

„Its time for a change...“

Aktuelle Entwicklungen beim Multiplen Myelom

Die Myelom-Erkrankung wandelt sich zunehmend von einem „aggressiven Blutkrebs“ zu einer malignen Erkrankung mit einem eher chronischen Verlauf über viele Jahre, was entsprechende langfristige Betreuung notwendig macht.



Le myélome change de plus en plus d'un cancer « agressif du sang » à une affection maligne avec une évolution plutôt chronique pendant de nombreuses années, ce qui rend nécessaire des soins appropriés à long terme

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. 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.

Deutlich bessere Prognose

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 bei Patienten <65 Jahre ohne wesentliche Vorerkrankungen aus. Damit wandelt sich die Myelom-Erkrankung zunehmend von einem „aggressiven Blutkrebs“ zu einer malignen Erkrankung mit einem rezidivierenden und eher chronischen Verlauf über viele Jahre, was entsprechende langfristige Betreuung notwendig macht. Auch mit heutigen Therapieoptionen ist jedoch eine Heilung des multiplen Myeloms wahrscheinlich weiterhin nicht möglich.



Prof. Dr. med. Christoph Driessen
St. Gallen

Biologie, Diagnostik und Prognosefaktoren

Die Erkrankung entwickelt sich aus einer prämaligen Phase im Knochenmark (die sogenannte monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, MGUS), von denen ein kleiner Prozentsatz (ca. 1% pro Jahr) in ein intramedulläres multiples Myelom übergeht. Dieses intramedulläre multiple Myelom wächst dann verdrängend im Knochenmark, aktiviert den Knochenabbau durch Osteoklasten, sezerniert ein Paraprotein welches manchmal nephro- und neurotoxisch ist, und macht damit durch Symptome wie Müdigkeit, Anämie, ossäre Komplikationen, Niereninsuffizienz, Polyneuropathie oder gehäufte Infekte klinisch auf sich aufmerksam. Bei möglichem Verdacht kann eine Basisdiagnostik mit Blutbild, BSG, 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 beim Spezialisten umfasst unter anderem die Knochenmark-Diagnostik 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 mehr als 10% klonalen Plasmazellen im Knochenmark sind die diagnostischen Kriterien des multiplen Myeloms erfüllt. Eine Therapieindikation besteht allerdings erst dann, wenn das Myelom symptomatisch ist, weil nach bisherigen

Erkenntnissen eine frühzeitige Myelomtherapie keinen prognostischen Einfluss hat. Dies ist allerdings im Zeitalter der „neuen Medikamente“ nicht mehr überprüft worden.

Das symptomatische Myelom fasst man im angelsächsischen Sprachraum gern pragmatisch auch unter den CRAB-Kriterien zusammen: Calcium, Renal Failure, Anemia, Bone Involvement. Liegt eine Kompromittierung von Endorganen im Sinne der CRAB-Kriterien durch das Myelom vor, ist generell die Indikation für eine Systemtherapie gegeben. 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 mit unterschiedlicher Prognose unterscheidet.

Drei grosse Patientenpopulationen

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.

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.

Für die dritte Patientenkategorie der sehr alten (älter als ca. 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.

Systemtherapie des Multiplen Myeloms

Für die systemische Chemotherapie des multiplen Myeloms stehen neben den oben erwähnten neuen Medikamenten insbesondere Alkylantien (Endoxan, Melphalan, Bendamustin) sowie Dexamethason zur Verfügung. Bendamustin ist dabei allerdings in der Schweiz nur für die Therapie der CLL zugelassen, für den entsprechenden „off label“-Gebrauch ist daher das entsprechende Einverständnis des Patienten sowie die Kostenzusage der Kasse einzuholen. Für die Patienten der ersten Kategorie (jung und fit) ist auch heute noch die Standardtherapie eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blut-Stammzelltransplantation. Dem zuvor werden 3–4 Zyklen einer Induktions-Polychemotherapie gegeben. Dabei ist heute eine Induktionschemotherapie aus drei Medikamenten unter Einschluss neuer Medikamente (s.o.) der Standard. Im Anschluss an diese ambulante Induktionstherapie von ca. drei Monaten wird mittels eines einmaligen Chemotherapiezyklus eine

Stammzellmobilisierung und Gewinnung peripherer Blutstammzellen durchgeführt, worauf im Anschluss dann nach einem kurzen Intervall die stationäre Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt wird. Diese Therapie ist in erfahrenen Zentren auch für ältere Patienten im Bereich von 60–65 Jahren mit guter Sicherheit durchführbar. Das Surrogat für das Therapieziel (Überlebensvorteil und langes therapiefreies Intervall) ist das Erreichen einer sehr guten Partialremission, das heisst praktisch meist eine Verringerung des peripher detektierten Paraproteins um mind. 90%. Dies wird mit den heutigen Regimen bei ca. 60% der Patienten erreicht.

Im Anschluss an diese Hochdosis-Chemotherapie stellt sich die Frage nach einer konsolidierenden bzw. remissionserhaltenden weiteren Systemtherapie mit neuen Medikamenten. Hierfür besteht zurzeit weder international noch in der Schweiz eine Zulassung und die Datenlage ist noch unklar. Ebenso offen ist es, ob bei diesen Patienten eine Polychemotherapie mit Einsatz neuer Substanzen (d.h. eine Fortsetzung der Induktionstherapie unter Verzicht auf die Hochdosis-Chemotherapie) möglicherweise ebenso wirksam ist, wie die primäre Hochdosis-Chemotherapie. Dies wird zurzeit in randomisierten Studien geprüft. In diesem sehr wesentlichen Punkt ist die Datenlage noch vollkommen offen. Daher sollten diese Patienten (>65 Jahre, keine wesentlichen Komorbiditäten) derzeit in die entsprechend laufende europaweite kooperative Studie, an der auch die Mehrzahl der Schweizer Zentren teilnimmt, eingeschlossen werden.

Bei Patienten der Gruppe 2, die nicht mehr für eine Hochdosis-Chemotherapie in Frage kommen, war über fast ein halbes Jahrhundert (!) die Kombination Melphalan/Prednison nach dem sogenannten „Alexanian-Schema“ der unangefochtene Therapiestandard. Die Kombination von Melphalan/Prednison mit Bortezomib (Velcade) hat demgegenüber nun einen grossen Vorteil gebracht, was sich sowohl in einem klar verlängerten Gesamtüberleben als auch in der Verminderung von Komplikationen gegenüber der Melphalan-/Prednison-Therapie zeigte. Velcade ist in dieser Indikation in der Schweiz zugelassen und nach Einholen einer Kostengutsprache kassenpflichtig. Die wesentlichen Nebenwirkungen dieser Therapie sind eine gut beherrschbare Knochenmarksuppression sowie die von Velcade bekannten bei einem Teil der Patienten (ca. 20–30%) auftretenden polyneuropathischen Beschwerden, die aber bei Therapiepause oder Dosisreduktion in der Regel reversibel sind. Im Gegensatz zu Velcade ist Revlimid in der Schweiz nicht für die Erstlinientherapie des multiplen Myeloms zugelassen.

Ein wesentlicher Nachteil der Velcade-/Melphalan-/Prednison-Therapie ist, dass Velcade i.v. appliziert wird (und dies 2 x wöchentlich an zwei aufeinander folgenden Wochen mit dann einer Woche Pause) und damit relativ häufige Konsultationen erforderlich sind. Eine mögliche Alternative ist hier die Kombination Melphalan/Prednison/Thalidomid. Dies ist ein rein orales Regime, welches ebenfalls der Zweierkombination hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen ist. Zu beachten ist hier die irreversible Polyneuropathie durch das Thalidomid sowie mögliche kardiale Nebenwirkungen der Substanz.

Für die sehr alten oder morbiditen Patienten ist das Therapieziel nach wie vor die reine Krankheits- und Symptomkontrolle, die oft mit Melphalan/Prednison in Kombination mit symptomatischer Therapie wie Bluttransfusionen oder Analgetika erreicht werden



Durch die Kombination neuer Medikamente mit konventioneller niedrigerer Chemotherapie ist auch bei älteren Myelom-Patienten ein deutlicher Überlebensvorteil zu erwarten.

kann. Alternativen sind hier der Einsatz von Thalidomid, entweder allein oder in Kombination mit Prednison oder aber Velcade/ Prednison oder ähnliche Einzelsubstanzen oder ggf. Kombinationen.

Rezidivtherapie

In der Rezidivtherapie können alle genannten Substanzen in der Schweiz zum Einsatz kommen. Die wahrscheinlich gebräuchlichste Rezidivtherapie ist Revlimid/Dexamethason (Revlimid d 1-21 p.o., gefolgt von 1 Woche Therapiepause), wobei das Dexamethason heute in der leicht reduzierten Dosierung von 20–40mg 1x wöchentlich (anstatt der früher üblichen und recht toxischen Dosierung 40 mg als viertägiger Puls, gefolgt von vier Dexamethason-freien Tagen) zum Einsatz kommt. In über 80% der Fälle ist diese Kombination aktiv und es wird eine gute Krankheitskontrolle erreicht. Zu beachten ist hier die obligate Thromboseprophylaxe bei Einsatz der Kombination Revlimid/Dexamethason, die in Abhängigkeit vom klinischen Risiko erfolgt (ASS wenn keine Risikofaktoren vorliegen, ansonsten volle Antikoagulation).

Auch Velcade ist hier als Monosubstanz oder aber in Kombination mit Dexamethason bzw. Prednison oder aber auch mit chemotherapeutischen Substanzen gut einsetzbar und sehr wirksam. Hier gibt es eine Vielzahl von Kombinationsregimen aus den genannten einzelaktiven Substanzen, die allesamt aktiv und verträglich sind. Im Einzelfall muss daher anhand der bestehenden Komorbiditäten, der erforderlichen Ansprechgeschwindigkeit, sowie den Wünschen und der Lebenswelt des Patienten angemessen vom Spezialisten kombiniert werden.

Bendamustin ist in der Schweiz für die Therapie des multiplen Myeloms nicht zugelassen, im Gegensatz zum europäischen Ausland und den USA. Es besteht aber eine Zulassung für die CLL in der Schweiz, und somit ist auch prinzipiell die Möglichkeit zum Off-Label-Einsatz dieser sehr gut verträglichen und sehr gut wirksamen Substanz in der Therapie des Myeloms in der fortgeschrittenen Linie in der Schweiz gegeben.

Myelompatienten in der hausärztlichen Praxis

Wichtig für Myelompatienten in der hausärztlichen Praxis sind der Einsatz von Bisphosphonaten, sowie eine angemessene Infektprophylaxe und Therapie. Bisphosphonate hemmen den durch das Myelom induzierten Knochenabbau und sind bei Fehlen von Kontraindikationen wahrscheinlich bei allen Myelompatienten indiziert. Zometa® verhindert nicht nur das Auftreten ossärer Komplikationen, sondern führt auch zu einer besseren Wirksamkeit von Anti-Myelomtherapien und damit zu einem statistisch verlängerten Gesamtüberleben. Für Aredia® ist dies nicht so gut untersucht, insgesamt ist jedoch die Wirksamkeit von Aredia beim multiplen Myelom belegt.

Bei längerem Einsatz von Bisphosphonaten kann es zur gefürchteten Nebenwirkung der Osteonekrose im Bereich des Kieferknochens kommen, welche sehr schlecht therapierbar ist. Der Pathomechanismus ist hier nicht genau verstanden, er steht jedoch in Zusammenhang mit invasiven Prozeduren am Kiefer durch, z. B. den Zahnarzt. Das Risiko dazu steigt nach zwei Jahren Bisphosphonattherapie stark an bis in einen Bereich von 20% der Patienten. Daher sollte vor Aufnahme einer dauerhaften Bisphosphonattherapie eine zahnärztliche Kontrolle durchgeführt werden, und diese sollte auch während der Therapie jährlich erfolgen. Auf gute Zahnhygiene sollten die Patienten ebenfalls achten.

Unter diesen Grundvoraussetzungen ist eine Bisphosphonattherapie über ca. 2 Jahre unbedingt empfehlenswert und sicher durchführbar.

Bei Auftreten von lokalisierten Wirbelkörperfrakturen stellt die Kyphoplastie als gering invasives operatives Verfahren eine noch zu wenig genutzte und oft sehr wirksame Möglichkeit zur Korrektur und Vermeidung bzw. Behandlung von Sekundärkomplikationen wie Schmerzen dar.

Spezifischer Immundefekt

Myelompatienten leiden an einem Defekt der spezifischen Immunität. Insbesondere bekapselte Bakterien können schlecht von diesen Patienten eliminiert werden, ähnlich wie bei Patienten nach Splenektomie. Daher ist eine Impfung der Myelompatienten gegen bekapselte Bakterien wie Pneumokokken und Hämophilus influenzae indiziert und daneben auch eine saisonale Grippeimpfung empfohlen. Möglichst sollten diese Impfungen im chemotherapiefreien Intervall erfolgen. Bei fieberhaften Infekten ist der frühzeitige Einsatz von Antibiotika auch zur Prophylaxe etwaiger bakterieller Superinfektionen aufgrund einer herabgesetzten humoralen und zellulären Schleimhautimmunität gerechtfertigt.

Ausblick

Auch für die Zukunft erwarten wir eine ähnlich rasche Veränderung der therapeutischen Landschaft beim multiplen Myelom. Weiterentwickelte Medikamente auf der Basis von Velcade und Revlimid sind kurz vor der Zulassung und offenbar sehr aktiv bei guter Verträglichkeit. Auch Antikörper gegen Myelomantigene sowie spezifische Medikamente zur Beeinflussung des Knochenstoffwechsels sind in der Entwicklung weit fortgeschritten. Den Patienten, die heute am multiplen Myelom erkranken, werden diese neuen Medikamente mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Verfügung stehen.

Von entscheidender Bedeutung für das Wohlergehen dieser Myelompatienten wird mehr denn je die gute Zusammenar-

beit zwischen dem hämato-onkologischen Spezialisten und dem Hausarzt des Patienten sein. Hier kann eine gute Kommunikation in beide Richtungen sowohl während der Chemotherapiezeiten als auch in der chemotherapiefreien Zeit sehr viel dazu beitragen, dass sich der Patient gut aufgehoben fühlt und sich über viele Jahre eine gute Lebensqualität mit nur minimaler Beeinflussung durch die Myelomerkrankung erhalten kann.

Prof. Dr. med. Christoph Driessen

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

Take-Home Message

- ◆ Das durchschnittliche Überleben von Myelompatienten hat sich in den letzten 2 Jahrzehnten deutlich verbessert. Das Myeloma wandelt sich damit von einem „aggressiven Blutkrebs“ zu einer malignen Erkrankung mit einem rezidivierenden, eher chronischen Verlauf, was entsprechende langfristige Betreuung notwendig macht
- ◆ Neue Medikamente wie Velcade® (Bortezomib), Revlimid® (Lenalidomid) und Thalidomid haben die medikamentösen Optionen fast revolutioniert
- ◆ Je nach Patientenpopulation werden die Therapieziele den Toxizitäten angepasst werden müssen.
 - Bei biologisch jüngeren Patienten ohne Komorbiditäten hat eine frühzeitige Therapie das Ziel einer möglichst guten Remission
 - Ältere, aber auch jüngere Patienten mit Komorbiditäten werden wegen der inakzeptablen Toxizität von einer Kombination neuer Medikamente mit konventioneller niedrigdosierter Chemotherapie profitieren
 - Bei älter als 80-Jährigen bzw Patienten mit schweren Komorbiditäten wird das Therapieziel eher in der Krankheits- und Symptomkontrolle und der Vermeidung ossärer Komplikationen liegen
- ◆ Von entscheidender Bedeutung für die Patienten wird mehr denn je die gute Zusammenarbeit zwischen hämato-onkologischen Spezialisten und dem Hausarzt sein