

Multiples Myelom: Diagnostik und therapeutische Perspektiven

Anne Cairoli, Michel André Duchosal

Service et Laboratoire Central d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Quintessenz

- Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste hämatologische Krebserkrankung. Das Patientenüberleben hat sich dank der intensiven Chemotherapie mit Reinfusion autologer Blutstammzellen und infolge des Einsatzes neuer Substanzen seit Ende der 1990er Jahre fast verdoppelt. Dennoch ist die Krankheit nach wie vor nicht heilbar.
- Das klinische Verhalten dieser Krebserkrankung variiert enorm von Patient zu Patient. Diese Unterschiede liegen zum Teil in den Chromosomenanomalien der Tumorzellen begründet. Viele Fragen jedoch, und insbesondere die Ursache dieser Erkrankung, bleiben ungeklärt.
- Festzustellen ist, dass knapp 20% der Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) im Laufe ihres Lebens ein Multiples Myelom entwickeln.
- Seit 2003 wurden die Diagnosekriterien des Multiplen Myeloms erheblich vereinfacht [1]. Der erste Schritt in der therapeutischen Betreuung besteht darin abzuklären, ob es sich um ein asymptomatisches oder symptomatisches Myelom handelt.
- Eine Therapie wird eingeleitet, wenn es sich um ein symptomatisches Multiples Myelom handelt oder wenn Merkmale für ein rasches Fortschreiten vorliegen. Die therapeutische Stratifizierung erfolgt in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und den Begleiterkrankungen.

Epidemiologie

Das Multiple Myelom (MM) ist mit etwa 1% aller Krebsfälle die zweithäufigste hämatologische Krebserkrankung. Die durchschnittliche jährliche Inzidenz des MM in Europa liegt bei 6/100 000/Jahr. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung liegt bei etwa 65–70 Jahren. Die Inzidenz des MM steigt mit zunehmendem Alter und erreicht bis zu 46/100 000/Jahr bei Patienten ≥ 75 Jahren; nur 37% der Patienten sind bei Diagnosestellung unter 65 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1,4:1), und in den USA ist diese Krebsart unter der afroamerikanischen Bevölkerung doppelt so stark verbreitet.

Abgesehen von der Exposition gegenüber hohen Dosen ionisierender Strahlung gibt es keinen eindeutig identifizierten prädisponierenden Faktor. Es gibt Fälle mit familiärer Häufung, diese bilden aber die Ausnahme.

Dem MM geht stets eine monoklonale Gammopathie voraus, jedoch wird diese biologische Anomalie vor Diagnosestellung nur selten entdeckt [2]. Das Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) hingegen, die bei 3–4% der Gesamtbevölkerung anzutreffen ist, reicht allein noch nicht, um ein Multiples Myelom

auszulösen. Die Progression zum MM erfolgt tatsächlich nur in durchschnittlich jährlich 1% der Fälle. Die Kriterien zur Diagnose der MGUS sind in Tabelle 1  dargestellt.

Pathogenese

Die Krebszellen beim MM sind monoklonale Plasmazellen, die sich im Knochenmark befinden. Es handelt sich um Zellen der B-Zellreihe nach dem Keimstadium, die die Phasen der Rekombination der Immunglobulin-kodierenden Gene, des «Class switching» und der somatischen Hypermutation durchlaufen haben und die ein monoklonales Immunglobulin, das Paraprotein bzw. M-Protein, absondern. Diese Zellen haben in den meisten Fällen einen niedrigen Proliferationsindex; charakteristisch sind unter 1% aktiv DNA-synthetisierende Tumorzellen. Diese Besonderheit der Zellen, die hinzukommt zu einer erheblichen, komplexen Interaktion mit dem aus normalen Stromazellen bestehenden Knochenmarkstromilieu, verleiht diesem Krebstyp eine spezielle Ansprechbarkeit auf Therapien, die nicht in konventionellen Zytostatika bestehen, sondern immunmodulierend, auf die Angiogenese oder apoptotische Mechanismen wirken.

Die Ursache des MM ist nach wie vor unbekannt. Es gibt jedoch immer mehr Hinweise darauf, dass die Entwicklung eines MM mehrere Phasen durchläuft, darunter der Erwerb mehrerer Veränderungen in der Chromosomenstruktur. Diese Chromosomenveränderungen umfassen überzählige Chromosomen (Hyperdiploidien), Amplifikationen bzw. Deletionen und (oft nicht balancierte) Translokationen, die für die Schwerkette der die Immunglobuline kodierende Gene (insbesondere IGH) umfassen. Jede Chromosomenanomalie bedingt eine spezifische klinische Manifestation und Prognose. Nach diesen zytogenetischen Anomalien wird bei der Knochenmarkprobe bei Diagnosestellung systematisch gesucht; sie ermöglichen eine bessere therapeutische Stratifizierung [3].

Klinik

Die Mehrzahl der Patienten zeigt im Frühstadium der Krankheit keine Symptome. In diesen Fällen erfolgt die Entdeckung des MM in einer Routineblutuntersuchung mit beispielsweise erhöhter Sedimentierungsgeschwindigkeit oder direkt über einen ermittelten Peak in der Gamma-Fraktion der Proteinelektrophorese.

Tabelle 1

Diagnostische Kriterien für MGUS.

M-Protein im Serum <30 g/l
Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark <10%
Keine lytischen Knochenläsionen
Keine Endorganschäden (CRAB)
Keine Hinweise auf andere B-lymphoproliferative Erkrankungen

Tabelle 2

*CRAB

*C (für Calcium) – Serum-Kalziumspiegel >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder >2,75 mmol/l
*R (für Renal) – Niereninsuffizienz: Serum-Kreatinin-Wert >177 µmol/l
*A (für Anemia) – Hämoglobin <100 g/l oder 20 g/l unterhalb des unteren Normwertes
*B (für Bone lesions) – Lytische Knochenläsionen oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen
Übrige Rezidivierende bakterielle Infektionen (>2 Episoden in 2 Monaten), Amyloidose, symptomatische Hyperviskosität

Bei Diagnose ist eine bakterielle Infektion ein mögliches weiteres typisches Merkmal. Häufig wird eine Immundefizienz mit Absenkung der funktionellen Immunglobulinspiegel beobachtet, ein prädisponierender Faktor für Infektionen, häufig in Form einer Pneumonie oder von Infektionen der Harnwege.

Sehr viel seltener manifestiert sich das MM in einem Hyperviskositätssyndrom mit sehr starkem Anstieg der Gesamteiweiss-Konzentration im Serum und Symptomen wie Sehstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen oder auch Schleimhautblutungen etc.

Diagnostik

Die diagnostischen Kriterien des MM wurden im Jahr 2003 durch die «International Myeloma Working Group» auf den neuesten Stand gebracht, wodurch die Diagnose vereinfacht und viel mehr Klarheit in diesem Bereich geschaffen wurde [1].

Zur Diagnose des MM ist es notwendig und hinreichend, eine Infiltration des Knochenmarks durch $\geq 10\%$ monoklonale Plasmazellen und/oder ≥ 30 g/l Paraprotein im Serum zu objektivieren.

Die weitere Diagnoseabklärung besteht im Wesentlichen darin, festzustellen, ob es sich um ein symptomatisches oder asymptomatisches MM handelt. Als symptomatisches MM wird ein Myelom bezeichnet, bei dem eine Endorganschädigung nach den CRAB-Kriterien vorliegt («calcium, renal insufficiency, anemia or bone lesions»). Die Kriterien für eine Schädigung der genannten Organsysteme sind in Tabelle 2 [↩](#) aufgeführt.

Weitere, weniger häufige Erkrankungen von Endorganen stellen ebenfalls ein Kriterium zur Diagnose des symptomatischen Myeloms dar:

- Rezidivierende bakterielle Infektionen (>2 Episoden in 12 Monaten)
- Hyperviskositätssyndrom.

Eine Infiltration durch Plasmazellen kann mit einer primären Amyloidose (AL) assoziiert sein, was ebenfalls ein Behandlungskriterium darstellt. In diesem Fall wird auf den Begriff «Myelom-assoziiert» häufig verzichtet.

Das MM wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durch ein Tumorstadium charakterisiert. Das ISS-Stadium (ISS – International Staging System) wird seit 2005 weltweit angewandt und ermöglicht eine einfache prognostische Stratifizierung des Patientenüberlebens (Tab. 3 [↩](#)) [4]. Die ISS-Klassifikation legt unter Berücksichtigung der beiden Variablen Albumin und Beta-2-Mikroglobulin drei Stadien fest. Die früher angewandte, 1975 beschriebene Klassifikation nach Durie und Salmon findet ebenfalls noch häufig Anwendung, denn sie ermöglicht eine gute Erfassung des Krankheitsausmasses (Tab. 4 [↩](#)).

Diagnostische Proben und Histologie/Zytologie

Blut- und Urinproben

Die initiale Blutuntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf MM [5] umfasst einen vollständigen Blutstatus mit

Tabelle 3

ISS-Klassifikation (ISS – International Staging System).

Stadium I	Albumin ≥ 35 g/l	Beta-2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l	Medianes Überleben: 62 Monate
Stadium II	Albumin <35 g/l und Albumin ≥ 35 g/l und	Beta-2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l oder Beta-2-Mikroglobulin 3,5–5,5 mg/l	Medianes Überleben: 44 Monate
Stadium III		Beta-2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l	Medianes Überleben: 29 Monate

Tabelle 4

Stadium nach Durie und Salmon.

Stadium I	Keine signifikante Anämie (Hb ≥ 100 g/l) Keine Hyperkalziämie (Ca ⁺⁺ ≤ 3 mmol/l) Unauffällige Röntgenaufnahmen oder mit nur einem Plasmozytom M-Protein: IgA ≤ 30 g/l, IgG ≤ 50 g/l, Bence-Jones ≤ 4 g/24 h
Stadium II	Stadium zwischen I und II
Stadium III	Anämie ≤ 85 g/l Hyperkalziämie ≥ 3 mmol/l Röntgenaufnahmen mit multiplen lytischen Knochenläsionen M-Protein: IgA >50 g/l, IgG >70 g/l, Bence-Jones >12 g/24 h

Nach Durie und Salmon erfolgt eine weitere Stadiumkategorisierung in A oder B (B wenn Serum-Kreatinin >177 µmol/l).

Das Beschwerdebild eines MM ist eine direkte Folge der Erkrankung eines «Zielorgans» (Endorgans). Am häufigsten haben die Patienten Knochenschmerzen, typischerweise an Wirbelsäule oder Brustkorb. Das MM manifestiert sich darüber hinaus oft mit einer Erkrankung der Nieren bedingt durch Paraproteinablagerung oder infolge einer Hyperkalziämie. Die Symptome äussern sich dann oft in Appetitlosigkeit, Übelkeit, Müdigkeit oder Muskelschwäche. Eine Anämie kennzeichnet die Diagnose des MM in 70% der Fälle.

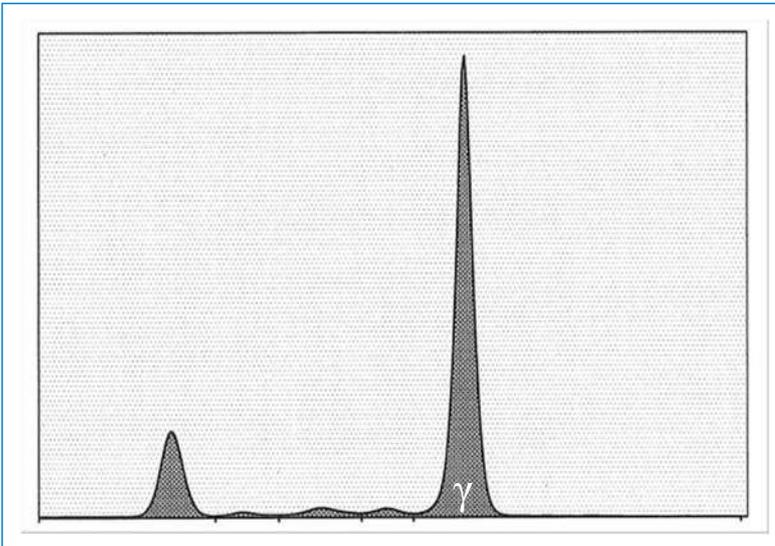


Abbildung 1
Proteinelektrophorese: Peak monoklonaler Ig in der Fraktion γ und erhebliche Verringerung der anderen Serumproteine.

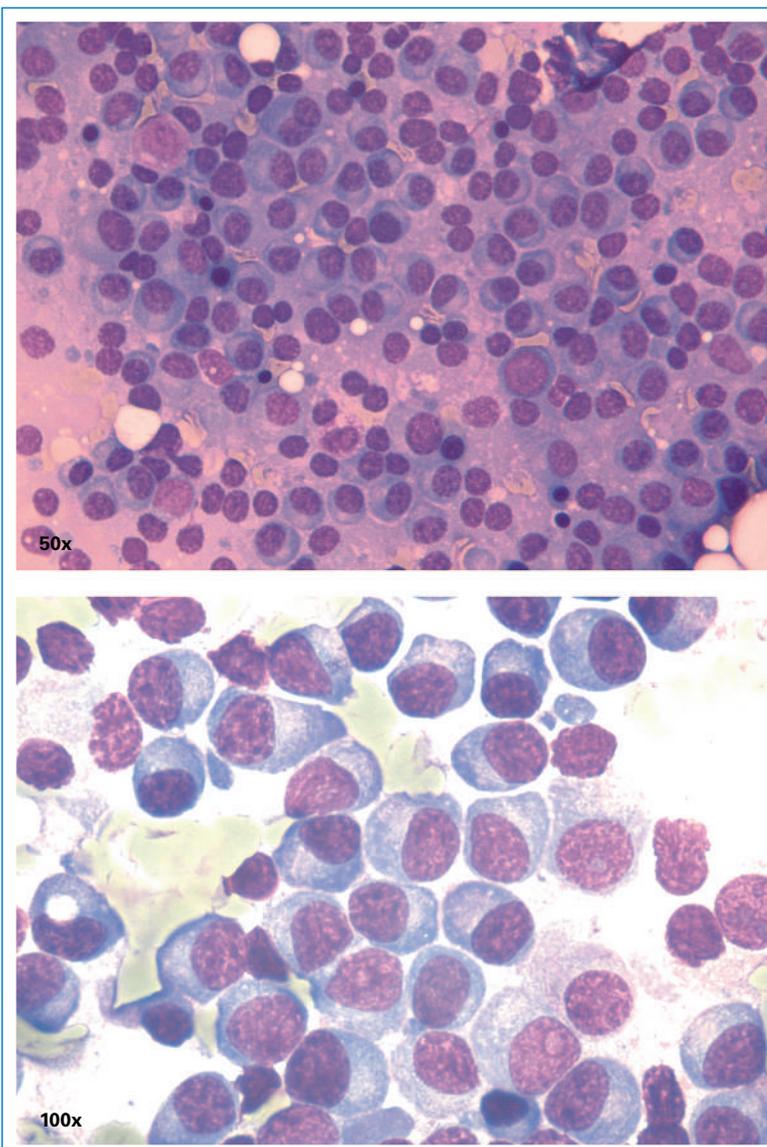


Abbildung 2
Zytologische Untersuchung des Knochenmarks mit Infiltration durch Plasmazellen.

Untersuchung des peripheren Blutausstrichs (Beobachtung der Geldrollenbildung der Erythrozyten, Suche nach zirkulierenden Plasmazellen) sowie eine vollständige Untersuchung der klinischen Chemie einschliesslich Elektrolyten (insbesondere Kalzium) sowie Albumin und Gesamtprotein, Messung der Nierenfunktion und umfassende Untersuchung der Leberwerte.

Die Untersuchung einer monoklonalen Gammopathie umfasst eine Serum- und Urinuntersuchung bei Diagnosestellung. Die konventionelle Elektrophorese kann zur Abklärung hilfreich sein (Abb. 1 ) , jedoch ist zur Quantifizierung der Immunglobuline im Serum eine Messung mittels quantitativer Nephelometrie oder Densitometrie erforderlich.

Die Bestätigung des Befunds einer monoklonalen Gammopathie erfolgt mittels Immunfixation oder Immunsubtraktion im Serum. Ebenfalls erforderlich ist die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum, denn diese Untersuchung hat sich bei Leichtketten-MM und den sogenannten nichtsezernierenden oder «Low secretor»-Subtypen als sehr wichtig erwiesen. Diese Analyse ermöglicht darüber hinaus die Ermittlung des Risikos für das Fortschreiten einer MGUS oder eines asymptomatischen MM über die Ermittlung der «Free light chain ratio» [6]. Denn je grösser die Differenz zwischen freien Kappa- und Lambda-Leichtketten ist, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines MM. Die Urinuntersuchungen werden am 24-Stunden-Urin durchgeführt, um die Bence-Jones-Proteine zu bestimmen. Ebenfalls empfohlen wird die Bestimmung der Gesamtproteinurie.

Knochenmarkpunktion

Zur Diagnose des Multiplen Myeloms ist eine einseitige Knochenmarkpunktion mit zytologischer und histologischer Analyse erforderlich. Die Diagnose wird bei Nachweis von mehr als 10% monoklonaler Plasmazellen gestellt (Abb. 2 ) . In Zentren mit Speziallabor kann eine immunphänotypische Analyse mittels Durchflusszytometrie vorgenommen werden, die für die Diagnose aber nicht zwingend erforderlich ist. Es wird hingegen nachdrücklich empfohlen, die Knochenmarkprobe mittels konventioneller Technik zytogenetisch zu analysieren (wenngleich die Ausbeute beim MM mit $\leq 20\%$ niedrig ist), denn diese Analyse ermöglicht eine Unterscheidung hyperdiploider von nichthyperdiploiden Formen. Zudem sollte vor allem eine Analyse mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH, Abb. 3 ) mit Sonden zum Nachweis der häufigsten Anomalien mit determiniertem prognostischen Einfluss vorgenommen werden [13q14, 17p13, t(11;14), t(4;14), t(14;16)].

Bildgebung

Zur Untersuchung von Knochenschädigungen sind konventionelle Röntgenaufnahmen nach wie vor die Standardmethode, mit Profilaufnahme des Schädels, Frontal- und Profilaufnahme der Wirbelsäule sowie Aufnahme von Thorax, Femur und Humerus und schliesslich vom Becken.

In der täglichen Praxis und insbesondere bei Patienten unter 65 Jahren werden hingegen verfeinerte radiologische Verfahren wie die MRT und die PET-CT eingesetzt.

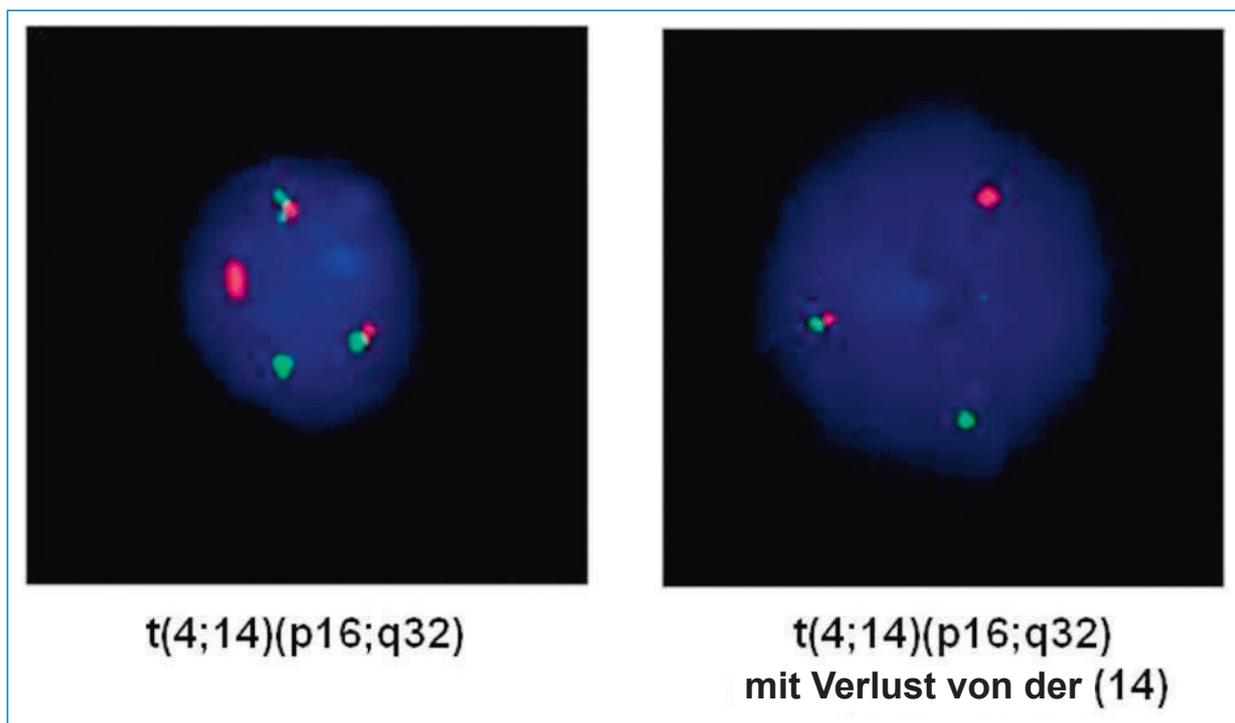


Abbildung 3
Beispiele für FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung).

Konkret sind hier die Magnetresonanztchnik mit MRT von Wirbelsäule und Becken und die Ganzkörper-MRT zu nennen, mithilfe deren die Schädigung des Knochenmarks beurteilt und asymptomatische Plasmozytome beobachtet werden können. Auch die Ausprägung des Krankheitsbildes (fokal oder weitgehend diffus) kann mit dieser hochauflösenden Technik beurteilt werden. Eine MRT ist Standard, wenn eine symptomatische Läsion, insbesondere der Wirbel, vorliegt, um den Grad der Frakturinstabilität und der Rückenmarkskompression zu bestimmen. Die 18-Fluorodeoxyglukose-PET-CT kann in bestimmten Fällen von Nutzen sein, insbesondere bei extraossärem Befall und speziell bei rasch fortschreitenden Erkrankungen mit erhöhtem LDH-Spiegel.

Beobachtung und Evaluierung des Therapieansprechens

Bei Patienten mit messbarem Paraprotein im Serum wird eine quantitative elektrophoretische Überwachung empfohlen. Bei Patienten mit «Low secretor»- bzw. nichtsezernierendem Myelom ist eine Überwachung der freien Leichtketten im Serum erforderlich. Darüber hinaus wird eine quantitative Bestimmung der Bence-Jones-Proteine im 24-Stunden-Urin empfohlen, sofern dieser zur Diagnostik vorliegt.

Die Kriterien für das Therapieansprechen wurden ab 2006 vereinheitlicht und ermöglichen die Unterscheidung zwischen sCR (stringent Complete Remission), CR (Complete Remission), VGPR (Very Good Partial Remission) und PR (Partial Remission) (Tab. 5 [↔](#)) [7]. Die Qualität des Therapieansprechens stellt einen Schlüsselfaktor dar, der prognostischen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben gezeigt hat.

Eine Wiederholung der zytogenetischen Analyse oder der Analyse des Immunphänotyps mittels Durchflusszyto-

metrie im Rahmen der Routineverlaufskontrolle wird nicht empfohlen. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, ist eine röntgenologische Überwachung nicht indiziert, mit Ausnahme des Falls neuer ossärer Symptome.

Des Weiteren wurden die Kriterien für eine Progression des MM durch die internationale Myelom-Arbeitsgruppe klar ausgearbeitet [7] und den verschiedenen möglichen Verlaufsparametern entsprechend definiert.

Therapie

Das MM ist eine nichtheilbare Krebserkrankung; gleichwohl liegt das mediane Überleben in der Gesamtbevölkerung mit den gegenwärtigen Therapien bei mehr als fünf Jahren. Da ein asymptomatisches MM (etwa 20% der Fälle) über einen langen Zeitraum ohne Therapie stabil bleiben kann, gibt es gegenwärtig keine Indikation, bis zum Fortschreiten eine Therapie einzuleiten. Die Risikofaktoren für eine Progression, die in den ab Ende der 80er Jahre durchgeführten Studien gezeigt wurden, ermöglichen die Bestimmung mehrerer Parameter (4), von denen zwei besonders hervorzuheben sind [8]:

1. Indikatoren für die Masse der Plasmazellen: Paraproteinkonzentration, Ausmass der Knochenmarkinfiltration.
2. Verhältnis der freien Leichtketten im Serum.

Beim symptomatischen MM wird eine Therapie eingeleitet. Den Patienten stehen zwei verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung: Ist der Patient für eine Intensivchemotherapie (HDT) mit Transplantation peripherer autologer Blutstammzellen (ASZT) geeignet, oder handelt

Tabelle 5

Kriterien für das Therapieansprechen nach IMWG.

Ansprechen	IMWG-Kriterien
sCR	CR wie unten definiert, Quotient der freien Leichtketten (FLC) im Serum normal, immunhistochemisch und mittels Immunfluoreszenz kein Nachweis klonaler Zellen
CR	Negative Immunfixation im Serum und Urin, Verschwinden der Plasmazytome und <5% Plasmazellen im Knochenmark
VGPR	Urin- und/oder Serum-M-Protein in der Immunfixation nachweisbar, jedoch nicht in der Elektrophorese oder ≥90%-ige Reduktion des M-Proteins und Urin-M-Protein <100 mg/24 h
PR	≥50%-ige Reduktion des Serum-M-Proteins messbar und Reduktion um ≥90% des Urin-M-Proteins oder Rate <200 mg/24 h Wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht messbar sind, ist eine Reduktion ≥50% des FLC-Quotients erforderlich Wenn FLC-Quotient nicht messbar, ≥50%-ige Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark erforderlich (bei diesem Kriterium bei Diagnose ≥30%-ige Infiltration durch Plasmazellen erforderlich) Zusätzlich zu den vorgenannten Kriterien: liegt bei Diagnose ein Plasmazytom vor, ist eine ≥50%-ige Grössenreduktion erforderlich

es sich um einen Patienten, der für eine Intensivtherapie nicht in Frage kommt? Diese Unterscheidung hängt wesentlich vom Alter ab; Patienten ≤65 Jahren werden in der Regel als für HDT und ASZT geeignet angesehen. Dennoch können schwerwiegende Begleiterkrankungen bei jungen Patienten oder aber, im entgegengesetzten Fall, ein hervorragender Allgemeinzustand bei über 65-jährigen Patienten zur Abweichung von diesen Kriterien führen.

Eingesetzte Substanzen (sehr häufig in Kombination)

Alkylierende Wirkstoffe und Kortikosteroide

Melphalan stellt nach wie vor einen grundlegenden Wirkstoff in der Therapie des MM dar, sei es in Hochdosis bei jungen Patienten oder in geringen Dosen und als Kombinationstherapie bei älteren Patienten. Kortikosteroide sind Bestandteil aller Therapien beim Multiplen Myelom, in den meisten Fällen in Form von Dexamethason oder bei älteren Patienten in Form von Prednison. Darüber hinaus wird Cyclophosphamid als Kombinationspräparat zur Induktionsbehandlung oder im Progressionsfall eingesetzt.

Proteasom-Hemmer

Bortezomib und Carfilzomib (in der Schweiz noch nicht zugelassen). Die Proteasom-Hemmung führt zu einer intrazellulären Anhäufung von abbauresistenten Proteinen, zu einer Hemmung des Transkriptionsfaktors NF-kappaB, einem Stillstand im Zellzyklus sowie schliesslich zur Apoptose der Myelomzellen.

Die «-imide»

Die antiangiogenen Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid (in der Schweiz noch nicht zugelassen) haben sich beim MM als sehr wirksam erwiesen. Sie beeinflussen über einen komplexen Mechanismus die

Wechselwirkungen zwischen Myelomzellen und Knochenmarksmikromilieu.

Anthrazykline

Doxorubicin wird als Kombinationspräparat weiterhin bei bestimmten Salvage-Therapieschemen eingesetzt.

Bisphosphonate

Bisphosphonate reduzieren MM-bedingte Knochenkomplikationen und insbesondere die Häufigkeit von Wirbelbrüchen. Bisphosphonaten wird zudem eine antitumorale Wirkung zugeschrieben, die über folgende Mechanismen erfolgt: Apoptoseinduktion, Modulation von Adhäsionsmolekülen und Expansion zytotoxischer T-Lymphozyten. Ihr Nutzen in paralleler Anwendung zur Therapie ist unbestritten, und das grosse Cochrane-Review 2012 hat keine Überlegenheit von Non-Amino-Bisphosphonaten aufgezeigt, jedoch vermutlich eine Überlegenheit von Zoledronat [10].

Therapeutische Optionen und Perspektiven

Die Therapie des MM hat sich im vergangenen Jahrzehnt erheblich weiterentwickelt, und dies insbesondere durch die Einführung neuer therapeutischer Substanzen: Thalidomid und schliesslich Bortezomib und Lenalidomid, wodurch das Überleben der Patienten verbessert werden konnte. Gleichwohl haben die umfangreichen Möglichkeiten der Kombination dieser Wirkstoffe sowie der Abfolge ihrer Verabreichung sowohl in Europa als auch in den USA zu unterschiedlichen Therapieansätzen beim MM geführt.

Therapie der für eine autologe Transplantation geeigneten Patienten

Der Therapieansatz bei jungen Patienten (≤65 Jahren) besteht darin, nach einer kurzen Induktionsbehandlung ein bestmögliches Ansprechen zu erzielen, um anschliessend eine Intensivbehandlung (Konsolidierungstherapie) einzuleiten zu können und dadurch das progressionsfreie Überleben so lange wie möglich zu verlängern. Beim jungen Patienten mit autologer Transplantation zeigte sich nämlich bei vollständig remittierten Patienten eine bessere Gesamtentwicklung [11]. Erwähnenswert ist, dass dieser Ansatz mit einem deutlich höheren Gesamtüberleben nach 5 Jahren (52%) einhergeht, verglichen mit den zu Beginn der 90er Jahre angewandten «konventionellen» Therapien (12%) [12]. Gegenwärtig reduziert die Einführung der neuen therapeutischen Substanzen diesen Unterschied im Überleben zwischen der «Intensiv»-Alternative und derjenigen ohne einbezogene autologe Transplantation.

Kombinationen dreier Wirkstoffe in der Induktionstherapie haben in den verschiedenen Phase-III-Studien hervorragende CR/VGPR-Raten gezeigt. Andererseits belegen diese Studien zwar einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben nach Erstlinientherapie, jedoch keinerlei signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Aus diesem Grunde und in der Behandlung eines Standard-Risiko-Myeloms bleibt eine Induktionstherapie mit zwei Wirkstoffen ein akzeptierter Ansatz.

Die Induktionstherapien mit zwei oder drei Wirkstoffen umfassen in der Regel Bortezomib und Dexamethason (VD) [13]. In den meisten Fällen wird VD mit Thalidomid (VTD) [14], Lenalidomid (VRD) [15] oder aber Cyclophosphamid (VCD) [16] kombiniert, bei generell drei oder vier Zyklen. Es gibt bisher keine Phase-III-Studie zum Vergleich dieser drei Induktionstherapie-Schemen. Ungeachtet dessen sind die hohen Kosten dieser Wirkstoffkombinationen und insbesondere von VRD zu nennen sowie die Tatsache, dass im Vorfeld stets die Kostenübernahme durch die Krankenversicherung für die gewählten Medikamente abgeklärt sein muss.

Die Standardtherapie umfasst anschliessend eine hochdosierte Chemotherapie mit Melphalan sowie eine Transplantation peripherer autologer Blutstammzellen. Die chronologische Abfolge der Intensivtherapie bleibt zu diskutieren, und eine verzögerte autologe Transplantation bleibt weiterhin eine therapeutische Option.

Vor dem Hintergrund der Maximierung des progressionsfreien Überlebens haben einige Phase-III-Studien den Nutzen einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid gezeigt [17, 18]. Einige Gruppen empfehlen zudem eine kurze Behandlung zur «Konsolidierung» nach autologer Transplantation mit Bortezomib und/oder einem «-imide», um die Anzahl der CR/VGPR-Patienten zu steigern. Hierzu liegen jedoch noch keine Studienergebnisse vor, und es handelt sich um Empfehlungen von Spezialisten.

Die allogene Transplantation mit reduzierter Konditionierung (RIC-allo) wurde in mehreren prospektiven Studien untersucht, die vor allem die autologe Doppeltransplantation mit einer autologen Transplantation mit anschliessender RIC-allo (sofern ein Spender verfügbar war) verglichen; wegen des durch die allogene Transplantation bedingten Mortalitätsrisikos sind die Ergebnisse häufiger negativ. Diese therapeutische Option für junge Patienten mit schlechten zytogenetischen Prognosefaktoren sollte weiterhin von Fall zu Fall betrachtet werden [19–21].

Therapie des für eine autologe Transplantation nicht geeigneten Patienten

Die Standardtherapie bei Patienten, die für eine Intensivtherapie mit anschliessender autologer Transplantation nicht geeignet sind (≥ 65 Jahre), besteht in der Kombination von Melphalan/Prednison per os mit Bortezomib nach einem in der VISTA-Studie [22] beschriebenen Schema oder mit einer wöchentlichen Gabe von Bortezomib [23]. Die Kombination Melphalan/Prednison und Thalidomid wird ebenfalls als eine Standardtherapie angesehen und war kürzlich Gegenstand einer Metaanalyse der sechs veröffentlichten randomisierten Stu-

dien [24]. Die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason ist eine weitere Therapieoption für ältere Patienten (als Erstbehandlung oder nach Progression) [25]. In der Literatur werden je nach fortgeschrittenem Alter und Begleiterkrankungen von verschiedenen Experten Anpassungen der Dosis vorgeschlagen [26].

Rezidivtherapie

Alle Patienten mit MM erleiden früher oder später einen Rückfall. Die anschliessende Remissionsdauer verkürzt sich mit jeder weiteren Behandlungslinie und ist umso kürzer, als der Patient auf Bortezomib oder die «-imide» nicht mehr anspricht. Gewöhnlich werden Therapieschemen eingesetzt, die Bortezomib und Lenalidomid kombinieren. Weitere Substanzen wie Doxorubicin liposomal und Ribomustin können sich beim rezidivierten oder refraktären Multiplen Myelom als effizient erweisen. In Zukunft werden die neuesten «imide»-Generationen wie beispielsweise Pomalidomid oder Proteasom-Hemmer wie Carfilzomib, die in der Schweiz zwar noch nicht zugelassen sind, aber die letzten klinischen Studien durchlaufen, das Therapiespektrum beim MM um einen weiteren Baustein erweitern.

Danksagung

Die Autoren danken S. Quarroz und Dr. Muehlemaier für die Mikrofotografien der Abbildungen 2 und 3 sowie Prof. P. Vollenweider für die sorgfältige Durchsicht des Textes.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Michel A. Duchosal
Service et Laboratoire Central d'Hématologie
CHUV
CH-1011 Lausanne
[Michel.Duchosal\[at\]chuv.ch](mailto:Michel.Duchosal[at]chuv.ch)

Empfohlene Literatur

- 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;121:749–57.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412–20.
- Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood.* 2011;117:4701–5.
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20:1467–73.
- Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol.* 2010;28:690–7.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.