

Praxisrelevante Fortschritte in der Therapie des Multiplen Myeloms

Prof. Dr. med. Ralf C. Bargou

Med. Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg

Die Therapie des Multiplen Myeloms (MM) hat sich im zurückliegenden Jahrzehnt grundlegend geändert und zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens aber auch der Lebensqualität geführt. Während bis in die 90er Jahre mit der konventionellen Chemotherapie im Wesentlichen nur ein Therapieprinzip zur Verfügung stand, haben sich mit der Entwicklung der Hochdosischemotherapie (HDCT) mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation (autologe PBSZT) sowie mit der Einführung von Thalidomid, dem Thalidomidderivat Lenalidomid (Revlimid^R) und Bortezomib (Velcade^R) die Therapiemöglichkeiten beim multiplen Myelom vervielfacht. In mehreren prospektiv randomisierten Phase-III Studien konnte die Überlegenheit der HDCT mit autologer Blutstammzelltransplantation gegenüber konventioneller Chemotherapie nachgewiesen werden, so dass die HDCT den Therapiestandard für jüngere Patienten mit MM darstellt (Attal et al., 1996; Child et al., 2003). Die französische Studiengruppe (IFM) konnte zeigen, dass eine doppelte (Tandem) HDCT im Vergleich zu einer Single-HDCT zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens führt (Attal et al., 2003). Eine Subgruppenanalyse dieser Studie weist darauf hin, dass in erster Linie diejenigen Patienten von einer Tandem HDCT profitieren, die nach der ersten HDCT keine CR (complete remission) oder VGPR (very good partial remission) aufweisen. Der Stellenwert der allogenen Blutstammzelltransplantation ist zur Zeit wahrscheinlich der einzig potentiell kurative Therapieansatz beim MM, ist aber nach wie vor mit einer hohen therapieassoziierten Morbidität und Mortalität verbunden. Die Datenlage zum Stellenwert der allogenen Transplantation beim MM ist nach wie vor nicht eindeutig. Während die französische Studiengruppe bei Patienten mit Hochrisikoprofil keinen Vorteil einer allogenen Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung gegenüber einer Tandem-HDCT mit autologer PBSZT nachweisen konnte (IFM99-03/04), zeigte sich in einer weiteren italienischen Studie bei jüngeren Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom eine deutliche Überlegenheit der allogenen Transplantation sowohl hinsichtlich des ereignisfreien als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Garban et al., 2006; Bruno et al., 2007). Exzellente Ansprechraten in der Primärtherapie des MM konnten in jüngster Zeit durch die neuen Substanzen erzielt werden. Insbesondere in Kombination mit Steroiden oder

konventioneller Chemotherapie lassen sich Ansprechraten von 80 – 90% erreichen. So zeigen sich bei Kombinationstherapien von Lenalidomid oder Bortezomib mit Anthrazyklinen, Steroiden oder Alkylantien (BAD, BCD, RAD, Rd) ähnliche Remissionsqualitäten wie bei HDCT mit autologer PBSZT (Kropff et al., BJH, 2007). In einer aktuellen Studie der ECOG zeigt Lenalidomide in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) eine deutlich geringere Nebenwirkungsrate als Lenalidomide in Kombination mit standarddosiertem Dexamethason (RD) sowie ein verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM (Rajkumar et al., 2007). Durch die Reduktion der Steroiddosis lässt sich die Verträglichkeit der neuen Kombinationstherapien offensichtlich noch weiter verbessern ohne dass dadurch auf therapeutische Wirksamkeit verzichtet werden muss. Die 1 Jahresüberlebensrate ist mit 96% im Rd (vs. 87% RD) Arm sehr hoch, ältere Patienten scheinen in ähnlicher Weise wie jüngere Patienten von dieser Therapie zu profitieren. Im Rahmen einer Phase-I/II Studie der Deutschen Studiengruppe (DSMM VII Studie) wurde die Kombination von Lenalidomid mit Doxorubicin und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom untersucht (Knop et al., 2007). Hier zeigt sich im Phase II-Teil der Studie bei schwer vorbehandelten Patienten eine Ansprechraten von 86%. Überraschend hoch ist in dieser Studie der Anteil der Patienten mit CR und nCR. Dieses Schema wird daher jetzt in einer Folgestudie in der Primärtherapie in Kombination mit der Stammzelltransplantation geprüft (DSMM XII Studie). Weitere neue Substanzen, die zur Zeit im Rahmen klinischer Studien geprüft werden sind Histon-Deazetylase-Inhibitoren, Inhibitoren von Heat Shock Protein 90 (HSP90) und Raf-Inhibitoren.

Fazit: Durch die neuen Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib) haben sich die Behandlungsmöglichkeiten des MM in den letzten Jahren deutlich verbessert. Insbesondere durch Kombinationen mit Steroiden oder Chemotherapie werden hohe Remissionsraten in der Primärtherapie erreicht. Solange für das MM jedoch kein kurativer Therapieansatz besteht, sollten nach Möglichkeit alle zur Verfügung stehenden Therapieoptionen genutzt werden. Daher stellt die HDCT mit autologer PBSZT nach wie vor ein wesentliches Therapieelement für jüngere Patienten mit multiplem Myelom dar, dessen Stellenwert durch Studien bislang am besten belegt ist. Völlig ungeklärt ist die Frage nach der Reihenfolge, dem Zeitpunkt und der Art der Kombination der immer zahlreicher werdenden wirksamen Therapiemodule beim Multiplen Myelom. Die Durchführung entsprechender klinischer Studien ist dringend notwendig.

Literatur

Attal et al., NEJM, 335:1844, 1996

Attal et al., NEJM, 349:2495, 2003
Child et al., NEJM, 348:1875, 2003
Garban et al., BLOOD, 107: 3474, 2006
Bruno et al., NEJM, 356:2101, 2007
Rajkumar et al., JCO (ASCO Meeting Abstract), 25: No 18S, 2007
Kropff et al., BJH, 138:330, 2007
Knop et al., BLOOD (ASH Meeting Abstract), 110: 2716, 2007