

Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiples Myelom (APMM) Ein Zusammenschluss deutschsprachiger Selbsthilfegruppen in Belgien, Deutschland, Österreich, Schweiz www.myelom.org

Die Behandlung des Myeloms: Heilung oder Kontrolle

S. VINCENT RAJKUMAR, MD

Abteilung für Hämatologie, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Obwohl es nur selten öffentlich zugegeben wird, ist "Heilung oder Kontrolle" der grundlegende Auffassungsunterschied hinter vielen Strategien, Studien und Diskussionen hinsichtlich der Behandlung des Myeloms. Sollten wir Myelompatienten mit Medikamenten-kombinationen und Mehrfachtransplantationenbehandeln mit dem Ziel, eine Untergruppe von Patienten möglicherweise zu heilen – mit dem Wissen, dassdie Risiken von Nebenwirkungen und die Auswirkungen auf die Lebensqualität erheblich sein werden? Oder sollten wir das Myelom als eine chronische, unheilbare Erkrankung ansehen mit dem Ziel der Erkrankungskontrolle, und dabei die am wenigsten toxischen Behandlungen anwenden, wobei ein Gleichgewichtzwischen Wirksamkeit und Lebensqualität wesentlich ist – und die aggressiveren Therapien für später vorbehalten?

Um es klar zu sagen: Wenn man wüsste, dass eine Heilung möglich ist (mit einer hohen Wahrscheinlichkeit), wäre das ohne Zweifel das bevorzugte Behandlungsziel für die meisten Ärzte und Patienten. Aber das ist nicht der Fall. Das Myelom wird im Allgemeinen nicht als eine heilbare Erkrankung angesehen. Allerdings sind neue Definitionen der "Heilung" vorgeschlagen worden, einschließlich der "Operativen Heilung", die als Aufrechterhaltung einer vollständigen Remission über einen längeren Zeitraum definiert wurde.

Die Fragestellung "Heilung oder Kontrolle" wird diskutiert, weil die derzeit getesteten Behandlungsstrategien nicht wirklich zu einer Heilung führen, sondern darauf abzielen, ein Höchstmaß an Ansprechen zu erzielen in der Hoffnung, dass das zu einer operativen Heilung bei einer Untergruppe von Patienten führt.

Jahrzehntelang war die Behandlung des Myeloms auf konventionelle Chemotherapien mit Alkylatoren und Kortikosteroiden beschränkt, und die Frage von Heilung oder Kontrolle stellte sich nicht. Die Ansprechrate auf Alkylatoren und Kortikosteroide lag bei nur 50%, und eine vollständige Remission war selten. Heilung war niemals ein Behandlungsziel, weil es für unerreichbar gehalten wurde. Stattdessen strebte man an, die Erkrankung so weit wie möglich zu kontrollieren und dabei den Patienten die höchstmögliche Lebensqualität für den längstmöglichen Zeitraum zu verschaffen, indem man in Abständen die zwei verfügbaren Klassen aktiver chemotherapeutischer Wirkstoffe verabreichte.

In den 1990-er-Jahren wurde die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation Teil der Standardbehandlung, als herausgefunden wurde, dass sie im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie das Überleben verlängert. Danach entdeckte man, dass Bisphosphonate die Häufigkeit von Knochenläsionen verringern. In den vergangenen zehn Jahren kamen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid als effektive Wirkstoffe bei der Behandlung des Myeloms zur Anwendung und führten in Kombination mit anderen Medikamenten zu spektakulären Ergebnissen bezüglich Ansprechraten, vollständiger Remission, ereignisfreiem Überleben und (etwas später) Gesamtüberleben. Eine Vielzahl von Kombinationen wurde entwickelt, was wiederum zu einer großen Anzahl klinischer Studien führte. Wirkstoffkombinationen wetteifern miteinander hinsichtlich der höchsten Ansprechrate (und Bedeutung).

Die Ergebnisse, die mit neuen Kombinationen erzielt wurden, sind in der Tat bemerkenswert und haben zu der relativ neuen Philosophie geführt, das Myelom mit dem Ziel einer potenziellen Heilung statt einer Kontrolle zu behandeln. Diese Auffassungsunterschiede liegen den verschiedenen klinisch

relevanten Debatten über das Myelom zugrunde, mit denen Ärzte und Patienten gegenwärtig konfrontiert werden. Es ist in der Tat nicht ungewöhnlich, dass ernsthaft arbeitende Wissenschaftler dieselben Daten aus klinischen Studien in entgegengesetzter Weise interpretieren, weil sie unterschiedlichen Philosophien (Heilung oder Kontrolle) verhaftet sind.

VOLLSTÄNDIGE REMISSION (CR, Complete Remission)

Wenn Heilung das Ziel ist, dann ist die vollständige Remission der kritische erste Schritt. Hohe CR-Raten erfordern eine höhere Therapieintensität. Obwohl das Gesamtüberleben gewöhnlich bei Patienten, die eine vollständige Remission erreichen, länger ist als bei Patienten, die diese nicht erreichen, könnte dies eher eine Auswirkung der zugrunde liegenden Biologie der Erkrankung sein. Dabei fungiert die vollständige Remission als prognostischer Marker für diejenigen, die von Natur aus eine günstigere Erkrankungsbiologie haben.

Es ist noch völlig unklar, ob bei Patienten ohne vollständige Remission die Intensivierung der Therapie – um eben auf diese Weise eine vollständige Remission zu erreichen – tatsächlich das Gesamtüberleben verlängert. Mit anderen Worten: Obwohl das Erreichen einer vollständigen Remission ein günstiger prognostischer Faktor ist, ist bisher nicht bewiesen, dass bei einem ansonsten gut ansprechenden Patienten die Änderung der Therapiestrategie mit dem einzigen Ziel, eine vollständige Remission zu erreichen, einen Nutzen bringt.

Die folgenden sechs wichtigen Vorbehalte hinsichtlich einer vollständigen Remission sollte man unbedingt beachten.

Erstens: Die vollständige Remission ist ein Ersatzmarker für ein verbessertes Gesamtüberleben und ist als solche ein Mittel zum Zweck, nicht das endgültige Ziel.

Zweitens: Bei klinischen Studien ist die vollständige Remission oft mit einem verbesserten Gesamtüberleben verbunden, aber nicht immer.

Drittens: Der Versuch, eine höchstmögliche CR-Rate zu erreichen, kann auch schädigend sein, weil das Gesamtüberleben ein "zusammengesetzter" Studienendpunkt ist, der nicht nur auf der Wirksamkeit der Behandlung beruht, sondern auch auf ihrer Verträglichkeit. Hohe CR-Raten erfordern oft eine aggressivere und toxischere Therapie.

Viertens: Eine geringe verbleibende Menge an monoklonalem Protein (minimale Resterkrankung) ist für sich gesehen nicht klinisch wichtig, und ist bei vielen Menschen in Form einer monoklonalen Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS) vorhanden. Bei vielen Patienten ist das Zurückdrängen des Myeloms in einen Zustand, der der MGUS entspricht (nahezu vollständige Remission oder sehr gute partielle Remission), vielleicht alles, was für das längst mögliche Gesamtüberleben erforderlich ist.

Fünftens: Eine vollständige Remission beim Myelom stellt eine weitgehende Tumorreduktion dar, aber nicht die Eliminierung des Klons, und ist somit kein ein echter Ersatz für eine Heilung.

Und schließlich: Das Myelom könnte zytogenetisch nicht nur eine einzelne Erkrankung sein. Das Erreichen einer vollständigen Remission erscheint besonders wichtig für die 15 % der Patienten mit einem Hochrisiko-Myelom, wohingegen bei Patienten ohne Hochrisiko-Merkmale die Überlebensdauer ähnlich ist, unabhängig davon, ob sie eine vollständige Remission erreicht haben oder nicht.

Für diejenigen, die sich eine Heilung als Therapieziel zu eigen machen, ist unbeachtet dieser Vorbehalte eine vollständige Remission ein wünschenswerter und wichtiger erster Schritt. Für diejenigen, die die Behandlung des Myeloms als chronische Erkrankung mit dem Ziel einer Erkrankungskontrolle favorisieren, ist die vollständige Remission ebenso wünschenswert, aber nicht das Ziel.

KOMBINATIONSTHERAPIE ODER SEQUENTIELLE THERAPIE?

So wie die Anzahl der aktiven chemotherapeutischen Wirkstoffe angestiegen ist, so hat auch die Anzahl der Studien, die die Wirksamkeit und die Verträglichkeit verschiedener Kombinationen dieser Wirkstoffe untersuchen, zugenommen. Mehrere vergleichende Studien von Kombinationen aus zwei Wirkstoffen gegenüber Kombinationen aus drei Wirkstoffen (z.B. Lenalidomid-Dexamethason gegenüber Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason) werden zurzeit durchgeführt. Bei diesen Studien werden die 3-Wirkstoff- Kombinationen mit aller Wahrscheinlichkeit eine höhere CR-Rate und eine längere Dauer bis zum Fortschreiten der Krankheit ergeben im Vergleich zu den 2-Wirkstoff-Kombinationen.

Allerdings ist die Auswirkung auf das Gesamtüberleben oft nicht klar. Patienten, die eine 2-Wirkstoff-Therapie als Erstbehandlung erhalten, haben immer noch den dritten Wirkstoff übrig für den Rückfall, die Patienten mit der 3-Wirkstoff-Kombination aber nicht. Diejenigen, die mit der 2-Wirkstoff-Therapie behandelt werden, haben wahrscheinlich weniger Nebenwirkungen zu erleiden.

Wenn die Heilung das Ziel ist, dann ist die Chance, alle malignen Zellen zu eliminieren, im frühen Erkrankungsstadium mit der bestmöglichen Wirkstoffkombination am größten. Wenn die Erkrankungskontrolle der bevorzugte Ansatz ist, weil eine Heilung nicht für möglich erachtet wird, dann macht es Sinn, mit einer 2-Wirkstoff-Kombination zu beginnen und den dritten Wirkstoff für einen Rückfall aufzubewahren. Eindeutig sollten Studien, die 2-Wirkstoff-Kombinationen gegen 3-Wirkstoff-Kombinationen testen, das Gesamtüberleben als primären Endpunkt haben. Jedoch ist das nicht oft der Fall, weil der Stichprobenumfang, d.h. die erforderliche Anzahl an Fällen, zu groß ist. Als Folge davon werden Entscheidungen gewöhnlich auf der Grundlage der eigenen Meinung bzw. Tendenz im Hinblick auf die Diskussion über Heilung oder Kontrolle gefällt.

AUTOLOGE STAMMZELL-TRANSPLANTATION (ASCT)

Die derzeit wichtigste Frage für Myelompatienten ist, ob die autologe Stammzell-Transplantation als Erstlinientherapie noch immer benötigt wird, wo doch mehrere neue aktive Antimyelom-Medikamente verfügbar sind. Die autologe Stammzell-Transplantation ist bemerkenswert sicher und kann bei 40 % der Patienten ambulant durchgeführt werden. Sie verbessert die CR-Raten und verlängert das mediane Gesamtüberleben beim Myelom um etwa zwölf Monate. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse mit einer einzelnen autologen Stammzell-Transplantation wurde die Tandem(Zweifach)-ASCT untersucht. Bei der Tandem-ASCT erhalten die Patienten eine zweite autologe Stammzell-Transplantation kurz nachdem sie sich von der ersten erholt haben. Eine französische randomisierte Studie ergab ein signifikant besseres Überleben bei den Empfängern der zweifachen Transplantation.

Die Ergebnisse der autologen Stammzell-Transplantation können weiterhin dadurch verbessert werden, dass neue aktive chemotherapeutische Wirkstoffe in die Transplantationsstrategie integriert werden, was zu außerordentlich hohen CR-Raten und langem ereignisfreien Überleben und Gesamtüberleben führt. Wenn die Heilung das Ziel ist, ist die Zweifach-ASCT, bei der neue chemotherapeutische Wirkstoffe vor, während und nach der Transplantation integriert werden, die ideale Behandlungsform.

Andererseits können aber auch beeindruckende Resultate erreicht werden mit der Strategie einer oralen Langzeit-Therapie und der Berücksichtigung der Präferenzen der Patienten bezüglich der zeitlichen Abfolge und Anzahl der Transplantationen (früh oder bei Rückfall, eine oder zwei Transplantationen). Wenn die Kontrolle der Erkrankung das Ziel ist, dann ist es wünschenswert, eine Therapiestrategie zu haben, die die Bedürfnisse und Ziele der Patienten und deren Einstellungen bezüglich der Wertung von Gesamtüberlebensdauer im Verhältnis zur Lebensqualität berücksichtigt. Ärzte, die diesen Ansatz wählen, werden durch die Daten von drei randomisierten Studien unterstützt, die zeigen, dass die Überlebensdauer etwa gleich ist, unabhängig davon, ob die Transplantation früh

(unmittelbar nach der Induktionstherapie) oder später (zum Zeitpunkt des ersten Rückfalls) durchgeführt wird. Ebenso werden sie gestützt von Studien, die keinen klaren Vorteil für das Gesamtüberleben bei Tandem-ASCT gezeigt haben. Ärzte, die diesen Ansatz bevorzugen, finden außerdem Bestätigung durch eine spanische randomisierte Studie, bei der Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprachen, ein ähnliches Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben aufwiesen, unabhängig davon, ob sie entweder eine autologe Stammzell-Transplantation erhielten oder die Chemotherapie fortgesetzt wurde. Das deutet an, dass Patienten mit einer bezüglich der Induktionstherapie refraktären Erkrankung von der autologen Stammzelltherapie den größten Nutzen haben.

ALLOGENE TRANSPLANTATION

Nur ein kleiner Prozentsatz der Myelompatienten erfüllt die Voraussetzungen für eine allogene Transplantation. Dazu zählen Alter, Vorhandensein eines geeigneten Spenders und ausreichende Organfunktionen. Die hohe behandlungsbedingte Mortalität, hauptsächlich durch die Transplantatgegen-Empfänger-Effekte (engl. graft-vs-host disease), hat die allogene Transplantation für die meisten Myelompatienten unakzeptabel gemacht, obwohl sie derzeit der einzige potenziell heilende Ansatz ist.

Mehrere neuere Studien wurden durchgeführt, bei denen eine autologe Transplantation gefolgt wurde von einer allogenen Transplantation mit reduzierter Intensität (nicht-myeloablative oder mini-allogene Transplantation). Die hauptsächlichen Bedenken bei diesem Ansatz sind eine relative hohe frühe Mortalität und Morbidität; die behandlungsbedingte Mortalität liegt bei etwa 15 %, und es existiert ein hohes Risiko für eine akute und chronische Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung. Weitere klinische Studien haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt. Für diejenigen, die den Heilungsansatz favorisieren, sind die vorhandenen Daten und das Potenzial für eine Heilung ausreichend, um diese Therapie außerhalb von Studien für Hochrisiko-Patienten zu rechtfertigen. Im Gegensatz dazu kann für andere diese Therapie außerhalb von Studien nicht gerechtfertigt werden, solange weitere Daten noch nicht verfügbar sind.

HEILUNG ODER KONTROLLE?

Die Diskussion über Heilung oder Kontrolle wirkt sich aus auf den Ansatz zur Behandlung der asymptomatischen Erkrankung, die Dauer der Therapie, die Wahl der Medikamente und viele andere Entscheidungen im Hinblick auf das Myelom. Sie beeinflusst auch erheblich die Interpretation von Studienergebnissen und den Ansatz zur Betreuung von Myelompatienten.

Sollte es also beim Myelom um Heilung oder Kontrolle gehen? Beim Entwurf von Studien sollten beide Strategien gleichzeitig erforscht werden. Einige Patienten wünschen einen potenziell heilenden Ansatz und sind nicht übermäßig beunruhigt hinsichtlich der Risiken von Komplikationen. Im Gegensatz dazu sind andere der Meinung, dass Lebensqualität wichtiger ist als Gesamtüberleben, und sie wollen ihre Lebensqualität nicht für eine potenzielle Heilung riskieren. Es ist wichtig, klinische Studien verfügbar zu haben, die auf beide Typen von Patienten zugeschnitten sind. Zum Beispiel untersucht die Myelomgruppe der Mayo- Klinik derzeit einen Ansatz mit Lenalidomid als Initialtherapie beim Myelom, wobei weitere Medikamente je nach Notwendigkeit hinzugefügt werden. Dieser Ansatz ist auf Lebensqualität und Kontrolle der Erkrankung zugeschnitten. Gleichzeitig testen wir eine Kombination aus vier aktiven Wirkstoffen in dem Versuch, eine heilende "Myelom-CHOP (Cyclophosphamid-Hydroxydaunomycin [Doxorubicin]-Vincristin [Oncovin]-Prednison)"-Behandlung zu entwickeln. Die CHOP-Therapie wurde bereits erfolgreich bei der Behandlung von Lymphomen eingesetzt. Zum Glück gibt es an vielen Zentren eine ähnliche Auswahl an Studien, die auf beide Optionen abzielen.

Außerhalb von Studien ziehe ich die Kontrolle der Erkrankung als Behandlungsziel vor – außer bei bestimmten Hochrisiko-Patienten, bei denen ein aggressiver Ansatz zur Erreichung einer vollständigen

Remission der einzige Weg zu einem langen Überleben sein kann. Der Ansatz der Erkrankungskontrolle beinhaltet, eine sehr gute partielle Remission (minimale Resterkrankung) statt einer vollständigen Remission als Ziel zu setzen: Dazu setzt man zuerst eine begrenzte, weniger intensive Therapie ein und geht zu aggressiveren Ansätzen über, wenn sich die Notwendigkeit ergibt (sequentieller Ansatz). Das erlaubt Patienten, bei der Festsetzung des Zeitpunktes und der Anzahl der Transplantationen Einfluss zu nehmen. Allogene Transplantationen werden vermieden. Obwohl die Heilung das ultimative Ziel unserer auf lange Zeit angelegten Forschung ist, benötigen wir mehr Daten aus randomisierten Studien, bevor wir hochintensive Therapien anwenden, die toxischer sind und außerhalb von Studien mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu einer Heilung führen. In diesem einen Punkt sind die Verfechter sowohl von Heilung als auch von Kontrolle sicherlich einer Meinung.

Originaltext: Mayo Clinic Proceedings 2008;83:1142-1145 Übersetzt von Dr. Rolf Pelzing, SHG Plasmozytom/Multiples Myelom Nordrheinwestfalen e.V. mit freundlicher Genehmigung von S.V. Rajkumar, M.D.