

Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms – DKG-Thesen

Expertengespräch: Update 2017

M. Engelhardt¹, I.W. Blau², W. Knauf³, H. Einsele⁴, H. Goldschmidt⁵, C. Scheid⁶. ¹ Universitätsklinikum Freiburg ² Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin ³ Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien ⁴ Universitätsklinikum Würzburg ⁵ Universitätsklinikum Heidelberg ⁶ Universitätsklinikum Köln

Ausgabe 08 / 2017

Im Rahmen des Annual Meeting der American Society of Hematology (ASH 2016) und Europäischen Hämatologenkongresses (EHA 2017) trafen sich die Experten erneut, um bestmögliche Therapieempfehlungen für das Multiple Myelom (MM) auszusprechen bzw. die vorherigen MM-Thesen zu aktualisieren. Ziel des interdisziplinären Expertengesprächs war es, auf Basis der publizierten Daten und der eigenen klinischen Erfahrung eine Orientierungshilfe zu geben, sowie Konsequenzen für den Praxisalltag abzuleiten.

Im Vordergrund der ASH-Diskussionsrunde 2016 standen folgende Themen: die bestmögliche Diagnostik, Daten zur minimalen Resterkrankung (MRD), der Stand der autologen Stammzelltransplantation (autoSCT), der Erhaltungstherapie sowie neue Medikamente. Dabei wurden 2016/2017 viele neue Anti-Myelom-Substanzen zugelassen; dies umfasste sowohl Neuzulassungen (Pomalidomid, Carfilzomib, Ixazomib, Panobinostat, Daratumumab, Elotuzumab) als auch Zulassungserweiterungen (Lenalidomid-Erhaltungstherapie) hinsichtlich der Therapielinie und/oder Medikamenten-Kombination. Somit stehen neben den immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid auch neue Proteasom-Inhibitoren (PI) der 2. Generation – Carfilzomib sowie der orale PI Ixazomib –, der Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor Panobinostat sowie die beiden Antikörper, Elotuzumab und Daratumumab zur Verfügung (1-3).

Was gehört zum „State of the Art“ bei der Primär-Diagnostik?

Die Primär-Diagnostik sollte dazu geeignet sein, die unterschiedlichen Entitäten der plasmazellulären Erkrankungen zu trennen und das therapeutische Vorgehen festzulegen.

Diese Entitäten sind:

- Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)
- Plasmozytom als solitärer Plasmazelltumor
- Asymptomatisches Multiples Myelom („smoldering multiple myeloma“; SMM)
- Symptomatisches Multiples Myelom („symptomatic MM“)

Zur Primär-Diagnostik gehören neben der Labor- auch die Skelett- und Organ-Diagnostik sowie die molekulargenetische Analyse.

Labor-Diagnostik

Beim MM spielt die genaue Charakterisierung und Quantifizierung des Paraproteins eine entscheidende Rolle (Eiweißelektrophorese, Immunglobuline quantitativ, Immundefixation, Freie-Leichtketten-Test), sowohl für die Diagnosestellung als auch für die Kontrolle des Therapieverlaufs. Ferner sind weitere Laborparameter wie Serum-Kreatinin, Kalzium, Beta-2-Mikroglobulin (b2-MG), Albumin, Gesamteiweiß und Hämoglobin wichtig zur Festlegung der Therapie-Indikation. Optional/in Studien wird der Hevylite-Test verwendet (4-8). Die Messung der Serum-freien-Leichtketten (SFLC) ist ein Parameter, der durch die Veröffentlichung der neuen Diagnosekriterien der IMWG 2014 essentiell ist (9, 10). Zusätzlich zur Messung des Gesamt-IgG, IgA oder IgM erlaubt der Hevylite-Test eine separate Identifizierung des kappa (κ)- und lambda (λ)-Anteils und damit die Berechnung der κ/λ -Ratio für das betroffene Immunglobulin. Damit kann das Verhältnis der monoklonalen zur nicht-involvierten Ig-Konzentration berechnet werden. Im Rahmen der Diagnosestellung ist zudem die Bestimmung von Gesamteiweiß, Leichtketten- und Albumin-Anteil im Urin essentiell, um Vergleichswerte für den Therapieverlauf zu erhalten (Tab. 1).

Skelett-Diagnostik

In Deutschland ist eine Osteo-CT zur Skelettbeurteilung (Multi-Slice-CT) heute Standard; sie ermöglicht einen schnellen Überblick über die gesamte Knochenstruktur. Die Vergütung des Osteo-CT und des Ganzkörper-MRT ist in Deutschland allerdings noch nicht flächendeckend gegeben. Das Problem sollte für alle Standardorte in Deutschland gelöst werden, da die konventionelle Skelett-Radiologie nach Pariser Schema von geringer Sensitivität ist, deshalb nur noch selten durchgeführt wird und somit die CT-Untersuchung den zeitgemäßen, sensitiven und Therapie-implizierenden Standard darstellt (Abb. 1).

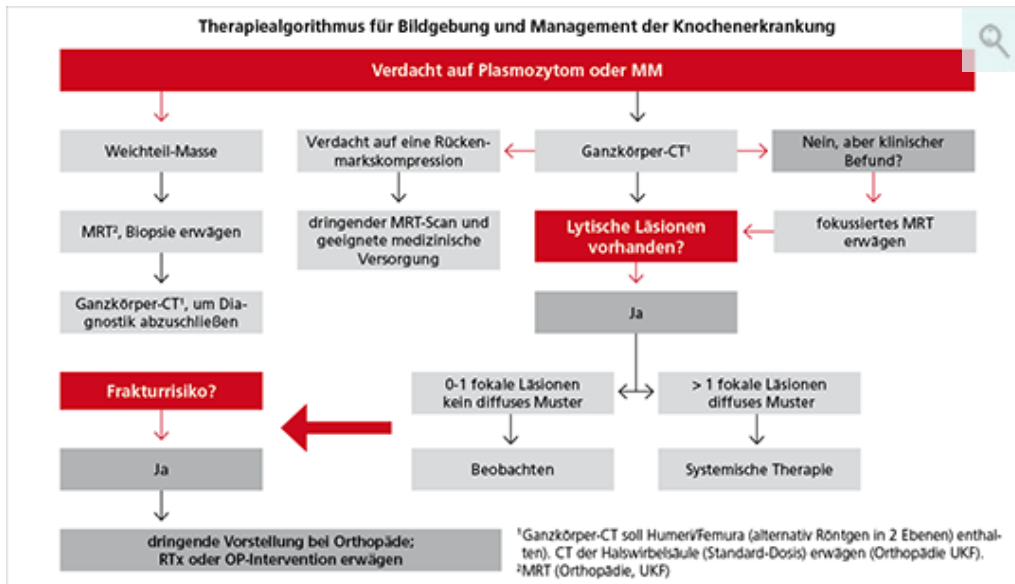


Abb. 1: Algorithmus zur Knochen-/Skelett-Diagnostik beim MM (mod. nach (9, 11)).

Bei der Klärung der Frage, ob ein Hochrisiko-SMM behandelt werden soll, spielt die Kernspintomografie (MRT) in den neuen Vorgaben der IMWG zur Diagnose eine zentrale Rolle (4, 9, 11) (s.u.). Darüber hinaus ist die MRT zur Abklärung einer neurologischen Symptomatik oder von Rückenschmerzen wichtig, da paravertebrale oder intraspinale Weichteilmanifestationen so sensitiv festzustellen sind. Diese können zu rückenmarksnahen Läsionen mit resultierendem Querschnittsyndrom führen (Abb. 1).

Die PET-CT gehört in Deutschland nicht zur Routinediagnostik, auch wenn sie für bestimmte Patientengruppen (z.B. Patienten mit extramedullärer Myelom-Manifestation) nützliche Informationen zur Qualität des Ansprechens liefern kann (12). Die Skelettszintigraphie ist beim MM obsolet.

Screening-Tests	Tests zur Diagnosesicherung	Test zur Abschätzung der Tumorlast und Prognose/ Stadieneinteilung	Tests zur Einschätzung Myelom-bezogener Organschäden (ROTI)	Spezielle Tests (für best. Patienten)
<ul style="list-style-type: none"> - Individuelle u. Familien-Anamnese, körperl. Untersuchung - komplettes Blutbild (Differentialblutbild; peripherer Blutaussstrich) - Elektrolyte in Plasma oder Serum, Harnstoff, Kreatinin, Kalzium, Albumin und Harnsäure - Serum-Elektrophorese und Harn-Elektrophorese - Quantifizierung von nicht-isotopischen Immunglobulinen mittels Nephelometrie und Densitometrie 	<ul style="list-style-type: none"> - Unilaterales Knochenmarksaspirat, Stanzbiopsie* + FISH (z.B. für 17p13, 13q14, t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q + 1p Abweichungen) - Immunfixation von Serum und Urin - Serum-Elektrophorese und Harn-Elektrophorese von konzentriertem Urin - Plasmaphosphatase - Ganzkörper-CT 	<ul style="list-style-type: none"> - Zytogenetik des Knochenmarks: FISH bei 17p13, 13q14, t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q + 1p Abweichungen - Quantifizierung monoklonaler Proteine in Serum und Urin - Freie-Leichtketten-Test (nicht- oder Oligosekretorisch und Smoldering MM) - Kalzium - Albumin - β_2-Mikroglobulin - LDH 	<ul style="list-style-type: none"> - FBC (Anämie) - Serum oder Plasma, Harnstoff und Kreatinin - (e)GFR (gemessen oder kalkuliert) - Kalzium - Albumin - Lactatdehydrogenase (LDH) - C-reaktives Protein - Quantifizierung von nicht-isotopischen Immunglobulinen - Ganzkörper-CT - Weitere Organ-Beeinträchtigungen, z.B. Herz: ECHO, proBNP; Neurologie/PNP 	<ul style="list-style-type: none"> - Knochenmark-Immunhistologie oder Durchfluss-Zytometrie - Vitamin B12- und Folat-Assay - Ganzkörper-CT - Magnetresonanztomographie (MRT) bei V.a. EM-MM - (PET-CT)

Tab. 1: Erste Untersuchungen/Diagnostik beim MM (mod. nach [1, 12-14]). FBC=full body count; FISH=fluorescence in situ hybridization; *die höchste KM-Infiltration als %-zahl zählt: d.h. z.B. KM-Infiltration 40% aus KM-Aspirat und 60% aus KM-Histologie bedeutet, dass

Organ-Diagnostik

Eine funktionelle Prüfung der Organsysteme (z.B. Nierenfunktion, EKG + Echokardiographie zur Beurteilung der Links- bzw. Rechtsherzfunktion vor Chemotherapie, Lungenfunktion) und ggf. eine weitere bildgebende Diagnostik sind Standard. Die Nierenfunktion sollte nicht mehr alleine auf Basis des Serum-Kreatinin-Werts bewertet werden; zuverlässiger sind die berechnete glomeruläre Filtrationsrate GFR (MDRD- oder Cockcroft Gault-Formel) und die Proteinurie-Diagnostik. Nach den IMWG-Empfehlungen stellt ein Abfall der GFR < 40 ml/min ebenfalls ein CRAB-Kriterium (CRAB: hypercalcemia, renal failure, anemia and bone lesions = Hyperkalzämie, Myelom-bedingte Einschränkung der Nierenfunktion, Anämie, Knochenveränderungen) – und damit eine Behandlungsindikation dar.

Molekularzytogenetische Analyse (FISH-Analyse)

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung einer FISH-basierten zytogenetischen Untersuchung zugeführt werden. Die FISH-Analyse (idealerweise an angereicherten Myelom-Zellen aus dem Knochenmark) hat einen hohen prognostischen Stellenwert. Insbesondere können Patienten mit einer Translokation t(4;14), t(14;16), t(14;20) oder einer Deletion del(17p) einer Hochrisikogruppe (ca. 25% aller neudiagnostizierten Patienten mit MM) zugeordnet werden (3, 17-20). Der Krankheitsverlauf dieser Patienten ist gekennzeichnet durch kurze Remissionszeiten und ein verkürztes Gesamt-überleben im Vergleich zu Patienten, die diese zytogenetischen Aberrationen nicht aufweisen (Standardrisiko). Die prognostische Aussagekraft von zytogenetischen Aberrationen kann durch eine Kombination mit dem ISS-Stadium verbessert werden (21, 22). Während die Aberrationen t(4;14) und del(17p) als Hochrisiko-Veränderungen etabliert sind und bei allen Patienten bei Diagnosestellung untersucht werden sollten, sind auch andere, wie Aberration des Chromosoms 1 (z.B. +1q21) ungünstig. Aktuelle Studien zeigen, dass Patienten mit einer zytogenetischen Hochrisiko-Konstellation vom frühen Einsatz von Substanzen wie Bortezomib, Lenalidomid oder auch Carfilzomib und Daratumumab profitieren. Für jüngere Patienten mit einer 17p-Deletion sollte eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden, evtl. in Kombination mit Bortezomib. Auch scheint eine Langzeit-/Dauertherapie mit Bortezomib-haltigen Regimen die Prognose für del(17p)-Patienten zu verbessern. Seit der Verfügbarkeit der neuen Substanzen ist auch bei älteren Patienten eine molekular-zytogenetische Analyse sinnvoll (1-3, 20).

Klassifikation des Multiplen Myeloms und Prognosefaktoren

Die Klassifikation der IMWG bietet eine gute Differenzierung zwischen MGUS, SMM (asymptomatischem) und symptomatischem bzw. behandlungsbedürftigem MM. Während bei asymptomatischem MM keine erkennbaren Organschäden vorliegen (definiert entsprechend der CRAB-Kriterien), ist das symptomatische MM durch die Manifestation mindestens eines CRAB-Kriteriums definiert. Neben den CRAB-Kriterien wurden durch die IMWG weitere „Myelom-definierende Ereignisse“ (freie Leichtketten (FLCs) κ/λ -Ratio > 100, KM-Infiltration > 60% oder > 1 fokale Läsion im MRT) definiert.

Der Nachweis einer Organ-(Amyloide Leichtketten)AL-Amyloidose, Immundefizienz (z.B. > 2 Infektiepisodes pro Jahr) und eine erhöhte symptomatische Plasmaviskosität stellen ebenfalls Behandlungsindikationen dar.

Die ISS-Klassifikation wurde für das symptomatische MM 2005 von Greipp evaluiert (23). Sie basiert auf sehr einfach zu bestimmenden Parametern (b2-MG und Albumin) und erlaubt eine Einteilung in 3 Prognose-Gruppen. Ein erhöhtes b2-MG alleine stellt keine Behandlungsindikation dar. Es kann aber bei einem ansonsten asymptomatischen Patienten mit monoklonalem Paraprotein ein früher Hinweis auf eine gestörte Nierenfunktion sein, was Anlass für engmaschigere Beobachtung geben sollte.

Die sog. revised-ISS (R-ISS)-Klassifikation beruht auf der Integration der ISS-Prognosefaktoren mit erhöhter Laktatdehydrogenase (LDH) und ungünstiger Zytogenetik in 3 Risikogruppen. Berücksichtigt werden somit 3 Elemente: das bisherige ISS, die in der Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung nach CD138-Plasmazell-Separation festgestellten chromosomalen Aberrationen (CA) und der Serumspiegel der LDH. Die prognostische Wertigkeit des daraus resultierenden revidierten ISS (R-ISS) wurde anhand von gepoolten Daten von 4.445 Patienten mit neu diagnostiziertem MM evaluiert. Mit dem Algorithmus lassen sich 3 Gruppen definieren (Tab. 2) (21).

Stadien	Durie & Salmon	International Staging System (ISS)	R-ISS
Stadium I	Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: - Hb > 10 g/dl - Serum-Kalzium normal (≤ 12 mg/dl $\leq 2,75$ mmo/l) - Bildgebung: maximal eine solitäre Läsion - IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl - Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24 h	$\beta 2$ -MG > 3,5 mg/ml, Albumin $\geq 3,5$ g/dl	ISS I, Nicht-HR-ZG, wie del17, t(4;14), t(14;16), normale LDH
Stadium II	- Befunde weder denen in Stadium I noch III entsprechend	Nicht ISS I und III	Nicht ISS I und III

Stadium III	Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein: - Hb ≤ 8,5 g/dl - Serum-Kalzium erhöht (> 12 mg/dl = > 2,75 mmol/l) - Bildgebung ≥ 2 Osteolysen - IgG < 7 g/dl; IgA < 5 g/dl - Bence-Jones-Proteinurie < 12 g/24 h	β2-MG > 5,5 mg/ml	ISS III, HR-ZG oder/und erhöhte LDH
Subklassifikation	A) Serum-Kreatinin < 2 mg/dl B) Serum-Kreatinin ≥ 2 mg/dl		

Tab. 2: Durie-Salmon, ISS und R-ISS-Klassifikationen (mod. nach [15, 17, 21]). HR-ZG=Hochrisiko-Zytogenetik

Eine Albuminurie kann ein Zeichen für eine Amyloidose sein; diese Diagnose sollte umgehend gesichert und frühzeitig behandelt werden.

Da viele Prognoseparameter vor der Verfügbarkeit neuer Substanzen entwickelt wurden, werden neue Prognoseparameter und die Überprüfung der Wertigkeit bekannter bzw. die Integration dieser mit neuen Risikofaktoren intensiv untersucht.

Wann sollte ein Myelom-Patient behandelt werden?

Nach bisherigem Kenntnisstand sollten die Vorstufen MGUS (Progressionsrate zum MM 1%/Jahr) und Nicht-Hochrisiko-SMM (Transformationsrate in MM 10%/Jahr) keiner spezifischen Therapie zugeführt werden. Die Indikation zur Therapie des MM wird mit Hilfe der CRAB-Kriterien gestellt; sie ist an das Vorliegen von Krankheitssymptomen (Hyperkalzämie, Anämie, Nierenversagen, Knochenläsionen (Tab. 3)), sog. „Endorganschäden“, geknüpft.

Diagnosekriterien – International Myeloma Working Group (IMWG)

1. Detektion von monoklonalem Immunglobulin/Paraprotein
 - im Serum: IgG, IgA, IgD, IgE und/oder
 - im Urin: Immunglobulin Leichtketten (Bence-Jones-Proteinharbstoff)
2. > 10% Plasmazellen im Knochenmark
3. Endorganschäden (1 Kriterium zutreffend)
 - [C] Hyperkalzämie oder
 - [R] Niereninsuffizienz (Krea > 1,4 mg/dl) oder
 - [A] Anämie (Hb < 10 g/dl oder 2 g/dl < Norm) oder
 - [B] Osteolytische Läsion(en)
- oder 4. überarbeitete IMWG-Kriterien (1 Kriterium zutreffend)
 - [I] Plasmazellen im Knochenmark > 60%
 - [II] Verhältnis involvierte/nicht involvierte SFLC > 100
 - [III] > 1 fokale Läsion im MRT
5. Potenzielle zukünftige Biomarker zur Diagnose eines aktiven MM (2-Jahres-Prognose)
 - Abnahme der Kreatinin-Clearance um ≥ 25%
 - + Anstieg des M-Proteins im Urin oder Serum-freie Leichtketten Level (tbd)
 - hohe PC-Proliferationsrate (S-Phasen-Bestimmung mittels Multiparameter-Durchfluss-Zytometrie) im KM (80%)
 - Abnormaler PC-Immunphänotyp ≥ 95% + Immunoparese (50%)
 - Zytogenetische Subgruppen: t(4;14) oder del(17p) (50%)
 - Hohe Level zirkulierender PCs (80%)
 - „Evolving“ (d.h. Paraproteinparameter steigen kontinuierlich) SMM (65%)

Tab. 3: Diagnosekriterien des MM (mod. nach [9, 10, 24, 25]).

Die IMWG hat in Ergänzung zu den CRAB-Kriterien zusätzliche Kriterien publiziert, die bei Hochrisiko-SMM-Patienten einen früheren Therapiebeginn empfehlen, auch wenn die CRAB-Kriterien noch nicht erfüllt sind. Ein Abwarten ist dann angebracht, wenn das SMM keine Hochrisikokriterien aufweist. Beim Vorliegen von Biomarkern, die auf ein MM mit hohem Progressionsrisiko hinweisen und ein baldiges Erreichen (> 80% in 2 Jahren) der CRAB-Kriterien wahrscheinlich machen, ist ein Therapiebeginn indiziert. 3 neue IMWG-Kriterien, „myeloma defining events“ (MDEs), induzieren dabei die Diagnose eines symptomatischen MM (9, 10):

- Knochenmarkinfiltration durch klonale Plasmazellen > 60%

- Involv./Uninvolv. Leichtketten-Ratio > 100
- MRT: Nachweis von > 1 Läsion von mindestens > 5 mm Durchmesser (Abb. 3).

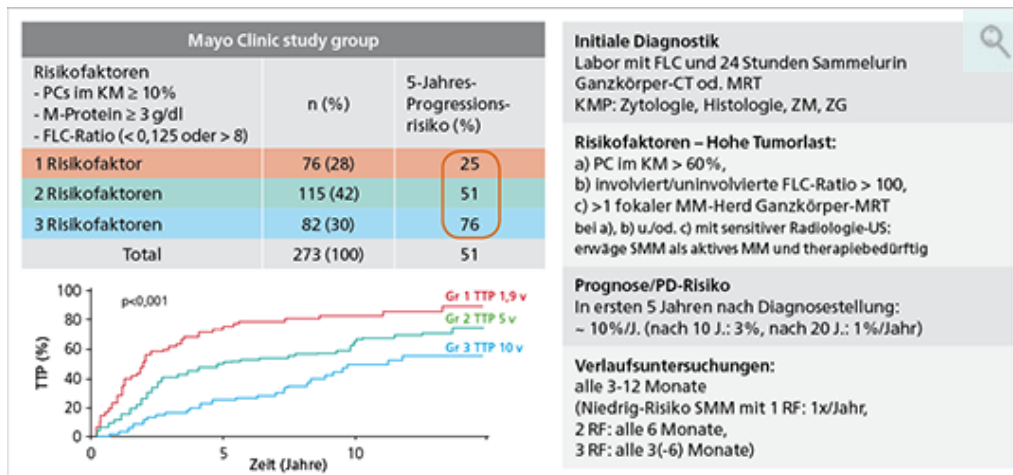


Abb. 3: Risikostratifizierung des SMM (mod. nach (9, 10, 26-28)). TTP=Zeit bis Progress (Progressionsrisiko)

Bei Vorhandensein von mindestens einem dieser 3 Indikatoren ist – unabhängig von vorhandenen Symptomen nach den CRAB-Kriterien – eine Behandlung indiziert (9, 10). Diese neuen Kriterien werden zur Durchführung von mehr Kernspintomographien führen und die Diagnostik der Patienten verteuern. Allerdings sind die vorliegenden Daten hierzu solide und zeigen, dass man mithilfe des MRT Hochrisikopatienten früher identifizieren kann, die von einer früheren Therapie profitieren können. Zur Befundung der Kernspintomographien ist große Expertise nötig, da in der Myelomdiagnostik mittels MRT Läsionen gesucht werden, deren Definition eher unscharf ist. Sichtbar im MRT sind diffuse Ansammlungen von Zellen, keine lytischen Veränderungen am Knochen. Ergänzend sollte eine CT durchgeführt werden, um Frühformen der Knochendestruktion zu erkennen. Bei unklaren CT- oder MRT-Befunden kann oft abgewartet werden. Entwickeln sich neue, oder vergrößern sich Herde in der Bildgebung, dann ist ein progredientes MM sehr wahrscheinlich. Drängt eine Therapieentscheidung bei unklaren Befunden der Bildgebung, ist eine Punktion oder Läsion zu erwägen.

Die Therapie orientiert sich am Allgemeinzustand des Patienten, der Organ-Funktion, Komorbidität und am biologischen Alter, mehr als am numerischen Alter der Patienten (1, 30, 31). In der Regel können Patienten bis zu einem Lebensalter von 75 Jahren und erhaltenem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eine intensive Therapie bekommen. Diese beginnt mit einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autoSCT. Bei Patienten > 75 Jahre und gutem Allgemeinzustand sollten die Therapieoptionen individuell, günstig mittels Patienten-Fitness-Assessment und in interdisziplinärer Myelom-Konferenz geklärt werden (1, 30-32). Bezüglich der Frage, ob ein Patient für eine Transplantation in Frage kommt oder nicht, ist eine sorgfältige Abstimmung zwischen niedergelassenem Onkologen und Klinikärzten erforderlich. Sind erst Melphalan-haltige Schemata gestartet (MPT oder MPV), kann aufgrund der Stammzelltoxizität des Melphalans die Mobilisierung von Stammzellen sehr eingeschränkt sein und so eine Transplantation gefährden.

Was ist „State of the Art“ bei der Therapie?

Induktionstherapie

Meist kommt eine Bortezomib-basierte Therapie (i.d.R. eine Dreier-Kombination/3-4 Zyklen z.B. VTD, VCD, VRD oder PAD) infrage, da hiermit eine sehr gute und schnelle Reduktion der Tumormasse ohne Beeinträchtigung der Stammzellmobilisation erreicht werden kann. Melphalan sollte nicht Bestandteil der Induktionstherapie sein, da die Stammzellmobilisierung beeinträchtigt werden kann.

Folgende Schemata sind in Deutschland üblich:

- Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason (VCD) oder Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason (VRD),
- Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD),
- Bortezomib-Adriamycin-Dexamethason (PAD).

Das VCD-Protokoll induziert gute Ansprechraten und zeigt bei 3-4 vor der Stammzelltherapie durchgeführten Zyklen ein akzeptables Nebenwirkungsprofil, insbesondere, wenn Bortezomib subkutan verabreicht wird (1, 7, 37). Daneben sind – außerhalb von Studien – auch VTD und VRD als günstige Induktionstherapien geprüft (38, 39) und werden verwendet, während in Studien der GMMG und DSMM 4er-Kombinationen aus Antikörpern, neuen PI, IMiDs und Steroidgabe mit autoSCT bzw. alloSCT mit MRD-Testung zum Einsatz kommen.

Bei Patienten, die für eine Dreier-Kombination nicht infrage kommen, kann eine Kombination aus Bortezomib und Dexamethason indiziert sein. In den USA wird die Induktionstherapie überwiegend mit der Kombination Lenalidomid/Dexamethason (Rd) oder VRD durchgeführt. Da auch in Europa Lenalidomid für die Erstbehandlung von Patienten, die „nicht transplantierbar“ sind, zugelassen wurde, kommt diese Therapie für Patienten infrage, bei

denen die Transplantationseignung noch unklar oder ausgeschlossen ist.

International diskutiert wird die Zahl der Behandlungszyklen bei Bortezomib-basierten Therapien. In Spanien sind 6 Zyklen üblich, während in Deutschland 3-4 Zyklen favorisiert werden. Das Hauptargument für die in Deutschland niedrigere Zyklenzahl war bisher die unter i.v.-Applikation von Bortezomib aufgetretene, z.T. erhebliche Polyneuropathie und eine relativ hohe Rate von Infektionen. Die mittlerweile in Deutschland konsequent eingehaltene s.c.-Applikation des Bortezomib hat dazu geführt, dass die Rate an schweren Polyneuropathien signifikant reduziert wurde. Dadurch werden heute in Deutschland bis zu 4 Induktionszyklen empfohlen. Die Zyklenzahl sowie das einhergehende Nebenwirkungsprofil sollte mit dem Patienten besprochen werden. Hier sollte auch erwähnt werden, dass es bisher keine validen Daten gibt, die belegen, dass eine höhere Zyklenzahl (> 4) das progressionsfreie Überleben (PFS) oder das Gesamtüberleben (OS) verlängert. Mit der Zulassung der neuen Substanzen (v.a. Carfilzomib) wurde die Diskussion um die Zyklenzahl neu belebt: Die Kombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (KRd) könnte dabei eine hochwirksame Induktionstherapie darstellen, die auch über 8-12 Behandlungszyklen gut vertragen wird.

In Studien: Möglicherweise wird zukünftig eine ähnliche Zahl an Zyklen der Induktionstherapie auch im Sinne der Konsolidierung verabreicht. Die German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) evaluiert die Induktion, Konsolidierung und Erhaltung mit Revlimid, Velcade, Dexamethason (VRD) ± Elotuzumab (VRD±Elo), die Deutsche Studiengruppe MM (DSMM): KRd±Elo; (Rekrutierung geplant Q4/2017). Dieser Antikörper wird in beiden Studien in der Erhaltung geprüft, z.B. in der DSMM mit Elo+Lenalidomid gegenüber Lenalidomid allein.

Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation (autoSCT)

In Europa ist die Hochdosistherapie mit autoSCT für „fittes Patienten“ Standard. Hiermit wurden die besten Ergebnisse hinsichtlich der Remissionsrate, der Remissionsdauer und des OS erzielt (2, 3, 41-44). Für die Eignung zur autoSCT ist weniger das numerische Alter, sondern die biologische Verfassung des Patienten wichtig. Dabei werden in Deutschland Patienten bis zu einem Alter von 75 Jahren transplantiert, wenn deren biologische Verfassung gut ist (45). In der Regel werden die Patienten mit Melphalan (200 mg/m²) gefolgt von einer autoSCT behandelt. Ziel ist es, möglichst eine komplette Remission (CR) durch die Hochdosistherapie zu erreichen, da eine CR mit einer besseren Prognose verbunden ist. Mit einer neuen Substanz-haltigen Induktionstherapie gefolgt von einer Melphalan-Hochdosistherapie kann heute bei > 90% ein Ansprechen und > 50% der Patienten eine CR erreicht werden. Dies übersetzt sich auch in ein verlängertes PFS und OS. Neue Ergebnisse der internationalen Studiengruppen unterstreichen den Stellenwert der Hochdosistherapie mit Melphalan im Vergleich zur alleinigen Therapie mit neuen Substanzen wie Lenalidomid- und/oder Bortezomib-Kombinationen (Abb. 4) (41, 42, 46, 47). Das PFS nach Hochdosis-Melphalan war bei höherer Hämatotoxizität im Vergleich zu einer Therapie mit VMP mit autoSCT signifikant verlängert; die autoSCT bleibt beim MM somit „State of the Art“ (Abb. 4 und 5).

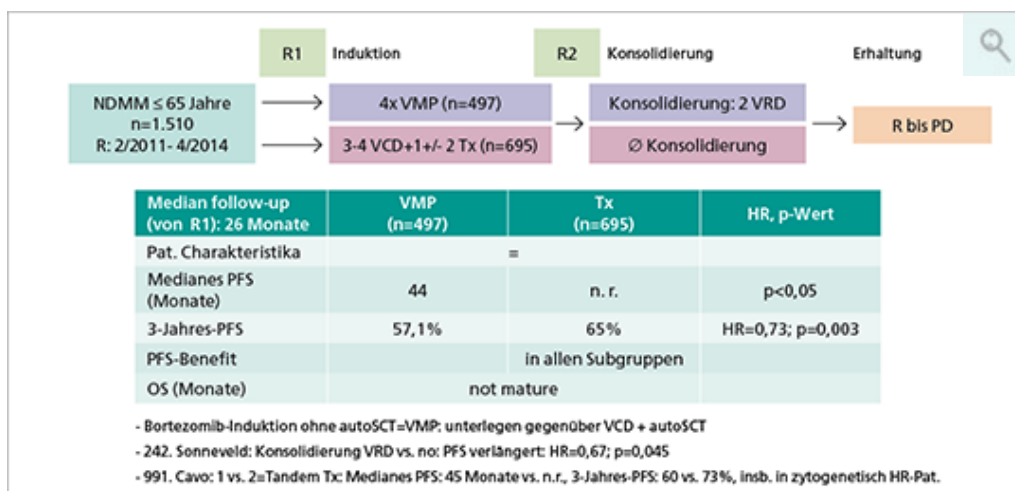


Abb. 4: Standardtherapie mit VMP allein vs. autoSCT (mod. nach (29)).

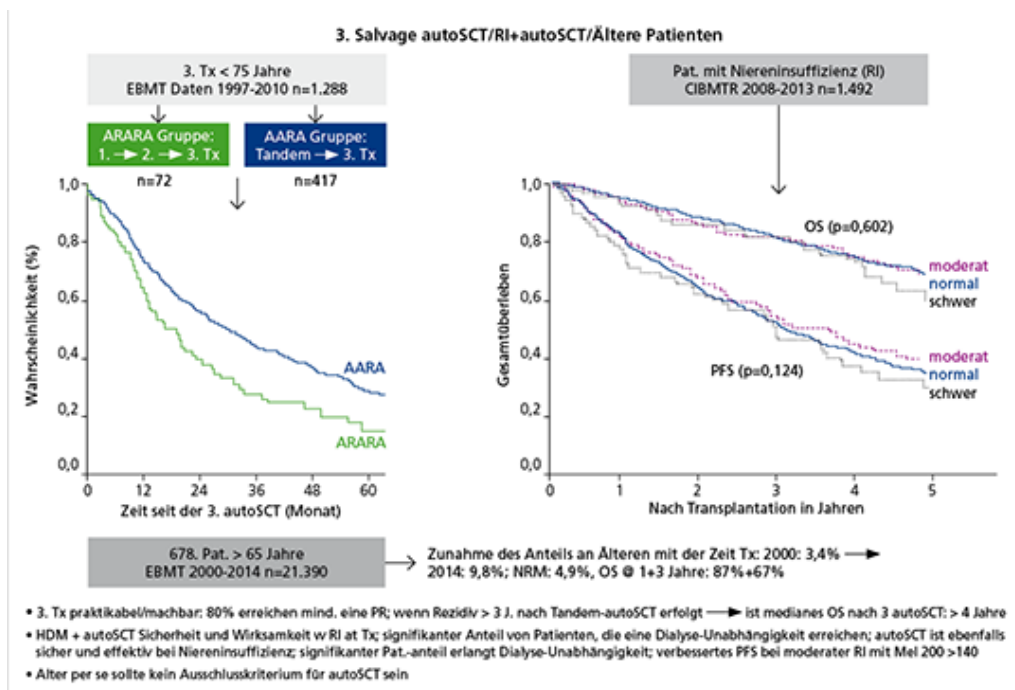


Abb. 5: Tandem-autoSCT, bei Niereninsuffizienz und Patienten > 65 Jahre (mod. nach (33-36)).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Auch Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion können eine intensive Therapie erhalten. Mit einer modernen und konsequenten Induktionstherapie (z.B. Bortezomib-basiert (48)) kann oft eine Erholung der Nierenfunktion erreicht werden. Die Zahl der Zyklen muss hierbei nicht strikt auf 3-4 Zyklen begrenzt sein. Man kann die Induktionstherapie auch weiterführen, bis ein optimales Ansprechen der Nierenfunktion erreicht ist und dann die Hochdosistherapie anschließen. Beim ASH 2016 wurden dabei große Registerarbeiten (EBMT/CIBMTR; Abb. 5) zur erneuten (2. od. 3.) autoSCT, bei Niereninsuffizienz und Patienten > 65 Jahren gezeigt, wobei gerade bei letzteren die EBMT mit 21.390 Patienten > 65 Jahren und autoSCT nicht nur eine Zunahme bei Älteren registriert (2000: 3,4%; 2014: 9,8%), sondern auch ein gutes Ansprechen und Gesamtüberleben, vergleichbar mit Jüngeren, mit OS-Raten nach 1 und 3 Jahren von 87% und 67% (Abb. 5).

Doppel-Hochdosistherapie (Tandem-autoSCT)

In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Doppel-Hochdosistherapie mit Melphalan 200 mg/m², im Abstand von 3-6 Monaten appliziert, jeweils gefolgt von einer autoSCT bessere Ergebnisse hinsichtlich des Ansprechens erzielt als eine einmalige Hochdosistherapie mit autoSCT. Durch die Tandem-Hochdosistherapie mit Melphalan 200 mg/m² konnte die Rate der CR von 22-28% auf etwa 50% gesteigert werden. Besonders Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie mit autoSCT ein schlechteres Ansprechen als CR oder VGPR erreichen, profitieren von einer Tandem-Hochdosistherapie (49).

Stammzellmobilisierung

Standard für die Mobilisierung von peripheren Stammzellen bleibt die Chemotherapie und Wachstumsfaktorsupport mit G-CSF. Es werden verschiedene Kombinationen mit Cyclophosphamid (z.B. CAD) oder mit Etoposid (z. B. CE, IVE) oder auch Cyclophosphamid mono (2-4 g/m²) eingesetzt, ohne dass ein klarer Vorteil für die einzelnen Optionen erkennbar wäre (1). Auch eine Mobilisierung mit G-CSF-Monotherapie ist eine wenig toxische Möglichkeit. Mit der Etablierung des CXCR4-Antagonisten Plerixafor hat sich die Stammzellgewinnung bei nicht ausreichender Mobilisierung signifikant gebessert. Die angestrebte Zielzellzahl in der Apherese bei den aktuell laufenden Studien liegt bei > 5-8x10⁶ CD34+ Zellen/kg KG, die für 1-2 Transplantationen plus Back-up eingesetzt werden (50).

Rolle der allogenen Stammzell-transplantation (alloSCT)

In der Primärtherapie des fortgeschrittenen MM ist die autoSCT Standard. Auch wenn die alloSCT potentiell eine kurative Option für Patienten mit fortgeschrittenem MM darstellt, kann auf Basis der derzeitigen Studienergebnisse eine Empfehlung für die alloSCT in der Primärtherapie des MM nur für „Ultrahochrisiko-Patienten“ gegeben werden (Abb. 6). Aufgrund aktueller Studienergebnisse sollte die alloSCT bei Hochrisiko-Patienten (extramedullärer Befall, 17p-Deletion, hohe LDH und Plasmazell-Leukämie) sowie bei frühem Rezidiv nach autoSCT als Behandlungsoption mit dem Betroffenen diskutiert werden (1, 7, 51, 52). Aktuell auf dem ASH veröffentlichte CIBMTR-Daten (Abb. 6) haben für Hochrisikogruppen, wie z.B. Patienten mit 17p-Deletion, einen Vorteil der alloSCT gegenüber Tandem-autoSCT gezeigt.

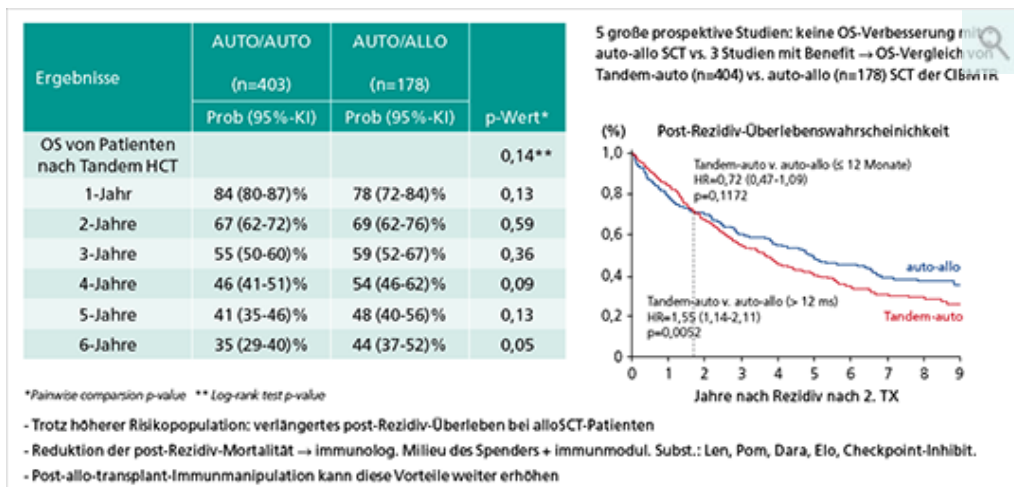


Abb. 6: Tandem-autoSCT vs. auto-allo-SCT (mod. nach (40)).

Erhaltungstherapie

Da die Mehrheit der Patienten auch nach einem intensiven Therapiekonzept ein Rezidiv erfährt, wird seit mehreren Jahren der Nutzen einer Erhaltungstherapie diskutiert (53-55). Derzeit stehen mehrere Optionen zur Verfügung:

- Für Lenalidomid konnte in 2 großen Studien aus Frankreich (IFM 2005-02) und den USA (CALGB 100104) eine signifikante Verbesserung des PFS und in der amerikanischen Studie auch eine Verbesserung des OS bei sehr guter Verträglichkeit gezeigt werden (54). Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie war auch von Vorteil für ältere Patienten, die eine solche in der MM015-Studie (MPR-R vs. MPR vs. MP) erhalten hatten (56). Eine Metaanalyse aus 3 Studien konnte zusätzlich zum verbesserten PFS auch einen Vorteil beim Gesamtüberleben zeigen (54). Aufgrund dieser Studien wurde die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid auch in Deutschland bis zum Progress zugelassen. Unterstrichen wurden diese Ergebnisse auch durch die amerikanische BMT-CTN-Studie, die eine Konsolidierung, Tandem-autoSCT vs. keine Konsolidierung/2. autoSCT, bei allen MM-Patienten aber Erhaltungstherapie mit Lenalidomid prüfte (Abb. 7). Während die Compliance der Konsolidierung und insbesondere Tandem-autoSCT schlecht waren, zeigte sich die Erhaltungstherapie von Vorteil und gut durchführbar (Abb. 7). Die englische MRC XI-Studie konnte auch den Vorteil einer Lenalidomid-Erhaltung zeigen: das PFS wurde gegenüber dem Beobachtungsarm verdoppelt, und zwar sowohl bei Transplantations geeigneten wie -ungeeigneten Patienten.

- Für Bortezomib konnte in Studien eine Verlängerung des PFS und des OS gezeigt werden: die HOVON65/GMMGHD4-Studie konnte für die kombinierte Induktions- und Erhaltungstherapie mit Bortezomib ein verbessertes PFS und OS im Vergleich zu Thalidomid zeigen (48, 58, 59). Dabei scheinen vor allem die Hochrisiko-Subgruppen (17p-Deletion oder Niereninsuffizienz) zu profitieren (22, 48, 59). Eine Bortezomib-Konsolidierungstherapie über 4 Monate konnte eine Verlängerung des medianen PFS von 6 Monaten erreichen (55). Gespannt wird auf die Ergebnisse der Erhaltungstherapie mit Ixazomib gewartet.

- Thalidomid konnte eine Verlängerung des PFS zeigen, ist aber hinsichtlich der Verträglichkeit in höheren Dosen bzw. über längere Dauer appliziert bei vielen Patienten problematisch. Die heute applizierten geringeren Dosen von 50-100 mg/Tag werden besser toleriert, so dass dies eine Alternative darstellt, wenn eine Erhaltung mit Lenalidomid oder Bortezomib nicht möglich ist. Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Aberrationen (z.B. t(4;14)-Translokation oder 17p-Deletion) profitieren allerdings nicht von einer Thalidomid-Erhaltungstherapie (60).

Konventionelle Behandlung

Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit autoSCT nicht infrage kommen, erhalten eine individuelle, an ihre Risikofaktoren angepasste Therapie, die als „konventionelle Therapie“ bezeichnet wird (1, 7, 42). Auch hier gilt, dass eine Therapie erst bei Vorliegen eines oder mehrerer Symptome im Sinne der CRAB-Kriterien bzw. eines Myelom-definierenden Ereignisses indiziert ist (Abb. 2). Derzeit kommt die Kombination von Melphalan-Prednison mit einem neuen Medikament, Bortezomib (MPV) oder Thalidomid (MPT) oder Lenalidomid/Dexamethason (Rd), in Betracht (1, 7, 61). Dabei hat die FIRST-Studie an nicht-transplantationsfähigen Patienten gezeigt, dass die nebenwirkungsarme Kombination Lenalidomid plus Dexamethason (Rd) bei kontinuierlicher Gabe der MPT-Behandlung (Melphalan, Prednison, Thalidomid) in Bezug auf das PFS und das Gesamtüberleben überlegen ist (61).

Unabhängig davon kann Melphalan durch das weniger toxische Cyclophosphamid ersetzt werden (VCD-Protokoll). Melphalan weist eine hohe Knochenmarkstoxizität auf; zudem hat es den Nachteil, dass durch den Einsatz von Melphalan die Entscheidung zwischen einer Hochdosistherapie und einer konventionellen Therapie vorweggenommen wird. Gegenstand von Studien ist die Kombination von Bendamustin/Bortezomib/Prednisolon; dieses Schema hat sich auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als vorteilhaft erwiesen.

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand sollte zur langfristigen Therapie eine individuelle Dosisanpassung

erfolgen (z. B. Bortezomib 1x statt 2x wöchentlich), um therapiebedingte Komplikationen (z. B. Infektionen) zu vermeiden, die zu einem Therapieabbruch führen könnten. Aufgrund der besseren Verträglichkeit können Patienten länger therapiert werden und kommen so auf eine vergleichbare Gesamtdosis wie unter der Standarddosierung. Die subkutane Applikation von Bortezomib reduziert zudem gegenüber der intravenösen Gabe bei vergleichbarer Wirksamkeit die Dosis-limitierende Nebenwirkung, die Polyneuropathie (1-3). Sie gilt daher heute als Standard. Bei Patienten mit vorausgegangenen thromboembolischen Komplikationen oder schwerer Niereninsuffizienz ist eine Bortezomib-basierte Therapie zu bevorzugen.

Eine Dosismodifikation bei fragilen, komorbiden und häufig älteren Myelom-Patienten kann für eine bessere Verträglichkeit der Myelom-Therapie und effektive Vermeidung von Myelom-therapiebedingten Komplikationen sehr sinnvoll sein. Auf diese Weise können Therapieabbrüche verhindert und die angestrebten Zyklen (z.B. 6-9) besser erreicht werden (32).

Rezidivtherapie

Für die Therapieentscheidung im Rezidiv sind folgende Faktoren wichtig:

- Zeitpunkt und Kinetik des Rezidivs (aggressives vs. „indolentes“ Rezidiv)
- Effektivität und Toxizität der vorangegangenen Behandlung
- Lebensalter und Allgemeinzustand
- Art der initialen Therapie (Alkylanz-ien-basiert, inkl. Hochdosischemotherapie und nachfolgende Stammzelltransplantation)
- Effektivität der initialen Therapie (Grad und Dauer des Ansprechens) (62, 63).

Wann sollte eine Rezidivtherapie eingeleitet werden?

Ziel ist es, einerseits die therapiefreie Zeit nicht unnötig zu verkürzen und andererseits Organschädigungen zu vermeiden. Dabei unterscheidet man zwischen einem laborchemischen Rezidiv (Anstieg der Paraproteinwerte) und einem klinischen Rezidiv (z.B. eine neue Osteolyse). Bei laborchemisch sich ankündigendem Rezidiv muss auf das Wiederauftreten der CRAB-Kriterien nicht zwingend gewartet werden. Andererseits ist bei einem Anstieg der Paraproteinwerte, ohne Entwicklung von Symptomen, nicht immer die sofortige Einleitung einer Rezidivtherapie erforderlich. Wichtig ist neben der Prüfung auf Organschäden auch die Kinetik des Paraprotein-Anstiegs, um abzuschätzen, wann aus einem „schwelenden Rezidiv“ ein rasch progredientes Rezidiv wird; hier steht die Definition exakter Schwellenwerte aus (62).

Auswahl der geeigneten Therapie

Zum Einsatz kommen vor allem Kombinationen der neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid, Panobinostat, Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab, Daratumumab in klinischen Studien) mit Dexamethason oder Zytostatika (liposomales Adriamycin, Adriamycin, Bendamustin, Cyclophosphamid). Sie erzielen im Rezidiv ein schnelleres und qualitativ besseres Therapieansprechen als Monotherapien, was sich meist auch in einer längeren Krankheitskontrolle widerspiegelt.

Wichtig ist die Beurteilung der vorangegangenen Therapie: Wurde die vorherige Therapie gut vertragen, so kann diese erneut eingesetzt werden. Gab es hingegen schwere Nebenwirkungen, sollte die Therapie gewechselt werden. Bei Patienten mit Polyneuropathie unter Bortezomib ist eine Lenalidomid-basierte Therapie, bei Patienten mit thromboembolischen Komplikationen ist eine Bortezomib-basierte Therapie empfehlenswert.

Die Rezidivtherapie wird in Studien in der Regel bis zur Progression durchgeführt. Bei Erreichen des bestmöglichen Ansprechens kann zur Minderung von Nebenwirkungen eine Reduktion auf weniger Substanzen bzw. niedrigere Dosierung erwogen werden. Eine völlige Beendigung der Therapie ohne relevante Toxizität ist unüblich, da die Erkrankung häufig rasch wieder progredient wird (11, 62, 64).

Patienten mit guter Remissionsinduktion durch eine vorausgegangene autoSCT, erhaltenem Allgemeinzustand, ggf. noch gelagerten/vorhandenen Stammzellen (wobei diese auch neu gesammelt werden können) und ausreichend langer Remission nach erster Hochdosistherapie (> 12-18 Monate in den meisten Studien) können im Rezidiv erneut von einer autoSCT profitieren. Dabei ist die Remissionsinduktion mit erneuter autoSCT meist deutlich tiefer als mit konventioneller Therapie ohne autoSCT (und auch refraktäre MM-Patienten können von der Re-autoSCT profitieren). In laufenden nationalen und internationalen Studien wird auch die allogene Stammzelltherapie im Rückfall geprüft (47).

Neue Wirkstoffe

Derzeit ist eine große Zahl von neuen Substanzen zur Induktions-, Erhaltungs- und Rezidivtherapie in Entwicklung, z. B. weitere irreversible PI (Oprozomib, Marizomib und Delanzomib), die anders als Bortezomib und Carfilzomib z.T. oral gegeben werden können (Abb. 7) (3, 63).



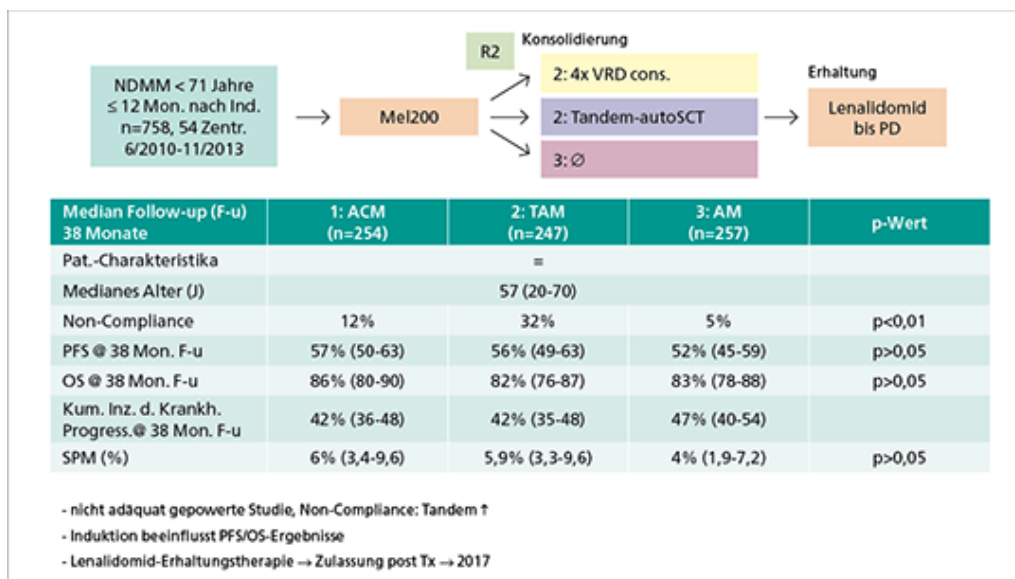


Abb. 7: AutoSCT StudieUSA zur Konsolidierung, Tandem-autoSCT und Erhaltung beim MM (mod. nach (57)). NDMM=neu diagnostiziertes MM

Carfilzomib wird in zahlreichen Kombinationen weiter getestet. Als besonders effizient erwies sich in der ASPIRE-Studie das Triplet aus Carfilzomib-Rd (KRd), mit dem sich bei rezidierten MM-Patienten ein medianes PFS von 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten in der Kontrollgruppe mit Rd erreichen ließ (65). In dieser Kombination ist Carfilzomib in Europa zugelassen.

Ixazomib wurde in den Tourmaline-MM2- und MM3-Studien in Kombination mit Rd im Vergleich zu der Kombination Placebo/Rd geprüft. Bei neu diagnostizierten, bisher unbehandelten Myelom-Patienten führte die orale Tripel-Therapie mit Ixazomib (2x wöchentlich, je 3 mg)-Rd zu einer Ansprechrates von 94%; 76% der Patienten zeigten eine „complete“ bzw. „very good partial response“. Bei rezidierten MM-Patienten führte die gleiche Tripel-Kombination zu einer Verbesserung des medianen PFS von 14,7 auf 20,6 Monate. Ixazomib wurde auf Basis dieser Daten in den USA und Deutschland zugelassen (66, 67).

Für Rezidiv-MM-Patienten wurde aufgrund der Daten der PANORAMA-1-Studie (Phase III) zu Panobinostat, einem Pan-Deacetylasehemmer, die Kombination von Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason (Pan-VD) zugelassen. Die Zugabe von Panobinostat zu VD verbesserte das PFS und therapiefreie Intervall (68, 69).

Als Antikörper- bzw. Immuntherapien sind Elotuzumab bzw. Daratumumab für RRMM-Patienten verfügbar. In Kombination mit Lenalidomid zeigt Elotuzumab hohe Aktivität im 1.-3. Rezidiv des MM und verlängerte das mediane PFS von 14,9 auf 19,4 Monate und ist in dieser Kombination zugelassen (70). Der CD38-Antikörper Daratumumab zeigte bereits als Monotherapie eine gute Wirksamkeit. Die Phase-III-Studien Pollux und Castor der Tripel-Kombinationen Daratumumab (Dara)-Rd bzw. Dara-VD zeigte auch beim weit fortgeschrittenen Myelom ein verbessertes Ansprechen, vermehrte MRD Negativität und ein deutlich besseres PFS, so dass beide Kombinationen, Dara-Rd und Dara-VD, zugelassen wurden (71, 72).

Weitere CD38-Antikörper in Entwicklung sind Isatuximab sowie eine deutsche Entwicklung (MOR202), die sich noch in Phase I/II befinden, aber ein ähnliches Potenzial haben wie Daratumumab.

Neue Therapieoptionen ergeben sich auch aus neuen Kombinationen bekannter Wirkstoffe. Beispiele sind die Kombination Pomalidomid mit dem lange bekannten Alkylanz Bendamustin oder Carfilzomib mit Bendamustin und Dexamethason (EMN-09 Studie). Weitere Optionen, die bereits in Studien (z.T. Phase-III-Studien) getestet wurden, sind HDAC-6-Inhibitoren, Filanesib, Selinexor, Venetoclax, Bcl1-Inhibitoren und Immuntherapien, u.a. bispezifische Antikörper (BCMA-Bites und CAR-T-Zellen). Auf diese Weise entwickeln sich Therapieoptionen für Patienten, die künftig in den ersten Therapielinien bereits zahlreiche der neuen Substanzen bekommen haben werden (67).



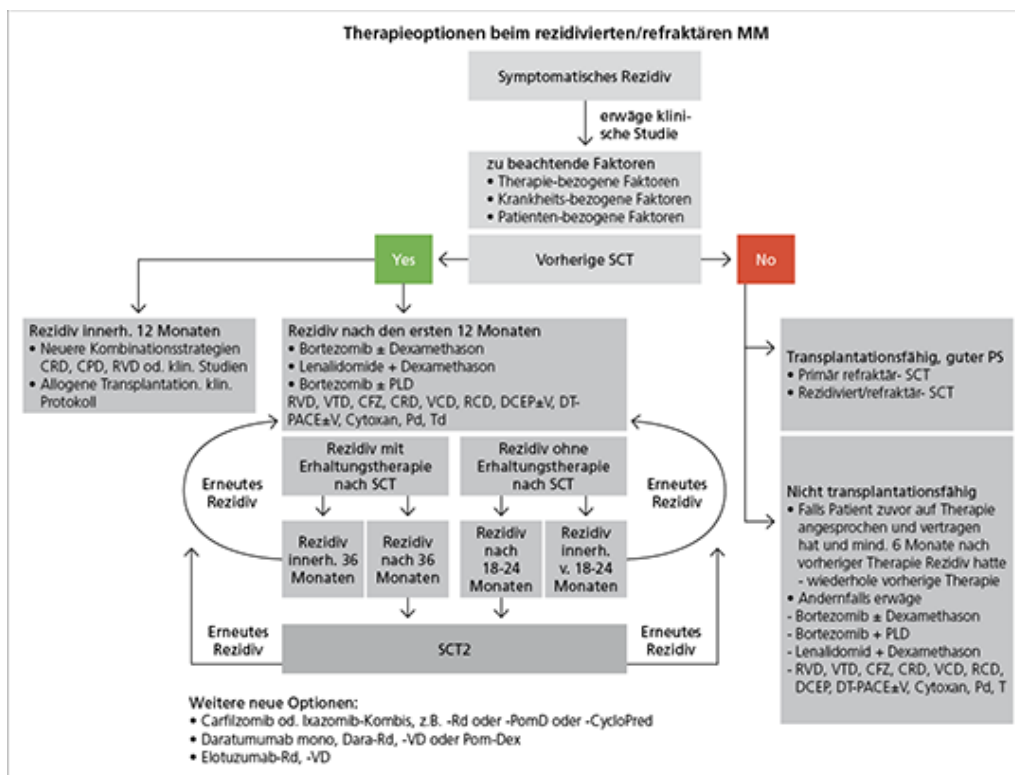


Abb. 8: Rezidivspektrum / -therapieoptionen beim MM (mod. nach (63)).

Supportivtherapie

Bei Patienten mit behandlungsbedürftigem Myelom und Knochenbeteiligung (ca. 90% aller Patienten) ist eine Bisphosphonat-Therapie Standard. Sie sollte parallel zur Chemotherapie eingeleitet werden. Hierdurch können die mit der Erkrankung assoziierten Komplikationen wie Frakturen, Querschnittssymptomatik und Hyperkalzämie verhindert bzw. reduziert werden. Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist Zoledronat bei der Myelomerkrankung Mittel der Wahl, da es dem Clodronat hinsichtlich der Effektivität überlegen ist. Die Langzeittherapie mit Bisphosphonaten (z. B. Pamidronat 30-90 mg monatlich i.v., Zoledronat 4 mg monatlich i.v.) ist bei Knochenbeteiligung indiziert und führt zu einer Reduktion von Wirbelkörperfrakturen und Schmerzen (1, 11). In der MRC-Myeloma IX-Studie konnte für Zoledronat über den supportiven Effekt hinaus eine Lebensverlängerung von 5,5 Monaten gezeigt werden (44). Die intravenöse Gabe von Aminobisphosphonaten ist zurzeit die etablierte Applikationsform, wobei die Infusionsdauer je nach Bisphosphonat deutlich unterschiedlich ist (7, 11).

Supportivtherapie und Monitoring unter Induktion und Salvage-Therapie

Infektionsprophylaxe	Fluconazol (wenn Steroid-Therapie) Trimethoprim-Sulfamethoxazol (wenn Steroid-Therapie) Acyclovir (alle Pat. unabhängig davon, ob Therapie oder keine Therapie)
Vakzinierung	Saisonale Influenza Vakzinierung gegen Streptococcus pneumoniae + Haemophilus influenzae kann erwogen werden, aber Ansprechen kann suboptimal sein z.Zt. verfügbare Zoster-Vakzine kontraindiziert
Ulkus/Gastritis-Prophylaxe	Wenn Steroidtherapie: PPI od. H ₂ -Blocker
DVT	ASS, wenn zuvor keine thromboembolischen Ereignisse Warfarin, falls zuvor VTE oder Thromboserisiko LMW Heparin (sicherere Alternative als Warfarin, insb. bei Niereninsuffizienz)
Blutbild + Blutwerte	Zu jeder Infusion von B bei B-basierten Regimen Initial alle 2 Wochen bei Len-haltigen Regimen Alle 2-4 Wochen bei Dex- oder Thal-haltigen Regimen
Klinische Untersuchung	Alle 1-4 Wochen zu Beginn, abhängig von Regimen Blutdruck und Blutzuckermonitoring + SPM

Knochenmineralisierung Bisphosphonate*, Denosumab*, Ca/VitD3, sportl. Aktivität
*orale Substitution von mind. 500 mg Ca+400 IE Vit D3/d

Tab. 4: Supportivmaßnahmen beim MM (mod. nach (1, 74-79)). *SPM=secondary primary malignancies, B=Bortezomib, Len=Lenalidomid, Thal=Thalidomid*

Obwohl Bisphosphonate als gut verträglich gelten, können Kieferosteonekrosen als Komplikation entstehen. Es besteht ein Zusammenhang mit der Zahnhygiene. Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) hat diesbezüglich ausführliche Empfehlungen publiziert. Vor Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten sollte der Zahnstatus überprüft und ggf. eine Sanierung erfolgen. Auf eine gründliche Zahn- und Zahnfleischpflege sind die Patienten hinzuweisen (73).

Zur Knochenprotektion wurden auch neue Substanzen geprüft, z.B. Inhibitoren des Rank-Liganden (z.B. Denosumab). In einer großen Phase-III-Studie bei neu diagnostizierten MM-Patienten erwies sich Denosumab als gleich effizient wie Zoledronat in Bezug auf Skelett-Komplikationen und Gesamtüberleben mit einem geringen Vorteil beim PFS. Die Zulassung beim MM wird nun erwartet. Die derzeit verfügbaren Substanzen zielen auf die Hemmung der Osteoklasten. Ideal wären zukünftig Wirkstoffe, die Osteoklasteninhibition und Osteoblastenstimulation kombinieren (11).

Der Einsatz von Erythropoetin kann individuell erwogen werden. Insbesondere bei persistierender Niereninsuffizienz oder unzureichendem Ansprechen auf eine spezifische Therapie kann durch Erythropoetin ein positiver Beitrag zur Lebensqualität erzielt werden. Gegen den Einsatz von Erythropoetin spricht das damit verbundene erhöhte Risiko bezüglich thromboembolischer Ereignisse. Dies ist speziell bei einer Therapie mit IMiDs und einem längerfristigen Einsatz von Steroiden zu bedenken; darüber hinaus geht das MM aufgrund der durch das Paraprotein erhöhten Viskosität mit einem erhöhten Thromboserisiko einher („Geldrollen-Phänomen“). Ebenso relevant für das Thromboserisiko und nicht zu unterschätzen ist die Einschränkung der Mobilität durch Schmerzen oder bei pathologischen Frakturen (11).

Die Substitution mit Erythrozyten-Konzentraten erfolgt ebenfalls auf individueller Basis. Die Indikation ergibt sich aus dem Vorliegen von Anämie-Symptomen oder einem speziellen kardialen Risikoprofil (z.B. koronare Herzerkrankung, chronische Myokard-insuffizienz). Andere Supportivmaßnahmen sind in Tab. 4 zusammengefasst (11).



Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

Klinik für Innere Medizin I
Klinik für Tumorbologie, Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg

E-Mail: monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de