



**Prof. em. Dr. med.
Thomas Cerny**



**Prof. Dr. med.
Roger von Moos**



**Prof. Dr. med.
Daniel Aebbersold**



**Prof. Dr. med.
Jakob R. Passweg**

(Fehlende) Regulierungen und neue Immuntherapien

Rasante Entwicklung in der Hämato-Onkologie

In dieser Nummer finden Sie eine Review zu Immuntherapien beim Multiplen Myelom von Prof. C. Renner und PD Dr. P. Samaras. Diese schwer zu fassende und oft spät diagnostizierte Krankheit, nach WHO Kriterien heutzutage Plasmazellmyelom genannt, hat therapeutisch eine erstaunliche Entwicklung durchgemacht. Diagnostisch bleibt diese Tumorentität schwierig. Einerseits ist sie von Vorstufen (monoklonale Gammopathie, MGUS) abzugrenzen, andererseits kann sie eine Fülle klinischer Phänomene auslösen, welche durch die Knochenmarksinfiltration, die Osteolysen, die dadurch ausgelöste Hyperkalzämie und die vielfältigen Auswirkungen der Paraproteinbildung mit Nierenschädigung oder Schädigung anderer Organe aber auch Ablagerungserkrankungen wie Amyloidose u.a.m. beschrieben sind. Das Plasmazellmyelom ist paradigmatisch für den Prozess der klonalen Evolution, die Vorstufe, das MGUS, ist häufig, alle Plasmazellmyelome entwickeln sich aus dieser Vorstufe mit progredienter Zunahme an Malignität über ein asymptomatisches Myelom zum Plasmazellmyelom mit Organschädigungen. Bis in die 90er Jahre waren die Therapieoptionen limitiert, Melphalan in Kombination mit Kortikosteroiden war der Baustein therapeutischer Bemühungen, bei jüngeren Patienten wurden Kombinationstherapien angewendet; die autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosistherapie mit Melphalan konnte die Prognose verbessern.

Die moderne Ära wurde 1999 mit der Publikation von Bart Barlogie über Thalidomid beim refraktären Myelom (1) eingeleitet. Der Wirkmechanismus wurde initial der Angiogenesehemmung zugeschrieben, die Realität der Wirkung von IMiDs ist aber komplizierter. Seither wurden in beeindruckender Kadenz neue Substanzen entwickelt, die Imide Lenalidomide, Pomalidomide, die Proteasominhibitoren Bortezomib, Carfil-

zomib, Ixazomib, der Histondeacetylase Inhibitor Ponabinoastat, die monoklonalen Antikörper gegen Slam-7 Elotuzumab und gegen CD38 Daratumumab. Jetzt lesen wir von den neuen Entwicklungen über bispezifische Antikörper bis zu zellulären Therapien, welche weitere Verbesserungen ankündigen.

Es bestehen wenig Zweifel, dass die Patienten von diesen Entwicklungen deutlich profitiert haben, die mittlere Lebenserwartung von Patienten mit Plasmazellmyelom hat sich von weniger als 3 auf über 5 Jahre verlängert und dies bei Therapien, die wesentlich weniger toxisch sind als frühere.

Diese erfreuliche Entwicklung zeigt aber auch zahlreiche Probleme auf, insbesondere die praktisch ausschliesslich verwendeten Kombinationstherapien betreffend. So ist die weltweit am häufigsten verwendete Erstlinientherapie (Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethason) nach wie vor nicht auf der Spezialitätenliste zu finden und gilt somit in unserem (Entwicklungs-) Land als «off label use» Therapie. Dies ist den hohen Preisen und der fehlenden Regulierung für Kombinationstherapien geschuldet und es kann mit den, im Review-Artikel beschriebenen neuen Immuntherapien nur schlimmer werden. Die Forderungen, die sich daraus ableiten, können Sie sich selber zusammenstellen.

Prof. Dr. med. Jakob Passweg
Jakob.Passweg@usb.ch

Literatur:

1. Singhal S et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341(21):1565-71