

Fortbildungsreihe DOKO Basel

Update Multiples Myelom

Welche Fortschritte gibt es bei Diagnostik, Klassifizierung und Behandlung des Multiples Myeloms? Prof. Jakob Passweg, Chefarzt Hämatologie am Universitätsspital Basel, gab anlässlich einer Ärztefortbildung einen Überblick.

Das multiple Myelom (MM) ist eine maligne Erkrankung der B-Zellen. Die B-Zellen können Antikörper bilden und haben eine lange Entwicklungsgeschichte, die über zwei Phasen der Differenzierung geht. Zu jedem Entwicklungsstadium gibt es ein korrespondierendes Malignom. Am Anfang steht die akute lymphoblastische Leukämie, am Schluss finden sich die terminal differenzierten Zellen, d.h. die Plasmazellerkrankungen bzw. Myelome. Die Krankheit ist extrem variabel und heterogen.

Die abnormen malignen Plasmazellen produzieren ein klonales Eiweiss, das auch M-Protein oder Paraprotein genannt wird. Durch die klonale Sekretion von Immunglobulinen wird die Diagnose erleichtert. Weil ein Tumorprodukt zirkuliert, das man bestimmen kann, wird Krankheit heute früher diagnostiziert.

MGUS – Vorstadium des Myeloms

Durch die Messung der Eiweisse im Blut findet man vermehrt Patienten, die als MGUS (monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz) diagnostiziert werden (Tab. 1). Beim MGUS hat die klonale Expansion zwar bereits stattgefunden, doch diese Pati-

TAB. 1	MGUS Definitionen (monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz)
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Paraprotein < 30g/l ▶ <10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark ▶ kein Organbefall (Osteolyse, Anämie, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz) ▶ keine andere lymphoide Neoplasie

TAB. 2	Induktion – Konsolidierung – Erhaltung
Vernünftiges Vorgehen:	Jüngere: Bortezomib-Dexamethason (VTD, PAD, VCD,CTD, TAD, VRD) Ältere: MPT oder MPV Dreierkombinationen -imide (Thalidomid, Lenalidomid) Cyclophosphamid (MRC)
Autologe SZT:	wird reevaluiert
Erhaltungstherapie:	Welche und wie lang, wird untersucht; hält Patienten länger in Remission, aber offen, ob man sich Optionen für spätere Therapien vergibt

enten erfüllen die Kriterien für ein Myelom noch nicht. Mit einer Häufigkeit von 1 bis 1,5% pro Jahr geht die MGUS in eine maligne B-Zell-Erkrankung über. «Es ist wichtig zu wissen, dass es vor jedem Myelom ein MGUS gibt», so Prof. Passweg.

Symptomatisches Myelom

Das behandlungsbedürftige symptomatische Myelom ist charakterisiert durch das Akronym CRAB, welches für die Merkmale Calcium, Renal, Anemia und Bone steht. Typische Krankheitssymptome sind durch Knochenkrankung, Anämie, Niereninsuffizienz, Hyperkalzämie und Infektionen bedingt. Amyloidosen können ebenfalls auftreten.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach Durie und Salmon (Bestimmung der Myelomzellmasse) und nach dem neueren International Staging System (ISS), das auf der Messung von zwei Prognosefaktoren im Serum, β 2-Mikroglobulin und Albumin, basiert.

«Das multiple Myelom ist zu einer chronischen Krankheit geworden. Immer mehr Patienten erreichen eine Remission. Eine Heilung des multiplen Myeloms ist aber heute meist noch nicht möglich», betonte der Referent.

Welche Fortschritte gibt es bei der Diagnostik und Klassifizierung?

Ein Myelom sezerniert am Anfang intaktes Immunglobulin (IgG), verliert aber dann die Fähigkeit Leichtketten und Schwereketten korrekt zusammensetzen. In der Folge zirkulieren intaktes IgG sowie freie Leichtketten. Die Bestimmung der freien Leichtketten ist ein enormer Fortschritt. Die Messung der freien Leichtketten-Zirkulation ermöglicht die Monitorisierung des Therapieverlaufs bei Tumoren, die neben intaktem Immunglobulin auch freie Leichtketten produzieren.

Die Immunphänotypisierung gewinnt für die Diagnostik und Klassifikation an Bedeutung, weil mittels Durchflusszytometrie aufgrund gewisser Marker an der Oberfläche normale von malignen Plasmazyten unterschieden werden können.

Bei der Zytogenetik stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, um genetische Aberrationen zu charakterisieren. Einerseits gibt es die konventionelle Chromosomenanalyse mit Karyotypen. Andererseits wird die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung/FISH eingesetzt. Mit Fluoreszenz-markierten Zellen lassen sich gewisse Anomalien definieren. «Das ist wichtig, weil man möglichst rasch herausfinden möchte, wie aggressiv die Krankheit ist», bemerkte der Referent. Während das Staging Aufschluss bringt über die Tumormasse, gibt die Bestimmung der genetischen Aberration Auskunft über die Aggressivität (Hochrisiko oder Standardrisiko). Ob die molekulare Signatur, die auf der Expression von Genen basiert (Gene expression profiling), etwas über die Aggressivität des Myeloms aussagen kann, wird zurzeit erforscht.

Die Bildgebung ermöglicht festzustellen, wie viele Läsionen bei den Myelompatienten vorhanden sind. Zum Einsatz kommen das konventionelle Röntgen, das CT, das die Knochenstruktur gut

nach Prof. Passweg

zeigt, und das MRI, mit dem sich Knochenmarkveränderungen gut darstellen lassen. Die Kombination der verschiedenen Methoden ergibt die besten Resultate.

Therapiefortschritte

Bei MGUS und indolentem Myelom genügt eine Wait & Watch-Strategie. Was man bei einer genetischen Aberration, die zum raschen Fortschreiten der Krankheit führt, tun muss, ist zurzeit noch Gegenstand der Forschung.

Die Konzepte zur Therapie des behandlungsbedürftigen Myeloms (mit CRAB) umfassen die Induktion mit Chemotherapie, die Konsolidierung, die Erhaltung sowie Supportive Care (Tab. 2). Es wird dabei versucht, zuerst die Tumormasse soweit wie möglich zu reduzieren. Ziel einer Behandlung ist, ein möglichst lang anhaltendes und komplettes Ansprechen. Die Behandlung muss aber an den Patienten adaptiert sein, also an das Alter und die Komorbiditäten.

Bei der Induktion mit Chemotherapie kommt bei älteren Patienten Melphalan zum Einsatz. Bei jungen Patienten hingegen nicht, weil es die Mobilisation von Stammzellen verhindert und die autologe Stammzelltransplantation Teil der Behandlung ist.

Beim Supportive Care kommt neuerdings auch die Vertebro- und Kyphoplastie zum Tragen. Bei den Bisphosphonaten, welche die Osteoklasten hemmen, hat es sich in einer neuen grossen Studie (1) mit Myelompatienten gezeigt, dass unabhängig von der Prävention von Skelett abhängigen Ereignissen Zoledronat i.v. im Vergleich zu Clodronat p.o. das Gesamtüberleben verbesserte.

Eingesetzt werden bei *älteren Patienten* als Standard Kombinationen von Melphalan und Prednison (MP), neu auch kombiniert mit Thalidomid (MPT). MPT zeigte auch in einer Studie (2), in welcher MP vs. MPT vs. MEL 100 (hochdosiertes Melphalan) untersuchte, einen signifikanten Überlebensvorteil.

Bei *jungen Patienten* erwies sich die Induktion mit der Dreierkombination Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethason (PAD) der bisher als Standard eingesetzten VAD-Kombination (Vincristin-Adriamycin-Dexamethason) beim progressionsfreien Überleben (PFS) und beim Gesamtüberleben als überlegen (3). Verschiedene Gruppen haben versucht andere Dreierkombinationen einzusetzen, so auch die Dreierkombination Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD). Diese führte im Vergleich zu TD zu einer besseren Ansprechrate (4). Verschiedene Studien zeigen also, dass eine Dreierkombination bezüglich Ansprechrate besser

ist als eine Zweierkombination. Sogar eine Viererkombinationen wurde geprüft (VMPT vs. VMP). Doch diese brachte nicht viel und ging mit einer erhöhten Toxizität einher.

Die Patienten werden immer auch mit Kortikosteroiden behandelt. Weil manche Patienten kortikosensibel sind, stellte sich die Frage, wie hoch dosiert werden muss. Das alte VAD-Schema verlangte 4 mal 40 mg Dexamethason hintereinander – eine hohe Steroiddosis. Eine Studie (6) konnte zeigen, dass das PFS unter der Kombination von Lenalidomid mit einem tief dosiertem Dexamethason besser war als unter der Kombination mit der höheren Dosis.

Die autologe Stammzelltransplantation gilt als Standard bei jüngeren Patienten. Im Anschluss daran erfolgt eine Erhaltungstherapie mit dem Ziel, die Patienten länger in Remission zu halten. Thalidomid zur Erhaltungstherapie verlängert das ereignisfreie und das Gesamtüberleben, ist aber ein schwieriges Medikament. Es verursacht Müdigkeit, Obstipation und unangenehme Polyneuropathien. Der Thalidomidabkömmling Lenalidomid verlängerte – eingesetzt zur Erhaltungstherapie – das PFS (7).

Die allogene SZT hat die Möglichkeit über den Graft-versus-Myeloma-Effekt, d.h. über die immunologische Abstossung der Myelomzellen, einen zusätzlichen Effekt zu erreichen. Doch dazu gab es in Studien gegensätzliche Resultate, so dass diese Therapie nicht zum Standard gehört. Zu den neuen Substanzen, die zurzeit für den Einsatz bei MM getestet werden, zählen der Thalidomidabkömmling Pomalidomid, der Proteasom-inhibitor Carfilzomib, sowie Vorinostat. Erforscht werden zudem zahlreiche monoklonale Antikörper.

▼ Alexandra Werder



Prof. Dr. med.
Jakob Passweg,
Basel

Referenzen:

1. Gareth J Morgan, Lancet 2010, 376:1989
2. Facon, Lancet 2007;370:1209
3. Sonneveld et al ; ASH 2010 (Abstr. 40)
4. Cavo et al ; ASH 2010 (Abstr. 42)
5. Palumbo et al ; ASH 2010 (Abstr. 620)
6. Raykumar et al ; ASH 2007
7. Attal Final Analysis of the IFM 2005-02. ASH 2010 (Abstr. 310)