

# Multiplenes Myelom

Die Erkrankung ist weiter unheilbar, therapeutische Fortschritte sind aber unverkennbar

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Das multiple Myelom, auch Plasmozytom genannt, gehört formal zu den niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphomen. Allerdings kann dies nicht über die ungünstige Prognose hinwegtäuschen. Trotz Stammzelltransplantation und intensiver Hochdosis-Chemotherapie beträgt die mittlere Überlebenszeit nur drei bis vier Jahre. Einen Überblick über die Therapie dieses zweithäufigsten Blutkrebses gibt eine Arbeit im «New England Journal of Medicine».

Das multiple Myelom (Plasmozytom) gehört zu den lymphoproliferativen Erkrankungen des B-Zellsystems und befällt, anders als die übrigen malignen Lymphome, nicht die Lymphknoten, sondern

vor allem das Knochenmark. Nur selten breitet es sich extramedullär in Magen, Lunge oder Rachen aus.

Die Krankheit beginnt meist schleichend im sechsten oder siebten Lebensjahrzehnt, weshalb die Diagnose oft erst gestellt wird, wenn Knochenläsionen und andere Symptome (Tabelle 1) vorhanden sind. Am Anfang stehen eher unspezifische Beschwerden, wie Knochenschmerz, Anämie, Müdigkeit und erhöhte Infektanfälligkeit, im Vordergrund. Später bestimmen zudem Osteolysen, Spontanfrakturen und Niereninsuffizienz das Krankheitsbild.

Nach den neuen Diagnosekriterien (Tabelle 2) sind mindestens 10 Prozent Plasmazellen in der Knochenmarksbiopsie erforderlich sowie monoklonales Paraprotein im Serum oder Urin und Hinweise auf Endorganschäden wie Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen und Hyperkalzämie. Patienten ohne monoklonale Paraproteine, die ansonsten alle Kriterien der Erkrankung aufweisen, rechnet man zu den an nichtsekretorischen Myelomen Erkrankten. Zu den Differenzialdiagnosen gehören unter anderem die benigne Gammopathie ohne Osteolysen (kurz MGUS: monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz), das Antikörpermangel-syndrom und eine chronisch lymphatische Leukämie. Häufige Fehldiagnosen sind «Rheuma», Altersosteoporose, Nierenleiden oder Migräne.

Der pathophysiologisch erste Schritt in der Myelomentwicklung besteht im Wachstum eines begrenzten Zellklons von Plasmazellen, eben jener MGUS. Diese Patienten haben keine Symptome oder Hinweise auf einen Endorganschaden, aber ein erhöhtes Risiko, ein multiples Myelom zu entwickeln. Etwa jeder zweite Patient weist Chromosomenaberrationen

## Merk-sätze

- Das multiple Myelom ist der zweithäufigste Blutkrebs.
- Die Erkrankung beginnt schleichend und symptomarm. Leitbefunde sind Anämie, Knochenschmerzen, erhöhte Infektanfälligkeit, Osteolysen und Paraproteine in der Immunelektrophorese.
- Die Erkrankung ist unheilbar, die Therapie zielt auf Lebensverlängerung und Besserung der Lebensqualität. Hier konnten durch neue Therapieregime, insbesondere durch den Einsatz von Thalidomid und Bortezomid, Fortschritte erzielt werden.

auf. Diese und andere genetische Veränderungen spielen wahrscheinlich eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der MGUS. Für die Entwicklung von MGUS hin zu einem multiplen Myelom sind offenbar komplexe genetische Ereignisse in den neoplastischen Plasmazellen erforderlich; zudem lassen sich im Knochenmark weitere Veränderungen nachweisen, etwa die Induktion der Angiogenese, eine Suppression der zellvermittelten Immunität und die Entwicklung parakriner Signalschleifen, an denen Zytokine wie Interleukin 6 und «vascular endothelial growth factor» beteiligt sind.

Die Interaktionen zwischen Myelomzellen, stromalen Knochenmarkszellen und

# Multiples Myelom

Tabelle 1: **Symptome des multiplen Myeloms**

- unklare Beschwerden im Stadium I
- Knochenschmerz (Hüfte, Rücken)
- Hyperkalzämie
- häufig Knochenläsionen
- Sturzsenkung im Blutbild
- Anämie
- ständige Müdigkeit
- hohe Infektanfälligkeit
- im fortgeschrittenen Stadium:
  - Osteolysen, Knochenschmerz, Spontanfrakturen (70%)
  - Anämie (mit Blässe, Müdigkeit, Leistungsminderung [40–60%])
  - Nierenversagen (Oligurie, Anurie [20–50%])
  - Thrombozytopenie (Blutungen [15%])
  - Granulozytopenie, Antikörpermangel (Infektneigung [15%])

Mikrogefäßen tragen zur Persistenz des Tumors bei und begründen die Resistenz gegenüber Medikamenten.

## Therapie

Bis jetzt gibt es keine kurative Therapie, weshalb die Behandlungsziele sich auf die Verbesserung der Lebensqualität und die Lebensverlängerung konzentrieren. Alle Therapieansätze führen früher oder später und nach Durchschreiten einer Plateauphase zum Fortschreiten der Krankheit, was eine erneute Therapieaufnahme erforderlich macht. Bis heute gibt es keine Indikation für eine Therapie bei Patienten im Stadium I, weil damit der Krankheitsverlauf insgesamt nicht günstig zu beeinflussen ist. Es gibt zwar Studien mit Thalidomid, die darauf hindeuten, dass sich die Krankheitsprogression etwas verzögern lässt. Allerdings schreitet die Erkrankung bei einem Teil der Patienten im Frühstadium über mehrere Jahre nicht voran, weshalb man von einer doch belastenden Frühtherapie absieht. Vielmehr kommt es zunächst auf eine engmaschige Überwachung an. Treten Osteolysen auf, ist die rasche Gabe von Bisphosphonaten angezeigt, mit denen sich der Krankheitsverlauf eventuell günstig beeinflussen lässt.

## Induktionstherapie vor Transplantation

Ein Teil der Patienten kommt für eine autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Sie müssen zunächst mit einem Regime behandelt werden, das die hämatopoetischen Stammzellen nicht angreift. Alkylierende Substanzen werden folglich besser ausgespart. Vielfach wird eine Kombination aus Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason über drei bis vier Monate als Induktionstherapie gewählt. Trotz einer recht guten Ansprechrate haben solche und ähnliche intravenöse Therapien einige Nachteile, zum Beispiel Katheterinfektionen, thrombotische Ereignisse und Alopezie. Mehr noch ist die Rolle von Doxorubicin und Vincristin nicht ganz klar, da offenbar die Haupteffekte auf Dexamethason zurückzuführen sind. Eine alternative Option ist die Induktionstherapie mit Thalidomid plus Dexamethason, die seit 2000 praktiziert wird. Die Autoren zitieren eine aktuelle Studie mit 50 neu diagnostizierten MM-Patienten. Sie wurden mit der Kombination aus Thalidomid (200 mg pro Tag) und Dexamethason (40 mg pro Tag) behandelt. Die Responderate betrug 64 Prozent, war also ähnlich wie die unter Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason. Offenbar ist der

Thalidomid-Zusatz wichtig, die Kombination schneidet nämlich besser ab als Dexamethason allein.

## Induktionstherapie ohne Transplantation

Patienten, die nicht transplantiert werden können, weil sie in hohem Alter sind oder sich in schlechter körperlicher Verfassung befinden, werden mit einer Standardkombinationstherapie aus alkylierenden Substanzen behandelt. Obwohl Substanzen wie Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (dies auch allein) oder Thalidomid plus Dexamethason als Initialtherapie eingesetzt werden können, wird heute oft ein orales Therapieregime aus Melphalan plus Prednison bevorzugt, da die toxischen Effekte geringer ausfallen. Eine Ausnahme bilden Patienten, bei denen es auf eine rasche Response ankommt, also bei Patienten mit grossen schmerzhaften Läsionen oder mit nachlassender Nierenfunktion. Die aggressivere Therapie mit alkylierenden Substanzen hat eine höhere Ansprechrate, bietet aber letztlich keinen signifikanten Überlebensvorteil. Melphalan wird im Allgemeinen in einer Dosis von 8 bis 10 mg pro Tag über sieben Tage eingesetzt (bei Niereninsuffizienten entsprechend verringert), zusammen mit Prednison in einer Tagesdosis von 60 mg. Diese Behandlung erfolgt alle sechs Wochen über einen Zeitraum von 12 bis 18 Monaten.

## Autologe Stammzelltransplantation

Obwohl auch die autologe Stammzelltransplantation nicht zur Heilung führt, so verbessert sie doch die Wahrscheinlichkeit einer Vollremission, verlängert das krankheitsfreie Interall und die Überlebenszeit und bedeutet deshalb einen gewissen Therapiefortschritt. Die Mortalitätsrate beträgt 1 bis 2 Prozent, 50 Prozent können vollständig ambulant behandelt werden. Der weitere Krankheitsverlauf hängt auch davon ab, ob eine volle Remission gelingt oder nicht. Melphalan ist die am breitesten eingesetzte Substanz im Vorfeld einer autologen Stammzelltransplantation, die früher

# Multiples Myelom

Tabelle 2: **Diagnose des multiplen Myeloms**

- oft zufällig in den Anfangsstadien wegen der unklaren Symptomatologie
- Anamnese
- klinische Untersuchung
- Laboruntersuchungen
- bildgebende Verfahren (EKG, Echokardiografie, Röntgen des Rückens, MRI)
- Knochenmarkuntersuchungen (Zytologie, Histologie, Zytogenetik)
- die Einteilung erfolgt in drei Stadien (nach Durie und Salmon)
  - Stadium 1: niedrige Myelomzellmasse (keine Chemotherapie-Indikation)
  - Stadium 2: mittlere Myelomzellmasse
  - Stadium 3: hohe Myelomzellmasse

zusätzlich durchgeführte Bestrahlung erscheint eher nachteilig. Allerdings sind die Daten zur Wirksamkeit der autologen Stammzelltransplantation beschränkt auf über 65-jährige Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

Die Wirksamkeit der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen, ist im Übrigen infrage gestellt worden. In einer spanischen Studie schnitten nach ge- glückter Induktionsbehandlung und ausbleibender Krankheitsprogression die anschliessend Transplantierten nicht besser ab als jene, die zusätzliche Chemotherapiezyklen erhielten. Anders gesagt: Es hat den Anschein, dass refraktäre Patienten am meisten von der autologen Stammzelltransplantation profitieren. Andere Studien haben Hinweise darauf geliefert, dass man erst verzögert mit der Transplantation beginnen sollte, etwa bei Auftreten eines Rezidivs. Im Allgemeinen aber, so die Auffassung der NEJM-Autoren, sprechen die Nebenwirkungen der Chemotherapie doch eher dafür, rechtzeitig mit einer Stammzelltransplantation zu beginnen, vor allem bei unter 65-Jährigen mit ausreichender Nierenfunktion.

### Tandem-Transplantation

Bei der autologen Tandem-Stammzelltransplantation werden die Patienten

nach einer ersten Transplantation und im Anschluss an eine Erholungsphase ein zweites Mal transplantiert. Dieses Vorgehen soll die therapeutische Ausbeute verbessern. Es gibt aber auch Studien, die darauf hindeuten, dass mit der Tandem-Transplantation kein Überlebensvorteil verbunden ist. Die Autoren schlagen die wiederholte Transplantation zunächst für all jene vor, die nach der ersten Transplantation keine befriedigende Response zeigen; das ist der Fall, wenn die monoklonalen Proteinwerte nicht um mindestens 90 Prozent gesenkt werden konnten. Bis zu einer Klärung der offenen Fragen sollten genug Stammzellen gesammelt werden, um gegebenenfalls zwei Transplantationen durchführen zu können.

### Allogene Transplantation

Die Vorteile der allogenen Transplantation bestehen theoretisch darin, dass die transplantierten Zellen nicht mit Tumorzellen kontaminiert sind. Allerdings kommen höchstens 5 bis 10 Prozent der Patienten als Kandidaten für eine allogene Transplantation in Frage, schon wegen der Schwierigkeit, HLA-kompatible Spender zu finden. Zudem gibt es eine hohe therapiebedingte Mortalität, weshalb dieses Verfahren letztlich nicht gewinnbringend zu sein scheint.

### Erhaltungstherapie

Die ersten Studien mit Interferon alfa zur Erhaltungstherapie ergaben widersprüchliche Resultate, jüngste Daten lassen nicht auf einen entscheidenden Nutzen schliessen. Eher schon könnte die Therapie mit Prednison nach konventioneller Chemotherapie Erfolg versprechen, wie neue Studien zeigen. Zurzeit werden weitere Ansätze, etwa mit Thalidomid, getestet.

### Therapie des refraktären oder rezidivierenden multiplen Myeloms

Fast alle Patienten tragen ein Rückfallrisiko. Wenn ein Rezidiv bereits innert sechs Monaten nach Abschluss der konventionellen Therapie eintritt, sollte die initiale Chemotherapie neu aufgelegt werden und eine autologe Stammzelltransplantation erwogen werden.

Die höchste Responderate bei der Rückfalltherapie wird erreicht durch eine Chemotherapie mit Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason. Auch Dexamethason allein ist wirksam. Intravenöses gepulstes Methylprednisolon (2 g dreimal pro Woche) ist eine Alternative zu Prednison und hat möglicherweise weniger Nebenwirkungen. In den letzten Jahren sind grosse Fortschritte durch den Einsatz von Thalidomid und Bortezomib erzielt worden, berichten die Autoren. Die beiden Substanzen sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

### Thalidomid

hat eine bekannte Geschichte. Das Sedativum wurde 1961 wegen teratogener Nebenwirkungen vom Markt genommen. Vor einigen Jahren wurde es aber wegen guter Wirksamkeit bei HIV-Patienten, etwa zur Behandlung eines Erythema nodosum leprosum, in den USA unter Sicherheitsauflagen wieder zugelassen.

Beim multiplen Myelom beruhen die Vorzüge auf der antiangiogenetischen Wirkung. Bei einem Rezidiv eingesetzt, vermag Thalidomid Responderaten von 25 bis 35 Prozent zu erwirken, in Kombination mit Dexamethason und alkylierenden

## Multiples Myelom

Substanzen ist die Ausbeute noch erheblich höher. Thalidomid gehört heute bei refraktärer Erkrankung und beim Rezidiv zur Standardtherapie. Sedierung, Müdigkeit und Obstipation zählen zu den häufigsten dosisabhängigen Nebenwirkungen. Bei Langzeiteinnahme kann es zu einer peripheren Neuropathie kommen, die ein Absetzen oder eine Dosisreduktion erzwingt. Die tiefe Venenthrombose ist eine weitere unerwünschte Nebenwirkung, die aber fast nur in Kombination mit anderen zytotoxischen Chemotherapeutika ein gewisses Risiko darstellt. Natürlich ist nach den gemachten Erfahrungen eine Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Geeignete Verhütungsmassnahmen sind bei Frauen im gebärfähigem Alter zwingend erforderlich.

### Bortezomib

Diese Substanz, die unter dem Namen Velcade® im Handel ist, wirkt gezielt auf Myelomzellen mittels eines biologischen Wirkmechanismus, der in zelluläre Schlüsselfunktionen eingreift: der Proteasom-Inhibition. Proteasom ist ein Enzymkomplex, der im Zytoplasma und im Kern aller eukaryotischen Zellen reichlich vorhanden ist. Er steuert unter anderem regulatorische Mechanismen wie Zellzyklus,

Angiogenese, Apoptose sowie die Interaktion mit der Tumorumgebung.

Die Substanz wurde in den USA 2003 im beschleunigten Verfahren zugelassen. Grundlage hierfür war die SUMMIT – eine offene, multizentrische Phase-II-Studie, an der rund 200 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem multiplem Myelom teilnahmen, die mindestens zwei Therapien hinter sich hatten und nach der letzten Behandlung eine Krankheitsprogression erlitten hatten. Zwei Drittel hatten sich bereits einer Stammzelltransplantation unterzogen, 84 Prozent eine Therapie mit Thalidomid durchlaufen. Die Substanz wird in einem 21-Tage-Zyklus intravenös injiziert. Insgesamt sprachen in SUMMIT 35 Prozent der Patienten an, 28 Prozent erzielten eine komplette oder partielle Remission, 59 Prozent eine Stabilisierung oder Besserung des klinischen Zustands. 80 Prozent erreichten die erste Response innerhalb von drei Therapiezyklen.

Eine im Juni 2005 im «New England Journal of Medicine» (NEJM 2005; 352: 2487-2498) erschienene Studie zeigte bei 670 Rezidiv-Patienten, dass Bortezomid einer hoch dosierten Dexamethason-Therapie überlegen war: Die Überlebenszeit verlängerte sich ebenso wie die Zeit bis zur

Krankheitsprogression, und auch die Responderaten lagen höher. Alle Patienten hatten zuvor bereits eine bis drei Therapien durchlaufen. Derzeit werden in mehreren Studien Kombinationstherapien mit Bortezomib geprüft.

Zum Nebenwirkungsprofil der insgesamt vergleichsweise gut verträglichen Substanz gehören gastrointestinale Störungen, Thrombozytopenie, Fatigue und periphere Neuropathie.

Zurzeit werden verschiedene weitere neue Substanzen, wie etwa Neovastat, Oblimersen oder Farnesyltransferase-Inhibitoren intensiv untersucht. Vorläufige Ergebnisse deuten zudem darauf hin, dass Arsentrioxid wirksam zu sein scheint; derzeit laufen unter anderem Dosisfindungsstudien. ●

*Kyle Robert A., Raykumar S. Vincent: Multiple Myeloma. N Engl J Med 2004; 351: 1860–1871.*

*Uwe Beise*

Interessenkonflikte: Die Arbeit wurde vom National Cancer Institute unterstützt.