

Überblick über die Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten

# Das Multiple Myelom

Die vergangenen Jahre haben viele Neuerungen nicht nur im Bereich der Therapiemodalitäten für das Multiple Myelom ergeben, sondern auch zum besseren Verständnis der Erkrankung beigetragen. Nachfolgend soll ein Einblick in aktuelle Aspekte von Diagnostik, Biologie und Therapiestandards sowie neue Entwicklungen gegeben werden.



**Durant les dernières années de nombreuses innovations sont intervenues dans le domaine des modalités de thérapie du Myelom Multiple et ont contribué à la meilleure compréhension de la maladie. Ci-après sera présenté un aperçu des aspects actuels du diagnostic, de la biologie et des normes thérapeutiques ainsi que des nouveaux développements.**

Das Multiple Myelom ist mit einer Inzidenz von ca. 5 pro 100 000 Einwohner pro Jahr die häufigste maligne hämatologische Entität in Europa. Wenn wir weiterhin davon ausgehen, dass sich die Prognose der Myelom-Patienten quoad vitam in den letzten 5 bis 10 Jahren deutlich verbessert hat und wahrscheinlich auch weiter verbessern wird, so ergibt sich daraus, dass Myelom-Patienten in Zukunft sehr wahrscheinlich die quantitativ grösste Patientengruppe in der hämatoonkologischen Praxis oder Klinik darstellen werden.

## Diagnose

Die Diagnose des Multiplen Myeloms wird in der Regel aus dem Knochenmark mittels Zytologie und Histologie gestellt. Nach den 2014 revidierten Konsensus-Bestimmungen der internationalen Myelom-Arbeitsgruppe IMWG erfordert die Diagnose des Multiplen Myeloms den Nachweis von mind. 10% klonalen Plasmazellen im Knochenmark sowie das zusätzliche Vorhandensein von Ereignissen, die das Multiple Myelom definieren (sogenannte CRAB-Kriterien: Hyperkalziämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen). Nach den neuen Kriterien kann allerdings auch ohne ein CRAB-Kriterium ein Multiples Myelom vorliegen, wenn mind. 60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark nachweisbar sind oder aber das Verhältnis der involvierten zur nicht involvierten freien Leichtkette grösser als 100 ist oder sich mehr als eine Fokalläsion mittels Kernspintomographie im Knochenmark nachweisen lässt. Hier wird also die Definition des symptomatischen Multiplen Myeloms und damit auch die Behandlungsindikation des Multiplen Myeloms deutlich weiter gefasst als dies noch in früheren Jahren üblich war.

Von diesem symptomatischen Plasmazellmyelom ist das smoldering Myelom abzugrenzen, bei welchem sich 10–60% klonale Plasmazellen im Knochenmark befinden, ein klonales Protein

> 30 g/l nachweisbar ist und sich die oben erwähnten das Myelom definierenden Ereignisse nicht finden. Nach bisher geltendem Standard ist das symptomatische Plasmazellmyelom behandlungsbedürftig, nicht jedoch das smoldering Myeloma. In Studien hat man allerdings eine Gruppe von Hochrisiko-smoldering Myelomen identifizieren können, welche ein verlängertes Überleben zeigten, wenn ihre Therapie begonnen wurde bevor ein symptomatisches Plasmazellmyelom diagnostiziert werden konnte. Aktuell kann dies jedoch nicht als Standardvorgehen gewertet werden.

Zur Basisdiagnostik beim Multiplen Myelom gehören neben der Knochenmarkzytologie und -histologie zum Nachweis einer klonalen Population (klonale Leichtkette) sowie zur Abschätzung des Infiltrationsgrads und zur Probengewinnung für die Zytogenetik eine zytogenetische Untersuchung mittels Interphase-FISH, die zumindest die Hochrisiko-Marker t(4;14), t(14;16), del1q sowie del17p erfassen sollte. Aus dem peripheren Blut geben das Beta-2-Mikroglobulin und das Albumin Auskunft über das ISS Stadium des Patienten, und die LDH ist ein gut validierter Marker für aggressiv verlaufende Multiple Myelome. Die Immunglobulinfixation weist ebenfalls die klonale Population serologisch nach, die Immunglobuline sollten quantitativ bestimmt werden, weil mit der Myelomerkrankung oft ein deutlicher Mangel an nicht involvierten Immunglobulinen einhergeht. Ferner ist die Messung der freien Leichtketten im Serum mittlerweile als Standard zu betrachten. Durch sie kann einerseits eine Nephrotoxizität beurteilt werden und andererseits ist es nicht selten, dass bei Myelomen das Immunglobulin Paraprotein sich nicht gleichsinnig mit den freien Leichtketten verhält, insbesondere in späteren Therapielinien, was wahrscheinlich auf unterschiedliche Myelomklone zurückzuführen ist, die dann klinisch auch in die Überlegung mit einbezogen werden müssen. In jedem Fall steht mit den freien Leichtketten ein Verlaufsparameter zur Verfügung, der oft eine preliminäre, kurzfristige Beurteilung der Veränderung des Paraproteins bereits nach wenigen Tagen einer Therapie ermöglicht. Dem gegenüber hat die Bestimmung von Bence-Jones-Proteinen im Urin oder die Urin-Elektrophorese in der klinischen Routine ausserhalb von Studien nur noch einen geringen Stellenwert. Es sollte eine Ganzkörper-Schnittbildgebung durchgeführt werden, um ossären Befall möglichst sensitiv zu erfassen und entsprechend in die therapeutischen Überlegungen miteinzubeziehen. Auch wenn die konventionelle



**Prof. Dr. med.  
Christoph Driessen**  
St. Gallen

radiologische Diagnostik immer noch Standard in klinischen Studien ist, so ist die Überlegenheit der Schnittbilddiagnostik mittels Ganzkörper Osteo-CT oder Ganzkörper-MRT eindeutig belegt und sollte daher dem Patienten nicht vorenthalten werden. Die CT-Untersuchung eignet sich hier besonders für eine sensitive Diagnostik des osteolytischen Befalls, daneben ist sie sehr gut verfügbar und für den Patienten kaum belastend. Sie wird in einer speziellen Knochenfenstertechnik durchgeführt und braucht kein Kontrastmittel, welches gerade in der Initialdiagnostik aufgrund der möglichen Nierenbeteiligung heikel ist. Die Kernspintomographie ist demgegenüber besser in der Lage, im Knochenmark einzelne Myelomherde zu entdecken und Neurokompressionen festzustellen. Sie ist aber sehr aufwendig und eher speziellen Fragestellungen vorbehalten. Auch die PET-CT-Diagnostik ist beim Myelom sehr sensitiv einsetzbar und eignet sich zum Beispiel zur definitiven Sicherung eines solitären Plasmozytoms, hat aber bisher keinen Platz in der Routinediagnostik.

### Therapiemöglichkeiten früherer Jahrzehnte

Die therapeutischen Möglichkeiten beim Multiplen Myelom waren lange Zeit sehr begrenzt und von den 40er bis zu den 80er Jahren standen lediglich Melphalan und Kortikosteroide zur Verfügung. Die Einführung der Hochdosis-Chemotherapie und autologen Transplantation in den 80er Jahren hat dann erstmals die Myelomtherapie signifikant verändert. Es folgten seitdem mit den Immunmodulatoren Thalidomid und Lenalidomid und zuletzt Pomalidomid und den Proteasom-Inhibitoren Bortezomib und Carfilzomib fünf beim Myelom hochaktive neue Medikamente, die gemeinsam mit der Hochdosistherapie die Prognose der Patienten deutlich verbessern. Die Fortschritte, die diese neuen Therapieoptionen brachten, lassen sich jetzt auch eindeutig in Daten von Tumorregistern und epidemiologischen Untersuchungen ausserhalb klinischer Therapiestudien nachweisen, sodass dieser Fortschritt wirklich auch bei den Patienten angekommen ist. Während man vor 5-10 Jahren die Fortschritte im Überleben der Myelom-Patienten ausschliesslich bei jüngeren Patienten, die mit Hochdosistherapie behandelt werden können, auch in der regulären Krankenversorgung nachweisen konnte, sehen wir in den letzten 5-10 Jahren dies nun auch bei den Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind. Bei einer Nachuntersuchung aller in den Jahren 2000-2010 in der Ostschweiz nicht mit Hochdosistherapie behandelten Myelom-Patienten zeigte sich beispielsweise, dass in den Jahren 2000-2005 behandelte Patienten ein mittleres Überleben von 2.6 Jahren hatten, die Patienten hingegen, die in den Jahren 2006-2010 behandelt wurden, ein mittleres Überleben von 4.3 Jahren, was auch statistisch trotz einer relativ kleinen Fallzahl von gut 100 signifikant war.

### Klonalität, Biologie und Zytogenetik

Das biologische Verständnis des Myeloms hat sich in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Schon lange ist bekannt, dass alle Myelom-Erkrankungen aus einer prämaligen Vorform des Myeloms, meist einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), hervorgehen. Diese klonale Veränderung im Immunsystem findet sich bei ca. 1% der Bevölkerung und der Übergang in ein Multiples Myelom ist hier die Ausnahme und erfolgt mit einer kleinen statistischen Wahrscheinlichkeit von ca. 1% pro Jahr, wenn besondere Risikofaktoren fehlen. Aus biologischer Sicht gibt es

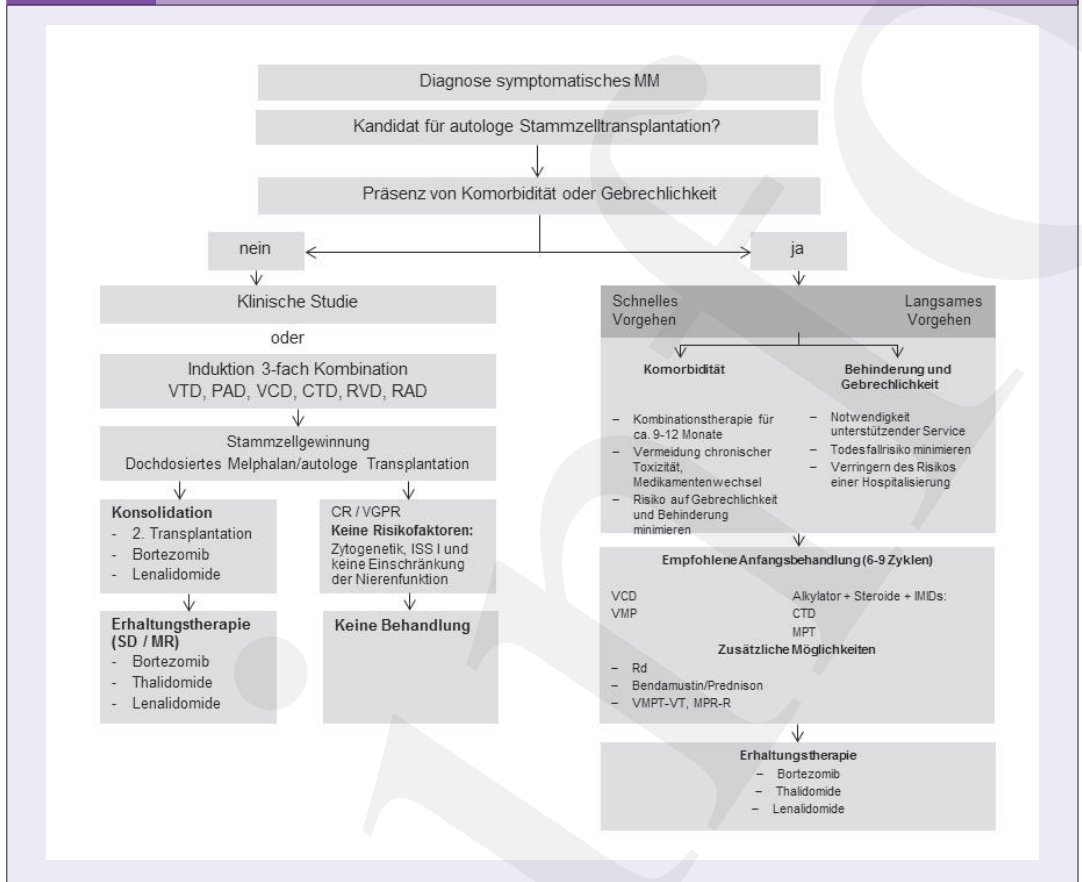
ungefähr sechs unterschiedliche Myelom-Entitäten, die sich hinsichtlich ihres Verhaltens (Aggressivität, Knochenbefall, Knochenmarkstropismus, Prognose, Zytogenetik) unterscheiden. Teilweise sind diese verschiedenen Entitäten mit typischen genetischen Konstellationen vergesellschaftet. Bisher bilden unsere diagnostischen und therapeutischen Standards diese kaum ab. Während bei Erstdiagnose meistens noch ein (hoch-)differenziertes Multiples Myelom vorliegt, kommt es im Laufe der Erkrankung und unter dem Einfluss von Therapien zu weiteren genetischen und biologischen Veränderungen der Zellen, so dass insgesamt ein wesentlich heterogenerer und wesentlich aggressiverer Phänotyp entsteht. Die extramedulläre Manifestation des Myeloms ist letzten Endes Ausdruck dieser zunehmenden Aggressivität und Differenzierung mit Verlust des Knochenmarkstropismus. Daneben wissen wir auch seit kurzem, dass bereits bei Krankheitsbeginn die Myelom-Erkrankung in der Regel nicht aus einem einheitlichen Klon besteht, sondern dass bereits in der Anfangsphase der Erkrankung mehrere Klone nebeneinander existieren und das Gleichgewicht dieser Klone durch die Therapie beeinflusst wird. So handelt es sich beim klinischen Rezidiv einer Myelom-Erkrankung in ca. einem Drittel der Fälle um den gleichen dominanten Klon, wie in der vorausgegangenen Aktivitätsphase, in einem weiteren Drittel der Erkrankungsfälle ist der aktuelle Klon eine dedifferenzierte Variante des Vorklones und in einem weiteren Drittel handelt es sich im Prinzip, biologisch gesehen, um eine neu aufgetretene Myelom-Erkrankung aus dem zu Grunde liegenden prämaligen Klon. Aus diesem Wissen lassen sich hinsichtlich der Wahl verschiedener Therapielinien Überlegungen ableiten: eine breit angelegte Therapie mit mehreren Wirkmechanismen ist hier theoretisch erfolgversprechender als eine Abfolge von Monotherapien, durch welche letztlich resistente Zellen selektioniert werden können. Auch lässt sich hier ableiten, dass ein Reexpositionversuch gegenüber vorher unwirksamen Medikamenten durchaus im weiteren Verlauf der Erkrankung erfolgreich sein kann, wenn sich die klonale Architektur der Erkrankung geändert hat.

### Prognostische Faktoren

Als prognostische Faktoren des Myeloms sind einerseits Faktoren des Patienten selbst und Faktoren der Erkrankung zu unterscheiden. Die wesentlichen Faktoren, die über die Tumorbilogie Aufschluss geben, sind die Zytogenetik sowie eventuell noch eine Erhöhung der LDH. Weitere Faktoren können nur in wissenschaftlichem Kontext erfasst werden. Auch ein ISS-Stadium-3 (Beta-2-Mikroglobulin > 5.5 mg/l und Albumin < 3.5 mg/l) deutet auf eine hohe inflammatorische Aktivität des Myeloms und damit Aggressivität hin. Die Behandlung dieser Hochrisiko-Patienten (definiert insbesondere als Patienten mit del17p, t(4;14), del1q bzw. ohne LDH/ISS-3) bleibt nach wie vor unbefriedigend und diese Patienten (ca. 15-20 %) repräsentieren im wesentlichen die Gruppe der Myelom-Patienten, die innerhalb von 1.5-2 Jahren rezidivieren und früh versterben. Prognostische Faktoren auf Seiten des Patienten sind vor allem der Performance Status, die Nierenfunktion und sonstige Organfunktionen, welche typischerweise zu Verminderungen der Behandlungsintensität führen. Das Tumorstadium nach Simon und Durie hat allenfalls noch limitierte Bedeutung für Patienten im Stadium 1, die keine Therapie benötigen (smoldering Myeloma) oder die wegen eines solitären Plasmozytoms mit Radiotherapie allein behandelt werden können.

ABB. 1

Diagnose symptomatisches Multiples Myelom



**Therapie**

Bei Vorliegen eines symptomatischen Multiplen Myeloms besteht eine Therapieindikation. Die Therapieziele sowohl bei jungen als auch bei älteren, fitten Patienten sind die Überlebensverlängerung, das Vermeiden Myelom-spezifischer Komplikationen sowie eine möglichst wenig beeinträchtigte Lebensqualität. Bei sehr alten Patienten oder bei Patienten mit wesentlichen Beeinträchtigungen des Performance-Status und limitierenden Komorbiditäten ist die Überlebensverlängerung kein realistisches Therapieziel. In diesen Fällen wird die Vermeidung Myelom-spezifischer Komplikationen sowie von Toxizität bei guter Lebensqualität angestrebt.

Bei der Therapieplanung für Myelom-Patienten ist die erste wesentliche Frage diejenige, ob der Patient für eine Hochdosis-Chemotherapie in Frage kommt. Als Grenze wird hier meist ein Alterskorridor zwischen 65 und 70 Jahren angesehen, daneben spielen Performance-Status und Komorbiditäten eine wichtige Rolle. Mit dosisreduzierter Konditionierung können Hochdosis-therapien mit guter Sicherheit, bei Fehlen wesentlicher Komorbiditäten, auch bis zu einem Alter von 75 Jahren durchgeführt werden. Die Hochdosis-chemotherapie mit autologer Stammzellretransfusion ergibt einen klaren Überlebensvorteil gegenüber einer konventionellen Therapie und ist nach wie vor internationaler Therapiestandard. Mit der Einführung der neuen Myelom-Medikamente, die ebenfalls sehr gut remissionsinduzierend wirken, stellt sich die Frage, ob eine Hochdosis-therapie nicht auch durch eine längere Therapiedauer mit diesen neuen Medikamenten gleichwertig ersetzt werden kann. Aus jetziger Sicht muss man diese Frage mit nein beantworten. Erste Ergebnisse aus drei Studien zu diesem Thema zeigen, dass die

Hochdosis-therapie ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben bietet und in einer der Studien konnte auch bereits ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Weitere wichtige Studien zu diesem Thema sind allerdings noch ausstehend.

Zur Induktion vor Hochdosis-therapie sollte eine Dreierkombination unter Einschluss der neuen Medikamente (entweder ein IMiD oder ein Proteasom-Inhibitor) verwendet werden. Da Lenalidomid in der Schweiz zur Induktion vor Transplantationen nicht zugelassen ist, ergeben sich praktisch die Möglichkeiten, entweder mit Endoxan und Dexamethason oder mit Thalidomid und Dexamethason zu kombinieren. Nach den Daten eines retrospektiven Vergleichs scheint hier die VTD Option die wirksamere zu sein. Die Durchführung zweier Hochdosis-Therapien (Tandem-Transplantation) sollte bei Nicht-Erreichen einer mindestens sehr guten Partialremission nach erster Hochdosis-therapie oder bei Vorliegen biologischer Risikofaktoren der Myelom-Erkrankung erwogen werden. Falls keine zweite Hochdosis-therapie durchgeführt wird, so wird eine Konsolidierung durch neue Myelom-Medikamente (IMiD oder Proteasom-Inhibitoren) international als Standard angesehen, auch wenn dies durch Studien vergleichsweise schlecht belegt ist. Eine allogene Transplantation ist in Einzelfällen insbesondere sehr junger Myelompatienten in Hochrisikosituation zu erwägen. Es besteht danach die Möglichkeit zu einer Erhaltungstherapie. Prinzipiell ist deren Wirksamkeit sowohl für Bortezomib als auch für Thalidomid und Lenalidomid gezeigt worden. Eine Studie mit einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie hat ferner einen Überlebensvorteil nachweisen können, während alle anderen Studien lediglich ein, allerdings eindrucksvolles Verlän-

gern des progressionsfreien Intervalls um fast das Doppelte zeigen konnten. Problematisch ist hier einerseits das vermehrte Auftreten von Sekundärtumoren unter der Lenalidomid-Erhaltungstherapie sowie besonders die fehlende Zulassung und Kassenübernahme der Erhaltungstherapien. Auch wenn formal die Frage der Erhaltungstherapie nicht eindeutig entschieden ist und entsprechende Medikamenten-Zulassungen komplett fehlen, gibt es wahrscheinlich derzeit keine Phase-3-Studien mehr in der Erstlinientherapie, die auf eine Erhaltungstherapie als faktischen Standard verzichten. Lediglich bei Vor-

liegen einer sehr guten Partialremission oder kompletten Remission nach Hochdosistherapie sowie dem zusätzlichen Fehlen von Risikofaktoren wird mehrheitlich auf die Erhaltungstherapie verzichtet.

Bei Patienten, welche nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, konnte nach mehreren randomisierten Studien der alte Standard Melphalan, Prednison durch einen neuen Standard Melphalan, Prednison und Thalidomid ersetzt werden. Ein Überlebensvorteil liess sich hier allerdings nur in einer Metaanalyse zeigen. Für Patienten, bei denen hier ein Überlebensvorteil angestrebt wird, sollte in der Erstlinie eine Therapieoption gewählt werden, für welche dieser Überlebensvorteil tatsächlich und mit reifen Daten nachgewiesen ist. Dies gilt zum jetzigen Zeitpunkt nur für die Kombination Velcade, Melphalan, Prednison (VMP), welche in der VISTA-Studie randomisiert gegen Melphalan, Prednison verglichen wurde. Auch nach einem medianen follow-up von 5 Jahren ist hier der Überlebensvorteil der Velcade-haltigen Therapie in diesem Patientenkollektiv eindeutig belegt, so dass dies den faktischen Standard für diese Patientengruppe derzeit darstellt. In der Applikationsweise des Bortezomib hat sich die Situation aufgrund der initial hohen Rate an polyneuropathischen Komplikationen etwas verändert und sowohl Applikationsroute als auch Applikationsintervall haben sich gegenüber der VISTA-Studie für den klinischen Alltag weiterentwickelt und sind durch entsprechende Studien abgesichert: Bortezomib ist mittlerweile für die subkutane Applikation zugelassen und es hat sich daneben als sinnvoll erwiesen, die Bortezomib-Gabe möglichst früh auf eine einmal wöchentliche Gabe umzustellen, um Polyneuropathien zu vermeiden, die dann letztlich die Dauer der Bortezomib-Behandlung limitieren. Die Therapiedauer sollte hier in der Grössenordnung von 1-1.5 Jahren liegen und ist in diesen Fällen wahrscheinlich wichtiger als die Therapieintensität während der Zyklen. Auch bei Patienten, die keine Hochdosistherapie bekommen, kann die Therapie noch weiter intensiviert und damit das Ergebnis weiter verbessert werden, sofern die Verträglichkeit gegeben ist: Ein randomisierter Vergleich von VMP versus VMP plus Thalidomid (VMPT) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bortezomib in zweiwöchigen Abständen und Thalidomid 50 mg täglich führte zu einem statistischen Überlebensvorteil gegenüber der VMP Standardtherapie, allerdings fanden sich auch häufiger besonders neurologische und kardiologische Toxizitäten.

Der Immunmodulator Lenalidomid war bisher nur für die Rezidivsituation in Europa und der Schweiz erhältlich und ist in Europa seit neuestem auch für die Erstlinientherapie zugelassen bei Patienten, die für eine Hochdosis-Chemotherapie nicht in Frage kommen. Die Zulassung erfolgte auf der Grundlage von zwei Studien, die allerdings beide keinen Überlebensvorteil zeigten, sondern lediglich einen deutlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben: Die FIRST-Studie hat hier unter anderem eine kontinuierliche Gabe von Revlimid und niedrig dosiertem Dexamethason mit einer Gabe von MPT über 1.5 Jahre verglichen. Hier zeigte sich, dass bis zum Ende der MPT Therapie beide Therapien etwa gleich aktiv sind, dass jedoch durch die im experimentellen Rahmen fortgesetzte Revlimid/Dexamethason-Behandlung dann ein deutlicher Vorteil im progressionsfreien Überleben bei insbesondere geringerer hämatologischer und neurologischer Toxizität erreicht werden kann. Bisher ist Revlimid für diese Indikation in der Schweiz noch nicht zugelassen.

In der Rezidivsituation stehen je nach Vortherapie verschiedene Optionen zur Verfügung: Bei Patienten, die eine Hochdosistherapie und autologe Transplantation erhalten haben, sollte nach einer Remissionsdauer von ca. zwei oder mehr Jahren eine erneute Hoch-

### Take-Home Message

- ◆ MM ist die häufigste hämatologische Neoplasie
- ◆ Durch den Einsatz der neuen Myelom-Medikamente (Proteasom-Inhibitoren, IMiD) hat sich in den vergangenen fünf Jahren die Lebenserwartung nicht nur von jüngeren, transplantationsfähigen Myelompatienten, sondern auch von älteren, nicht-transplantationsfähigen Myelompatienten signifikant und relevant verbessert
- ◆ Die Myelomerkrankung besteht meist bei Diagnose schon aus genetisch unterschiedlichen Zellklonen, deren Gleichgewicht durch die Therapie beeinflusst wird
- ◆ Die Prognose von Myelompatienten ist sehr variabel und lässt sich anhand von Krankheits- und Patientenfaktoren abschätzen
- ◆ Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist nach wie vor die empfohlene Erstlinientherapie bei allen Myelompatienten ohne wesentliche Komorbidität oder Gebrechlichkeit
- ◆ Bei Patienten ohne die Möglichkeit der Hochdosistherapie kann durch den Einsatz von Proteasom-inhibitoren oder IMiD in Kombinationstherapie in der Erstlinie ein klarer Überlebensvorteil erreicht werden
- ◆ Für Rezidivtherapien stehen ausserdem Pomalidomid, Carfilzomib, Panobinostat, Doxorubicin und Bendamustin als aktive Substanzen zur Verfügung
- ◆ Für die Zukunft wird vor allem mit der Einführung von Antikörpern in die Myelomtherapie gerechnet

### Messages à retenir

- ◆ Le MM est la néoplasie hématologique la plus fréquente
- ◆ Au cours de derniers cinq ans, les nouveaux médicaments du myélome (inhibiteurs du protéasome, IMiD) ont pu améliorer significativement l'espérance de vie non seulement de jeunes patients atteints d'un myélome et qualifiés pour une transplantation, mais encore de patients plus âgés atteints d'un myélome et non-qualifiés pour une transplantation
- ◆ Déjà au moment du diagnostic, le plus souvent la maladie du myélome se compose de clones cellulaires génétiquement différents dont l'équilibre est influencé par la thérapie
- ◆ Le pronostic des patients atteints d'un myélome est très variable et peut être estimé au moyen des facteurs de maladie et du patient
- ◆ La thérapie à haute dose combinée avec la transplantation autologue de cellules souches reste toujours la thérapie de première intention recommandée à tous les patients atteints d'un myélome sans comorbidités essentielles ou fragilité
- ◆ Chez des patients ne pouvant pas être traités avec une thérapie à haute dose un avantage de survie clair peut être atteint par l'application combinée des inhibiteurs du protéasome ou des IMiD dans une thérapie de première ligne
- ◆ Pour les thérapies de récidives sont à disposition le pomalidomide, le carfilzomib, le panobinostat, la doxorubicine et la bendamustine
- ◆ Pour le traitement à l'avenir, surtout l'introduction des anticorps est attendue dans la thérapie du myélome

dosis-Therapie in Betracht gezogen werden. Dies ist besonders für das erste Rezidiv sinnvoll, da mit zunehmendem Alter der Patienten die Durchführbarkeit der Hochdosistherapie abnimmt. Als Induktionsregime kann dann durchaus auf das gleiche Induktionsregime wie bei der Ersttherapie zurückgegriffen werden. Auch in der Rezidivtherapie strebt man zumindest beim ersten oder zweiten Rezidiv noch eine möglichst qualitativ gute Remission der Erkrankung an, sofern die Komorbiditäten und das Alter des Patienten dies zulassen, weil dies mit einem besseren Überleben korreliert. Dazu sollte auf jeden Fall ein neues Myelom-Medikament (Lenalidomid, Bortezomib) verwendet werden, da Kombinationen mit Steroiden und Alkylantien in diesem Fall nicht sehr wirksam sind. Lenalidomid ist für die Zweitlinientherapie des Myeloms in der Schweiz zugelassen und aufgrund der häufigen Verwendung von Bortezomib in der Erstlinie der faktische Zweitlinienstandard für die meisten Schweizer Patienten. Eine zusätzliche Option stellt sicher auch das Bendamustin dar, welches allein oder auch in Kombination mit Bortezomib oder Carfilzomib eingesetzt werden kann. Hierbei müssen jedoch kumulative Toxizitäten beachtet werden. Insgesamt betrachtet man Rezidivtherapien dann als erfolgreich, wenn eine Remissionsdauer von mindestens sechs Monaten erreicht wird. Sollte die Remissionsdauer kürzer sein, so würde man in der nächsten Therapie auf ein anderes Medikament oder eine andere Kombination zurückgreifen, bei einer Remissionsdauer von sechs Monaten oder länger wird oft auch die zuvor verwendete Therapie erneut verabreicht.

Im späteren Rezidiv steht uns als Substanz das Pomalidomid zur Verfügung, welches nach Versagen von Bortezomib- und Lenalido-

mid-haltiger Therapie zugelassen und kassenpflichtig ist. Die Aktivität dieser Therapie liegt allerdings nur in einer Grössenordnung von ca. 30% partieller Remissionen. Jedoch kann bei einem grossen Prozentsatz der Fälle zumindest eine Stabilisierung der Krankheitssituation erreicht werden. Der Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation, Carfilzomib, ist bisher nur in den USA zugelassen und steht nur über ein named patient program in der Schweiz zur Verfügung. Daneben wurde auch Panobinostat als Histone Deacetylase Inhibitor vor kurzem in den USA als neues Myelom-Medikament zugelassen und könnte allenfalls auch in dieser Patientenpopulation eingesetzt werden. Letztlich ist ab der vierten oder späteren Therapielinie die Teilnahme an klinischen Studien aktuell die wahrscheinlich erfolgversprechendste Therapiemöglichkeit, da sich noch eine Reihe sehr aktiver Substanzen in der Erprobung befinden. Neben den genannten neuen Medikamenten ist in den nächsten Jahren besonders mit der Einführung wirksamer Antikörper-Therapien für die Myelom-Therapie zu rechnen.

---

**Prof. Dr. med. Christoph Driessen**

Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacher Strasse 95, 9007 St.Gallen  
christoph.driessen@kssg.ch

---

 **Literatur** beim Verfasser