

Standardtherapie

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Universitätsklinikum Heidelberg, E-Mail hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

Jüngere Patienten:

Für jüngere Patienten, d.h. in Deutschland Patienten bis zum Alter von 70 Jahren, ist eine Hochdosis-therapie (HDT) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation derzeit die Therapie der Wahl. Patienten zwischen 71 – 75 Jahren können auch mit HDT behandelt werden. Diese Patienten sollen in Deutschland in einem Register erfasst werden.

Die **Induktionstherapie** umfasst 3-4 Zyklen. In Deutschland sind vor allem üblich: VCd (Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason), VRd (Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) oder VTd (Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason).

Neuere Kombinationen umfassen auch carfilzomibhaltige Schemata, z.B. KRd oder KCd, oder auch Kombinationen von 4 Substanzen. Eine Vierfachkombination mit dem Antikörper Daratumumab ist inzwischen zugelassen. Wegen der guten Verträglichkeit von KRd und VRd können auch mehr als 4 Zyklen als Induktionstherapie gegeben werden.

Das Ziel der Induktionstherapie ist ein gutes, möglichst sehr gutes partielles oder sogar komplettes Ansprechen bereits vor der Stammzellmobilisierung, um dann bei guter Krankheitskontrolle die Stammzellsammlung und Stammzelltransplantation durchführen zu können.

Bei Patienten, die nicht auf die Induktionstherapie ansprechen, ist es nicht sinnvoll, eine andere Induktionstherapie durchzuführen. Man sollte dann rasch die Stammzellmobilisierung und Stammzelltransplantation anstreben. Dies gilt vor allem für Patienten, die ein begrenztes Ansprechen oder gar kein Ansprechen (aber eine stabile Erkrankung) auf die Induktionstherapie zeigen. Etwas problematischer ist die Situation bei Patienten, bei denen es unter der Induktionstherapie zu einer Zunahme der Myelom-Aktivität kommt. Diese Patienten haben eine sehr ungünstige Prognose und sollten als Kandidaten für eine experimentelle Therapie oder auch eine Kombination aus autologer und allogener Stammzell-Transplantation angesehen werden.

Die **Stammzellmobilisierung** kann allein mit einem Wachstumsfaktor (eher selten) oder - vor allem bei Vortherapie mit immunmodulatorischen Substanzen - mit Chemotherapie plus Wachstumsfaktor erfolgen. Eine mögliche Mobilisierungstherapie ist Cyclophosphamid (+ Etoposid oder + Doxorubicin) mit anschließender Gabe des Wachstumsfaktors GCSF. Gegebenenfalls wird die Intensität der Stammzellmobilisierung um Plerixafor erweitert.

Bei Patienten, bei denen eine ausreichende Zahl von Stammzellen gewonnen wurde, wird die autologe Stammzelltransplantation durchgeführt. Es wird angestrebt, ausreichend Zellen für drei Transplantationen zu sammeln, also mehr als 6×10^6 CD34-positive Zellen pro kg Körpergewicht. Patienten bis zu einem Alter von 65 Jahren werden mit einer vollen HDT (Konditionierung), d.h. mit 200 mg Melphalan/qm, behandelt. Bei älteren Patienten oder auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder anderen eingeschränkten Organfunktionen wird meist eine Melphalan-Dosis von 140 mg/qm gewählt. Dies hat sich in einer großen Studie bei älteren Patienten als hocheffektiv und gut verträglich erwiesen. Der älteste Patient, der mit einer solchen Therapie bisher behandelt wurde, war 78 Jahre alt.

Grundsätzlich wird die autologe Stammzelltransplantation wiederholt bei Patienten, die kein komplettes Ansprechen nach der ersten Transplantation erreicht haben. Auch bei Patienten, die ungünstige Risikofaktoren aufweisen, wird die Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation wiederholt, da internationale Daten gerade bei dieser Patientengruppe den Vorteil der Doppeltransplantation gezeigt haben.

Bei Patienten, welche nach abgeschlossener, auch Doppeltransplantation, kein komplettes Ansprechen erreicht haben, kann eine anschließende **Konsolidierungstherapie** empfohlen werden. Diese kann die Substanzen der Induktionstherapie nochmals umfassen, insbesondere, wenn die Induktionstherapie beim Patienten ein gutes Ansprechen gezeigt hat.

Zur **Erhaltungstherapie** ist festzuhalten, dass vier Substanzen in der Erhaltungstherapie geprüft wurden (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib, Ixazomib). Alle bisher geprüften Substanzen zeigen eine Verlängerung der Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung, am eindrucksvollsten Lenalidomid, welches zusätzlich auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt. Thalidomid wird nur begrenzt in der Erhaltungstherapie toleriert. Die meisten Patienten brechen nach einigen Monaten die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Außerdem ist die Substanz nur bei Patienten wirksam, die kein sehr gutes teilweises Ansprechen (VGPR) erreicht haben und bei denen keine Hochrisiko-Kriterien vorliegen, also einer eher kleinen Gruppe von Patienten. Für Bortezomib ist vor allem bei Hochrisiko-Patienten ein Vorteil mit einer Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie gezeigt worden. Lenalidomid ist – als einzige der genannten Substanzen – für die Erhaltungstherapie zugelassen.

Für **Ultrahochrisikopatienten** (Deletion 17p, extramedullärer Befall, Plasmazell-Leukämie, deutlich erhöhte Serum-LDH) wird die allogene Stammzelltransplantation weiterhin empfohlen. Sie wird derzeit in einer von der holländischen HOVON-Gruppe geleiteten Therapiestudie international geprüft.

Ältere Patienten:

Für ältere, nicht für eine Transplantation geeignete Patienten gibt es derzeit mehrere Standardtherapien, insbesondere VMP (Bortezomib + Melphalan + Prednisolon) über 9 Zyklen, VRd (Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) oder Rd (Lenalidomid + Dexamethason) bis zum Fortschreiten der Erkrankung. In einer Studie wurde die Überlegenheit der Kombination VRd gegenüber Rd gezeigt, sodass Rd nur noch für nicht fitte Patienten empfohlen wird. Alle Schemata sind relativ gut verträglich und mit einer langen Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung verbunden. Die Auswahl sollte nach individuellen Kriterien erfolgen. So ist z.B. bei einem Patienten mit Hochrisiko-Kriterien oder einer eingeschränkten Nierenfunktion VMP eine gute Alternative. Insbesondere bei älteren, in ihren Organfunktionen eingeschränkten Patienten mit Standardrisiko-Kriterien und normaler Nierenfunktion ist Lenalidomid/Dexamethason eine verträgliche und wirksame Therapieoption. Die Unterscheidung der Patienten in „fit“ versus „unfit“ kann entsprechend publizierter Skalen erfolgen. Die Einteilung in diese erfolgt durch die Einschätzung der Organfunktion, aufgrund von Begleiterkrankungen und dem biologischen Alter. In der Regel können Patienten bis zu einem Lebensalter von 70-75 Jahren und bei gutem Allgemeinzustand intensiv behandelt werden. Bei einem Lebensalter über 75 Jahren sind in Studien sehr gute Verträglichkeiten und die Effizienz von Dreier-Kombinations-Therapien beschrieben worden. Hierbei ist zu beachten, dass für solche Studien strenge Patienten-Einschlusskriterien bestehen.

Behandlung im Rückfall

Jüngere Patienten/Ältere Patienten

Im Rückfall der Erkrankung steht eine Fülle von neuen Substanzen und neuen Kombinations-therapien zur Verfügung. Prinzipiell kann bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit auch das in der Ersttherapie verwendete Schema erneut eingesetzt werden.

Für die Therapieentscheidung im Rückfall sind folgende Faktoren wichtig:

- Schleichend oder schnell fortschreitender Rückfall
- Nebenwirkungen und Effektivität der vorangegangenen Behandlung
- Biologischer Zustand des Patienten
- Begleiterkrankungen

Bei der Rückfalldiagnose unterscheidet man einen laborchemischen Rückfall (Anstieg des monoklonalen Proteins im Serum oder der Leichtkettenwerte im Serum und/oder Urin). Beim Nachweis eines laborchemischen Rückfalls sollte nicht auf das Wiederauftreten der CRAB-Kriterien gewartet werden [zu den CRAB-Kriterien siehe Kapitel „Wann behandeln?“]. Andererseits sind die Nebenwirkungen einer Therapie bei einem Patienten ohne Symptome und Beschwerden zu beachten. Für die Rückfalltherapie sind in Deutschland viele Medikamente und Kombinationen von Medikamenten zugelassen. Über die Auswahl der Therapie sollte mit dem behandelnden Arzt gesprochen werden. Die Therapiemöglichkeiten ändern sich jährlich. Es sollte eine Teilnahme an Therapiestudien geprüft werden.