

# Das Multiple Myelom

## Pathogenese, Diagnostik, Behandlungsstrategien

Das Multiple Myelom (MM) stellt eine nach wie vor konventionell nicht heilbare Entität dar, ungeachtet des wachsenden Verständnisses der Biologie der Plasmazellerkrankungen und des beachtlichen therapeutischen Fortschrittes innerhalb der letzten Jahre. Nahezu 2% aller tumorassoziierten Todesfälle sind myelombedingt. In diesem Beitrag werden die aktuellen Therapiestrategien in den verschiedenen Krankheitsphasen beschrieben.

STEFAN BAUER

---

Die Inzidenz des MM ist altersabhängig und steigt im 6. und 7. Lebensjahrzehnt von 4/100 000 auf 9 bis 10/100 000 an.

Die mediane Überlebenszeit beträgt nach konventioneller Chemotherapie drei bis vier Jahre und nach Hochdosistherapie fünf bis sechs Jahre. Oftmals geht dem MM eine prämaligene Phase einer klinisch inapparenten *monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz* (MGUS) voraus, die bei ungefähr 3% der über 50-Jährigen zu beobachten ist (1). Hierbei ist jedoch die Immunglobulin (Ig) M-sezierende Form der MGUS (das äusserst selten in ein MM fortschreitet) von der Non-IgM-MGUS zu unterscheiden, die oftmals Leichtketten synthetisiert und die Vorstufe zu einem MM bilden kann. Pathogenetisch relevante Ereignisse, die zur genomischen Instabilität und Manifestation einer MGUS mit Progression in ein MM führen, sollen im folgenden Abschnitt kurz skizziert werden.

---

### Pathogenese

B-Zellen des Keimzentrums modifizieren während der physiologischen Reifung ihre Immunglobulingene sowohl durch sequenzielle somatische Hypermutation, als auch durch antigenstimulierte Selektion und Rekombination des «switch» der schweren Ketten (2). Die hierzu beitragenden Modifikationen erfolgen in den V(D)J- und Switch-Gensegmenten der Ig-Gene. Aus erfolgreich modifizierten «Post-Keimzentrum-B-Zellen» entwickeln sich Plasmablasten, die vom Lymphfollikel in das Knochenmarkstroma übertreten, um dort zu langlebigen Plasmazellen auszureifen. Sowohl Klone der Non-IgM-MGUS, als auch des MM repräsentieren phänotypisch Plasmablasten oder langlebige Plasmazellen, die multilokulär im Knochenmark anzutreffen sind (3). Ein solcher Klon muss auf annähernd  $10^9$  Zellen herangewachsen sein, damit

sein Sekretionsprodukt als monoklonales Ig-Paraprotein in der Serum- oder als monoklonale Leichtkette, (ca. 15% der MM produzieren lediglich Leichtketten) in der Urinelektrophorese detektierbar wird. Ausserhalb der physiologischen Mutationsvorgänge können unter dem Einfluss von Infektionen oder Immundysregulationen die B-Zell-spezifischen DNA-Modifikationsmechanismen innerhalb der Schwer- oder Leichtkettenloci auch zu chromosomalen Translokationen führen. Oftmals ist die gesteigerte Expression eines Onkogens die Folge aus seiner Positionierung in den Einflussbereich eines oder mehrerer Ig-Enhancer. So weisen die Plasmazellklone von ungefähr 50% der Patienten mit MGUS primäre Translokationen im Bereich des Ig-Schwerkettenlokus 14q32 auf (4). Der Verlust des Chromosoms 13 oder der Sequenzen 13q/13q14 ist bei der Hälfte der MM nachweisbar, während das zusätzliche Auftreten sekundärer Translokationen die progrediente Erkrankung kennzeichnet und bei 40% der fortgeschrittenen MM zu finden ist (3).

---

### Diagnose und Stadieneinteilung

Die Kriterien zur Diagnose eines symptomatischen und somit therapiebedürftigen MM sind von der International Myeloma Working Group definiert worden: Sie beinhalten eine  $\geq 10\%$ ige Plasmazellinfiltration des Knochenmarks oder einer Gewebsbiopsie, das Vorhandensein eines monoklonalen Proteins im Serum oder Urin sowie die manifeste Endorganschädigung. Hierzu zählen Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie oder Knochenläsionen (5). Das kürzlich formulierte Internationale Staging System (ISS) für Multiple Myelome (vgl. *Tabelle 1*) entstand aus der retrospektiven Datenauswertung von über 10 000 Patienten und basiert auf dem  $\beta_2$ -Mikroglobulin- und Albuminspiegel im Serum (6).

**Behandlungsstrategien**

**Initiale Therapie vor Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT**

Da die meisten Patienten mit neu diagnostiziertem MM für eine hoch dosierte Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind, darf die Induktionstherapie ausschliesslich Substanzen rekrutieren, die nicht zu einer kumulativen Myelotoxizität führen, damit die zu einem späteren Zeitpunkt der Behandlung erfolgende Stammzellsammlung nicht gefährdet wird. Häufig angewendete Regime bestehen aus Dexamethason oder dessen Kombination mit weiteren Therapeutika. Mit dem vielerorts anerkannten VAD-Schema (Oncovin, Doxorubicin, Dexamethason) können zirka 50% der Behandelten in eine partielle Remission (PR) und zwischen 5 und 10% in eine komplette Remission (CR) überführt werden (5). Die Eastern Cooperative Study Group (ECOG) hat randomisiert jeweils vier Zyklen der oral applizierbaren Kombination aus 40 mg p.o. Dexamethason (d1-4, 9-12, 17-20, Wdh. d28) und 200 mg p.o./d Thalidomid gegen eine Dexamethason-Monotherapie vor geplanter ASZT verglichen. Die Interimsanalyse nach Behandlung von 109 Patienten zeigt ein Ansprechen von 80% versus 53% zugunsten der Kombinationstherapie, wobei diese jedoch mit einer signifikant höheren Rate an Grad-4-Toxizitäten, insbesondere tiefen Beinvenenthrombosen (14% vs. 3%) behaftet war (7). Aufgrund dieser Assoziation sollte parallel zu Thalidomid-basierten Kombinationstherapien eine Thromboseprophylaxe erfolgen (8). In einer retrospektiven Analyse zeigte die Induktionstherapie mit Thal/Dex ein besseres Ansprechen als mit VAD (76% vs. 52%) und eine effizientere Reduktion der Myelomzellmasse und des Paraproteins (9).

**Neue Substanzen in der Initialtherapie vor Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT**

Die beeindruckenden Ergebnisse der Behandlung des rezidierten oder refraktären MM mit dem Proteasominhibitor *Bortezomib* führte zur Anwendungserprobung in der First-Line-Therapie in Kombination mit beispielsweise Dexa-

Tabelle 1:  
**Internationales Staging System (ISS) für Multiple Myelome**

Stadium	Kriterien	Medianes Überleben in Monaten
I	Serum $\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l Serum-Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	62
II	Serum $\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l Serum-Albumin < 3,5 g/dl oder Serum $\beta_2$ -Mikroglobulin $\geq$ 3,5 < 5,5	44
III	Serum $\beta_2$ -Mikroglobulin $\geq$ 5,5	29

methason oder Anthrazyklinen. Das Therapieansprechen lag zwischen 75 und 100%, wobei auch über komplette Remissionsraten von bis zu 29% berichtet wurde (10, 11). Bislang existieren keine Hinweise auf negative Auswirkungen dieser Regime auf die nachfolgenden Prozeduren im Kontext der ASZT. Eine weitere Substanz, die aktuell in der Induktionstherapie getestet wird, ist das oral verabreichbare Thalidomidderivat *Lenalidomid*. In einer aktuellen Phase-II-Studie führte die Gabe von 25 mg Lenalidomid p.o. (d1-21, Wdh. d28) zusammen mit 40 mg Dexamethason p.o. (d1-4, 9-12, 17-20) unter gleichzeitiger Thromboseprophylaxe mit ASS zu einer Ansprechrate von 91%. Thrombotische Ereignisse traten nicht auf (12). Auf der Basis dieser Phase-II-Ergebnisse führt die ECOG zurzeit eine randomisierte Studie durch. Bis dato existieren keine Daten bezüglich der Ausbeute von Stammzellapheresen nach initialer Therapie mit Lenalidomid.

**Initiale Therapie ohne nachfolgende Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT**

Für ältere Patienten oder für solche mit Begleiterkrankungen, für die eine hoch dosierte Chemotherapie mit autologem Stammzellsupport keine Therapieoption darstellt, war die Kombinationstherapie aus Melphalan und Prednison (MP) als Standardtherapie akzeptiert. Diese Strategie bestand, obwohl keine eindeutige Überlegenheit gegenüber einer Melphalan-Monotherapie besteht, partielle Remissionen in zirka 50% erzielt werden können und komplette Remissionen die Ausnahme bilden. Aus der Hinzunahme von 100 mg/d p.o. Thalidomid zu 4 mg/m<sup>2</sup> p.o. Melphalan und 40 mg/m<sup>2</sup> p.o. Prednison an jeweils sieben Tagen im Monat resultierten 20% komplette

(CR), 16% fast komplette (nCR) und 62% partielle Remissionen (PR). Dem standen 3% CR, 6% nCR und 51% PR nach Melphalan/Prednison gegenüber. Das ereignisfreie Überleben betrug 54% nach 24 Monaten für die Dreierkombination und 27% für Melphalan/Prednison. Die Dreijahres-Überlebensrate betrug 89% versus 70% zugunsten von Melphalan/Prednison/Thalidomid. Die Toxizitäten der Grade 3 und 4 waren höher im Versuchsbereich (TVT: 15% vs. 2%; Infektionen: 12% vs. 2%; Neurotoxizität: 13% vs. 1%) (13). Dieselbe Studiengruppe hat Melphalan/Prednison gegen zwei Zyklen 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. Melphalan mit nachfolgender ASZT bei 50- bis 70-jährigen Patienten randomisiert geprüft. Nach drei Jahren lag eine CR-/nCR-Rate von 25% versus 6%, bei einem ereignisfreien Überleben von 37% versus 16% zugunsten des Transplantationsarmes vor (14). Demgegenüber stehen die Interimsdaten der französischen IFM99-06-Studie, die eine Überlegenheit von Melphalan/Prednison/Thalidomid sowohl gegenüber Melphalan/Prednison als auch gegenüber der Tandemtherapie aus 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. Melphalan mit ASZT bei Patienten zwischen 65 und 75 Jahren zeigt (25). Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurde Thalidomid (100 mg/d p.o.) auch mit Dexamethason (40 mg p.o., d1-4 und 9-12) und pegyliertem liposomalen Doxorubicin (40 mg/m<sup>2</sup> i.v., d1) eingesetzt. Die Ansprechrate lag bei 98% (n = 50). Nach drei Jahren belief sich das ereignisfreie Überleben auf 57% und das Gesamtüberleben auf 74% (Offidani, Blood, 2006). Auch Bortezomib wurde in der Kombination mit Melphalan/Prednison zur Behandlung dieses Patientenkollektivs in einer Phase-I/II-Studie geprüft. Die Ansprechrate von 92% setzte sich zu gleichen Teilen aus kompletten und partiellen Remissionen zusammen. Vor

Tabelle 2:

**Übersicht der randomisierten Studien zur Tandem-ASZT bei neu diagnostizierten Multiplen Myelomen**

Zitat	N	Alter	Therapieregime	CR/SGPR (%)		EFÜ (Monate)		GÜ (Monate)	
				Single	Tandem	Single	Tandem	Single	Tandem
(17)	399	≤ 60	MEL 140 + TBI vs. MEL 140 → MEL 140 + TBI	42	50	25	30	48	58 signifikant
(29)	303	≤ 65	MEL 70 x 2 vs. MEL 70 x 2 → CY + TBI	13	28 signifikant	20	22	55	50
(26)	277	≤ 55	MEL 140 vs. MEL 140 → CY + TBI	39	37	31	33	kA	kA
(27)	268	≤ 60	MEL 200 vs. MEL 200 → MEL + BU	38	48	21	31	kA	kA
(28)	268	≤ 65	MEL 200 vs. MEL 200 → MEL 200	kA	kA	22	ne	kA	kA

N: Patientenzahl; CR: komplette Remission; SGPR: sehr gute partielle Remission; EFÜ: ereignisfreies Überleben; GÜ: Gesamtüberleben; MEL: Melphalan; TBI: Ganzkörperbestrahlung; CY: Cyclofosamid; BU: Busulfan; kA: keine Angaben

allem Patienten ≥ 75 Jahre litten vorwiegend zu Beginn der Behandlung an bekannten hämatologischen, gastrointestinalen und peripheren neuropathischen Nebenwirkungen (15). Es bleibt abzuwarten, ob die vielversprechenden Ansprechraten, welche aus den Kombinationen mit den neueren Substanzen hervorgehen, auch zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führen.

**Hoch dosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation**

Die Gabe von 200 mg/m<sup>2</sup> Melphalan ist als Standardtherapie bei Patienten unter 70 Jahren etabliert. Ältere werden dosisreduziert (140 mg/m<sup>2</sup>) behandelt. Hochdosiskonzepte, welche eine TBI (= total body irradiation) oder Polychemotherapie beinhalteten, konnten sich wegen ungünstigerem Nebenwirkungsprofil und ausbleibendem zusätzlichem therapeutischen Benefit nicht gegen die Melphalan-Monotherapie durchsetzen. Die Durchführung einer hoch dosierten Therapie mit autologem Stammzellsupport nach typischer Konditionierung führt in 20 bis 40% der Fälle zu einer kompletten Remission, mit einem mittleren progressionsfreien Überleben zwischen 2,5 und

4 Jahren und einem Gesamtüberleben von 4 bis 5 Jahren (5, 16). Unterschiedliche Strategien kommen zur Anwendung, um die Ergebnisse dieser Therapie zu verbessern. Verschiedene Studiengruppen haben den Nutzen einer Tandem-Hochdosistherapie mit jeweiliger ASZT evaluiert (vgl. *Tabelle 2*, 16), wobei erstmals im Rahmen der IFM94-Studie ein randomisierter Vergleich der Einzel- versus Tandemtherapie erfolgte. Sowohl die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens nach sieben Jahren als auch die Gesamtüberlebensrate konnten jeweils verdoppelt werden (von 10 auf 20%, resp. von 21 auf 42%) (17). Die endgültigen Resultate weiterer randomisierter Studien müssen derzeit noch abgewartet werden. Dennoch lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt konstatieren, dass die Tandemtherapie das ereignisfreie Überleben verbessert, während der Effekt auf das Gesamtüberleben variiert (26–29). Zwei dieser Studien lassen einen Vorteil durch die Wiederholung der hoch dosierten Therapie erkennen, sofern keine komplette Remission oder sehr gute partielle Remission (Reduktion des Paraproteins im Serum um mehr als 90%) induziert werden konnte (17, 27). Alternativ

zur zeitnahen Tandemtherapie kann die Durchführung der zweiten Hochdosistherapie auch zum Zeitpunkt des Rezidivs erfolgen. Auch wenn hierzu noch keine üppige Datenlage existiert, so scheinen vor allem jene Patienten von solch einem Vorgehen zu profitieren, die nach der Ersttherapie für mindestens zwei Jahre frei von einer Krankheitsprogression geblieben sind (30). Eine abschliessende Stellungnahme hierzu wäre zu diesem Zeitpunkt verfrüht, zumal Ergebnisse aus gegenwärtigen Untersuchungen, die prospektiv auch die Korrelation des Myelomsubtyps mit dem Therapieansprechen überprüfen, noch ausstehen, diese jedoch voraussichtlich zur risikoadaptierten Therapieentscheidung führen werden. Eine weitere Strategie, den Behandlungserfolg auszubauen, gründete auf der Intensivierung des Konditionierungsregimes durch Hinzunahme neuer Substanzklassen oder durch Erhöhung der Dosis. So sind Patienten, die aufgrund ihres β<sub>2</sub>-Mikroglobulinwertes von mehr als 3 mg/l bei gleichzeitiger Deletion des Chromosoms 13 (FISH) als Hochrisikopatienten eingestuft wurden, innerhalb der IFM99-04-Studie in zweiter Konditionierung mit einer Mel-

Tabelle 3:

**Auswahl an Therapien bei rezidivierter Erkrankung**

Zitat	N	Therapieregime	CR (%)	PR (%)	Mittlere ZP (Monate)	Mittl. PFÜ (Monate)
<i>Cyclofosfamid oral u.a.</i>						
(41)	59	CY 500 mg/wö + P 50–100 mg q2d	–	41	kA	18,6
(42)	71	CY 50 mg/d + Dex d1–4 + Thal 200–800 mg/d q21d	2	53	kA	nne
(43)	46	CY 500 mg d1, 8, 15 + Thal 100–200 mg/d + Dex d1–4, 14–17 q28d	–	71–83	kA	kA
<i>Thalidomid/Dexamethason</i>						
(22)	169	Thal 200–800 mg/d	2	28	kA	kA
(44)	44	Thal + Dex d1–4, 9–12, 17–20 einmalig danach d1–4 q28d	–	55	> 10	kA
<i>Lenalidomid/Dexamethason</i>						
(40)	171	L 25 mg d1–21 + Dex 40 mg d1–4, 9–12, 17–20 x 4 danach d1–2 q28d vs. Dex 40 mg d1–4, 9–12, 17–20 x 4 danach d1–2 q28d	19	51	kA	nne
(45)	101	L 15 mg vs. 30 mg/d + Dex 40 mg d1–4, 14–17	6	18	kA	kA
<i>Bortezomib/Dexamethason</i>						
(23)	669	B 1,3 mg/m <sup>2</sup> d1, 4, 8, 11 q21d vs. Dex 40 mg d1–4, 9–12, 17–20 q35d	6	32	6,22	kA
(24)	202	B 1,3 mg/m <sup>2</sup> d1, 4, 8, 11 +/- Dex 20 mg d1–2, 4–5, 8–9, 11–12 q21d	4	31	7	kA

N: Patientenzahl; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; ZP: Zeit bis zur Progression; PFÜ: progressionsfreies Überleben; CY: Cyclofosfamid; Thal: Thalidomid; P: Prednison; Dex: Dexamethason; L: Lenalidomid; B: Bortezomib; kA: keine Angaben; nne: noch nicht erreicht

phalan-Dosis von 220 mg/m<sup>2</sup> behandelt worden. Darüber hinaus erfolgte die randomisierte Applikation eines Anti-Interleukin-6-Antikörpers. Die Antikörpergabe vermochte den Therapieeffekt nicht zu verbessern. Aus der Dosisintensivierung bei Hochrisikopatienten resultierte dennoch ein Trend zur Steigerung des Therapieansprechens (18, 19).

**Erhaltungstherapie nach ASZT**

Eine Erhaltungstherapie mit Interferon (IFN) α war Prüfgegenstand mehrerer Studien, ohne dass dies zu einem eindeutig positiven Ergebnis geführt hätte (17, 28, 29). Auch die im Rahmen der amerikanischen Intergroup-Studie durchgeführte Randomisation zwischen Beobachtung und IFN-α-Erhaltungstherapie zeigte keinen Therapievorteil anhand des progressionsfreien oder Gesamt-

überlebens (31). Angesichts dieser Daten kann keine Empfehlung für eine IFN-Erhaltung ausgesprochen werden. Aktuellere Strategien prüfen den Nutzen einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid, wobei sich die bekannten unerwünschten Wirkungen limitierend im Hinblick auf eine dauerhafte Anwendung auszuwirken scheinen. Dies berichtete die kanadische Phase-II-Studie MY9, die randomisiert 400 mg versus 200 mg pro Tag prüft, auch unter Einnahme der niedrigeren Dosis (32). Die aktuelle MY10-Studie randomisiert nur noch eine Gruppe mit 200 mg mit alternierender Prednison-Einnahme versus Beobachtungskollektiv. In der IFM99-02-Studie wurden 780 Patienten mit niedrigem Risiko (s.o.) etwa zwei Monate nach Durchführung der zweiten ASZT randomisiert, und zwar in Thalidomid 100 mg/d plus Pamidronat

versus Pamidronat-Monotherapie versus Beobachtung. Die Interimsanalyse zeigte eine signifikante Steigerung des progressionsfreien Überlebens in der Thalidomid-Pamidronat-Gruppe bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung zumindest eine sehr gute partielle Remission erreicht hatten. Hingegen konnte das progressionsfreie Überleben bei initial niedrigeren Ansprechraten nicht verlängert werden. Das Gesamtüberleben war in allen drei Gruppen ähnlich (33). Die aktuelle Phase-III-Studie CALGB 100104 prüft Lenalidomid versus Plazebo nach ASZT. Eine deutliche Intensivierung erfährt die Erhaltungstherapie in den Total-Therapy-Programmen. Die Total Therapy II prüfte nach einer sequenziellen Induktionschemotherapie mit versus ohne Thalidomid und abgeschlossener Tan-

dem-ASZT eine Konsolidierungstherapie mit je einem Zyklus DCEP (Dexamethason, Cyclofosfamid, Etoposid, Cisplatin) und CAD (Cyclofosfamid, Doxorubicin, Dexamethason) gefolgt von einer IFN-Erhaltung. Im Vergleich zu den früher publizierten Daten der Total Therapy I führte die Hinzunahme von Thalidomid zur Erhöhung der kompletten Remissionsrate und Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, ohne dass jedoch das Gesamtüberleben verbessert werden konnte, da das Überleben der Patienten aus dem Thalidomid-Arm im Rezidiv verkürzt war (20). Im Rahmen der Total Therapy III wird Bortezomib in das Post-Tandem-ASZT-Konsolidierungsprogramm aufgenommen. Insbesondere soll hierbei geprüft werden, ob die therapeutische Wirksamkeit von Bortezomib, wie sie beim Vorliegen einer Deletion von q13 beschrieben wurde (34), auch bei weiteren Risikokonstellationen zu positiven Therapieeffekten führt.

#### **Allogene Stammzelltransplantation**

Diese Therapieform ist zwar die einzige kurative Strategie, stellt jedoch lediglich für wenige Patienten eine Option dar. Das Fünf-Jahres-Überleben ist vergleichbar mit der ungleich weniger toxischen autologen Stammzelltransplantation (SZT) (21), während die Verlängerung des Beobachtungszeitraums zeigen wird, ob danach die geringere Rezidivrate einen Vorteil für die allogene SZT ergibt. Um

die Toxizität myeloablativer Therapien zu verringern und den «graft-versus-myeloma-effect» zu stärken, kommen nicht myeloablativ Konditionierungen zur Anwendung, die nach Konsens am ehesten im Gefolge einer autologen SZT durchgeführt werden sollten. Die oben erwähnte IFM99-04-Studie wurde bei Hochrisikopatienten und bei Vorhandensein eines geeigneten Familienspenders nach erster autologer SZT gegen ein nicht myeloablatives Konzept (IFM99-03) mit Fludarabin, niedrig dosiertem Busulfan und Anti-Thymozytenglobulin verglichen. Sowohl das mittlere progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben waren vergleichbar (19). Eine spanische Studie testete die nicht myeloablativ Konditionierung mit Melphalan und Fludarabin und nachfolgender allogener SZT gegen eine zweite autologe SZT. Die transplantationsbezogene Mortalitätsrate führte zur Angleichung der Überlebenskurven der beiden Gruppen, obwohl die Rate an komplette Remissionen in der allogenen SZT-Gruppe höher war (22). Auch hier müssen zusätzliche Daten erhoben werden, um den Stellenwert der allogenen SZT zu untermauern.

#### **Therapie der rezidierten Erkrankung**

Die Entwicklung der neueren Substanzen brachte einen deutlichen Zuwachs an Therapieoptionen für das rezidivierende Multiple Myelom (Tabelle 3). Mehrere Studien belegten die Wirksamkeit von Thalidomid mit oder ohne zusätzlicher Gabe von Steroiden. Mit der APEX-Studie waren sowohl die höhere Ansprechrate, als auch das verlängerte progressionsfreie Intervall nach Bortezomib im Vergleich zu Dexamethason nachzuweisen (23). Jene Patienten, die nicht auf eine Bortezomib-Monotherapie ansprachen, konnte die Kombination mit Dexamethason in bis zu 20% der Fälle eine erneute Remission erzielen (24). Auch Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ist wirksamer als die alleinige Steroidtherapie (35). Wie bereits oben erwähnt, kann eine erneute hochdosierte Therapie mit nachfolgender ASZT erwogen werden, während ältere Patienten von der oralen Gabe von Melphalan/Prednison profitieren können. Auch oral verabreichtes Cyclofosfamid kombiniert entweder mit Steroiden (41, 42) oder mit Dexamethason und Thalidomid (43) ist effektiv. Jüngeren Patienten kann auch eine aggressive Chemotherapie, beispielsweise nach dem DT-PACE-Regime (= Dexamethason, Thalidomid, Cisplatin, Adriamycin, Cyclofosfamid, Etoposid), zur Vorbereitung auf eine allogene SZT als Salvagekonzept verabreicht werden (16). ▲

*Dr. med. Stefan Bauer  
(Korrespondenzadresse)  
Klinik und Poliklinik für Onkologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
E-Mail: stefan.bauer@usz.ch*

### Quellen:

1. Kyle, R. A. et al.: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564–569.
2. Kupperts, R. et al.: Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1999; 341: 1520–1529.
3. Kuehl, W. M. et al.: Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 175–187.
4. Fonseca, R. et al.: Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64: 1546–1558.
5. Kyle, R. A. et al.: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860–1873.
6. Kyle, R. A. et al.: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21–33.
7. Rajkumar, S. V. et al.: Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431–436.
8. Zangari, M. et al.: Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126: 715–721.
9. Cavo, M. et al.: First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 826–831.
10. Jagannath, S. et al.: Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 776–783.
11. Oakervee, H. E. et al.: PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755–762.
12. Rajkumar, S. V. et al.: Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050–4053.
13. Palumbo, A. et al.: Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–831.
14. Palumbo, A. et al.: Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004; 104: 3052–3057.
15. Mateos, M. et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108: 2165–2172.
16. Barlogie, B. et al.: Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20–32.
17. Attal, M. et al.: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495–2502.
18. Moreau, P. et al.: Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood* 2006; 107: 397–403.
19. Garban, F. et al.: Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3474–3480.
20. Barlogie, B. et al.: Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1021–1030.
21. Alyea, E. et al.: Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 1145–1151.
22. Barlogie, B. et al.: Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492–494.
23. Richardson, P. et al.: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487–2498.
24. Richardson, P. G. et al.: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609–2617.
25. Facon, T. et al.: Randomized clinical trial comparing melphalan-prednisone (MP, MP-thalidomide (MP-THAL) and high dose therapy using melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> (MEL 100) for newly diagnosed myeloma patients aged 65–75 years. Interim analysis of the IFM 99-06 trial on 350 patients [abstract]. *Blood* 2004; 104: 63a.
26. Femand, J.P. et al.: Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous stem cell transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma. *The Hematol J.* 2003; 4 (suppl): 559–560.
27. Cavo, M. et al.: Single versus tandem autologous transplants in multiple myeloma: Italian experience [abstract]. *The Hematol J.* 2003; 4 (suppl): S60.
28. Goldschmidt, H.: Single vs double high-dose therapy in multiple myeloma: second analysis of the GMMG-HD2 trial [abstract]. *Haematologica.* 2005 90(s1): 38.
29. Sonneveld, P. et al.: Intensive versus double intensive therapy in untreated multiple myeloma: updated analysis of the randomized phase III study HOVON 24 MM [abstract]. *Blood.* 2004; 104: 271a
30. Mikhael, J.R. et al.: Outcome after second autologous stem cell transplantation as salvage therapy inpatients with relapsed multiple myeloma [abstract]. *Blood.* 2004; 104: 270a.
31. Barlogie, B. et al.: Comparable survival in multiple myeloma (MM) and high dose therapy (HDT) employing MEL 140mg/m<sup>2</sup> + TBI 12Gy autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon (IFN) maintenance: results of Intergroup Trial S9321 [abstract]. *Blood.* 2003; 102: 42a.
32. Stewart, A.K. et al.: Results of a multicenter phase II trial of thalidomide and prednisone maintenance therapy for multiple myeloma following autologous stem cell transplant [abstract]. *Blood.* 2004; 104: 99a
33. Attal, M. et al.: Maintenance therapy with thalidomide after autologous transplantation for myeloma: first analysis of a prospective randomized study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM99-02) [abstract]. *Blood* 2004; 104: 155a.
34. Jagannath, S. et al.: Bortezomib appears to overcome poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase II and III trials [abstract]. *Proc. Am. Soc. Oncol.* 2005; 24: 560s
40. Weber, D.M. et al.: A multicenter randomized, parallel-group double-blind, placebo-controlled study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in previously treated subjects with multiple myeloma [abstract]. *Haematologica.* 2005; 90(s1): 155a.
41. Stewart, A.K. et al.: Weekly cyclophosphamide and alternate day prednisone: an effective, convenient and well tolerated treatment for relapsed multiple myeloma following autologous stem cell transplant [abstract] *Blood.* 2005; 104: 311b.
42. Garcia-Sanz, R. et al.: The oral combination of thalidomide cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2005; 18: 856–863.
43. Williams, C.D. et al.: Combination chemotherapy with cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone achieves a high response rate in patients with newly diagnosed, VAD-refractory and relapsed myeloma [abstract] *Blood.* 2004; 104: 419a.
44. Dimopoulos, M.A. et al.: Thalidomide and dexamethasone combination therapy for refractory multiple myeloma. *Br J Hematol.* 2001; 12: 991–999.
45. Richardson, P.G. et al.: A multicenter, randomized, phase II study to evaluate the efficacy and safety of CDC-5013 dose regimens when used alone or in combination with dexamethasone (Dex) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood.* 2005; 102: 235a.