämatologischen malignen Erkrankungen in der Schweiz (1). In diesem Artikel werden die heute üblichen Behandlungsschemata bei Plasmazellneoplasien in der Schweiz zusammengefasst und kommentiert.

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und asymptomatisches Myelom

Eine MGUS zeigt ein Progressionsrisiko in ein Multiples Myelom von 1% pro Jahr. Zur Optimierung der Nachkontrolle dieser Patienten sollte die Unterscheidung zwischen «low risk-» und «high risk-» MGUS gemacht werden (M-Gradient < 15 g/l vs. ≥ 15 g/l; IgG vs. non-IgG; freie Leichtketten im Serum normal vs. pathologisch) (2). Daten über eine präemptive Behandlung von Patienten mit MGUS gibt es keine.

Patienten mit einem asymptomatisches Myelom haben ein Progressionsrisiko in ein symptomatisches Myelom von bis zu 40% pro Jahr je nach Risikofaktoren (3). Ähnlich wie bei der MGUS kann bei diesen Patienten eine Risikostratifizierung gemacht werden (M-Gradient < 30 g/l vs. ≥ 30 g/l; klonale Plasmazellen im Knochenmark $< 10\%$ vs. $\geq 10\%$; freie Leichtketten

im Serum normal vs. pathologisch) (2, 3). Grundsätzlich wird aber die Behandlung von asymptomatischen Patienten noch nicht empfohlen. Allerdings kann nach den Resultaten einer kürzlich publizierten Studie (4), welche die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bei asymptomatischem Myelom untersucht hat, eine Behandlung dieser Patienten mit Hochrisiko frühzeitig evaluiert werden.

Behandlung des symptomatischen Multiplen Myeloms

Ziel der Behandlung ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung der myelombedingten Komplikationen unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation. Belastende Nebenwirkungen als Folge der Therapie sollten vermieden werden. Das Ansprechen wird gemäss Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) beurteilt (5).

Therapieindikation

Die Indikation für eine Therapie beim symptomatischen Multiplen Myelom wird gemäss Kriterien der IMWG gestellt. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien (6):

1. Hyperkalzämie («HyperCalcemia»): Kalzium $> 2,75$ mmol/l oder $> 0,25$ mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
2. Niereninsuffizienz («Renal insufficiency»): Serumkreatinin > 173 mmol/l
3. Anämie («Anemia»): Hb < 100 g/l oder > 20 g/l unterhalb des unteren Normwertes
4. Knochenbeteiligung («Bone lesions»): Osteolyse oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen.

Bei Vorhandensein eines CRAB-Kriteriums ist die Therapieindikation gegeben. Weitere Indikationen

ABSTRACT

The treatment of multiple myeloma in Switzerland

Multiple myeloma is one of the most common hematologic malignancies in Switzerland. Treatment and prognosis of patients varies depending on numerous factors, including age, stage at diagnosis and genetic features of the myeloma cells. To date, multiple myeloma is being considered an incurable disease. However, the availability of new drugs such as bortezomib or the IMiDs® (thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide) changed the landscape in myeloma treatment and has extended the median survival with a substantial improvement in quality of life. In the following article we summarized the latest treatment recommendations for patients with multiple myeloma.

Keywords: multiple myeloma, risk stratification, treatment.

Tabelle 1:

Auswahl an Behandlungsschemata (alphabetisch)

| Schema | Medikamente | Zyklusdauer | Indikation |
|-------------------|--|-------------|--|
| MPT(57) | - Melphalan 0,25 mg/kg p.o. Tag 1-4 - Prednison 2 mg/kg p.o. Tag 1-4 - Thalidomid 100-200 mg p.o. täglich | 6 Wochen | Erstlinie, nontransplantär |
| PAD(58) | - Bortezomib 1,3 mg/m ² i.v./s.c. Tag 1, 4, 8, 11 - Liposomal Doxorubicin 30 mg/m ² i.v. Tag 4 - Dexamethason 20(-40) mg p.o. Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 | 21 Tage | Erstlinie, Induktion, prätransplantär |
| PomDex(44) | - Pomalidomid 4 mg/Tag p.o. Tag 1-21 - Dexamethason 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 | 28 Tage | Rezidiv, refraktäres Myelom |
| RCD(16) | - Lenalidomid 25 mg p.o. Tag 1-21 - Cyclophosphamid 300 mg/m ² i.v. Tag 1, 8, 15 - Dexamethason 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 | 28 Tage | Erstlinie, Induktion, prätransplantär |
| Rd(15) | - Lenalidomid 25 mg p.o. Tag 1-21 - Dexamethason 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 | 28 Tage | Erstlinie, Induktion, prätransplantär oder non-transplantär; Rezidiv, refraktäres Myelom |
| VCD(11) | - Bortezomib 1,3 mg/m ² i.v./s.c. Tag 1, 4, 8, 11 - Cyclophosphamid 500 mg/m ² i.v. Tag 1, 8 - Dexamethason 40 mg p.o. Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 | 21 Tage | Erstlinie, Induktion, prätransplantär |
| VMP(59) | - Bortezomib 1,3 mg/m ² i.v./s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (Zyklus 1), Tag 1, 8, 22, 29 (ab Zyklus 2) - Melphalan 9 mg/m ² p.o. Tag 1-4 - Prednison 60 mg/m ² p.o. Tag 1-4 | 6 Wochen | Erstlinie, nontransplantär |
| VTD(9) | - Bortezomib 1,3 mg/m ² i.v./s.c. Tag 1, 4, 8, 11 - Thalidomid 200 mg p.o. täglich - Dexamethason 40 mg p.o. Tag 1-4 und 9-12 | 28 Tage | Erstlinie, Induktion, prätransplantär |

Abkürzungen: i.v. intravenös; p.o. per oral; s.c. subkutan

sind das Vorliegen von myelombedingten Symptomen respektive Komplikationen, zum Beispiel Schmerzen, Hyperviskositätssyndrom, Polyneuropathie oder B-Symptomatik. Der Kreatinengrenzwert ist nur als Richtwert zu verstehen. Bei einer eindeutig durch pathogene Leichtketten verursachten Nierenfunktionsstörung ist ein früher Therapiebeginn empfehlenswert.

Nach den Stellen der Indikation für die Behandlung muss die Frage der Indikation für eine autologe Stammzelltransplantation (HSZT) beantwortet werden. Ob der Patient für eine Hochdosis-Chemotherapie, gefolgt von einer autologen HSZT als Konsolidation qualifiziert, hängt von verschiedenen Faktoren ab, insbesondere müssen die verschiedenen Komorbiditäten sowie Organfunktionen und biologisches Alter individuell beurteilt werden. Eine obere Altersgrenze ist schwer zu definieren (7). Es ist aber klar, dass bei älteren Patienten, in der Regel ab einem Alter von 65 Jahren, die Indikation für diese intensive Therapie genau überprüft werden muss.

Erstlinienbehandlung der für eine Hochdosistherapie geeigneten Patienten

Das Ziel der Behandlung dieser Patienten ist das Erreichen eines langanhaltenden optimalen Anspre-

chens durch eine intensive Behandlung mit Induktions-, Konsolidations- und gegebenenfalls Erhaltungstherapie. Eine Auswahl der üblichen Schemata ist in der *Tabelle 1* zusammengefasst.

Bei der Induktionstherapie werden Medikamente eingesetzt, welche die spätere Mobilisation und Sammlung der Stammzellen nicht beeinflussen. Insbesondere sollte man keine alkylierenden Substanzen einsetzen. Ziel der Induktionstherapie ist ein bestmögliches Ansprechen, in der Regel mindestens eine partielle Remission. Kürzlich konnte man in einer Metaanalyse aller Phase-III-Studien zur Induktionstherapie bei Myelom zeigen, dass mittels eines Bortezomib-basierten Regimes ein besseres posttransplantäres Ansprechen sowie ein längeres progressionfreies Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu Schemata ohne Bortezomib erreicht werden kann (8). Aufgrund dieser Daten werden in der Schweiz in der Regel als Induktionstherapie 3 bis 4 Zyklen nach dem VCD- (Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason), VTD- (Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) oder selten PAD-Schema (Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason) eingesetzt (9-13). Bortezomib wird heute üblicherweise subkutan appliziert mit weniger neuropathischen Nebenwirkungen (14). Bei klaren Kontra-

Indikationen für Bortezomib kann eine Lenalidomid-basierte Induktionsbehandlung, zum Beispiel RCD (Lenalidomid, Cyclophosphamid und Dexamethason), durchgeführt werden (15–17). Aufgrund eines möglichen negativen Effektes auf die Stammzell-sammlung sollte die Mobilisation bereits während der ersten 4 Zyklen der Induktion und nicht später erfolgen (18, 19).

Die Stammzellsammlung bei Patienten, welche mindestens eine partielle Remission erreicht haben, erfolgt in der Regel nach 3 Zyklen Induktions-Chemotherapie nach Mobilisation mittels Vinorelbin und Neupogen, Cyclophosphamid und Neupogen oder Neupogen allein (20).

Die Therapie des Multiplen Myeloms ist aufgrund neuer, hochwirksamer Substanzen im Wandel. In der Schweiz ist eine Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan 200 mg/m² und danach eine autologe Stammzelltransplantation (HSZT) weiterhin die Konsolidationstherapie der Wahl. Die Überlegenheit einer autologen HSZT im Vergleich zu einer Konsolidationstherapie nach dem MPR-Schema wurde in einer kürzlich publizierten Studie klar nachgewiesen (21). Daten randomisierter Studien zum Vergleich der Hochdosistherapie mit autologer HSZT und Induktionstherapie plus Konsolidierung mit anderen neuen Substanzen, wie zum Beispiel Bortezomib, stehen im Moment noch aus. Eine zweite autologe HSZT kann bei Patienten mit einem «high-risk»-Myelom, (zum Beispiel bei t[4;14] oder del17p) welche nach der ersten HSZT keine komplette Remission erreichen erfolgen (22–24). Ein sehr gutes Ansprechen bei Patienten über 65 Jahre konnte kürzlich in einer italienischen Studie mit einer Bortezomib-basierten Induktion und autologen Doppel-HSZT mit Melphalan 100 mg/m², der sich eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie anschloss, gezeigt werden (13). Bei diesen Patienten, in der Regel ab 65 Jahre und/oder bei Niereninsuffizienz, sollte eine Dosisreduktion des Melphalan evaluiert werden.

Der positive Effekt auf progressionfreies Überleben und Gesamtüberleben mittels Konsolidations- respektive Erhaltungstherapie mit Bortezomib oder Lenalidomid nach autologer HSZT wurde bereits in verschiedenen grossen Phase-III-Studien untersucht (10, 21, 25–29). Die Konsolidations- beziehungsweise Erhaltungstherapie wird heutzutage trotz dieser Daten nicht grundsätzlich bei jedem Patienten nach einer autologen HSZT empfohlen. Eine Erhaltungstherapie sollte vielmehr individuell evaluiert und gegebenenfalls eingeleitet werden. Insbesondere Patienten mit einer Hochrisikosituation (zum Beispiel bei t[4;14] oder del17p) (10, 28) oder Patienten, welche bei Rezidiv zum Beispiel aufgrund des Alters oder der Behandlungstoxizität nicht mehr für eine autologe HSZT infrage kommen, würden wahrscheinlich von einer Erhaltungstherapie profitieren.

Allogene Stammzelltransplantation

Aufgrund des Graft-versus-Myeloma-Effekts ist die allogene HSZT die einzige kurative Option in der Behandlung des Multiplen Myeloms (30). Diese Behandlung wird aber nicht als Standardbehandlung, insbesondere in der Erstliniensituation, eingesetzt, da die transplantationsassoziierte Mortalität deutlich höher ist im Vergleich zu einer intensiven Behandlung mit einer autologen HSZT (31, 32). Bei jüngeren Patienten ohne Komorbiditäten und mit einem Hochrisikomyelom (zum Beispiel bei t[4;14] oder del17p) in der Erstlinienbehandlung oder mit einem Frührezidiv (< 1 Jahr nach autologer HSZT) sollte aber eine allogene HSZT als Konsolidation nach einer Re-Induktionstherapie frühzeitig evaluiert werden (33).

Erstlinienbehandlung der nicht für eine Hochdosistherapie geeigneten Patienten

Das Ziel der Behandlung dieser Patienten ist das Erreichen eines optimalen Ansprechens mit minimaler Toxizität und erhaltener Lebensqualität. Das Behandlungsschema muss bei jedem Patienten individuell beurteilt werden, und die verschiedenen Komorbiditäten müssen berücksichtigt werden. Die Behandlungsdauer ist deswegen häufig lang, und eine Dosisanpassung ist häufig nötig. Eine Auswahl der üblichen Schemata ist in der *Tabelle 1* zusammengefasst. Zusätzlich finden sich in der *Tabelle 2* die empfohlenen Therapieanpassungen bei älteren Patienten.

Für die Erstlinientherapie dieser Patienten wird grundsätzlich eine Kombinationstherapie eingesetzt, die neben den neuen Substanzen, falls möglich, immer das Melphalan als hochaktive Substanz gegen das Myelom enthalten sollte.

Für lange Zeit war die Kombination Melphalan und Prednison die Behandlung der Wahl für diese Patientengruppe. Diese Therapie wurde aber in den letzten Jahren nach der Einführung von neuen Wirkstoffen meistens durch eine Dreierkombination nach dem MPT- (Melphalan, Prednison und Thalidomid) (34) oder VMP-Schema (Bortezomib, Melphalan und Prednison) (35) ersetzt. Ein direkter Vergleich zwischen MPT und VMP in einer Phase-III-Studie liegt nicht vor, in einer retrospektiven Fallkontrollanalyse konnte man aber eine bessere Remissions-, PFS- sowie Überlebensrate zugunsten von VMP zeigen (36). Bemerkenswerterweise konnte dieser Vorteil in allen Subgruppen ausser bei Patienten > 75 Jahren gezeigt werden. Eine sehr gute Alternative, insbesondere bei Patienten mit einer vorbestehenden Polyneuropathie und/oder bei Bevorzugung einer oralen Therapie, ist der Einsatz von Lenalidomid. In zwei randomisierten Phase-III-Studien wurde die Überlegenheit einer Behandlung nach dem MPR- (Melphalan, Prednison und Lenalidomid) beziehungsweise Rd- (Lenalidomid und Dexamethason) im Vergleich zum MP- beziehungsweise MPT-Schema klar nachgewiesen.

Tabelle 2:

Empfohlene Dosisanpassungen bei älteren, nicht für eine Hochdosistherapie geeigneten Patienten (alphabetisch) (60)

| Medikament | Alter: < 65 Jahre | Alter: 65-75 Jahre | Alter: > 75 Jahre |
|------------------------|---|--|---|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² i.v./s.c. Tag 1, 4, 8, 11 alle 3 Wochen | 1,3 mg/m ² i.v./s.c. Tag 1, 4, 8, 11 alle 3 Wochen oder 1,3 mg/m ² i.v./s.c. Tag 1, 8, 15, 22 alle 5 Wochen | 1,0-1,3 mg/m ² i.v./s.c. Tag 1, 8, 15, 22 alle 5 Wochen |
| Cyclophosphamid | 300 mg/m ² p.o. Tag 1, 8, 15, 22 alle 4 Wochen | 300 mg/m ² p.o. Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen oder 50 mg p.o. Tag 1-21 alle 4 Wochen | 50 mg p.o. Tag 1-21 alle 4 Wochen oder 50 mg p.o. Tag 1-21 jeden zweiten Tag alle 4 Wochen |
| Dexamethason | 40 mg p.o. Tag 1-4, 15-18 alle 4 Wochen oder 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 alle 4 Wochen | 40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 alle 4 Wochen | 20 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 alle 4 Wochen |
| Lenalidomid | 25 mg p.o. Tag 1-21 alle 4 Wochen | 15-25 mg p.o. Tag 1-21 alle 4 Wochen | 10-25 mg p.o. Tag 1-21 alle 4 Wochen |
| Melphalan | 0,25 mg/kg p.o. Tag 1-4 alle 6 Wochen | 0,25 mg/kg p.o. Tag 1-4 alle 6 Wochen oder 0,18 mg/kg p.o. Tag 1-4 alle 4 Wochen | 0,25 mg/kg p.o. Tag 1-4 alle 6 Wochen oder 0,13 mg/kg p.o. Tag 1-4 alle 4 Wochen |
| Thalidomid | 200 mg p.o. täglich | 100-200 mg p.o. täglich | 50-100 mg p.o. täglich |

Abkürzungen: i.v. intravenös; p.o. per oral; s.c. subkutan

sen (37, 38). Es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason bis zur Progression bezüglich PFS- und Überlebensrate von Vorteil war. Bei der Kombinationstherapie mit Lenalidomid können die Steroide (in der Regel Dexamethason) in einer reduzierten Dosierung von 20 bis 40 mg einmal pro Woche appliziert werden. Diese reduzierte Dosierung konnte in einem Vergleich zwischen Lenalidomid mit hoch dosiertem Dexamethason (RD) und Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) gezeigt werden. In dieser Studie wiesen Patienten im RD-Arm ein besseres Ansprechen bei allerdings statistisch signifikant schlechterer Überlebensrate auf. Grund dafür war die erhöhte Toxizität durch die Kombination von Lenalidomid mit hoch dosiertem Dexamethason (15).

Rezidivbehandlung

Die Mehrheit der Patienten erlebt im Verlauf ein Rezidiv der Grunderkrankung. Zur Entscheidung der Rezidivtherapie müssen verschiedene Faktoren, insbesondere Art und Dauer der Erstlinienbehandlung, Ansprechen und Dauer des Ansprechens, Alter sowie Komorbiditäten und Allgemeinzustand beim Rezidiv, berücksichtigt werden (39).

Patienten mit einem Myelomrezidiv, welche für eine Hochdosis-Chemotherapie weiterhin infrage kommen, aber in der Erstlinienbehandlung nicht autolog transplantiert wurden, profitieren von einer autologen HSZT als Konsolidation in der Zweitlinientherapie. Bei Patienten mit autologer HSZT in der Erstlinienbe-

handlung und einem Rezidiv nach > 18 Monaten nach der Behandlung wird eine zweite Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan, gefolgt von einer erneuten autologen HSZT, ebenfalls empfohlen (40). Für die Re-Induktion wird eine Zweier- oder Dreierkombination eingesetzt. Der Stellenwert einer alloge- nen HSZT wurde bereits oben besprochen. Patienten, welche *nicht* (mehr) für eine Hochdosistherapie geeignet sind, werden erneut mit einer Zweier- oder Dreierkombination behandelt (41–44). Grundsätzlich kann bei einer Remissionsdauer von mindestens 6 Monaten die vorherige Therapie wiederholt werden.

In der Schweiz sind zur Behandlung eines Rezidivs Bortezomib/Dexamethason oder Lenalidomid/Dexamethason (ab Zweitlinie) sowie Pomalidomid/Dexamethason (ab Drittlinie) zugelassen. Zusätzliche Medikamente mit nachgewiesener Wirksamkeit in der Rezidivbehandlung sind liposomales Doxorubicin (45), Carfilzomib (46) und Bendamustin (47). Letzteres wird gerade in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in einer Schweizer Phase-II-Studie (BRd-Studie) untersucht.

**Ergänzende Therapiemassnahmen
Antikoagulation**

Patienten mit einem Multiplen Myelom haben aufgrund der entzündlichen Situation mit Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Hyperviskosität bei hohen Immunglobulinwerten sowie direkt prokoagulatorischer Wirkung der Gammopathie ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (48).

Je nach Behandlungsschema wird dieses Risiko zusätzlich durch die verschiedenen Substanzen erhöht. Insbesondere gilt der Einsatz von IMiDen®, wie Thalidomid, Lenalidomid oder Pomalidomid in Kombination mit Steroiden, als stark prokoagulatorisch (49).

Grundsätzlich müssen aber nicht alle Patienten mit einem Myelom antikoaguliert werden, vielmehr muss während der Therapie eine primäre Prophylaxe mit Aspirin, niedermolekularem Heparin oder oralen Antikoagulanzen individuell beurteilt werden.

Bisphosphonate

Bei Patienten mit Knochenbefall (mindestens eine Osteolyse) oder bei radiologisch nachgewiesenem diffusem Knochenabbau (radiologische Osteoporose) ist der Einsatz von Bisphosphonaten zur Reduktion von pathologischen Frakturen, Rückenmarkskompression, Bestrahlung oder Operation des Knochens sowie Hyperkalzämie für mindestens zwei Jahre indiziert (50). Eine der wichtigsten Nebenwirkungen von Bisphosphonaten in der Behandlung des Myeloms sind Kieferosteonekrosen. Patienten sollten vor Beginn der Bisphosphonatgabe eine optimale Zahn- und Mundhygiene aufweisen. Auffällige Befunde sollten zahnärztlich behandelt werden, bevor mit der Bisphosphonattherapie begonnen wird. Nach Beginn der Bisphosphonattherapie sollten invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen möglichst vermieden werden, und mindestens jährlich sollte eine zahnärztliche Kontrolle erfolgen. Wenn zahnärztliche Eingriffe notwendig werden, sollte möglichst zahnerhaltend vorgegangen werden. Wenn invasive Eingriffe im Zahnbereich notwendig sind, sollte vorher die Bisphosphonatgabe unterbrochen und erst nach Abschluss der Wundheilung wiederaufgenommen werden. Diese Massnahmen senken die Rate der Kieferosteonekrosen (51, 52).

Die Wirksamkeit des Anti-RANKL-Antikörpers Denosumab wurde in der Zulassungsstudie nur bei soliden Tumoren und nicht beim Multiplen Myelom belegt (53, 54). Weitere Studien diesbezüglich werden zurzeit durchgeführt.

Bestrahlung und Operationen

Aufgrund der guten Strahlensensibilität der Myelomzellen kann bei frakturgefährdeten Osteolysen, pathologischen Frakturen, Querschnittssyndrom, isolierten Plasmazelltumoren sowie zur Schmerzkontrolle eine Bestrahlung durchgeführt werden (55). Eine grossflächige Bestrahlung, insbesondere im Beckenbereich, sollte bei Patienten vor Stammzellmobilisation mit Zurückhaltung eingesetzt werden, da die Stammzellgewinnung durch die Bestrahlung negativ beeinflusst werden kann.

Zur operativen Stabilisierung bei Instabilität der Wirbelkörper wird eine Osteosynthese, eine Vertebroplastie oder Kyphoplastie durchgeführt (56). ▲

Dr. med. Nathan Cantoni

(Erstautor, Korrespondenzadresse)
Abteilung für Hämatologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Aarau AG
5001 Aarau
E-Mail: Nathan.Cantoni@ksa.ch

Prof. Dr. med. Christoph Mamot

Abteilung für Medizinische Onkologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Aarau AG
5001 Aarau

Prof. Dr. med. Mario Bargetzi

Abteilung für Hämatologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Aarau AG
5001 Aarau

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Quellen:

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6): 1374–403.
2. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010; 24(6): 1121–27.
3. Dispenzieri A, Stewart AK, et al.: Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood*. 2013; 122(26): 4172–81.
4. Mateos MV, Hernandez MT, et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013; 369(5): 438–47.
5. Durie BG, Harousseau JL, et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006; 20(9): 1467–73.

Merkpunkte

- ▲ **Die Indikation für die Therapie des symptomatischen Myeloms** wird gemäss Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) gestellt, insbesondere nach den CRAB-Kriterien.
- ▲ **Die Frühbehandlung einer MGUS oder eines asymptomatischen Myeloms** wird grundsätzlich heute noch nicht empfohlen.
- ▲ **Nach Indikationsstellung der Behandlung** eines Myeloms muss die Frage der Indikation für eine autologe Stammzelltransplantation (HSZT) beantwortet werden.
- ▲ **Die Behandlung muss bei jedem Patienten individuell** beurteilt werden; die verschiedenen Komorbiditäten müssen berücksichtigt werden.
- ▲ **Ziel der Behandlung der für eine Hochdosistherapie geeigneten Patienten** ist das Erreichen eines langanhaltenden optimalen Ansprechens durch eine intensive Behandlung mit Induktions-, Konsolidations- und gegebenenfalls Erhaltungstherapie.
- ▲ **Ziel der Behandlung der nicht für eine Hochdosistherapie geeigneten Patienten** ist das Erreichen eines optimalen Ansprechens mit minimaler Toxizität und erhaltener Lebensqualität.

6. International Myeloma Working G.: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003; 121(5): 749–57.
7. Ballester G, Tirona MT, Ballester O.: Hematopoietic stem cell transplantation in the elderly. *Oncology (Williston Park).* 2007; 21(13): 1576–83; discussion 87, 90–1, 606.
8. Sonneveld P, Goldschmidt H, et al.: Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013; 31(26): 3279–87.
9. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al.: Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012; 120(8): 1589–96.
10. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, 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(24): 2946–55.
11. Reeder CB, Reece DE, et al.: Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2009; 23(7): 1337–41.
12. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al.: Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010; 376(9758): 2075–85.
13. Gay F, Magarotto V, Crippa C, Pescosta N, Guglielmelli T, Cavallo F, et al.: Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood.* 2013; 122(8): 1376–83.
14. Moreau P, Pylypenko H, et al.: Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncology.* 2011; 12(5): 431–40.
15. Rajkumar SV, Jacobus S, et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncology.* 2010; 11(1): 29–37.
16. Khan ML, Reeder CB, et al.: A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2012; 156(3): 326–33.
17. Kumar SK, Lacy MQ, et al.: Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: results from a phase 2 trial. *Am J Hematol.* 2011; 86(6): 640–45.
18. Kumar S, Dispenzieri A, et al.: Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* 2007; 21(9): 2035–42.
19. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al.: Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood.* 2009; 114(9): 1729–35.
20. Bargetzi MJ, Passweg J, Baertschi E, Schoenenberger A, Gwerder C, Tichelli A, et al.: Mobilization of peripheral blood progenitor cells with vinorelbine and granulocyte colony-stimulating factor in multiple myeloma patients is reliable and cost effective. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31(2): 99–103.
21. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al.: Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371(10): 895–905.
22. Attal M, Harousseau JL, et al.: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 349(26): 2495–502.
23. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al.: Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol.* 2007; 25(17): 2434–41.
24. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, et al.: Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(2): 100–06.
25. 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(4): 940–48.
26. McCarthy PL, Owzar K, et al.: Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366(19): 1770–81.
27. Attal M, Lauwers-Cances V, et al.: Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366(19): 1782–91.
28. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al.: Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2012; 120(1): 9–19.
29. Mellqvist UH, Gimsing P, et al.: Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood.* 2013; 121(23): 4647–54.
30. Einsele H, Schafer HJ, Hebart H, Bader P, Meisner C, Plasswilm L, et al.: Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol.* 2003; 121(3): 411–18.
31. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, et al.: Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol & Oncol* 2013; 6: 2.
32. Armeson KE, Hill EG, Costa LJ.: Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(4): 562–67.
33. San Miguel JF.: Relapse/Refractory myeloma patient: potential treatment guidelines. *J Clin Oncol.* 2009; 27(34): 5676–77.
34. Fayers PM, Palumbo A, et al.: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood.* 2011; 118(5): 1239–47.
35. San Miguel JF, Schlag R, et al.: Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2013; 31(4): 448–55.
36. Morabito F, Brinchen S, et al.: Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol.* 2014; 89(4): 355–62.
37. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al.: Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366(19): 1759–69.
38. Benboubker L, Dimopoulos MA, et al.: Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371(10): 906–17.
39. Lonial S, Mitsiades CS, Richardson PG.: Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(6): 1264–77.
40. Lemieux E, Hulin C, et al.: Autologous stem cell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(3): 445–49.
41. Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, et al.: Lenalidomide (Revlimid), bortezomib (Velcade) and dexamethasone for heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(3): 555–60.
42. Dimopoulos MA, Chen C, et al.: Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009; 23(11): 2147–52.
43. Richardson PG, Sonneveld P, et al.: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005; 352(24): 2487–98.
44. San Miguel J, Weisel K, et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(11): 1055–66.
45. Orłowski RZ, Nagler A, et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol.* 2007; 25(25): 3892–901.
46. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al.: An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2012; 119(24): 5661–70.
47. Ludwig H, Kasparu H, et al.: Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2014; 123(7): 985–91.
48. Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, et al.: Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2011; 37(3): 209–19.
49. Palumbo A, Rajkumar SV, et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008; 22(2): 414–23.
50. Terpos E, Morgan G, et al.: International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol.* 2013; 31(18): 2347–57.
51. Dimopoulos MA, Kastritis E, et al.: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009; 20(1): 117–20.
52. DGHO. *Onkopedia Leitlinien – Multiples Myelom.* 2013.
53. Stopeck AT, Lipton A, et al.: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(35): 5132–39.
54. Henry DH, Costa L, et al.: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29(9): 1125–32.
55. Lecouvet F, Richard F, et al.: Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1997; 96(4): 743–45.
56. Fourney DR, Schomer DF, et al.: Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *Journal of neurosurgery.* 2003; 98(1 Suppl): 21–30.
57. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al.: Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007; 370(9594): 1209–18.
58. Jakubowiak AJ, Kendall T, et al.: Phase II trial of combination therapy with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(30): 5015–22.
59. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al.: Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10): 934–41.
60. Palumbo A, Anderson K.: Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 364(11): 1046–60.