

Sektion Multiples Myelom

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg und

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

Berichte über den „2nd Heidelberg Myeloma Workshop“ (15.05.09 – 16.05.09, Heidelberg)

Am 15. und 16. Mai 2009 fand in der Medizinischen Klinik V der „2nd Heidelberg Myeloma Workshop“ statt. Über 200 Workshopteilnehmer aus Kliniken, niedergelassenen Arztpraxen und der Industrie diskutierten zusammen mit hochrangigen und international angesehenen Experten aus Europa und Übersee den neuesten Stand in der Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms. Im Rahmen des vielfältigen Programms wurden die verschiedenen Möglichkeiten der Behandlung des Multiplen Myeloms einander kritisch gegenüber gestellt, aktuelle Aspekte der Diagnostik und Myelomtherapie (neue Substanzen) erörtert, Therapieempfehlungen gegeben und neue Gesichtspunkte bei Nierenbeteiligung und Bisphosphonat-Therapie angesprochen. Prof. Goldschmidt, Heidelberg, stellte die Aktivitäten der GMMG-Studiengruppe vor. Diskutiert wurden auch die neuesten Erkenntnisse vom „XII International Myeloma Workshop“ (26.2 bis 1.3.2009 in Washington).

Diagnostik des Multiplen Myeloms

Sitzung I: Imaging methods for diagnosing Multiple Myeloma – standard and new approaches (Stefan Delorme, Heidelberg; Markus Horger, Tübingen; Andrea Baur-Melnyk, München; Jens Hillengaß, Heidelberg; Ludwig Strauss, Heidelberg)

(Jens Hillengaß)

Die erste Vortragsreihe wurde mit einer Zusammenfassung der aktuellen radiologischen Bildgebungs-Techniken beim Multiplen Myelom (MM) von Stefan Delorme eröffnet. Seit über 30 Jahren wird bei Patienten mit MM die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon angewandt. Sie basiert sowohl auf Blut- und Urinwerten als auch auf den Befunden des konventionellen Röntgen-Skelettstatus. Seither wurden allerdings mehrere neue Klassifikationssysteme vorgeschlagen. Das am meisten anerkannte unter ihnen ist das sogenannte „International Staging System“ (ISS). Es hat eine hohe prognostische Bedeutung und basiert auf den Konzentrationen von Beta2-Mikroglobulin und Albumin im Serum. Bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie alleine (PET) oder in Kombination mit der CT (PET-CT) ermöglichen heute eine höhere Sensitivität bei der Darstellung der Knochen- und Knochenmarkbeteiligung durch das MM als die konventionelle Projektionsradiographie. Die Befunde, die sich aus diesen Verfahren ergeben, haben Einfluss auf Prognose und Therapieentscheidung bei Patienten mit MM. Daher wurde versucht, neue Stadieneinteilungen basierend auf diesen Methoden zu etablieren. Allerdings wies der Redner des ersten Vortrages mit der Aussage „Neue Techniken, neue Probleme“ darauf hin, dass mit der höheren Sensitivität der Methoden auch noch unbeantwortete Fragen aufgetreten sind. So ist bisher nicht klar, ob die Einleitung einer systemischen Therapie basierend auf den Befunden von CT, MRT oder PET nicht auch zu einer „Übertherapie“ bei Patienten, die nach der alten Klassifikation noch nicht therapiepflichtig wären, führen könnte. Diese Frage wurde von den weiteren Rednern aufgegriffen. So legte Marius Horger dar, dass die Ganzkörper-CT-Untersuchung, auch wenn sie als ein sogenanntes „low-dose“-Protokoll durchgeführt wird, vorteilhaft gegenüber dem konventionellen Röntgen-Skelettstatus ist. Es können durch dieses Verfahren nicht nur Aussagen über substanzielle Beeinträchtigungen der Integrität des mineralisierten Knochens gemacht werden, sondern es ist auch eine Aussage über die Stabilität von befallenen oder bereits frakturierten Wirbelkörpern möglich.

Eine weitere Information der CT-Befunde besteht im Nachweis von Plasmazellansammlungen, insbesondere in den langen Röhrenknochen, die aufgrund ihrer Verdrängung des physiologisch beim Erwachsenen dort vorliegenden Fettmarks, sichtbar werden.

Den Schwerpunkt auf die MRT legend, demonstrierte Andrea Baur-Melnyk, dass dieses Verfahren der CT in der Darstellung des Knochenmarks sogar noch überlegen ist. So können diffuse und fokale Befallsmuster durch das Multiple Myelom unterschieden werden. Während die CT bei der Stabilitätsbeurteilung des mineralisierten Knochens weiterhin sensitiver ist als die MRT, kann die letztere Myelommanifestationen auch in Regionen des Knochenmarks nachweisen, die noch im Erwachsenenalter hämatopoetisches Mark enthalten – wie zum Beispiel das Becken oder die Wirbelsäule. Die Rednerin schlug vor, als primäres diagnostisches Instrument bei Patienten mit MM eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung durchzuführen. Bei einem fehlenden Nachweis eines Befalls sei dann die Anwendung keines anderen Verfahrens mehr notwendig. Sollten allerdings myelombedingte Läsionen nachweisbar sein, wird eine Ganzkörper-CT zur Beurteilung der Beeinträchtigung des mineralisierten Knochens empfohlen.

Im nächsten Vortrag wurden Weiterentwicklungen der MRT von Jens Hillengaß vorgestellt. Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und die dynamische kontrastverstärkte MRT sind funktionelle Verfahren, die basierend auf pathophysiologischen Veränderungen des Knochenmarks wie Zellularität und Mikrozirkulation nicht-invasiv semiquantitative Parameter zur Krankheitsaktivität liefern. Ebenso wie die funktionellen Parameter der PET werden diese derzeit mit klinischen Parametern der Krankheitsaktivität korreliert und auf ihre prognostische Signifikanz hin überprüft. Die PET bietet darüber hinaus durch ein sogenanntes „in silico-Modelling“ die Möglichkeit Tracer-Substanzen zu entwickeln, die weitere Informationen zur Biologie der Erkrankung liefern können, informierte Ludwig Strauss.

“Key note lecture”

Die Biologie des Multiplen Myeloms (Bernard Klein, Montpellier)

(Dirk Hose)

Inhalt des Vortrages von Bernard Klein, Montpellier, Frankreich, war die Pathogenese (Entstehung) des Multiplen Myeloms. Die beiden wesentlichen diskutierten Aspekte sind dabei die **Proliferation** (Vermehrung durch Zellteilung) von malignen (bösartigen) Plasmazellen (Myelomzellen) und die Beobachtung, dass Myelomzellen um zu überleben auf Kontakt und Botenstoffe von Zellen in ihrer Umgebung angewiesen sind. Diese Zellen und die von Ihnen produzierten Faktoren bezeichnet man zusammenfassend als „**Nische**“.

Nische: Das Multiple Myelom ist eine Krebserkrankung, der eine Ansammlung maligner (bösartiger) Plasmazellen, so genannter „Myelomzellen“, im Knochenmark (dem Ort, an dem die Blutbildung stattfindet) zu Grunde liegt. „Normale“ Plasmazellen differenzieren über zahlreiche Zwischenstufen aus hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen; die meisten siedeln sich im Knochenmark an. Hierbei „nischen“ sich die Plasmazellen ein, d.h. sie treten in Kontakt mit anderen Zellen des Knochenmarkes. Diese „anderen Zellen“ produzieren Faktoren, die das Überleben der Plasmazellen im Knochenmark ermöglichen. Beispiele sind Osteoblasten (Knochen bildende Zellen, z.B. Interleukin-6), Osteoklasten (Knochen abbauende Zellen, z. B. APRIL), und Zellen des Immunsystems (d. h. der körpereigenen Abwehr, so etwa T-Lymphozyten, Interleukin-21). Wie notwendig diese Faktoren sind, zeigt sich z. B. bei dem Versuch, Plasmazellen, die z. B. im Rahmen einer Knochenmarkpunktion entnommen werden, in der Zellkulturflasche am Leben zu halten. Dies gelingt nur für wenige Tage; im Gegensatz dazu können Plasmazellen in ihrer „Nische“ für mehr als 20 Jahre überleben. „Normale“ Plasmazellen im Knochenmark teilen bzw. vermehren sich nicht mehr (sie proliferieren nicht). Neue Plasmazellen werden das ganze Leben hindurch gebildet, die Anzahl möglicher Nischen ist jedoch begrenzt. „Neue“ Plasmazellen konkurrieren also mit „eingemischten“ um deren Nische. Auch Myelomzellen, also maligne Plasmazellen, sind in der Regel auf eine Nische angewiesen, um im Knochenmark zu überleben.

Veränderung der Genexpression, chromosomale Aberrationen und Proliferation:

Myelomzellen weisen charakteristische Veränderungen der Erbsubstanz (chromosomale Aberrationen) auf, die häufig Gene beeinflussen, die in der Zellzyklusregulation (Regulation der Zellteilung und Vermehrung) eine Rolle spielen (z. B. D-Typ

Zykline; allgemein: Veränderung der Genexpression, d. h. der Ausprägung von Eiweißen, welche das Verhalten der Zelle bestimmen). Myelomzellen können sich so (im Gegensatz zu normalen Plasmazellen) bis zu einem gewissen Grad langsam durch Teilung vermehren (proliferieren). Der Prozentsatz an Plasmazellen, die proliferieren, ist bei neu diagnostizierten Patienten und solchen in anhaltender Remission in der Regel niedrig (1-4%), bei Patienten mit schnellem Rezidiv bzw. Krankheitsprogress hoch (14-80%). Proliferation ist mit ungünstiger Prognose assoziiert. Eine hohe Proliferationsrate ist mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet.

Klinische Relevanz ist dadurch gegeben, dass sowohl die Plasmazell-Nische als auch die Proliferation von Myelomzellen therapeutische Ansatzpunkte bieten.

Diagnostik des Multiplen Myeloms

Sitzung II: Monitoring Multiple Myeloma (Arthur R. Bradwell, Birmingham; Andy C. Rawstron, Leeds; Paolo Corradini, Mailand; John D. Shaughnessy Jr., Little Rock)

(Jens Hillengaß)

Arthur R. Bradwell erläuterte die Wertigkeit des Freien Leichtketten-Tests im Serum (sFLC) bei Patienten mit MM. Zunächst beschrieb er den Metabolismus der monoklonalen freien Leichtketten und wie sie in der Niere aus dem Serum entfernt werden. Obwohl bei einem Großteil der Patienten die Myelomzellen intakte Immunglobuline produzieren, ist auch das Verhältnis der sFLC im Serum bei 95% von ihnen auffällig. Es wurde nachgewiesen, dass die sFLC mit der Tumormasse gut korrelieren und dass ihre Konzentration sehr früh das Ansprechen auf eine Therapie anzeigen kann. Darüber hinaus detektieren sie eine minimale Resterkrankung, wenn die Konzentration des intakten monoklonalen Proteins im Serum bereits negativ ist. Da die Leichtketten nephrotoxisch sind, ist das Ziel diese zu reduzieren wichtig für die Vermeidung einer Nierenschädigung. Die Kombination aus sFLC und Immunfixation im Serum gilt als derzeit sensitivster Parameter für die Messung der Tumormasse. Die Messung der Leichtketten im Urin könnte daher in naher Zukunft zur Remissionsbeurteilung überflüssig werden.

Danach wurde von Andy C. Rawstron die Anwendung qualitativer und quantitativer durchflusszytometrischer Verfahren besprochen. Diese Methoden ermöglichen eine Differenzierung von malignen Plasmazellen und gesunden B-Zellen im Knochenmark nach Durchführung einer effektiven Therapie. Eine residuelle Krankheitsaktivität sowie die Tumormasse können näherungsweise abgeschätzt werden. Eine weitere Verbesserung der Sensitivität bei der Messung der minimalen Resterkrankung kann gegebenenfalls durch die Anwendung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erreicht werden. Allerdings erfordern beide Methoden eine Standardisierung um sie zwischen verschiedenen Laboratorien vergleichbar zu machen.

Paolo Corradini betonte die Bedeutung des Erreichens einer kompletten Remission des MM durch eine effektive Therapie und erläuterte die Wichtigkeit der Entwicklung von Methoden, die diese zuverlässig messen können. Hierzu stellte er eine Weiterentwicklung der Durchflusszytometrie im Sinne einer Multi-Parameter-Darstellung vor. Dieses Verfahren wird derzeit in Studien verwendet, um zu untersuchen, ob eine

anhaltende komplette Remission als echte „Heilung“ des Multiplen Myeloms angesehen werden kann.

Im letzten Vortrag der Session stellte John D. Shaughnessy Jr. Daten der Genexpressionsanalyse in der „Total-Therapy“-Patientengruppe vor. Seine Arbeitsgruppe entwickelte ein Modell auf Grundlage der Analyse von 70 Genen, welches eine hochsignifikante Bedeutung für die prognostische Einschätzung von Patienten mit MM hat. In diesem Modell sind 51 Gene über- und 19 Gene unterexprimiert. Ein signifikanter Anteil dieser Gene ist auf der Chromosomenregion lokalisiert, die dem Zugesinn 1q21 entspricht. Dieselbe Arbeitsgruppe wies eine negative prognostische Bedeutung für den Nachweis fokaler Läsionen in der Wirbelsäulen-MRT von Patienten mit MM nach. Die Plasmazellen, die aus diesen Läsionen gewonnen wurden, zeigten eine gesteigerte Expression des Dickkopf1-Gens. Eine weitere Analyse der verschiedenen Behandlungsarme der Total-Therapy-Gruppe ergab, dass Patienten mit zytogenetischen Auffälligkeiten ihrer Plasmazellen, die mit einer Thalidomid-haltigen Therapie behandelt wurden, ein signifikant besseres Überleben zeigen als Patienten mit entsprechenden Veränderungen, die dieses Medikament nicht erhielten. Dieser Faktor war allerdings bei Anwendung des 70-Gen-Modells nicht mehr signifikant.

Therapie des Multiplen Myeloms

Sitzung III: Is autologous stem cell transplantation the therapy of choice for the treatment of Multiple Myeloma patients? (John D. Shaughnessy Jr., Little Rock (in Vertretung von Bart Barlogie); Morie A. Gertz, Rochester)

(Kai Neben)

Nach einer kurzen Einführung von Hartmut Goldschmidt wurde der Stellenwert der Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation beim Multiplen Myelom von John D. Shaughnessy (in Vertretung von Bart Barlogie) und Morie A. Gertz im Rahmen einer Pro- und Contra-Diskussion erörtert. Shaughnessy betonte die Erfolge der 3 Studiengenerationen „Total Therapies I-III“ aus Little Rock (USA), die in den vergangenen 20 Jahren durchgeführt wurden. In allen 3 Studiengenerationen wurden die Patienten mit einer autologen Tandemtransplantation als Basiselement behandelt. Die älteste Studie „Total Therapy I“ hat mittlerweile eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren erreicht. 10 Jahre nach Therapiebeginn leben noch ca. 20% aller Patienten, die meisten ohne Krankheitsnachweis in einer kompletten Remission. Shaughnessy stellte daher die Hypothese auf, dass die autologe Stammzelltransplantation das Potential besitzt, einzelne Patienten zu heilen. Die neueren Studien „Total Therapies II/III“ haben zu einer weiteren Verbesserung der Prognose geführt, in dem neue Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in die Induktions-, Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie vor oder nach der Stammzelltransplantation eingebaut wurden. Dies hat zu einem Anstieg der Raten an kompletten Remissionen auf >60% geführt. Anhand eines mathematischen Modells geht Shaughnessy davon aus, dass in der jüngsten Studiengeneration „Total Therapy III“ nach 10 Jahren noch ca. 60% aller Patienten am Leben sein werden.

Morie Gertz betonte in seinem Vortrag, dass die verbesserten Behandlungsergebnisse der „Total Therapies I-III“ in erster Linie auf der Entwicklung neuer Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid beruhen und weniger auf der autologen Tandemtransplantation selbst. Er schlägt daher vor, die autologe Tandemtransplantation nicht als „Plattform“ zu betrachten, sondern vielmehr als eine von mehreren Therapieoptionen. Auch wenn die autologe Stammzelltransplantation in großen Zentren vergleichsweise sicher mit einer geringen Letalitätsrate von 1-2% durchgeführt werden kann, so dürfe nicht außer Acht gelassen werden, dass die Rate von Komplikationen außerhalb solcher Zentren als deutlich höher eingestuft werden

muss. Gertz stellte Daten einer großen multizentrischen ABMTR-Studie aus den USA vor, in der die Mortalitätsrate innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation 6% betrug (ABMTR = Autologous Blood and Marrow Transplant Registry). Außerdem wies er darauf hin, dass der richtige Zeitpunkt einer autologen Stammzelltransplantation im Zeitalter der neuen Substanzen diskutiert werden müsste. In Studien müsse untersucht werden, ob eine autologe Stammzelltransplantation möglicherweise erst im Rezidiv erfolgen sollte.

Therapie des Multiplen Myeloms

Sitzung IV: New therapeutic approaches (Gösta Gahrton, Stockholm, Federica Cavallo, Torino)

(Kai Neben)

Gösta Gahrton ging in seinem Vortrag auf den Stellenwert der allogenen Knochenmark/Blutstammzelltransplantation beim Multiplen Myelom ein. Während die allogene Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung beim Multiplen Myelom in früheren Studien mit einer hohen Transplantations-assoziierten Mortalität von 30-40% assoziiert war, gelang es durch die Entwicklung der sogenannten „reduced intensity conditioning regimens (RIC)“, diese Rate auf 10-15% zu senken. Um den Stellenwert der allogenen Geschwistertransplantation nach reduzierter Konditionierung zu untersuchen, wurden in eine multizentrische Studie der EBMT von Februar 2001 bis Februar 2005 insgesamt 360 Patienten eingeschlossen (EBMT = European Group for Blood and Marrow Transplantation). Alle Patienten hatten ein neu diagnostiziertes Multiples Myelom und wurden zunächst mit einer Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt, anschließend erfolgte eine Randomisierung (allogene Geschwistertransplantation nach reduzierter Konditionierung *versus* einer zweiten optionalen autologen Stammzelltransplantation). Die Patienten im allogenen Behandlungsarm waren im Median 5 Jahre jünger als im autologen Kontrollarm. Einem statistisch signifikant verbesserten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben im allogenen Arm stand eine geringere Rate an Transplantations-assoziiierter Mortalität (5% *versus* 12%) und fehlenden Abstoßungsreaktionen im autologen Arm gegenüber. Ob die allogene Transplantation das Potential zur Heilung von Patienten mit Multiplen Myelom besitzt, was eine höhere Therapie-assoziierte Toxizität rechtfertigt, muss eine längere Nachbeobachtungszeit zeigen.

In einem weiteren Vortrag ging Federica Cavallo auf Behandlungsoptionen für Patienten in einem Alter >65 Jahre ein, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Für diese Gruppe galt viele Jahre eine Behandlung mit Melphalan und Prednison als Standard (sogenanntes MP-Schema). Durch die Hinzunahme von Thalidomid (MPT-Schema) oder Bortezomib (MPV-Schema) ist es gelungen, die Remissionsraten sowie das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben gegenüber einer alleinigen MP-Behandlung zu verbessern. Ob eine weitere Verbesserung des Behandlungsergebnisses möglich ist, wird in einer aktuellen Studie aus Italien getestet (MPV ± Thalidomid). Zwar zeigen erste Ergebnisse, dass die Remis-

sionsraten durch die Hinzunahme von Thalidomid gesteigert werden können, doch ist die Nachbeobachtungszeit momentan noch zu kurz, um Aussagen bezüglich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens machen zu können. Eine weitere Behandlungsoption ist möglicherweise eine Kombination des MP-Schemas mit Lenalidomid (MPR-Schema). Im Rahmen des European Myeloma Networks wird momentan eine randomisierte Phase-III-Studie durchgeführt, die möglicherweise neben MPT oder MPV zur Zulassung von MPR in der Primärbehandlung des Multiplen Myeloms führen wird.

Sitzung V:

Chemotherapie der AL-Amyloidose (Ute Hegenbart, Heidelberg)

(Marc Raab)

Amyloidosen sind Proteinspeichererkrankungen, die ein breites Spektrum an klinischen Ausprägungen zeigen. Die AL-Amyloidose beruht auf einer Ablagerung von gefalteten Immunglobulin-Leichtketten, wie sie im Rahmen von monoklonalen Gammopathien auftreten können. Es ist eine seltene Erkrankung des höheren Lebensalters. Der klinische Verlauf und die Prognose werden durch den Befall von Organen und die damit verbundene Funktionseinschränkung bestimmt (z.B. Niere, Herz, Magen-Darm-Kanal).

Standardbehandlung sind Melphalan-haltige Chemotherapien (z.B. Melphalan-Dexamethason oder Hochdosis-Melphalan). In letzter Zeit werden zunehmend auch neue Substanzen angewendet, wie sie vom Multiplen Myelom her bekannt sind (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib).

Am Amyloidose-Zentrum des Universitätsklinikums Heidelberg liegen insbesondere umfangreiche Erfahrungen zum Einsatz der Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation vor. Hierdurch konnte bei etwa der Hälfte aller Patienten eine komplette Remission der Erkrankung erreicht werden, was nahezu allen dieser Patienten ein Langzeitüberleben ermöglichte. Sehr erfreulich ist auch, dass durch eine weniger intensive Induktionstherapie die Rate der Komplikationen reduziert werden konnte.

Um den Stellenwert neuer Substanzen in der Therapie der AL-Amyloidose weiter zu untersuchen, werden derzeit Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet erscheinen, im Rahmen einer klinischen Studie mit Lenalidomid in Kombination mit der bisherigen Standardtherapie Melphalan/Dexamethason behandelt.

Sitzung V: Neues aus dem Studiengruppen

GMMG (German-Speaking Myeloma Multicenter Group) (Hartmut Goldschmidt, Heidelberg)

(Marc Raab)

Seit ihrer Gründung 1996 wurden in der GMMG-Studiengruppe bereits 4 große, multizentrische Studien abgeschlossen. Nachdem zu Beginn die Form der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und die Bedeutung einer zweimaligen (Tandem-) Hochdosistherapie mit Transplantation geprüft wurden, stehen in den letzten Jahren zunehmend die Rolle der neuen Substanzen im Rahmen eines Hochdosiskonzeptes bei neudiagnostizierten Patienten im Vordergrund. So konnte die GMMG-HD3 Studie, die in Kooperation mit der niederländisch-belgischen HOVON-Studiengruppe durchgeführt wurde, einen klaren Vorteil für eine Thalidomidhaltige Therapie bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung an über 1000 Patienten zeigen. Die kürzlich abgeschlossene GMMG-HD4 Studie prüfte den Einsatz von Bortezomib vor und nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation an insgesamt mehr als 800 Patienten aus Deutschland, Belgien und den Niederlanden. Hier dauert die Nachbeobachtung und Auswertung noch an. In dem neuen Studienkonzept, das im Herbst dieses Jahres starten wird, soll der Vergleich zweier unterschiedlicher Bortezomibhaltiger Therapieformen vor der Hochdosistherapie untersucht werden, Außerdem wird eine Lenalidomidhaltige Therapie zur weiteren Festigung des Behandlungserfolges im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation eingesetzt und in der Folge werden zwei unterschiedliche Strategien zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid geprüft.

Sitzung VI: Neue Aspekte zur Therapie des Multiplen Myeloms: „Neuigkeiten vom Welt-Myelomkongress in Washington“

Thalidomid (Ralf Naumann, Koblenz)

(Marc Raab)

Ursprünglich als Beruhigungsmittel entwickelt und wegen seiner erheblichen Nebenwirkung auf ungeborene Kinder mit den bekannten Missbildungen zu trauriger Berühmtheit gekommen, ist Thalidomid heute ein wirksames und erfolgreich eingesetztes Medikament in der Therapie des Multiplen Myeloms. Die häufigsten Nebenwirkungen hierbei sind insbesondere Nervenschädigungen an Händen und Füßen mit Taubheits- oder Kribbelgefühlen in diesen Körperteilen und eine erhöhte Gefahr an Thrombosen, wenn Thalidomid in Kombination mit anderen Substanzen eingesetzt wird. In dieser Situation ist eine vorbeugende Gabe von Gerinnungshemmern dringend empfehlenswert.

Nachdem Thalidomid zunächst bei Patienten mit wieder aufgetretener Erkrankung angewendet wurde, ist es in letzter Zeit vermehrt als Bestandteil der ersten Therapie nach Diagnosestellung untersucht worden. Zunächst konzentrierte man sich hierbei auf Patienten, die nicht für eine Hochdosis-Therapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation geeignet waren. Hierbei erwies sich insbesondere die Kombination mit Melphalan und dem Kortison Prednison als erfolgreich, was im April 2008 zur Zulassung durch die Arzneimittelbehörden führte.

In jüngster Zeit wurde Thalidomid auch im Rahmen der vorbereitenden Behandlung auf eine Hochdosistherapie eingesetzt. Auch hier zeigte sich ein verbessertes Ansprechen der Erkrankung im Vergleich zu bisherigen Medikamentenkombinationen. Dies scheint sich auch in einer verlängerten Zeit bis zum erneuten Auftreten der Erkrankung fortzusetzen. Allerdings müssen derzeit noch mehr Ergebnisse abgewartet werden, ob durch den frühen Einsatz von Thalidomid die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Multiplem Myelom verbessert werden kann.

Lenalidomid (Kai Neben, Heidelberg)

(Marc Raab)

Aus der gleichen Substanzklasse wie Thalidomid, den sogenannten Immunmodulatorischen Medikamenten, stammt auch Lenalidomid mit einer stärkeren Wirkung gegen Myelomzellen und einem unterschiedlichen Spektrum an Nebenwirkungen. Aus jüngerer Zeit sind insbesondere 2 Studienergebnisse von Interesse.

Die Untersuchungen von Weber und Dimopoulos bei Patienten mit nach Vortherapie wieder aufgetretener Krankheitsaktivität konnten für die Kombination von Lenalidomid mit dem Kortisonpräparat Dexamethason eine erhebliche Verbesserung sowohl der Zeit bis zum erneuten Fortschreiten der Erkrankung als auch im Gesamtüberleben im Vergleich zu Dexamethason alleine zeigen. Die häufigsten Nebenwirkungen von Lenalidomid waren eine Verringerung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und eine erhöhte Gefahr von Thrombosen. Daher ist bei Therapie mit Lenalidomid eine Gabe von Gerinnungshemmern, z.B. niedermolekularem Heparin, notwendig. Die andere wegweisende Erkenntnis zur Therapie mit Lenalidomid stammt aus der klinischen Studie von Rajkumar und Kollegen, die bei Patienten im Rahmen einer erstmaligen Therapie nach Diagnose den Einfluss der Dosierung von Kortison (Dexamethason) in Kombination mit Lenalidomid überprüfte. Es zeigte sich kein Nachteil im Gesamtüberleben der Patienten, die eine niedrigere Dosierung von Dexamethason erhalten hatten. Der Hauptgrund hierfür war die geringere Rate an Nebenwirkungen und Komplikationen bei diesen Patienten. Es scheint daher empfehlenswert, bei einer Therapie mit Lenalidomid die Dosierung von Dexamethason entsprechend anzupassen.

Besonders erwähnenswert erscheint noch eine neue Kombination von Lenalidomid mit Bortezomib (Velcade) und Dexamethason. Diese Vereinigung der beiden derzeit wirksamsten neuen Substanzen in einem Therapieschema führte bei ebenfalls neu diagnostizierten Patienten in allen Fällen zu einer signifikanten Reduktion der Krankheitsaktivität bei insgesamt vertretbaren Nebenwirkungen. Diese Kombination soll nun in einer großen Studie zur Ersttherapie von Myelom-Patienten in den USA und Frankreich untersucht werden.

Bortezomib (Wolfgang Knauf, Frankfurt)

(Marc Raab)

Der Proteasomen-Inhibitor Bortezomib (Velcade) ist eine sehr wirksame Einzelsubstanz für Myelompatienten in der Behandlung nach dem Wiederauftreten der Erkrankung.

Für Patienten, die nicht geeignet waren für eine Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation, konnten San Miguel und Kollegen für die Kombination von Bortezomib mit Melphalan und Dexamethason sowohl eine Verlängerung der Zeit bis zum erneuten Fortschreiten der Erkrankung als auch im Gesamtüberleben im Vergleich zu Melphalan mit Dexamethason alleine zeigen. In anderen Untersuchungen wurde die zusätzliche Hinzunahme von Thalidomid zu dieser Kombination bzw. die Kombination von Bortezomib mit Thalidomid und Dexamethason ohne Melphalan überprüft. Für beide Therapieschemata konnte bis jetzt noch kein eindeutiger Vorteil gegenüber Bortezomib/Melphalan/Dexamethason gefunden werden. Hier müssen aber noch längere Beobachtungszeiträume abgewartet werden.

Im zunehmenden Maße wird Bortezomib nun auch in der ersten Therapie nach Diagnosestellung eingesetzt. Hier ersetzt es andere, weniger wirksame Medikamente oder ergänzt die bisherigen Therapieschemata. Den bisher verfügbaren Berichten nach können diese Therapieansätze durch Bortezomib ein besseres Zurückdrängen der Erkrankung erreichen, jedoch bleibt abzuwarten, ob sich das auch in einer längeren krankheitsfreien - oder Gesamtüberlebenszeit niederschlägt.

Neue Substanzen in klinischer Prüfung (Marc S. Raab, Heidelberg)

(Marc Raab)

Die auf dem International Myeloma Workshop 2009 vorgestellten Daten bezüglich neuer Substanzen beziehen sich auf kleine Studien und erlauben noch keine endgültige Aussage zu ihrem möglichen Stellenwert in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Sie stellen allerdings die Zukunft der Myelom-Therapie dar und sind daher insbesondere im Hinblick auf die weitere Verbesserung der durch Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib ermöglichten Therapieerfolge von großem Interesse.

So wurden erste vorläufige Ergebnisse zu neuen Proteasomen-Inhibitoren vorgestellt. NPI-0052 zeigte bei erster Anwendung ein sehr gutes Ansprechen ohne die Bortezomib-assoziierten Nervenschädigungen zu induzieren. Daten zum Ansprechen der Erkrankung bei Myelom-Patienten liegen noch nicht vor. Eine Phase-I-Studie wurde kürzlich begonnen. Ein weiterer Proteasomen-Inhibitor der 2. Generation, Carfilzomib, wurde bereits in mehreren Studien geprüft und zeigte sehr gute Ansprechraten auch bei Bortezomib-refraktären Patienten.

Die meisten neuen Medikamente werden jedoch in Kombination mit den bekannten Substanzen Bortezomib, Lenalidomid oder Dexamethason getestet. So zeigte das oral applizierbare Vorinostat viel versprechende Aktivität in zwei Studien bei Patienten mit refraktärem Multiplem Myelom. In Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason, beziehungsweise mit Bortezomib, konnte ein Ansprechen bis hin zur kompletten Remission beobachtet werden. Das auf einem ähnlichen Mechanismus basierende Ponabinostat zeigte vergleichbare Wirksamkeit. Zu beiden Substanzen, Vorinostat und Ponabinostat, wurden nun große, internationale Studien begonnen, unter Beteiligung deutscher Myelom-Zentren.

Weitere innovative Therapeutika, die derzeit in klinischen Studien bei Myelom-Patienten in Kombination mit Bortezomib oder Lenalidomid geprüft werden, sind Perifosine, mit sehr guten Ergebnissen in ersten, kleinen Studien auch bei Bortezomib-resistenter Erkrankung, Tanespimycin in aktueller Evaluierung in großen, internationalen Studien, die neue immunmodulatorische Substanz Pomalidomid, der mTOR-Inhibitor CCI-779 (mTOR: mammalian target of rapamycin) in Kombination mit Bortezomib und der Antikörper HuLuc-63, der ein Oberflächenmolekül (CS1) auf Myelom-Zellen angreift und hierdurch das körpereigene Immunsystem gegen diese bösartigen Zellen richtet und diese zerstört.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass kontinuierlich weitere Substanzen in die Therapie des Multiplen Myeloms Einzug halten und hierdurch das Ziel näher rückt, dass das Multiple Myelom zumindest eine chronische Erkrankung wird.

:

Sitzung VII : Myelom und Niere

Pathophysiologie der Nierenerkrankung (Jörg Beimler, Heidelberg)

(Markus Munder)

Jörg Beimler aus Heidelberg berichtete von den zahlreichen Schädigungsmechanismen der Niere durch monoklonale Leichtketten. So weisen ca. 50% der Patienten mit Multiplem Myelom bereits bei Erstdiagnose eine Niereninsuffizienz auf. Unter den verschiedenen nephrologischen Schädigungsbildern dominiert histopathologisch die sog. Cast-Nephropathie (ca. 50%), der eine Präzipitation von Leichtketten in den Nierentubuli zugrunde liegt. Das Ausmaß der Nierenschädigung korreliert v.a. mit der Menge der ausgeschiedenen Leichtketten. Weitere relevante Schädigungsformen stellen die Light Chain Deposition Disease (ca. 20%) sowie die primäre Amyloidose der Niere (7-30%) dar. Beimler beleuchtete kritisch die verschiedenen Indikationen zur Nierenbiopsie und betonte, dass eine Nierenbiopsie insbesondere bei fehlender oder geringer Leichtkettenausscheidung und negativer Histologie bzgl. Amyloid (z.B. in der Rektumbiopsie) zur Ursachenklärung bei Niereninsuffizienz bzw. Nephrotischem Syndrom indiziert ist. Beimler betonte, dass gemäß neueren Studien bei Patienten mit Multiplem Myelom ohne Nierenfunktionsstörung kein speziell erhöhtes Risiko für Kontrastmitteluntersuchungen im Vergleich zu anderen Patientengruppen gegeben sei. Es gelten daher die üblichen Empfehlungen zur Hydratation, insbesondere bei präexistenter Niereninsuffizienz.

Myelom und Niere aus der Sicht des Internisten (Orhan Sezer, Berlin)

(Markus Munder)

Orhan Sezer aus Berlin beleuchtete zahlreiche Aspekte der Niereninsuffizienz bei Patienten mit Multiplem Myelom. Myelom-Patienten mit Niereninsuffizienz bei Diagnosestellung weisen eine erhöhte Mortalität und Infektionsanfälligkeit sowie eine reduzierte Lebensqualität im Krankheitsverlauf auf. Beim akuten Nierenversagen ist die adäquate Hydratation (ausreichende Flüssigkeitszufuhr), die Behandlung einer koexistenten Infektion sowie eine effektive myelomspezifische Therapie entscheidend für eine mögliche Wiederherstellung der Nierenfunktion. Hierbei zeigen neuere Daten eine schnelle Reversibilität des Nierenversagens bei ca. 50% der Patienten durch Bortezomib-basierte Therapieprotokolle. Bei Lenalidomid ist bei Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion erforderlich. Sezer betonte ferner, dass auch Hochdosis-Chemotherapieprotokolle (mit angepasster Melphalan-Dosierung) bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit prognoseverbessernd und ohne erhöhte Komplikationsraten durchführbar sind.

Neue Dialyseverfahren (Niels Heyne, Tübingen)

(Markus Munder)

Niels Heyne aus Tübingen präsentierte Daten zu neuen Dialyseverfahren bei Patienten mit Multiplem Myelom und Niereninsuffizienz. Die konventionelle Plasmaseparation zur Leichtkettenelimination erbrachte in Studien keine Prognoseverbesserung. Im Gegensatz hierzu ist eine sichere und effektive Elimination von freien Leichtketten durch eine verlängerte Hämodialyse unter Verwendung einer proteinpermeablen High-Cut-off-Membran (HCO 1100) möglich. Heyne berichtete von 150 Behandlungen bei 16 Patienten in Tübingen. In Kombination mit einer effektiven Chemotherapie konnte durch im Mittel 8 Behandlungen eine Senkung der Konzentration freier Leichtketten unter 500 mg/l erzielt werden. Es zeigte sich eine Erholung der Nierenfunktion ohne Notwendigkeit einer dauerhaften Nierenersatztherapie bei 70-85% der Patienten. Die Wertigkeit des neuen Dialyseverfahrens wird seit kurzem in einer prospektiv-randomisierten europäischen Multicenterstudie (EuLITE) überprüft.

Sitzung VIII : Bisphosphonate beim Multiplen Myelom: neue Aspekte

Bisphosphonate beim Multiplen Myelom: warum, wann, wie lange, bei wem?

(Markus Munder, Heidelberg)

(Markus Munder)

Markus Munder diskutierte verschiedene Aspekte der Indikationsstellung von Bisphosphonaten (BP) bei Patienten mit Multiplen Myelom. Zahlreiche Studien zeigten eine Reduktion skelettaler Komplikationen (Frakturen, Sinterungen etc.) und von Knochenschmerzen durch BP. Gemäß aktuellen Konsensus-Empfehlungen zahlreicher Fachgesellschaften sollten alle Myelom-Patienten mit mindestens einer Osteolyse bzw. Kompressionsfraktur infolge einer Osteopenie mit einem i.v. applizierbaren BP 1x / Monat behandelt werden. Als Nebenwirkungen können BP zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie zur Entstehung von Osteonekrosen im Kieferbereich führen (siehe Beitrag von Igor Wolfgang Blau). Vor dem Hintergrund der möglichen Nebenwirkungen wird die empfohlene Applikationsfrequenz und -dauer der BP momentan international diskutiert. Die Myelomsektion Heidelberg empfiehlt diesbezüglich eine zweijährige BP-Behandlung. Nach Ende des zweiten Jahres werden die Patienten gemäß Remissionsstatus stratifiziert: bei CR bzw. VGPR wird die BP-Applikationsfrequenz auf 1x/Jahr, sonst auf 1x/3 Monate gesenkt. Bei der Notwendigkeit einer myelomspezifischen Therapie sollten BP wieder 1x/Monat appliziert werden. Wichtig ist eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion im Verlauf der Therapie sowie die zahnärztliche Mitbetreuung von Patienten während BP-Therapie.

Häufigkeit und Pathophysiologie von Osteonekrosen beim Multiplen Myelom (Igor Wolfgang Blau, Berlin)

(Markus Munder)

Igor Blau aus Berlin beschäftigte sich detaillierter mit dem Krankheitsbild der Osteonekrosen bei BP-Therapie. Bei dieser erst seit wenigen Jahren aufgefallenen BP-assoziierten Nebenwirkung sind beschrieben: freiliegende Kieferknochen, Weichteil- und Knocheninfektionen, prolongierte Wundheilung bzw. Wundheilungsstörungen sowie Frakturen der Kieferknochen. Man geht heute von einer Trias aus oberflächennahem Knochen, mechanischer Belastung sowie dem mikrobiologischen Milieu der Mundhöhle als prädisponierenden Faktoren aus. Zur weiteren epidemiologischen und ätiopathogenetischen Klärung wurde 12/2004 ein Register an der Charité Berlin mit bislang über 800 gemeldeten Osteonekrosepatienten eingerichtet. Patienten sollten vor Einleitung einer BP-Therapie zahnärztlich vorgestellt werden. Neben einer radiologischen Untersuchung des Kiefers sollten potentielle Infektionsherde saniert werden. Während der BP-Behandlung ist neben einer gründlichen Mundhygiene auf regelmäßige zahnärztliche Kontrollen zu achten. Operative Eingriffe am Kiefer sollten nur bei absoluter Notwendigkeit, dann unter antibiotischer Prophylaxe, erfolgen. Die Behandlung einer BP-assoziierten Kiefer-Osteonekrose sollte nur durch mit diesem Krankheitsbild erfahrene Kieferchirurgen / Zahnärzte erfolgen, wobei sich heute eine Kombination aus operativen und konservativen Maßnahmen etabliert hat.