

Allogene Stammzelltransplantation und Alternativen in der Behandlung des Multiplen Myeloms

Kuratives (Heilungs-) Potential der allogenen Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation (Transplantation von Stammzellen eines anderen Spenders = Geschwister oder unverwandter Spender) wird weiterhin als die einzige Therapieoption angesehen, die beim Multiplen Myelom tatsächlich kurativ sein kann, d. h. eine Heilung dieser bösartigen Krankheit erreichen kann. So gibt es mehrere Studien, die gezeigt haben, dass bei einem Patienten mit Multiplen Myelom nach allogener Stammzelltransplantation etwa 30-40 % der Patienten langfristig in Remission bleiben. Bei der klassischen allogenen Stammzelltransplantation (myeloablativ, volle Konditionierung) wurde nach intensivster Chemotherapie z. T. plus Ganzkörperbestrahlung eine Sterblichkeit von 30-50% berichtet. Die neuen Dosis-reduzierten Vorbehandlungen („Mini-Transplantation“) sind mit deutlich geringerer Sterblichkeit (8-12%) verbunden.

Vergleich Transplantation Autologe (eigene Stammzellen) vs Allogener (Fremde Stammzellen) beim MM

Eine vergleichende Studie der französischen Studiengruppe bei Hochrisikopatienten zeigt keinen Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation gegenüber einer Tandem-Transplantation mit autologen (eigenen) Stammzellen. In dieser Studie war sogar das Gesamtüberleben für die allogenen Stammzelltransplantierten Patienten etwas schlechter. Demgegenüber zeigen allerdings zwei Studien (eine große europäische Studie und eine italienische Studie) einen Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation gegenüber der autologen Stammzelltransplantation im progressions-freien Überleben und zumindest in einer der beiden Studien auch im Gesamtüberleben. Allerdings sind alle drei Studien, welche die autologe mit allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit MM vergleichen, mit gewissen Fehlern behaftet. Daher kann bisher zumindest derzeit kein Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie eindeutig bestätigt werden.

Fazit: Allogene Stammzelltransplantation bei Erstdiagnose derzeit nur im Rahmen von Studien empfohlen.

Allogene Stammzelltransplantation bei Patienten im Rückfall

Allerdings gibt es zunehmend Daten, die zeigen, dass bei einem Patienten, dem eine allogene Stammzelltransplantation zugemutet werden kann (keine schweren Begleiterkrankungen, Alter bis 65 Jahre, ggf. bis 70 Jahre) und gutem Ansprechen auf eine Chemotherapie im ersten oder zweiten Rückfall (z. B. nach autologer Transplantation oder Tandemtransplantation) eine allogene Transplantation einen deutlichen Überlebensvorteil bringt. Daher wurde auch in einer aktuellen Empfehlung internationaler Experten die allogene Stammzelltransplantation für diese Patienten als Behandlungsoption empfohlen. Ausnahmen sind Patienten, bei denen der Rückfall der Erkrankung mehr als 3 Jahre nach der autologen Stammzelltransplantation erfolgt ist. Für diese Patienten ist möglicherweise eine erneute Stammzelltransplantation mit eigenen Stammzellen nach erneut erzielter möglichst guter Remission eine sehr gute Behandlungsmöglichkeit.

Fazit: Bei Rückfall nach autologer SZT (v. a. bei Rückfall weniger als 3 Jahren nach autologer SZT) sollte eine erneute Chemotherapie plus neuer Substanzen

(Bortezomib u./o. Lenalidomid) eingeleitet werden und bei gutem Ansprechen dann die allogene SZT durchgeführt werden.

Allogene SZT bei fortgeschrittener Krankheit oder massiver Vorbehandlung

Eine allogene Stammzelltransplantation sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden bei Patienten, die in ihrer Krankheit weit fortgeschritten sind oder bei denen die Erkrankung durch eine vorgeschaltete Chemotherapie mit den neuen Substanzen wie Bortezomib, Thalidomid oder Lenalidomid keine gute Remission erzielt werden kann. In dieser Situation ist die Sterblichkeit sehr hoch (>30%) und die Chance auf Heilung <10%.

Zukunft:

Derzeit arbeiten mehrere Gruppen daran, den Erfolg der allogenen Stammzelltransplantation weiter zu verbessern. In Würzburg derzeit aktivierte oder kurz vor der Aktivierung befindliche Studien verwenden die Konsolidierungstherapie auch nach allogener Stammzelltransplantation. Hier wird bei den Patienten vor allogener Stammzelltransplantation mit sehr genauen Methoden nachgeschaut, wo noch Tumorerde vorhanden sind. Dazu werden Kernspintomographie und auch die PET-Untersuchung eingesetzt. Bereits vor der Transplantation oder kurz nach der Transplantation werden dann diese Herde noch zusätzlich bestrahlt, um auch die lokale Tumorkontrolle noch weiter zu verbessern. Zusätzlich werden neue Substanzen vor allem Revlimid und Bortezomib nach allogener Stammzelltransplantation verabreicht, um bei diesen Patienten auf jeden Fall eine komplette Remission als Voraussetzung für eine Heilung zu erreichen. Um die immunologische Kontrolle weiter zu verbessern, werden außerdem Infusionen von Spenderimmunzellen nach der Transplantation eingesetzt. Dieses Protokoll, welches mit anderen europäischen Zentren realisiert wird, soll die Heilungsrate durch eine allogene Stammzelltransplantation bei Rückfall nach autologer Stammzelltransplantation nochmals deutlich verbessern. (Ziel von bisher 30% auf >50%)

Darüber hinaus wird eine Strategie entwickelt, bei der radioaktive Substanzen an Antikörper gekoppelt werden, um damit die Tumorzellen vor allem im Knochenmark noch besser ausschalten zu können. Durch diese Kombination von Antikörpern mit radioaktiven Substanzen (so genannte Radio-Immuntherapie) und zusätzlicher Konditionierungstherapie (d.h. Chemotherapie und ggf. lokale Bestrahlung) wollen wir ebenfalls die Tumorkontrolle nach allogener Stammzelltransplantation weiter verbessern und somit die Heilungsrate erhöhen.

Alternativen:

Für die Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation einen Rückfall erleiden, stehen erfreulicher Weise zunehmend neue Substanzen zur Verfügung. Wir haben derzeit zwei Studien mit sogenannten Hitzeschockproteineninhibitoren aktiviert, bei denen Hitzeschockproteineninhibitoren in Kombination mit Bortezomib eingesetzt werden. Die Hitzeschockproteineninhibitoren verstärken den Effekt von Bortezomib auf die Tumorzellen und können in der Kombination auch Tumorzellen abtöten, welche auf Bortezomib (Velcade) alleine nicht mehr ansprechen. Darüber hinaus scheint die Kombination von Bortezomib (Velcade) mit den Hitzeschockproteineninhibitoren die Neurotoxizität (die Nervenschädigung) durch Bortezomib (Velcade) deutlich zu vermindern. Ein anderer Ansatz ist Bortezomib mit einem sogenannten Histondeacetylaseinhibitor (HDAC-Inhibitor) zu kombinieren. Auch hier sind zwei Protokolle für Patienten im Rückfall nach Vorbehandlung

aktiviert. Anfang nächsten Jahres werden darüber hinaus Substanzen mit einem neuen Proteosominhibitor (Carfilzomib) oder einem IMiD-Nachfolgepräparat (Nachfolger von Thalidomid und Lenalidomid) (Pomalidomid) zur Verfügung stehen. Weitere interessante Substanzen, die in absehbarer Zeit für die Behandlung des Multiplen Myelom bei uns eingesetzt werden, sind Substanzen, die speziell bei bestimmten ungünstigen Chromosomenveränderungen wirken, wie z.B. der Translokation t(4;14) oder 17p-Deletion. Darüber hinaus erhoffen wir uns von neuen Antikörpern (EW-Molekülen), die spezifisch gegen Myelomzellen gerichtet sind, eine verbesserte Tumorkontrolle (z. B. Blimatumomab, anti-CD40L-Ak etc.)

Ansprechpartner am Universitätsklinikum Würzburg sind:

Prof. Dr. H. Einsele (einsele_h@klinik.uni-wuerzburg.de, Fax 0931/201 640001),

Frau Dr. Goebeler (goebeler_m@klinik.uni-wuerzburg.de, Fax 0931/201-640153),

OA Dr. S. Knop (knop_s@klinik.uni-wuerzburg.de, Fax 0931/201 6400),