

## Ein weites Spektrum

Der Formenkreis sogenannter Plasmazell-dyskrasien umfasst folgende Krankheitsbilder:

**I. die Monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS)**, die mit einer Häufigkeit von 3% bis 7.5% in der ansonsten gesunden Normalbevölkerung vorkommt [Kyle RA, New Engl J Med, 354,1362,2006]. Die Erkrankung ist durch Präsenz einer klonalen Gammopathie in Serum und/oder Harn, die Absenz von Blutbildveränderungen, Osteolysen, und Hypercalciämie sowie eine geringe Knochenmarksinfiltration durch Myelomzellen gekennzeichnet. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter, über die Zeitdauer von 20 Jahren hinweg beträgt die Transformationsrate in ein Myelom, ein Lymphom oder eine AL-Amyloidose knapp 20% für IgG- und ca 50% für IgM Paraproteinämien. Das MGUS erfordert nach derzeitigem Erkenntnisstand auch beim Vorliegen ungünstiger zytogenetischer Anomalien wie etwa der Deletion 13 q- und auch bei den seltenen und meist als ungünstig betrachteten Leichtketten-MGUS Fällen [Fiegl M und Greil R, New Engl J Med, 346, (26) 2087, 2002] keine vorzeitige Behandlung, ein Gewinn für einen vorzeitigen Behandlungsbeginn ist auch bei der Minorität junger Menschen, die diese Konstellation aufweisen derzeit nicht gezeigt. Eine kontinuierliche Überwachung mit 3-monatlichen Kontrolluntersuchungen von Klinik, Blutbild, Nierenwerten und Calciumwerten sowie Eiweißelektrophorese und Leichtkettennachweis ist aber bei der Mehrzahl der Patienten angezeigt.

**II. Die AL Amyloidose**, wird bei klinischem Verdacht mit großer Sicherheit (Sensitivität 90%) durch eine Bauchhautbiopsie mit anschließender Knogorotfärbung oder durch eine Gewebeprobe aus einem Organ mit Verdacht auf Befall diagnostiziert. Die Prognose

# Diagnose und Therapie der Plasmazell-dyskrasien



Prof. Dr. Richard Greil

ist signifikant schlechter als beim multiplen Myelom, insbesondere wenn ein Herz-, Nieren- oder gastrointestinaler Befall vorliegen (Überlebenszeiten bei kardialer Amyloidose um die 3 Monate, [Kyle RA, N Engl J Med. 1997 Apr 24; 336(17):1202-7]. Diese ungünstige Prognose ergibt sich aus den Organablagerungen des Amyloids etwa im Reizleitungssystem sowie im Myokard bzw. den resultierenden Organproblemen und somit aus den Folgen der Ablagerung des Eiweißproduktes der Tumorzellen und nicht der Tumorzellvermehrung und deren Komplikationen selbst. Als Prodrom kann ein Carpal tunnel-syndrom auftreten, bei dem immer an eine Amyloidose gedacht werden sollte, auch der Hautbefall ist prognostisch günstig, ebenso wie die subjektiv allerdings quälende neurologische polyneuropathische Verlaufsform. Selten kann es zum Auftreten schwerster vegetativer Neuropathien mit Versagen der Orthostasereaktion kommen, die Beteiligung von Zunge, Speiseröhre und Dünndarm kann Dysarthrie, Atemnot und Erstickens, Dysphagie und Malabsorption zur Folge haben. Die Behandlung hängt

von der Form der Organbeteiligung ab. So ist die Prognose der kardialen Verlaufsform so ungünstig und der Verlauf so fulminant, dass eine initiale Herztransplantation mit nachfolgender Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation in einzelnen Fällen in Erwägung gezogen werden kann und muss. Ansonsten ist eine langandauernde Zytoreduktion mit Thalidomid/Dexamethason, Melphalan/Prednisolon oder Vincristin, Adriblastin, Dexamethason (VAD Regime) sinnvoll, wobei eine Therapiedauer bis zu einem Jahr erforderlich sein kann bis das Verhältnis zwischen Neuablagerung und Auflösung von Amyloid präferentiell mit einer Negativbilanz versehen ist und die Organsymptome sich zu lösen beginnen.

**III. POEMS Syndrom**, bei dem Polyneuropathie, Organomegalie (Leber-, Milz- und LK-Vergrößerungen), Endokrinopathie (wie Addison, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Diabetes), Monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen (Anasarka, Hypertrichosen etc.) häufig gepaart mit einer osteosklerotischen Variante einer Knochenveränderung auftreten. Das Krankheitsbild tritt in vielen Symptomkombinationen mit meist inkomplettem Erscheinungsbild auf, insbesondere bei sonst unerklärter Polyneuropathie liegt der Verdacht nahe. Die Behandlungsform richtet sich nach der Organsymptomatik und reicht von der Monotherapie mit Steroiden (etwa bei alleinigem Hautbefall) bis hin zur Behandlung mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie wie CHOP oder lokalisierendem Einsatz von Radiotherapie.

## IV. Solitäres Plasmazytom

Das **solitäre Plasmazytom** stellt einen extramedullären circumskripten aus

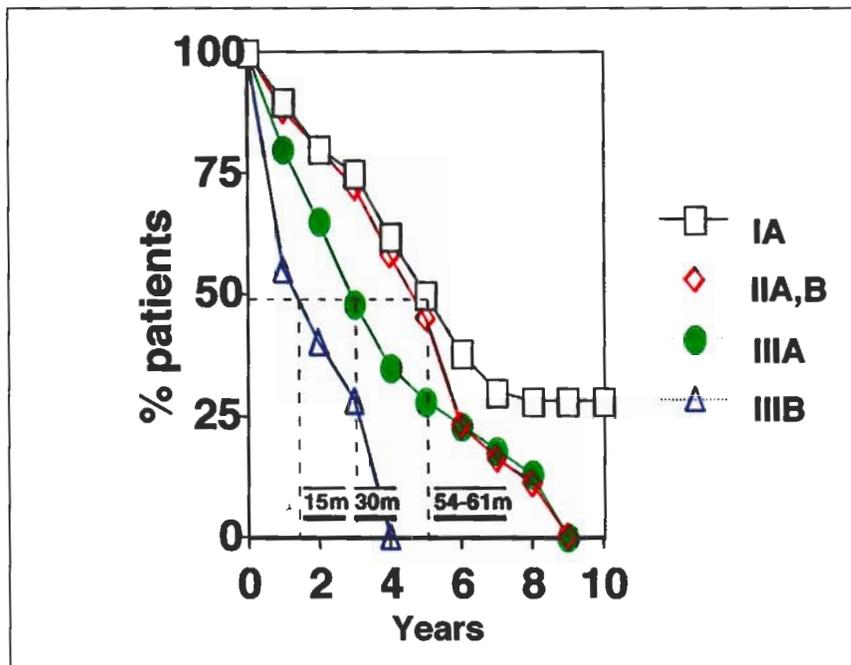


Abbildung 1: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Tumorstadien (modifiziert nach Kyle et al, Neoplastic Disorders of the Blood)

Plasmazellen aufgebauten Tumor dar, der keine Knochenmarksinfiltration aufweist. Ein M Gradient kann, muss aber nicht vorhanden sein. Die extramedullären und **extraossären** Varianten treten bevorzugt im Rachenraum und oberen Tracheobronchialbaum auf und zeigen bei adäquater Lokaltherapie mit Operation und/oder Bestrahlung eine exzellente Langzeitprognose mit günstigen Heilungsraten. Im Gegensatz dazu neigen **primär ossäre** Plasmazytome *a priori* deutlich frequenter zur Generalisation und gehen langfristig häufig in ein Myelom über. Auch bei primär ossärem Manifestationsmuster steht die Lokalbehandlung mit Stabilisierungsoperation und Tumorresektion (sofern anatomisch möglich) sowie nachfolgender Radiotherapie mit 45 Gy nach ausführlichem Staging und erfolgtem Ausschluss eines Knochenmarks- und Organbefalls zunächst im Vordergrund, bei Fehlen prospektiv randomisierter Studien muss im Einzelfall über die Sinnhaftigkeit einer zusätzlichen adjuvanten Zytoreduktion mit Chemotherapie und allfälliger Interferon-Erhaltungstherapie nachgedacht werden. Diese Vorgangsweise kann möglicherweise auch das Gesamtüberleben verlängern, die ehemals gefürchteten Langzeitkomplikationen aus der Alkylanzientherapie treten mit modernen Medikamenten (siehe Myelomtherapie) in den Hintergrund. Diese Entscheidung wird etwa das Ergebnis der histopathologischen Aufarbeitung des Operationspräparates und die Frage des Erreichens einer R0 Resektion, den primären Tumorsitz (Abgrenzung von Myelom oder Nerven-

wurzel etc.) sowie die Persistenz eines allfällig vorhandenen M Gradienten nach der Lokaltherapie inkludieren.

wurzel etc.) sowie die Persistenz eines allfällig vorhandenen M Gradienten nach der Lokaltherapie inkludieren.

**V. Multiples Myelom.** Das multiple Myelom macht etwa 1% aller Tumorerkrankungen aus, tritt mit einem Häufigkeitsmaximum um das 65. Lebensjahr auf, wobei allerdings auch sehr junge Patienten zwischen 20. und 30. Lebensjahr erkranken können, und muss nach derzeitigem Wissens- und Behandlungsstand als unheilbare und damit chronische Erkrankung aufgefasst werden (Abbildung 1); Die diagnostischen Charakteristika werden aus einer Myelomzellpopulation > 10% im Mark oder direktem Tumornachweis im Biopsat, dem Vorhandensein eines relevanten M Gradienten oberhalb der Grenzen für ein MGUS, und dem Vorhandensein von Leichtkettenexzess, sowie Osteolysen in einer komplexen Weise gestellt. Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß der Höhe der Eiweißproduktion und Eiweißausscheidung im Harn, dem Ausmaß der Anämie und der Osteolysen, sowie dem Vorhandensein eines Nierenversagens und einer Hypercalciämie. Rezente wurden die sensitivere aber auch aufwendigere MRI Diagnostik und die Möglichkeit der PET Untersuchung in die Stadienabklärung mit aufgenommen (Abbildung 2).

**Der Zeitraum zwischen beginnender und unter Umständen nicht als spezifisch erkannter Symptomatik und Abklärung an einer Hämatologie und**

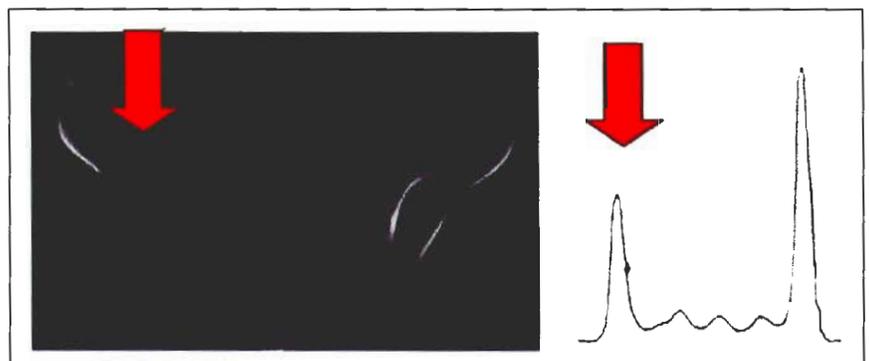


Abbildung 2: Diagnose des Myeloms durch Osteolysen in der Beckenschaufel (Pfeil), Paraproteinämie IgG >3.5 g/dl Pfeil und einen Plasmazellanteil > 10% im Knochenmark

**Vorsichtsmaßnahmen in der Frühphase der Erkrankung insbesondere in der Prähospitalisierungsphase**

- Symptom Rückenschmerzen und Knochenschmerzen:
  - Altersunabhängig Bestimmung von BSG, Elektrophorese, Leichtketten in Serum und Harn, Blutbild und Differentialblutbild, Calcium, Creatinin und
  - radiologische Bildgebung, in jedem Fall vor Einleitung physikalischer Maßnahmen (Vermeidung iatrogenen Querschnittslähmung!)
- Frühe Spezial-Abklärung von BSG-Erhöhung, Anämie, Calcium- und Nierenwertveränderung sowie Veränderungen der Eiweißkonzentration und der Elektrophorese und Einweisung in Spezialabteilung
- Bedenken einer Plasmazelldyskrasie bei Neuropathien
- Keine Verzögerung der Hospitalisierung
- Rasche Schmerzabklärung [Vermeidung schmerzbedingter Atemhemmung]
- Vermeidung von Sedativa, Hypnotika und Opiaten vor Beginn der kausalen Therapie zur Vermeidung von Pneumonien
- Vermeidung von Nephrotoxizität durch Kontrastmittel, nicht steroidale Antirheumatika etc.
- Cave Zentralvenenkatheter (Infektionen, Blutungen, Thrombosen)

**Tabelle 1**

**medizinischen Onkologie stellt einen besonders gefährlichen Krankheitsabschnitt für die Myelompatienten dar.**

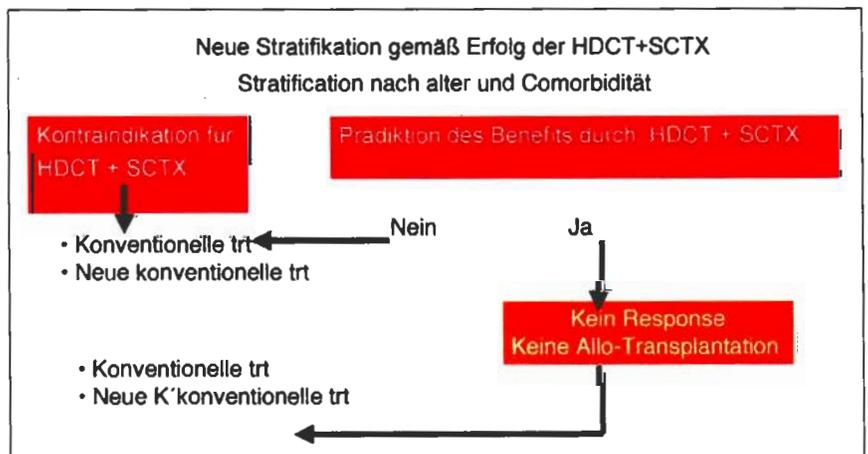
Nicht als Osteolyse-bedingte Knochen- und Rückenschmerzen bzw. Radikulärsyndrome können für den Patienten etwa durch Massage oder physikalische Therapie bedingte pathologische Frakturen und auch Querschnittlähmung bedeuten. Eine Abklärung von BSG, Elektrophorese, Leichtkettenausscheidung und radiologische Bildgebung ist daher altersunabhängig bei den genannten klinischen Symptomen vor Einleitung lokaler Therapiemaßnahmen in der Phase der noch nicht gesicherten Diagnose mandatorisch. In dieser Phase drohen den Patienten auch Nierenversagen insbesondere durch Exsikkose etwa bei Diarrhoeen, durch Diclofenac-Behandlung von Schmerzen oder durch Kontrastmittel-CT Untersuchung. Eine Kontrastmittelgabe muss daher auf strengste Indikationsstellung beschränkt bleiben und kann dann unter Einsatz von ausreichender Flüssigkeitszufuhr und N-Acetylcystein [Mucosolvan®] als Nephroprotektivum erfolgen, das in Metaanalysen randomisierter Studien

eine 60% Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine Kontrastmittelneuropathie bewirkt. Eine Reihe von Maßnahmen, die für den Praktiker relevant sind finden sich in Tabelle 1.

**Auch nach der ersten Diagnosestellung bleibt das Risiko der Patienten in den ersten 3 Monaten der Behandlung und Betreuung hoch.** So betrug die Sterblichkeitsrate in 5 britischen Studien mit über 3,000 Patienten zwischen 1980 und 2002 10% [Augustson,

J Clin Oncol, 23,9219, 2005] in anderen vergleichbaren Datenkollektionen zwischen 10% und 25% in 3 Monaten. Die Todesursachen waren dabei insbesondere Infektionen in 45%, vor allem die Pneumonie (60%) und Sepsis (23%), in etwa einem Drittel der Fälle trat der Infektionstod zu Hause auf und in 48% der Fälle war eine verzögerte Einweisung durch den Hausarzt als mitbeteiligt am Tod durch Infektion anzusehen. Das Nierenversagen war in ca. 90% entweder direkte Todesursache oder wesentlich an diesen frühen Todesfällen beteiligt, auch plötzlicher Herztod und Pulmonalembolien spielen eine Rolle. Vor allem bei multimorbiden und älteren Patienten mit breiter Medikation der Comorbidität ist höchste Vorsicht und engste Kollaboration mit der Klinik auch in der Alltagsbetreuung der Patienten geboten. Ein Antibiotikaprophylaxe ist nahe liegend aber nicht gesichert, eine Gammaglobulinsubstitution reduziert zwar die Infektionsrate in der Plateauphase, nicht aber in der kritischen Initialphase der Erkrankung.

**Die Einleitung einer tumorkausalen Therapie** ist bei allen Patienten im Stadium II und III der Erkrankung, sowie bei Patienten im Stadium I mit Progressionszeichen erforderlich. Im Stadium des smoldering myeloms kann mit der Behandlung zugewartet werden, in frühen Studien wird derzeit aber versucht,



**Abbildung 3: Risikostratifikation am Beginn eines Behandlungskonzeptes**

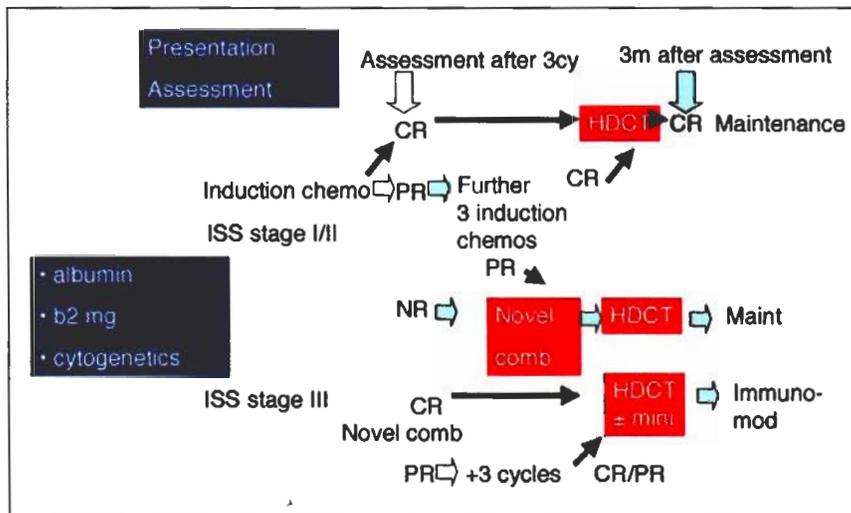


Abbildung 4: Algorithmus zur Therapieplanung. Abkürzungen: HDCT (Hochdosischchemotherapie); ISS: International Staging system, mini: nicht myeloablative allogene Stammzelltransplantation, Novel comb: Neue Kombinationstherapien

das Zytokinnetzwerk das die autokrine und parakrine IL-6 und TNF-Kaskade der Myelomzellen im Knochenmark mit Erreichen eines Wachstums- und Überlebensvorteils aufrecht erhält durch Antikörper gegen IL-1 zu blockieren. Grundsätzlich sollte, soweit irgend möglich, der Behandlung in **klinischen Studien der Vorzug gegeben** werden. So werden an der III. Medizinischen Universitätsklinik Salzburg klinische Studien mit neuen Therapiekombinationen

für fast alle Krankheitsphasen und Patientenkollektive angeboten, wie etwa (1) die Primärtherapie jüngerer (Transplantationsstudien) und (2) spezifische Studien für comorbide und ältere Patienten (Neue Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib in Kombinationen), (3) Therapien für Erstdiagnose mit Nierenversagen (Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason) und (4) Rezidivtherapien in 2<sup>nd</sup> und 3<sup>rd</sup> line (Neue Substanzen). Grundsätzlich muss sowohl inner-

halb als auch ausserhalb klinischer Studien die Erstentscheidung getroffen werden, inwieweit ein Patient für eine Hochdosischchemotherapie mit Stammzelltransplantation qualifiziert oder nicht (Abbildung 3 auf Seite 25). Davon wird der Einsatz myelotoxischer Alkylanzien in der Erstlinientherapie abhängig gemacht, der sich verbietet, wenn eine Stammzellmobilisierung und damit eine autologe Transplantation eine realistische Option sein soll. Ein Algorithmus zur Wahl der therapeutischen Vorgangsweise findet sich in Abbildungen 3–5. Mit zunehmender Erkenntnis der Bedeutung molekularbiologischer und genetischer Risikofaktoren sowie der Bedeutung molekularer Faktoren als Prädiktoren des Ansprechens auf bestimmte Therapieoptionen wird es – zunächst in bereits laufenden klinischen Studien- und in absehbarer Zeit auch ausserhalb von Studien zur molekular gesteuerten Therapiewahl kommen (Abbildung 5). Derartige Untersuchungen werden derzeit in der III. Medizinischen Klinik etabliert.

### Folgende Therapieoptionen können gewählt werden:

- **Hochdosischchemotherapie mit Stammzelltransplantation.** Die Indikationsstellung wird weniger vom numerischen Alter als von der Comorbidität und dem biologischen Alter bestimmt, die ehemaligen Altersgrenzen sind auf Grund der heute geringen Mortalität (<1%) weitgehend aufgehoben. Als Standard der Induktionstherapie kann eine Vorbehandlung mit entweder Dexamethason-Monotherapie (±Thalidomid) oder eine VAD Chemotherapie jeweils über 3 Monate mit anschließender Stammzellmobilisierung angesehen werden. Eine retrospektive Vergleichsuntersuchung zeigt zumindest Äquivalenz, wenn nicht Überlegenheit der Thalidomid/Dexamethason- gegenüber der VAD Behandlung [Cavo, Blood, 2005;

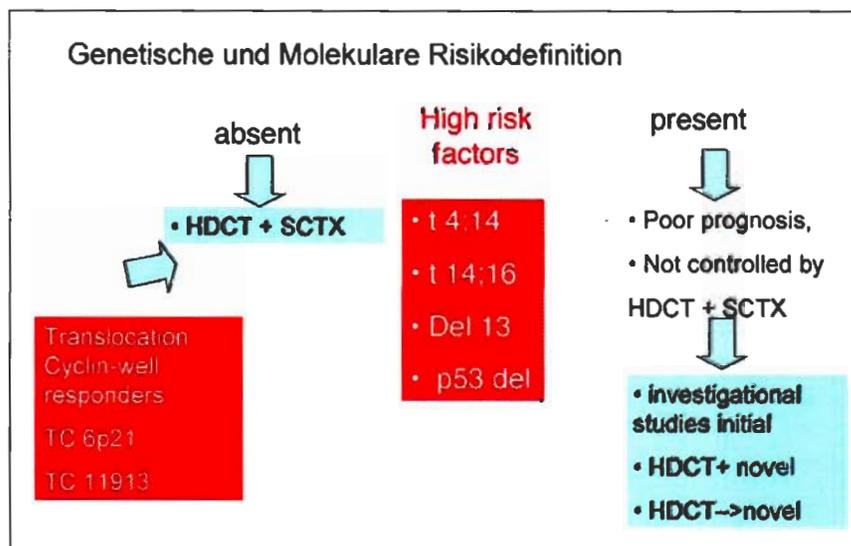


Abbildung 5: genetische und molekulare Risikostafifikation in zukünftigen Behandlungskonzepten modifiziert nach Stewart et al, J Clin Oncol, 2005

Weiter auf S. 28

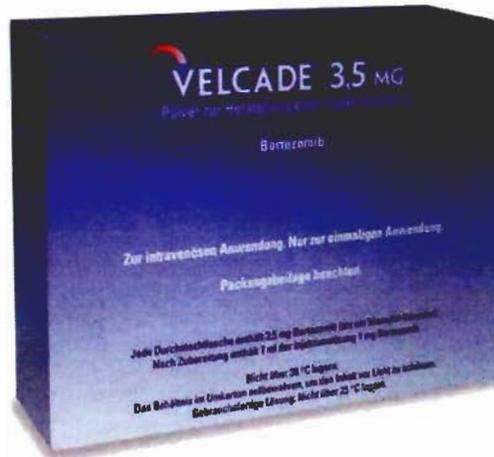
## Bortezomib (Velcade®) – der Durchbruch in der Therapie des Multiplen Myeloms

Bortezomib ist der erste Proteasom-Inhibitor und damit Begründer eines neuen Therapiekonzepts beim multiplen Myelom. VELCADE wirkt reversibel inhibierend auf das Proteasom, ein Enzymkomplex in Zellen, der für die Steuerung verschiedener Prozesse wie Zellwachstum, Zelltod und Angiogenese verantwortlich ist.

Durch die Inhibition erreicht Bortezomib indirekt eine Unterbrechung dieser Prozesse und kann damit die kanzerogene Entwicklung schon auf Zellebene verhindern.

Nachdem Bortezomib zunächst (Mai 2004) für die Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien zugelassen worden ist, kann **VELCADE seit Mai 2005 bereits bei Patienten mit nur einer Vorbehandlung eingesetzt werden (entweder nach Stammzelltransplantation oder nach Frontline-Therapie)**, Basis für die Zweitlinien Therapie Zulassung sind die Ergebnisse der APEX Studie (Assessment of Proteasom Inhibition für Extending Remission); in dieser größten bisher beim multiplen Myelom durchgeführten randomisierten Phase III Studie (Richardson et al.; 2005, N Engl J Med 352:2487-2498) wurden 669 Patienten mit refraktären oder fortschreitendem multiplen Myelom nach ein bis drei Vortherapien mit Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>) oder hoch dosiertem Dexamethason (40mg) behandelt. Patienten bei denen die Erkrankung progredient war, konnten ebenfalls VELCADE erhalten, nach einer Zwischenauswertung wurde der Dexamethason Arm vorzeitig geschlossen, da die Zeit bis zur Tumorprogression bereits zu diesem Zeitpunkt zugunsten des Bortezomib Studienarms signifikant war, auch das Gesamtüberleben der Patienten mit Bortezomib war länger, als jener, welche mit Dexamethason behandelt wurden.

Die dokumentierte Verlängerung der Überlebenszeit durch Bortezomib (29,8 Monate versus 23,7 Monate im Dexamethason Arm) wäre ohne das Cross.Over vermutlich noch deutlicher ausgefallen (mehr als 60% der Patienten im Dexamethason Arm erhielten später Bortezomib – damit ist VELCADE derzeit das einzige Medikament, das als



Monotherapeutikum beim multiplen Myelom zu einem Überlebensvorteil führt. Die Ansprechraten auf Bortezomib haben sich gegenüber der ersten Analyse noch weiter erhöht (38% vs. 43%), die Verbesserung betraf sowohl die Rate der CR bzw. n CR als auch die der PR (16% bzw. 27%) die Ansprechrate auf Dexamethason lag bei 18%.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen auf die Bortezomib Therapie war mit 1,4 Monaten sehr kurz, die Behandlung sollte allerdings

ausreichend lange durchgeführt werden, um den maximalen Therapieerfolg zu gewährleisten, 30% der Patienten welche eine komplette Remission erreichten, erzielten diese nach dem 6 Behandlungszyklus (ASH 2005).

In der APEX Studie war Bortezomib bei allen untersuchten Subgruppen wirksam, also sowohl bei Patienten mit hohem Risiko und schlechter Prognose als auch bei Patienten mit niedrigem Risiko und günstiger Prognose, als negative prognostische Faktoren galten dabei ein Alter über 65 Jahre, ein erhöhter beta 2 Mikroglobulin Spiegel, mehr als eine Vortherapie und das Versagen vorausgegangener Therapien.

Dass Bortezomib oder eine Bortezomib basierte Kombinationstherapie auch bei der Risikogruppe bei Patienten mit multiplen Myelom und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wirksam ist, zeigten die Daten von Chanan-Khan (ASH 2005) bzw. Ludwig (EHA 2005). In diesen Arbeiten konnte aufgezeigt werden, dass die Myelom bedingte Niereninsuffizienz bei Patienten welche gut auf eine VELCADE Therapie ansprechen, zum Teil reversibel war.

Außerhalb der zugelassenen Indikation werden momentan eine Vielzahl von Kombinationsstudien in der Frontline Therapie mit VELCADE durchgeführt.

Auch in den noch nicht zugelassenen Indikation Mantelzell-Lymphom bzw. aggressivem Non Hodgkin Lymphom wird eine Bortezomib Behandlung in Kombination mit anderen Wirkstoffen geprüft. Klinische Untersuchungen weisen darauf hin, dass Bortezomib in Kombination mit Rituximab und Dexamethason bei Patienten mit Mantelzell Lymphom äußerst wirksam ist (Drach et al, ASH 2005).

**Therapieoptionen bei Myelom**

HDCT+ SCTX machbar [Alter und Comorbidität]

Nein	Ja
• MP	• HDCT + SCTX
• VAD	1x vs 2x
• Dex	2x vs 3x
• Thalidomide± Dex	• Mel 140 vs 200/m2
• Bortezomib-basiert [2nd line]	• TBI vs non TBI
• Lenalidomide-basiert [2nd line]	• ± IFNa Erhaltung
• IFN a induktion/Erhaltung	

Tabelle 2

106, 35]. Die eigentliche Hochdosischemotherapie besteht aus Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, wobei nach Erreichen einer kompletten Remission nach der Ersttransplantation auf eine weitere Hochdosistherapie verzichtet werden kann, bei Erreichen einer nur partiellen Remission jedoch ein zweiter Zyklus einer Stammzelltransplantation Standard ist. Eine anschließende Erhaltungstherapie mit Thalidomid und/oder Interferon ist nach Daten des EBMT-Registers von Vorteil für die Patienten, da damit das progressionsfreie, möglicherweise aber auch das Gesamtüberleben verlängert werden kann. Hingegen zeigt die *ab initio* erfolgreiche Thalidomid-Therapie simultan zur Chemotherapie zwar eine Verbesserung des PFS, jedoch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens, da offensichtlich im Rezidiv deutlich aggressive Subklone der Erkrankung vorliegen [Barlogie, N Engl J Med, 2006, 354, 1021]. Die Hochdosischemotherapie hat sowohl in randomisierten Studien, als auch in *matched pair*-Analysen mit konventionell in Studien behandelten Patienten einen signifikanten und relevanten Überlebensvorteil gegenüber konventioneller Therapie geliefert. Ihre

Durchführung muss daher bei jedem Patienten in Erwägung gezogen werden. Obwohl die HDCT mit Stammzelltransplantation auch bei Patienten mit hohem Risiko der konventionellen Therapie überlegen ist [Child, N Engl J Med, 2003,348,1875], kann sie jedenfalls den ungünstigen Effekt der Deletion am Chromosom 13q nicht aufheben. Dafür sind sicherlich neuere Therapien, wie etwa Bortezomib (Velcade®)-basierte Therapieverfahren in Zukunft wichtig.

**Allogene Stammzelltransplantation.** Die Allogene Stammzelltransplantation hat zwar immer noch als einzige Behandlungsmöglichkeit die Option der Kuration, ist allerdings mit exzessiv hohen Raten an Therapie-assoziiierter Mortalität (bis ca 30–50% in den ersten 3 Monaten verbunden). Zwar hat bessere Patientenselektion und bessere supportive Therapie im Laufe der Zeit zu einer Reduktion der allerdings immer noch hohen Mortalität geführt, dennoch muss die Maßnahme als experimentell und wenigen Patienten vorbehalten angesehen werden. Eine nicht-myeloablative allogene Stammzelltherapie verursacht zwar geringere Früh-, aber immer noch beträchtliche

Langzeit Morbidität und Mortalität. Sie wird jedoch bei besonders ungünstigen Risikokonstellationen, ungünstigem Verlauf unter Hochdosischemotherapie und besonders jungem Alter in Erwägung zu ziehen sein.

**Konventionelle Therapien:** Ein Überblick über die derzeitigen konventionellen Therapien findet sich in Tabelle 2. Die Zahl der Therapieoptionen nimmt beträchtlich zu, mit **Thalidomid und Dexamethason** können auch in der Erstlinientherapie bis 75% Remissionsrate und 24% komplette Remissionen innerhalb von 3 Monaten erzielt werden, wobei die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen ist [Rajkumar, J Clin Oncol 2006 24(3), 431]. Allerdings müssen Nebenwirkungen wie eine gesteigerte Thromboembolierate, cutane Nebenwirkungen und kardiale Komplikationen (vor allem bei Kombination mit Zytostatika) bedacht werden und eine kluge Patientenselektion betrieben werden. Der Vorteil einer Thalidomid/Dexamethason-Behandlung gegenüber einer VAD Therapie liegt, soweit ausserhalb randomisierter Studien beurteilbar, in der Vermeidbarkeit von Zentralvenenkathetern sowie rascherem und besserem Response. Der Nachteil besteht neben der Polyneuropathie vor allem in den hohen Kosten. Zunehmend wird auch das ehemals als Standardtherapie älterer Patienten angesehen Melphalan/Prednisolon-Protokoll verdrängt, das nur noch in Ausnahmefällen Erstlinientherapie sein wird. Eine erste randomisierte Studie belegt einen deutlichen Vorteil für eine Kombination von Thalidomid und Dexamethason gegenüber Melphalan/Prednisolon insbesondere im Hinblick auf progressionsfreies, wenn auch noch nicht auf das Gesamtüberleben [Palumbo, Lancet, 2006,367,791].

**Dreier-Kombinationstherapien** von Thalidomid, Dexamethason mit entweder Melphalan oder Doxorubicin können Remissionsraten bis 90% und CR-Raten zwischen 15% und 24% er-

zielen [Palumbo, Cancer. 2005, 104(7), 1428]. Diese Raten an CR entsprechen weitgehend jenen Zytreduktionsgraden, die durch einen Kurs einer Hochdosischemotherapie zu erzielen sind.

**Bortezomib (Velcade®)** beruht auf einem völlig neuen Wirkmechanismus als Proteasom-inhibitor und entwickelt auf diese Weise eine Apoptose-induzierende Wirkung. Bei relapsierten und therapierefraktären Myelomen konnten im APEX trial signifikante Überlebensvorteile und erstmals eine äquale Wirkung auch bei Patienten mit der ansonsten besonders ungünstigen Del 13q erzielt werden. Allerdings treten Nebenwirkungen wie Lethargie 4%, Schwäche 54%, und insbesondere auch Diarrhoen 51% und periphere Polyneuropathien 37% auf. In neuen Kombinationsherapien, die auf einer Verabreichung von Bortezomib basieren (Tabelle 3) werden in Phase II Studien extrem hohe CR-Raten und gesamte Remissionsraten beobachtet. Bortezomib wird auch an der III. Medizin – derzeit ebenso in Erstlinienprotokollen als Kombinationstherapie getestet, wie Lenalidomid.

**α-2 Intereron** hat in Metaanalysen randomisierter Studien einen Überlebensvorteil in der Erhaltungstherapie gezeigt. Die hohen Nebenwirkungsraten müssen allerdings dem durchschnittlichen Überlebensgewinn von 3m nach konventioneller Therapie und bis zu einem Jahr nach Hochdosisstherapie gegenübergestellt werden.

Eine Behandlung mit **Bisphosphonaten** ist bei Patienten mit Myelom in der Lage die Tumor-bedingte Osteodestruktion und Osteoporose zu reduzieren bzw. Frakturnraten zu mindern und Knochendichte zu erhöhen sowie die Schmerzsymptomatik zu lindern. Auch eine indirekte antitumorale Wirkung ist wahrscheinlich und eine immunstimulierende Wirkung möglich. Allerdings müssen ungünstige Auswirkungen auf

Bortezomib Kombinationen				
Bortezomib	partner	phase	RR	CR
+	melphalan	I/II, ref, rel	68%	–
+	Thalidomide± dex	II, ref, rel	52%	17%
+	Thalidomide + dex	1st line	80% 94%*	–
+	Peg dox	I, Refr, rel	73%	36%
+	Peg dox	III, 1st line	80%	–
Vs	–	CALGB	[interim analysis]	
+	Infusional dox + dex [PAD]→HDCT	III, 1st line	95%	[57% after HDCT]

Tabelle 3

die Nierenfunktion beachtet werden (regelmäßige Kontrolle der Creatininwerte vor der Verabreichung) und die zuletzt gehäuft beobachteten Knochennekrosen des Kiefers bedacht werden. Invasive Zahnbehandlungen sollten daher soweit irgendwie möglich vermieden werden und Bisphosphonate vor notwendigen Zahn- und Kiefereingriffen abgesetzt werden. Eine vorangegangene Bestrahlung im Manipulationsgebiet scheint die Wahrscheinlichkeit für diese Komplikation zu erhöhen.

**Erythropoietine** sind in der Lage, die Tumor-bedingte Anämie erfolgreich zu behandeln und sollten bei Hb-Werten <10 g/dl in Betracht gezogen werden. Allerdings muss die deutliche thrombotische Wirkung vor allem bei Kombination mit Thalidomid bedacht werden.

**VI. Plasmazell-Leukämie.** Primäre und sekundäre Plasmazell-Leukämien sind extrem seltene Erkrankungen mit meist schwerer Symptomatik wie Gerinnungsstörungen, Hypercalciämie-Symptomatik, Nierenversagen und Panzytopenie-Komplikationen sowie ausgeprägter B Symptomatik und Infektionen. Die Prognose ist unter jeder derzeit bekannter

und möglicher Therapie infaust mit nur wenigen Monaten mittlerem Überleben.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Plasmazelldyskrasien ein weites Spektrum von Manifestationsformen umfassen, einer exakten Kenntnis der sich stürmisch entwickelnden Behandlungsmöglichkeiten sowie der Komplikationen von Krankheit und Behandlung bedürfen. Für den Praktiker ist entscheidend die initialen Symptome hellhörig und intensivst zu beachten und rasch die Patienten zur Abklärung zu überweisen um schwerwiegende iatrogene Komplikationen und eine exzessiv hohe Frühmortalität zu vermeiden.

Univ. Prof. Dr. Richard Greil  
 III. Medizinische Univ. Klinik Salzburg mit Hämatologie, internistischer Onkologie, Hämostaseologie, Infektiologie und Rheumatologie  
 Labor für Immunologische und Molekulare Krebsforschung Salzburg  
 Tel. +43 662 4482 2879  
 Fax: +43 662 4482 2880  
 Email: r.greil@salk.at