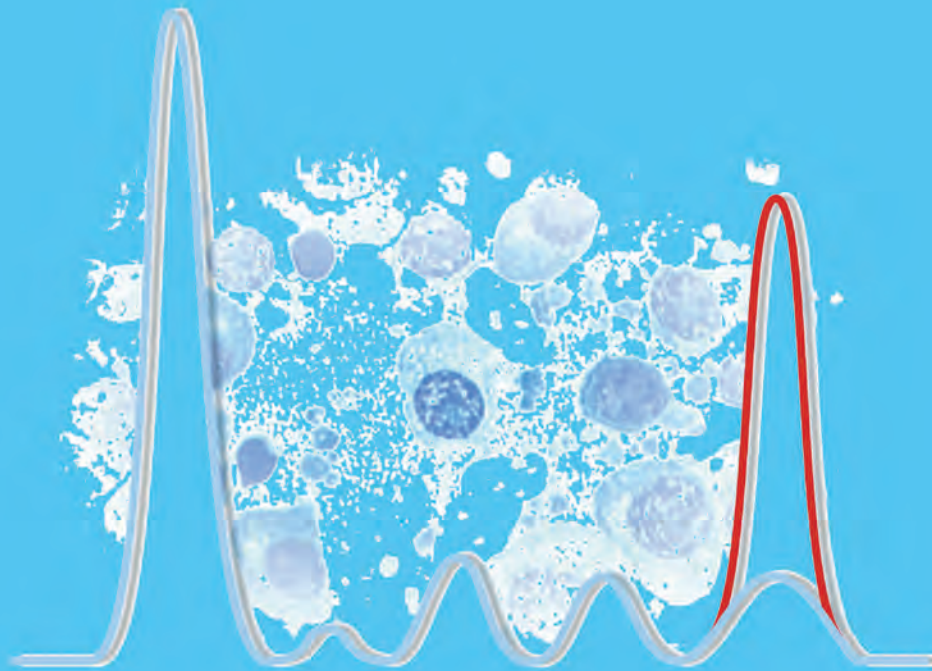


Patienten-Handbuch

Multiplles Myelom

2015



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe



UniversitätsKlinikum Heidelberg



Die Sektion Multiples Myelom wird seit Mai 2006 in einzigartiger Weise durch die Dietmar Hopp Stiftung finanziell unterstützt

Überarbeitete und ergänzte Auflage Oktober 2011 mit Unterstützung der Plasmazytom-Selbsthilfe Rhein-Main, Myeloma Euronet sowie der APMM (Arbeitsgemeinschaft Plasmazytom / Multiples Myelom) und unter Mithilfe von Herrn Dr. Jens Hillengaß, Herrn Dr. Dirk Hose, Herrn PD Dr. Kai Neben, Herrn Dr. Marc-Steffen Raab und Herrn Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt

Überarbeitete und ergänzte Auflage September 2012 mit Unterstützung der Plasmazytom-Selbsthilfe Rhein-Main sowie der APMM (Arbeitsgemeinschaft Plasmazytom / Multiples Myelom) und unter Mithilfe von Herrn Dr. Jens Hillengaß, Herrn Dr. Dirk Hose, Herrn PD Dr. Kai Neben, Herrn Dr. Marc-Steffen Raab und Herrn Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt

Überarbeitete und ergänzte Auflage August 2015 mit Unterstützung der Plasmazytom-Selbsthilfe Rhein-Main Wiesbaden und Myelom Deutschland e.V und unter Mithilfe von Herrn PD Dr. Jens Hillengaß, Herrn PD Dr. Dirk Hose, Herrn PD Dr. Marc-Steffen Raab, Frau Dr. Uta Bertsch, Frau PD Dr. Ute Hegenbart, Herrn Dr. Marc-Andrea Bärtsch, Herrn Dr. Elias K. Mai und Herrn Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt

Sektion Multiples Myelom, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg
und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Plasmazytom-Selbsthilfe Rhein-Main
c/o Bernd W. Natusch
Abraham-Lincoln-Straße 14 a
65189 Wiesbaden
Telefon+Fax: 0611/719938



MEINE AUFGABE IST ES NICHT, ANDEREN DAS OBJEKTIV BESTE ZU GEBEN,
SONDERN DAS MEINE SO REIN UND AUFRICHTIG WIE MÖGLICH.

(HERMANN HESSE)

Vorwort von Bernd Natusch, 1. Vorsitzender der Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main, Wiesbaden

► Zur ersten Auflage

Dieses Patienten-Handbuch ist sowohl den Plasmozytom-Erkrankten als auch ihren Angehörigen gewidmet. Es soll den Umgang mit der Krankheit erleichtern.

Der IMF (International Myeloma Foundation) insbesondere der Präsidentin, Mrs. Susie Novis, möchte ich für die Erlaubnis der Übersetzung danken.

Besonderer Dank aber auch meinem Mitbetroffenen, Herrn Friedhelm Kramer, für die Übersetzung des 1. Teils und Frau Annette Roth für die Übersetzung des 2. Teils sowie Frau Ärztin Angelika Voss für die Überprüfung der medizinischen Richtigkeit.

Der Nassauischen Sparkasse sowie Familie Peschke ebenfalls vielen Dank für die finanzielle Hilfe.

Natürlich erhebt dieser Beitrag keinen Anspruch auf Vollständigkeit, zumal die medizinische Wissenschaft immer weiter fortschreitet. Ich glaube aber gerade darin liegt unsere Hoffnung und Chance.

Wiesbaden, August 1995

Bernd Natusch

► Zur vierzehnten überarbeiteten Auflage

Man sagt "Optimisten leben länger".

Deshalb bin ich stolz darauf, Ihnen wieder eine neu überarbeitete Auflage des Patienten-Handbuchs in einem modernen Layout präsentieren zu können. Ich freue mich sehr, dass diese Neuauflage zusammen mit Myelom Deutschland e.V. herausgegeben werden kann. Myelom Deutschland e.V. wurde im April 2013 neu gegründet und unterstützt als Netzwerk von Patienten-Selbsthilfegruppen die Selbsthilfearbeit zum Myelom in Deutschland. In diesem Zusammenhang steht auch der finanzielle Beitrag dieser überregionalen Selbsthilfeorganisation zur Herausgabe unseres jährlich aktualisierten Patientenhandbuchs, welches zunehmend überregional und auch von Ärzten sowie der Deutschen Leukämie- und Lymphomhilfe als Referenz-Patientenbroschüre anerkannt und nachgefragt wird. Herzlichen Dank!

Die Behandlung des Multiplen Myeloms / Plasmozytoms macht weiter Fortschritte. Um den Patienten einen stets aktuellen Überblick über die neuesten Behandlungsgrundsätze zu ermöglichen, wurde in Abstimmung mit Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt beschlossen, die Auflage jährlich zu aktualisieren und um neue Informationen zu Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten zu ergänzen. In Weiterentwicklungen und in den neuesten Stand der Myelomforschung wird Einblick gegeben. Wir wollen dazu beitragen, dass Betroffene gut informiert sind und gemeinsam mit ihren behandelnden Ärzten die jeweils passende Therapieentscheidung treffen können. Bereits seit 1991 (Diagnosestellung MM) bin ich mit der Suche und Weitergabe von Informationen über diese Krebserkrankung beschäftigt. Damals ist es sehr schwer gewesen, über diese doch relativ seltene Erkrankung Aufklärung zu bekommen.

Jetzt lade ich Sie ein, dieses Patienten-Handbuch in Ruhe nicht nur einmal zu lesen! Sie können mit Sicherheit Ihr Wissen vertiefen und vielleicht besser mit der Erkrankung umgehen. Es ist sowohl den am Multiplen Myelom- oder Plasmozytom-Erkrankten als auch ihren Angehörigen gewidmet. Dem Leser soll der Umgang mit der Krankheit erleichtert werden. Die ersten 13 Auflagen fanden mit über 27.000 Exemplaren eine große Resonanz und dankbare Leser (1995 erschien die 1. Auflage). Diese überarbeitete 14. Auflage dokumentiert auch wieder die fruchtbare Zusammenarbeit zwischen den PATIENTEN, den SELBSTHILFEGRUPPEN und den MEDIZINERN. Hervorheben möchte ich hier den Leiter der Sektion Multiples Myelom des Universitätsklinikums Heidelberg und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT), Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt mit seinem medizinischen Team.

Natürlich erhebt dieser Beitrag keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Wissenschaft und Forschung haben einen unendlich langen Weg vor sich. Aber gerade darin liegen Hoffnung und Chance für uns Erkrankte.

Wiesbaden, 1. August 2015

Bernd Natusch

Vorwort von Brigitte Reimann, Vorsitzende der regionalen Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Kurpfalz und der im April 2013 neu gegründeten und bundesweit tätigen Selbsthilfeorganisation Myelom Deutschland e.V.

Liebe Patienten,

seit Gründung der Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Kurpfalz im Jahre 2003 in Neustadt an der Weinstraße liegt mir der persönliche Kontakt, telefonisch oder im direkten Gespräch mit Patienten und ihren Angehörigen, sehr am Herzen. Wichtigster Aspekt der Gruppenarbeit ist Vertrauen und ein respektvolles Miteinander, besonders im Austausch von gemachten Erfahrungen. Durch die Weitergabe von Informationen (über Vergabe von Info-Broschüren oder auch das Internet) möchte ich den Patienten helfen, das Krankheitsbild besser zu verstehen und bei einer Therapieentscheidung dem Arzt auf Augenhöhe gegenüber zu stehen. Weiterhin sind mir regelmäßige Teilnahmen an und das Organisieren von Informationsveranstaltungen und Fortbildungen ein großes Anliegen.

Diese Ziele teile ich mit der Selbsthilfeorganisation Myelom Deutschland e.V., welche im April 2013 neu gegründet wurde. Dieses Netzwerk von Myelom Selbsthilfegruppen ist aus der ehemaligen APMM (Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom / Multiples Myelom) hervorgegangen und möchte ein Wegbegleiter sein für betroffene Patienten und deren Angehörige. Myelom Deutschland steht für die Zusammenarbeit von Ärzten, Pflegepersonal, Kliniken, nationalen und internationalen Myelomorganisationen, unterstützt beim Aufbau neuer Myelom-Selbsthilfegruppen in ganz Deutschland und setzt sich für die Interessen der Myelompatienten auf gesundheitspolitischer und sozialpolitischer Ebene ein.

“Das ist unser Weg zum Ziel – und jeder Weg beginnt mit dem ersten Schritt.”

Darum freue ich mich ganz besonders über die Möglichkeit, die Überarbeitung und Ergänzung der 14. Auflage des sehr geschätzten Patientenhandbuchs von Seiten der regionalen Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Kurpfalz sowie Myelom Deutschland e.V. unterstützen zu können.

Neustadt an der Weinstraße, 3. August 2015

Brigitte Reimann

Liebe Patienten,

die Heidelberger Sektion Multiples Myelom ist eines der größten und renommiertesten klinischen sowie wissenschaftlich führenden spezialisierten Myelombehandlungszentren weltweit. Die Gründung einer Sektion "Multiples Myelom" im Jahre 2005 und die einzigartige Förderung durch das Universitätsklinikum Heidelberg und die Dietmar Hopp Stiftung haben ein umfassendes Programm zur Verbesserung der Diagnose und Therapie dieser Erkrankung entscheidend vorangebracht. Unseren Patienten wurde der Zugang zur optimalen Diagnostik und Therapie ermöglicht. Prognose und Lebensqualität der Myelompatienten sind durch die Beiträge der Heidelberger Myelomgruppe signifikant verbessert worden.

Durch die großzügige Projektförderung der Dietmar Hopp Stiftung, regelmäßige Spendeneinnahmen und durch die Ressourcen des Klinikums Heidelberg ist es seit vielen Jahren möglich, das Patientenhandbuch jährlich neu zu überarbeiten und allen Patienten kostenlos zur Verfügung zu stellen. Das Patientenhandbuch wird durch große Netzwerke von Patienten-Selbsthilfegruppen und die Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe als Referenz-Patientenbroschüre anerkannt und zunehmend überregional und auch von Ärzten nachgefragt. Dies verstehen wir als eine Auszeichnung für unsere wissenschaftliche und klinische Arbeit der letzten Jahre. Das Patientenhandbuch wird seit 1995 in enger Zusammenarbeit mit dem Vorsitzenden der Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main, Herrn Bernd Natusch, herausgegeben. Es informiert umfassend über die Krankheit Multiples Myelom, Diagnose und Therapiemöglichkeiten, und trägt dazu bei, das vertrauensvolle Verhältnis zwischen Arzt und Patient zu stärken.

Auf das regelmäßige Gespräch mit Vertretern von Selbsthilfegruppen lege ich besonderen Wert. Insbesondere mit dem Vorsitzenden der Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main, Herrn Bernd Natusch, und der Vorsitzenden der Selbsthilfegruppe Kurpfalz, Frau Brigitte Reimann, besteht ein enger Kontakt. Frau Reimann ist erste Vorsitzende der neu gegründeten Selbsthilfeorganisation Myelom Deutschland e.V., in welcher sich Selbsthilfeorganisationen und Gruppen aus der gesamten Bundesrepublik Deutschland als Mitglieder zusammengeschlossen haben. Hervorheben möchte ich auch die jahrelange Interaktion mit der International Myeloma Foundation (IMF, Präsidentin Frau Susie Novis), der Deutschen Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH, Vorsitzender Ralf Rambach) und Myeloma Patients Europe (MPE).

Gerne möchte ich an dieser Stelle allen ärztlichen und anderen Mitarbeitern der Heidelberger Sektion Multiples Myelom für ihre engagierte Arbeit und den Patienten und Vertretern der Selbsthilfegruppen für das Vertrauen, das sie uns Ärzten in den letzten Jahren geschenkt haben, danken. Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank der Dietmar Hopp Stiftung für die großzügige finanzielle Unterstützung seit dem Jahr 2006.

Heidelberg, 18. August 2015

Hartmut Goldschmidt

Inhaltsverzeichnis

1.	Das Multiple Myelom und seine Entstehung	7
1.1.	Beschreibung des Krankheitsbildes	7
1.2.	Formenkreis der Plasmazellerkrankungen	8
2.	Symptome	11
3.	Diagnose des Multiplen Myelom	13
3.1.	Ziele der Diagnostik	13
3.2.	Diagnosekriterien.....	13
3.2.1.	Multipl. Myelom	14
3.2.2.	Smoldering Multipl. Myelom	15
3.2.3.	Solit. Plasm. (einzelner Plasmazelltumor)	15
3.2.4.	Monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS)	15
3.3.	Untersuchungen zur Diagnosesicherung	16
3.4.	Untersuchungen zur Einschätzung der Prognose	16
3.4.1.	Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen)	16
3.4.2.	Molekulare Eigenschaften der Myelomzellen	17
3.5.	Erweiterte Untersuchungen.....	19
3.6.	Untersuchungen im Krankheitsverlauf.....	22
4.	Therapie	24
4.1.	Ab wann ist eine Therapie notwendig?	24
4.2.	Ziele der Behandlung des MM.....	25
4.3.	Behandlungsverfahren.....	26
4.3.1.	Systemische Therapie	27
4.3.2.	Hochdosistherapie und Blutstammzelltransplantation.....	36
4.3.3.	Bestrahlung	38
4.3.4.	Therapieprinzipien bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung	38
4.3.5.	Neue Substanzen.....	40
4.4.	Behandlung in Studien.....	40
4.5.	Unterstützende Behandlung	42
4.5.1.	Behandlung der MM-assoziierten Knochenerkrankung	42
4.5.2.	Weitere unterstützende Maßnahmen	43
5.	AL-Amyloidose - Symptome, Diagnostik und Therapie	45
6.	Wichtige Fragen	47
7.	Begriffe und Definitionen	49
8.	Wichtige Adressen und Links	55

1. Das Multiple Myelom und seine Entstehung

1.1. Beschreibung des Krankheitsbildes

Das Multiple Myelom (MM) ist eine Krebserkrankung von Zellen der körpereigenen Abwehr (Plasmazellen). Die Myelomzellen besiedeln das Knochenmark diffus und/oder herdförmig. Das MM ist der häufigste Knochen(mark)krebs in den westlichen Ländern.

Die Häufigkeit des MM beträgt in Deutschland 3-6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die Häufigkeit schwankt von Land zu Land und ist z.B. mit 1/100.000 Einwohner in China und in Afrika relativ niedrig und erreicht maximal 11/100.000 Einwohner in den westlichen Industrieländern. Das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen ist 3:2. Die Häufigkeit des MM nimmt mit dem Alter zu. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ist ca. 70 Jahre.

Ursächlich für die Symptome des MM ist ein Wachstum von malignen (bösartigen) Plasmazellen ("Myelomzellen") im Knochenmark (☞ Abb. 1.1). Ihr Gegenstück, die "normalen" Plasmazellen, sind ein wesentlicher Bestandteil des Immunsystems. Das Knochenmark ist im Körper ein wichtiger Aufenthaltsort für Plasmazellen und konzentriert sich im Becken, in der Wirbelsäule und in den Röhrenknochen der Oberarme und Oberschenkel. Maligne Plasmazellen sind monoklonal, d.h. ausgehend von einer einzigen (griech. "mono") defekten Zelle, welche weitgehend unkontrolliert wächst. Ein Vergleich der gesunden und kranken Plasmazellenausreifung ist in Abb. 1.2 dargestellt.

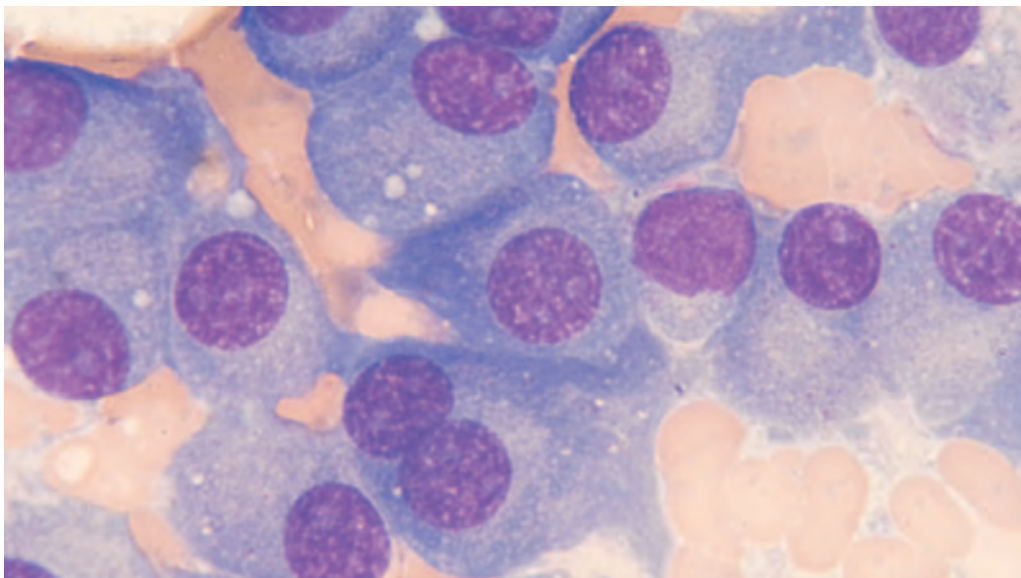


Abb. 1.1: Plasmazellen im Knochenmarkausstrich eines Myelompatienten. Die malignen (bösartigen) Plasmazellen sind bei Patienten mit Multiplem Myelom im Knochenmark vermehrt. Die Plasmazellen sind bläulich. Der Zellkern liegt nicht in der Mitte der Zelle, sondern exzentrisch. Gesunde Menschen haben meist weniger als 5 % Plasmazellen im Knochenmark.

Normalerweise sind Plasmazellen nur ein sehr kleiner (<5 %) Anteil der Zellen im Knochenmark. Menschen mit MM weisen jedoch ein verstärktes Wachstum maligner Plasmazellen auf. Deshalb haben Myelompatienten viele maligne Plasmazellen in ihrem Knochenmark (in der Regel >10 %, oft bis zu 90 %).

Die Ursachen für das Multiple Myelom sind noch weitgehend unbekannt. Ein hohes Lebensalter, ein männliches Geschlecht und eine bestehende monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) sind Risikofaktoren für die Entstehung des Multiplen Myeloms. In asiatischen Ländern ist die Anzahl der Myelom-Neuerkrankungen pro Jahr (Inzidenz) niedriger als in Westeuropa oder Nordamerika. Die höchste Inzidenz tritt bei Afro-Amerikanern auf. Eine verstärkte Exposition der Myelomerkrankten zu chemischen Stoffen und Strahlung wurde beschrieben. Infektiöse Ursachen für das MM wurden hingegen ausgeschlossen.

Eine familiäre Häufung des MM ist beschrieben. Verwandte ersten Grades von Myelom-Patienten weisen ein 2-4fach erhöhtes Risiko auf, ebenfalls am Myelom zu erkranken. Basierend auf der Annahme, dass das erhöhte familiäre Risiko auf erblichen Varianten in der Keimbahn-DNA – den kodierenden Einheiten der gesunden Zellen des Körpers – beruht, hat die Sektion Multiples Myelom Heidelberg in Zusammenarbeit mit Prof.

Hemminki aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg und einer englischen Forscher-Gruppe unter Leitung von Prof. Morgan und Prof. Houlston die Erbinformation von ca. 5.000 Myelom-Patienten untersucht und konnte bisher 8 erbliche Varianten – sogenannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) – identifizieren, die das Risiko erhöhen, am Myelom zu erkranken. Welche Rolle diese Varianten in der Entstehung des Myeloms spielen, konnte bisher noch nicht ausreichend geklärt werden. Die Beantwortung dieser Frage ist jedoch das Ziel aktueller, intensiver Untersuchungen. Beim MM handelt es sich jedoch nicht um eine Erbkrankheit im engeren/klassischen Sinne. Trotz der beschriebenen geringen genetischen Disposition sind “Vorsorgeuntersuchungen” von Angehörigen und Kindern von Myelompatienten daher nicht empfohlen.

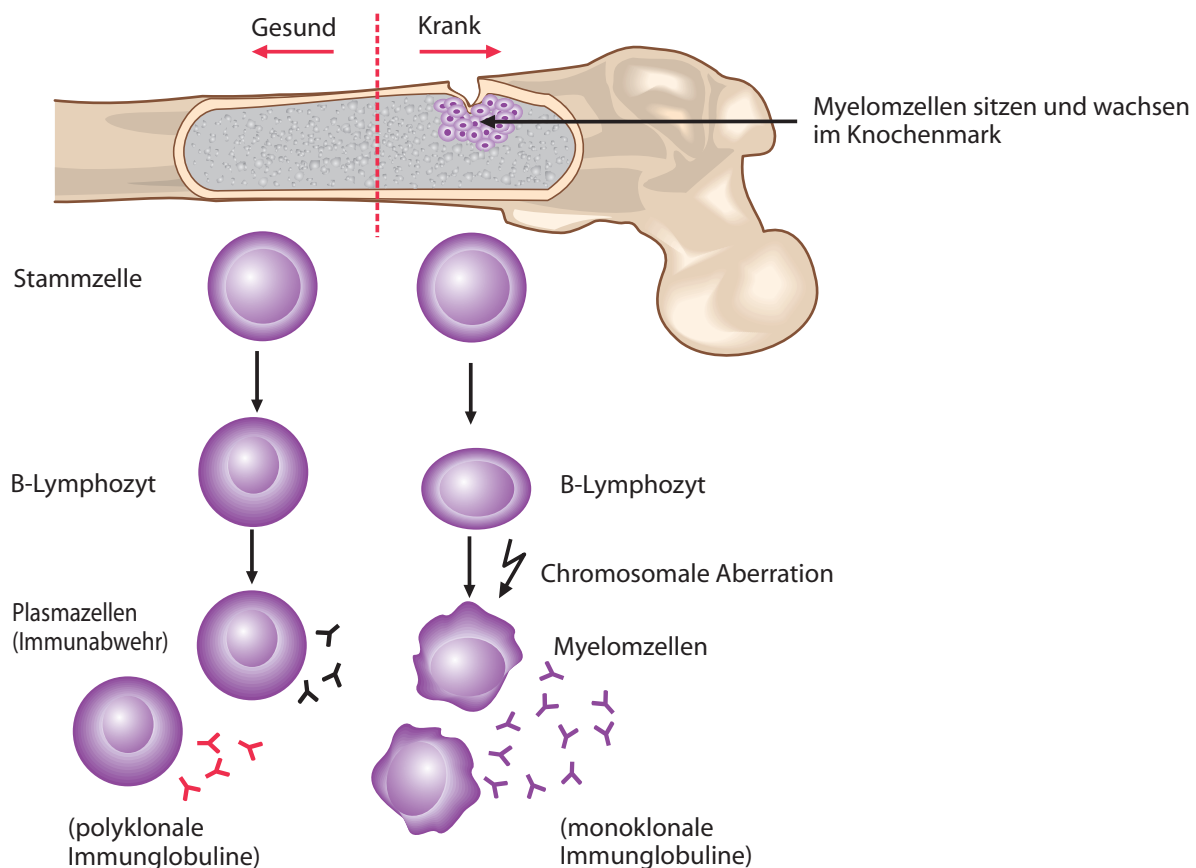


Abb. 1.2: Beim gesunden Menschen entstehen Plasmazellen aus Knochenmarkstammzellen und spezialisieren sich nach dem Kontakt mit potenziellen Krankheitserregern (sog. Antigene). Ist diese Spezialisierung vollzogen, produzieren zahlreiche verschiedene Plasmazellen vielartige (sog. polyklonale) Abwehrkörper (sog. Immunglobuline). Bei der Myelomerkrankung kommt es zu einer starken Veränderung genetischen Materials (chromosomale Aberrationen) von Plasmazellvorstufen (B-Lymphozyten). In der Folge entstehen die Myelomzellen, welche sich weitgehend unkontrolliert im Knochenmark vermehren und ein Immunglobulin oder Bruchstücke von diesem übermäßig produzieren.

1.2. Formenkreis der Plasmazellerkrankungen

Plasmazellen und deren Proteinsekrete können eine Vielzahl an verschiedenen Erkrankungen verursachen. Die Abb. 1.3 zeigt schematisch die verschiedenen Plasmazellerkrankungen und deren relative Häufigkeit.

Die Myelomzellen können im Körper des Patienten ganz unterschiedliche Verteilungsmuster zeigen. Meist sind sie diffus im Knochenmark verteilt, können aber auch an bestimmten Stellen konzentriert auftreten (sogenannte “fokale Läsion” bzw. Myelomherde). In seltenen Fällen ist keine diffuse Verteilung nachweisbar, lediglich eine oder viele fokale Läsionen bestehen. Ist nur eine fokale Läsion nachweisbar, bezeichnet man dies als solitäres Plasmozytom. Myelomherde treten in der Regel im Knochenmark auf, vereinzelt aber auch extramedullär (außerhalb des (Knochen-)markes, lat. “medulla”). Finden sich mehr als 2.000 Myelomzellen pro Mikroliter Blut (ca. 20 % der kernhaltigen Blutzellen), besteht eine Plasmazellen-Leukämie.

■ MGUS

Eine Vorstufe des Multiplen Myeloms ist die sogenannte Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS). Hierbei lassen sich bereits monoklonale Plasmazellen nachweisen. Deren Anzahl ist jedoch so gering, dass definitionsgemäß keine klinischen Zeichen oder Krankheitssymptome hervorgerufen werden. Ein MGUS tritt bei 1-3 % der über 60-jährigen auf und ist zunächst als reine Laborwertauffälligkeit einzuordnen, die jedoch beobachtungsbedürftig ist, da sie mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1 % pro Jahr in ein Multiples Myelom übergehen kann.

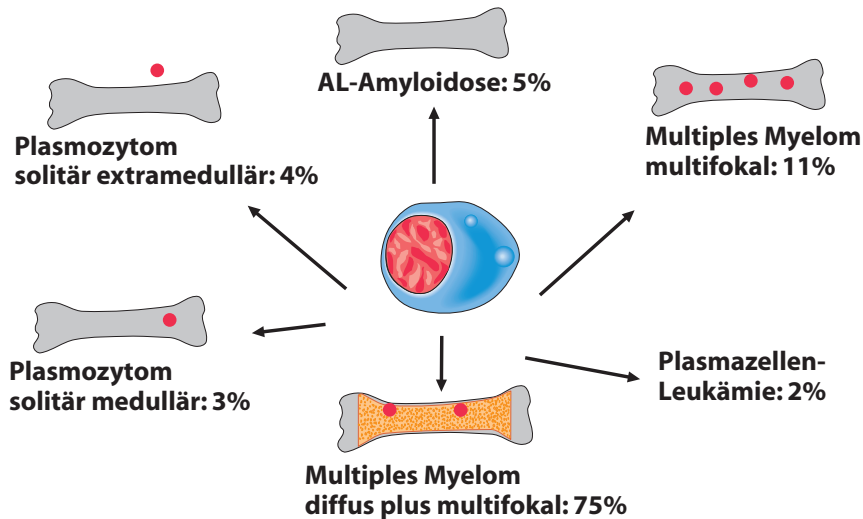


Abb. 1.3: Verschiedene Plasmazellerkrankungen und deren relative Häufigkeit. Obwohl all diesen Erkrankungen eine monoklonale Plasmazellerkrankung zu Grunde liegt, können sie sich ganz unterschiedlich beim Patienten manifestieren. Am häufigsten ist das Multiple Myelom, welches 80 % aller malignen Plasmazellerkrankungen ausmacht. **Grau:** Knochen mit Knochenmark. **Rote Punkte beim Multiplen Myelom:** diffuse (gleichmäßige) Infiltration des Knochenmarks durch bösartige Plasmazellen. **Rot gefüllte Kreise:** Plasmozytome (Tumoren der Plasmazellen). Modifiziert nach Bartl 1988 und Hastka 2001.

■ Smoldering Myeloma

Das *Smoldering* Multiple Myelom (SMM) ist im Vergleich zum MGUS durch eine größere Zahl von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet. Beim SMM sind keine Organe des Körpers geschädigt. Die häufigsten Organschäden beim symptomatischen MM betreffen Kalziumfreisetzung aus den Knochen, Nierenfunktionsverschlechterung, Blutarmut (Anämie) und Knochenzerstörung. In der englischen Sprache werden diese Symptome als CRAB-Symptome bezeichnet.

Gegenwärtig wird versucht, eine Hochrisiko-SMM-Definition zu erarbeiten. Patienten mit Hochrisiko-SMM sollen in Studien überwacht oder mit neuen, nebenwirkungsarmen Medikamenten behandelt werden.

■ Plasmozytom

Das Plasmozytom ist ein isolierter Tumor, der aus Plasmazellen besteht. Operation und/oder Bestrahlung können diese Form eines bösartigen Plasmazelltumors heilen. Leider sind bei mehr als 50 % der Patienten mit Plasmozytom bereits bösartige Plasmazellen im Körper verteilt, so dass diese Patienten später meist an einem Multiplen Myelom erkranken.

■ Symptomatisches Multiples Myelom

Das symptomatische MM manifestiert sich meist über Knochenschmerzen, Blutarmut (Anämie, Kalziumerhöhung im Blut) oder Nierenfunktionsverschlechterung. Symptome der Erkrankung sind in Tab. 1.1 aufgeführt. Die Zeit vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosesicherung Multiples Myelom beträgt ca. drei bis sechs Monate. Die oft uncharakteristischen Symptome sind ursächlich für diese relativ lange Zeit bis zur Diagnosesicherung.

Klinisches Zeichen bzw. Symptom	Patienten (%)
Knochenschmerzen inkl. Frakturen	65 %
Anämie	48 %
Frakturen, die einer orthopädischen oder chirurgischen Therapie bedürftig sind	10 %
Schwere bakterielle Infektionen	5 %
Zentralnervöse Symptome	3 %
Periphere Neuropathie	3 %
Diagnose infolge einer Routineuntersuchung	25 %

Tab. 1.1: Klinische Zeichen und Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von 1.700 konsekutiv untersuchten Patienten mit Multiplem Myelom an der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg im Zeitraum 1992-2008. Mehrfachnennungen möglich.

■ AL-Amyloidose

Bei einer sogenannten AL-Amyloidose bestehen, zusätzlich zu einer (oft geringgradigen) Vermehrung von Myelomzellen, Eiweißablagerungen ("AL-Amyloid") in Organen. Diese Eiweiße (Leichtketten) werden von Plasmazellen gebildet und sind meist im Blut und/oder Urin nachweisbar. Aufgrund besonderer physikalisch-chemischer Eigenschaften lagern sich diese Eiweiße in Organen (z.B. Niere, Herz, Leber und Darm) ab. In Kap. 5. erläutern wir diese Erkrankung ausführlicher.

■ Leichtkettenmyelom und Schwerekettenkrankheit

Plasmazellen sondern Eiweiße ab, sogenannte "Antikörper" (=Immunglobuline). Diesen kommt eine Schlüsselrolle im Immunsystem zu. Die Abb. 1.4 zeigt die Struktur eines Immunglobulins, das aus zwei schweren (H-"heavy"-) und 2 leichten (L-"light"-) Ketten besteht, die miteinander verbunden sind. Manche Myelomzellen produzieren aufgrund eines Defekts nur leichte Ketten. Diese Krankheitsform wird als Leichtketten- oder "Bence-Jones"-Myelom bezeichnet. Eine alleinige Produktion von schweren Ketten resultiert in einer sehr seltenen Erkrankung, der Schwerekettenkrankheit.

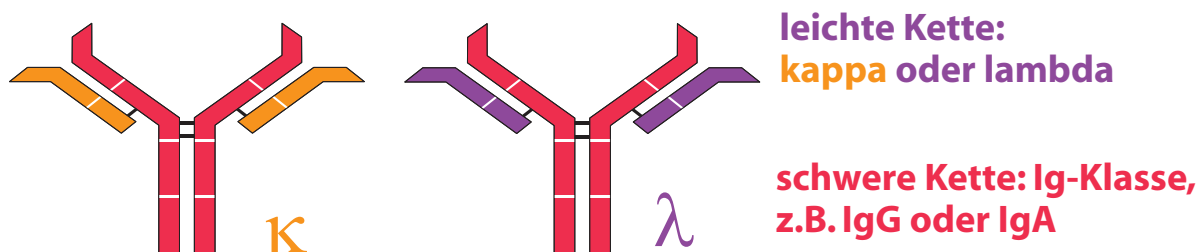


Abb. 1.4: Immunglobuline (Ig) bestehend aus leichten und schweren Ketten. Die schweren Ketten sind namensgebend für die Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM und IgE. Leichte und schwere Ketten werden im Verhältnis 1:1 gebildet. Bei Myelomen vom Bence-Jones-Typ ("Leichtkettenmyelom") werden die Leichtketten im Überschuss gebildet und über die Niere ausgeschieden. Vollständige Immunglobuline sind für eine Ausscheidung durch die Nieren in der Regel zu groß.

2. Symptome

Myelomzellen produzieren Stoffe, welche knochenabbauende Zellen, die Osteoklasten, stimulieren und die Osteoblasten (knochenaufbauende Zellen) hemmen und lösen so bei vielen Patienten eine Resorption (Auflösung) der Knochensubstanz aus. Wenn mehr als 30 % des Knochens diffus verschwunden ist, dann besteht das Bild einer Knochenschwäche (Osteoporose). Erfolgt eine lokale Knochenauflösung, erscheint der Schaden als lytische Läsion (dunkler Fleck) in einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomographie (CT) und vermittelt den Eindruck eines ‐Loches‐ im Knochen (☞ Abb. 2.1). Diese Löcher oder die diffuse Knochenschwäche (sekundäre Osteoporose) verringern die Knochenstabilität und führen zu Knochenbrüchen. Ansammlungen von Myelomzellen (Myelomherde) stellen sich bei einer kernspintomographischen Untersuchung als ‐fokale Läsionen‐ dar. Deshalb sind Knochenschmerzen und/oder -brüche oft die ersten bemerkbaren Symptome beim MM.

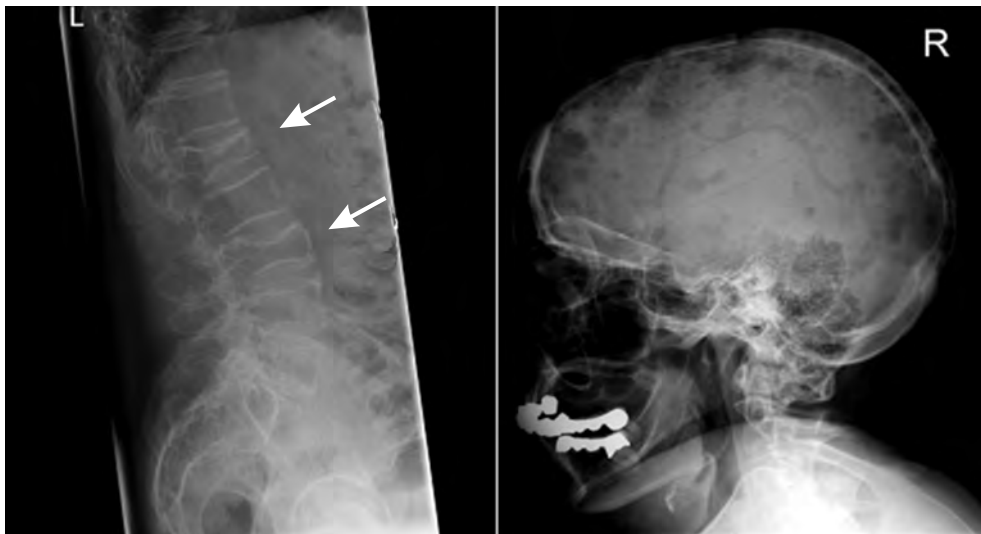


Abb. 2.1: Röntgenaufnahmen des Schädels (rechts) und der Wirbelsäule (links). Zu sehen sind multiple Knochendefekte (Osteolysen). Multiple Schädelosteolysen im Röntgenbild werden auch als Schrotschusschädel bezeichnet. Die dunklen Stellen im Schädel (rechts) entstehen aufgrund der aufgelösten Knochenstruktur. Wirbelkörper (links, Pfeile) können bei diffusen und/oder lokalen Knochenschäden einbrechen und Schmerzen auslösen.

Wenn Knochensubstanz aufgelöst wird und die sog. Osteolysen entstehen, wird vermehrt Kalzium aus dem Knochen freigesetzt. Daraus können hohe Kalziumkonzentrationen im Blut resultieren. Dieser Zustand wird Hyperkalzämie genannt. Die Hyperkalzämie kann gefährlich sein und z.B. ein Nierenversagen, starkes Unwohlsein sowie Verwirrtheit auslösen.

Durch die Vermehrung maligner Plasmazellen im Knochenmark können die blutbildenden Stammzellen, welche rote und weiße Blutkörperchen im Knochenmark produzieren, verdrängt werden. Dies kann zu Anämie (Blutarmut) mit verstärkter Erschöpfung führen. Das Immunsystem ist durch einen Mangel an gesunden weißen Blutkörperchen (‐Leukozyten‐) geschwächt (‐Leukopenie‐). Dies verstärkt die Infektionsgefährdung der Patienten mit MM. Eine Verminderung von Blutplättchen (Thrombozytopenie), die vermehrte und spontane Blutungen zur Folge haben kann, ist ebenfalls durch die Vermehrung von malignen Plasmazellen mit Verdrängung von gesundem Knochenmark bedingt.

Letztendlich wird das MM lebensbedrohlich, wenn die Abwehrkräfte des Patienten so stark geschwächt wurden, dass der Körper einer Infektion – wie z.B. einer Lungenentzündung – eventuell trotz Antibiotikatherapie erliegt. Aufgrund der Immunschwäche der MM-Patienten treten auch vermehrt virale Infektionen, wie z.B. die Gürtelrose, auf. Eine verringerte Blutbildung und vermehrte Eiweißproduktion können auch zu anderen lebensbedrohenden Zuständen führen, wie z.B. Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen. Die ☞ Abb. 2.2 gibt einen kurzen Überblick über häufige Symptome und ihre Entstehung im Körper. Auch können Nebenwirkungen einer Behandlung mit Zytostatika oder Bestrahlung manchmal lebensbedrohend sein. Hierüber wird der Arzt vor einer Therapie aufklären. Die Behandlung verbessert die klinische Situation bei etwa 80-95 % der neudiagnostizierten Patienten mit MM. Nach erfolgreicher Therapie und Erreichen einer Remission ist ein Rückfall (Rezidiv) jedoch oft zu erwarten.

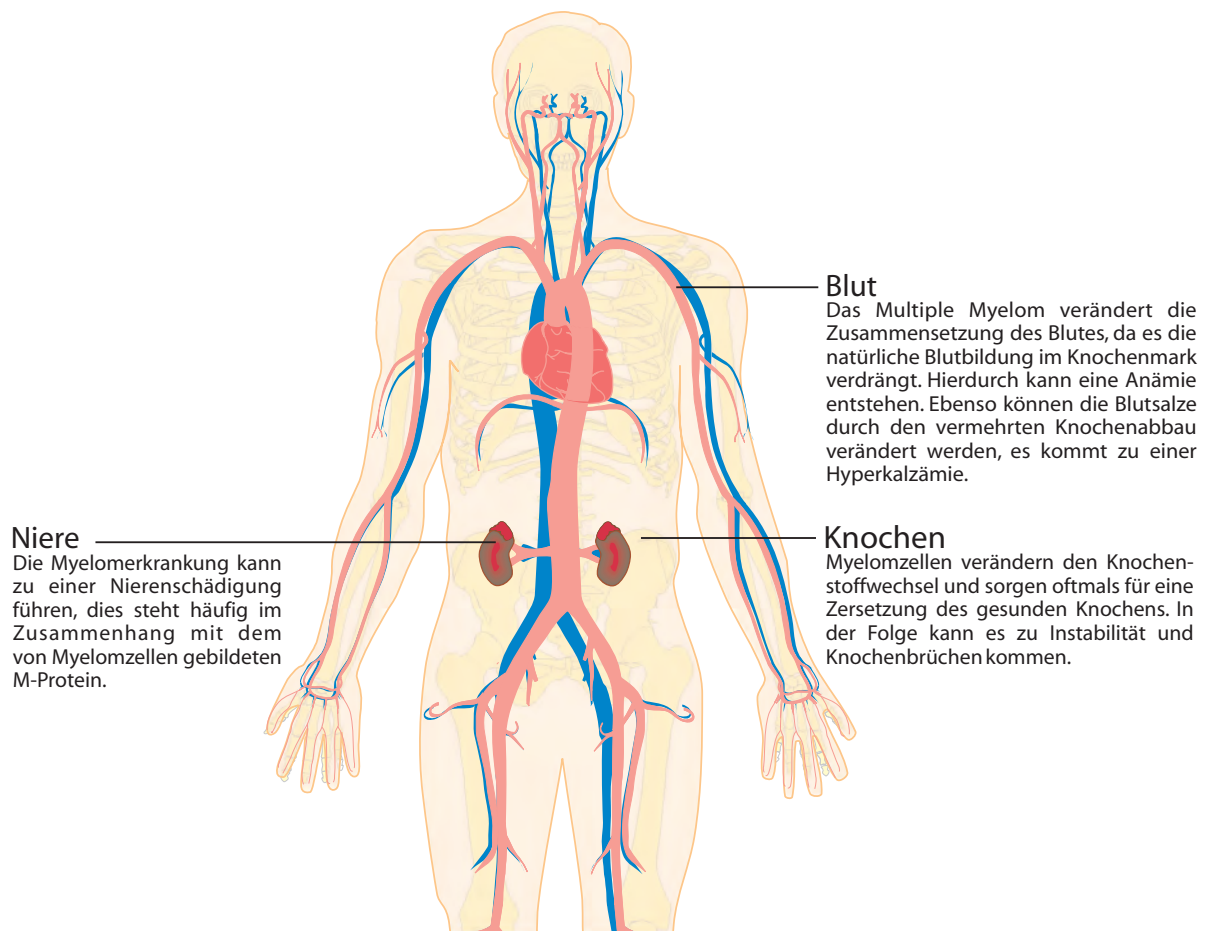


Abb. 2.2: Das Multiple Myelom verursacht an verschiedenen Organen des Körpers Krankheitszeichen. Häufig betroffen sind Blut, Nieren und insbesondere Knochen.

3. Diagnose des Multiplen Myelom

3.1. Ziele der Diagnostik

Beim ersten Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms sollte zum einen dieser Verdacht erhärtet oder verworfen und zum anderen eine mögliche andere Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden. Dabei unterscheiden sich die ersten diagnostischen Schritte kaum zwischen der Situation, wenn der Verdacht auf die Erkrankung wegen auffälliger Laborwerte oder aufgrund von Symptomen geäußert wurde.

3.2. Diagnosekriterien

Die häufigsten Gründe, die zur Diagnosestellung führen, sind krankhaft veränderte Blut- oder Urinwerte sowie Knochenschmerzen oder -brüche. Um die Diagnose eines Myeloms zu stellen, müssen mindestens 10 % sogenannte monoklonale (vermutlich von einer einzigen Zelle abstammende) Plasmazellen in einer Knochenmark-Probe (mit einer Hohlnadel aus dem Beckenkamm oder Brustbein entnommen) (☞ Abb. 3.1) nachgewiesen werden. In Ausnahmefällen kann auch ein Nachweis monoklonaler Plasmazellen in einem Operationspräparat oder eine Biopsie aus einer anderen Körperregion für die Diagnose ausreichen.

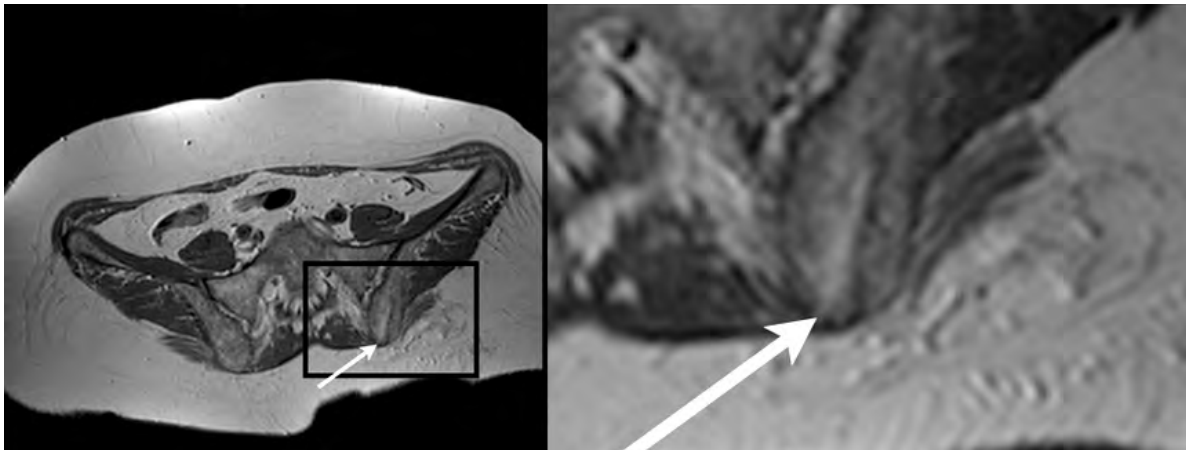


Abb. 3.1: Ausschnitt eines MRT-Bildes nach einer Knochenmarkpunktion des hinteren Beckenkammes. Rechts in starker Vergrößerung. Das entstehende Loch im Knochen ist tatsächlich nur sehr klein.

Häufig gelingt darüber hinaus der Nachweis monoklonalen Proteins (M-Protein) in den Blutproben oder von Bence-Jones-Proteinen in der Urinprobe. Beide Proteine werden von Myelomzellen gebildet. Das M-Protein ist der Anteil von monoklonalem Immunglobulin an der Gesamtheit der Immunglobuline. Bence-Jones-Protein ist die Bezeichnung für Teile eines Immunglobulins, den sogenannten Leichtketten. Nachgewiesen wird das M-Protein durch ein "Immunfixationselektrophorese" genanntes Laborverfahren, quantifiziert durch die so genannte "Protein-Elektrophorese" (☞ Abb. 3.2). Zusätzlich sollten bei der Erstdiagnose auch die freien Leichtkettenanteile im Serum gemessen werden. Selten können bei Patienten solche monoklonalen Eiweiße (weder schwere noch leichte Immunglobulinketten im Serum und/oder Urin) nicht nachgewiesen werden, obwohl ein Multiples Myelom vorliegt. In diesem Fall wird die Erkrankung als asekretorisches (nicht eiweißausscheidendes) Multiples Myelom bezeichnet.

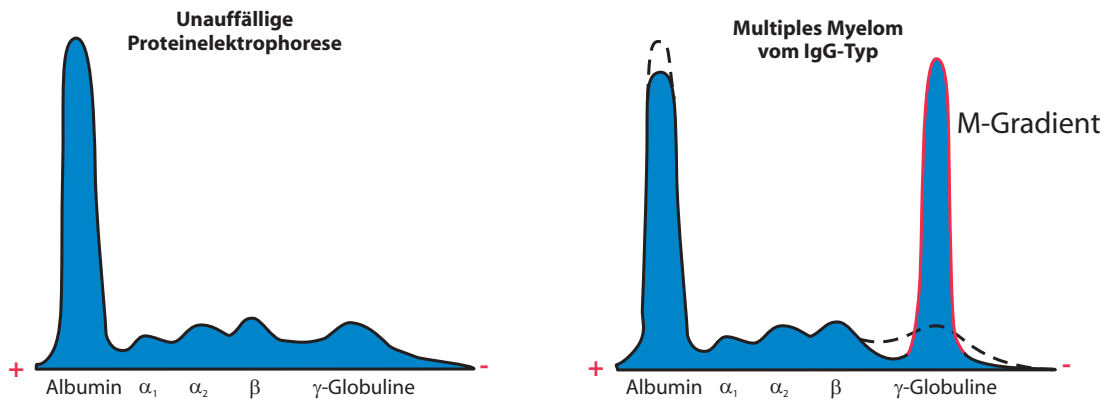


Abb. 3.2: "Protein-Elektrophorese" genanntes Laborverfahren. Links ist die Elektrophorese eines gesunden Menschen. Rechts die Elektrophorese, wenn ein M-Gradient vorhanden ist (krankhaft vermehrtes Eiweiß=Immunglobulin).

3.2.1. Multiples Myelom

Ist das oben genannte Kriterium erfüllt, so wird untersucht, ob es sich bei der nachgewiesenen Erkrankung um ein behandlungspflichtiges (meist symptomatisches) oder ein sogenanntes "Smoldering Myelom" (definitionsgemäß asymptomatisches) oder "frühes Myelom" handelt. Als symptomatisch wird die Erkrankung bezeichnet, wenn mindestens eines der sog. CRAB-Kriterien (☞ Tab. 3.1) erfüllt ist oder sonstige spezifische Symptome einer monoklonalen Plasmazellerkrankung, wie veränderte Fließeigenschaften des Blutes (Hyperviskosität), eine vermehrte Infektneigung oder eine Amyloidose vorliegen.

Hierzu werden insbesondere folgende Kriterien herangezogen:

- ▶ Röntgenaufnahmen oder eine Computertomographie der Knochen, in denen sich lytische Läsionen (Löcher) oder krankheitsbedingte Frakturen an verschiedenen Stellen des Skelettsystems nachweisen lassen oder in denen der Knochen in seiner Struktur diffus reduziert ist (Osteopenie/Osteoporose mit reduziertem Kalksalzgehalt der Knochen) (☞ Abb. 2.1)
- ▶ Nachweis eines oder mehrerer Plasmazelltumoren (Plasmozytom) innerhalb (ossär) oder außerhalb (extramedullär) der Knochen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronenemissionstomographie (PET)
- ▶ Nachweis einer Verdrängung der normalen Blutbildung, die sich häufig durch eine Blutarmut (Anämie, niedriger Hämoglobinwert im Blut) zeigt
- ▶ Erhöhung der Kalziumkonzentration im Blut durch eine Überaktivierung der an sich gesunden knochenabbauenden Zellen durch die Myelomzellen
- ▶ Schädigung der Niere meist durch die monoklonalen Leichtketten im Urin

Definition des therapiepflichtigen MM:
<p>Prozentualer Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder durch Biopsie nachgewiesenes Knochen- oder extramedulläres Plasmozytom und ein oder mehrere der folgenden, das Myelom definierenden, Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endorganschäden (mindestens eins der folgenden vier) <ul style="list-style-type: none"> - C = Hyperkalzämie (Konzentration im Serum $> 11\text{ mg/dl}$ oder $0,25\text{ mmol/l}$ über dem Normwert) - R = Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 2\text{ mg/dl}$ oder Kreatinin-Clearance $< 40\text{ ml/min}$) - A = Anämie (Hämoglobinkonzentration $< 10\text{ g/dl}$ oder $> 2\text{ g/dl}$ unter dem Normwert) - B = Knochenerkrankung (eine oder mehrere Osteolysen nachgewiesen durch Projektionsradiographie, CT oder PET-CT) • Biomarker; SLiM-CRAB-Kriterien (mindestens ein Biomarker nachweisbar) <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$ - Verhältnis von beteiligten zu unbeteiligten freien Leichtketten im Serum ≥ 100 (Werte basieren auf dem Serum-Freelite-Assay von Binding Site) - Mehr als eine fokale Läsion im MRT $> 5\text{mm}$

Tab. 3.1: Aktualisierte Diagnosekriterien (2014) für das symptomatische Multiple Myelom.

3.2.2. Smoldering Multiples Myelom

Patienten mit einem asymptomatischen *Smoldering* Myelom (☞ Tab. 3.2) werden entweder engmaschig (in der Regel alle 3 Monate) durch einen Hämato/Onkologen untersucht oder, sofern bestimmte Hochrisikofaktoren für eine Endorganschädigung (nach den CRAB-Kriterien, ☞ Tab. 3.1) bestehen, gemäß den neuen, sogenannten SLiM-CRAB-Kriterien behandelt. Bei den neuen SLiM-CRAB-Kriterien (vorgestellt Ende 2014, ☞ Tab. 3.1) ist ein asymptomatisches *Smoldering* Myelom behandlungsbedürftig, wenn in den nächsten 2 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr 80 % eine Endorganschädigung im Sinne der CRAB-Kriterien auftritt. Hierzu muss ein *Smoldering* Myelom und eines der drei folgenden Kriterien vorliegen: (1) eine Erhöhung der im Serum gemessenen Konzentration der freien Leichtketten, (2) ein Anteil kranker Plasmazellen im Knochenmark von ≥ 60 % sowie (3) das Vorhandensein von mehr als einer fokalen Plasmazellansammlung in der Magnetresonanztomographie in Abwesenheit von Knochenschädigung (diese wäre ja bereits nach den CRAB-Kriterien ein Grund für eine Behandlung) (☞ auch Tab. 3.2). Besteht eines der Kriterien, würde man nach heutigem Kenntnisstand eine Therapie analog zu den echten CRAB-Kriterien empfehlen. Das Hochrisiko *Smoldering* Myelom besteht bei ca. 15-20 % aller *Smoldering* Myelom-Patienten.

Smoldering Multiples Myelom
<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales Protein im Serum ≥ 30 g/l oder im Urin ≥ 500 mg/Tag <i>und/oder</i> 10-60 % monoklonale Plasmazellen im Knochenmark • Keine SLiM-CRAB-Kriterien <i>und/oder</i> Amyloidose
Multiples Myelom
<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark ≥ 10 % <i>und/oder</i> extramedulläre MM-Manifestationen <i>und</i> mindestens ein SLiM-CRAB-Kriterium

Tab. 3.2: Neue Definition des Smoldering MM und des Multiplen Myelom.

Es ist zu beachten, dass nach aktuellen Leitlinien Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom fast immer behandelt werden sollten, dass aber auch so genannte Myelom-definierende Ereignisse zu einer Behandlungsindikation führen können (siehe Kap. 3.2.2., Tab. 3.1 und Kap. 4.).

3.2.3. Solitäres Plasmozytom (einzelner Plasmazelltumor)

Beim Plasmozytom handelt es sich, wie in Kapitel 1 beschrieben, um eine einzelne, lokalisierte Vermehrung von Plasmazellen, wenn

- ▶ die Gewebeprobe einen Plasmazelltumor innerhalb oder außerhalb eines Knochens zeigt und
- ▶ keine Plasmazell-Vermehrung (<5 % der gesamten Knochenmarkszellen), keine lytischen Läsionen außerhalb des Sitzes des Tumors und keine für das Multiple Myelom typischen anomalen Blutbefunde (s.o.) feststellbar sind.

Patienten mit solitärem Plasmozytom können zum Zeitpunkt der Tumorentdeckung ebenfalls M-Proteine im Blut oder Urin aufweisen. Wenn nach Entfernung *und/oder* Bestrahlung des Tumors keine M-Proteine mehr nachweisbar sind, gilt die Diagnose eines solitären Plasmozytoms als gesichert. Es hat sich gezeigt, dass ein hoher Prozentsatz von Patienten (ca. 50-70 %) mit einem solitären Plasmozytom an einem Multiplem Myelom erkranken wird. Dabei ist das Risiko bei Patienten mit intraossärem Tumor (innerhalb eines Knochens) höher. Unklar ist allerdings bislang, wie lange es bis zum Übergang in ein Multiples Myelom dauert.

3.2.4. Monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS)

Bei einigen Patienten sind die abnormen Proteinanteile im Blut nur gering erhöht, außerdem findet sich allenfalls eine geringe monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark und kein Hinweis auf eine Organschädigung, insbesondere von Niere, Serumelektrolyten ("Blutsalzen") Blutbildung oder Knochen wie oben beschrieben. Dieser Zustand wird MGUS (Monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz) genannt. Menschen mit MGUS haben ein Risiko von etwa einem Prozent pro Jahr ein Multiples Myelom oder eine andere bösartige Erkrankung weißer Blutkörperchen zu entwickeln. Der Zustand MGUS selbst bedarf keiner Behandlung. Es sollten jedoch regelmäßige (einmal im Jahr) Laborkontrollen erfolgen.

3.3. Untersuchungen zur Diagnosesicherung

- ▶ Zum Nachweis der monoklonalen Plasmazellen erfolgt eine Knochenmarkstanzbiopsie und eine Knochenmarkaspiration aus dem Beckenkamm oder in seltenen Ausnahmefällen aus dem Brustbein
- ▶ In manchen Fällen müssen Biopsien aus sonstigen nachgewiesenen Ansammlungen von Myelomzellen durchgeführt werden. Diese erfolgen dann üblicherweise bildgebungs-gesteuert (Sonographie/Computertomographie)
- ▶ Um den Grad der Knochenschädigung zu ermitteln, erfolgen Untersuchungen mittels konventionellem Röntgen oder Ganzkörper-Computertomographie (GK-CT). Das GK-CT wird in Heidelberg regelhaft durchgeführt und soll demnächst auch international als Standarduntersuchung definiert werden
- ▶ Blutuntersuchungen erfolgen zum Nachweis einer erhöhten Konzentration von Calcium im Blut, einer Anämie, einer Nierenschädigung und zur Messung des monoklonalen Proteins und der freien Leichtketten im Serum sowie zur Ermittlung von Parametern zur Prognoseeinschätzung
- ▶ Im 24-Stunden Sammelurin werden ggf. die monoklonalen Leichtketten sowie eine Nierenschädigung nachgewiesen

3.4. Untersuchungen zur Einschätzung der Prognose

Die beiden wesentlichen myelomspezifischen Parameter (gemeint sind hier Faktoren, die durch das Myelom selbst bedingt sind), die die Prognose eines Patienten bezüglich des ereignisfreien und Gesamtüberlebens bestimmen, sind die Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen) und die molekularen Eigenschaften der Myelomzellen. Beide Parameter sind bis zu einem gewissen Grad voneinander unabhängig.

3.4.1. Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen)

“Tumorlast” bezeichnet die Gesamtzahl der Myelomzellen im Körper. Da man nicht die Myelomzellen im Patienten insgesamt “zählen” kann, wird die Tumorlast auf verschiedene Weisen abgeschätzt:

- ▶ Direkt durch Knochenmarkpunktion und Bestimmung des Anteils der Plasmazellen im Verhältnis zu allen Zellen im Knochenmark (“Zählen” auf einem sogenannten Knochenmark-Ausstrich). Diese Zahl gilt jedoch nur an dem Ort, an dem die Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde. Aus bildgebenden Untersuchungen wie der MRT (☞ Kap. 3.5.) weiß man, dass Myelomzellen nicht gleichmäßig im Knochenmark verteilt sein müssen, sondern z.B. auch “gehäuft” in sogenannten fokalen Läsionen auftreten können.
- ▶ Indirekt über die Folgen, die die Myelomzell-Ansammlung hat:
 - Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark (→ Abfall des Hb-Werts im Blut),
 - Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen (→ Anstieg des Kalziumwerts im Blut),
 - Knochenzerstörung (allgemein: Knochenläsionen, speziell: Osteolysen (Knochenlöcher)), und
 - Produktion des monoklonalen Proteins (vom Typ IgG oder IgA) bzw. von Teilen davon (Leichtketten) durch Myelomzellen, welches im Blut oder Urin nachweisbar ist (☞ Kap. 3.2.). Hier gilt: Je mehr monoklonales Protein nachweisbar ist, desto mehr “Produzenten”, sprich Myelomzellen, müssen vorhanden sein. Grundsätzlich wird das Auftreten der entsprechenden Folgen umso wahrscheinlicher, je mehr Myelomzellen sich angesammelt haben. Die Folgen der Myelomzell-Ansammlung können auch genutzt werden, um eine quantitative Abschätzung der Myelomzell-Zahl durchzuführen, wie es die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie versucht (☞ Tab. 3.3). Während diese Abschätzung früher zur Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapieeinleitung verwendet wurde (Therapienotwendigkeit ab Stadium II im Progress oder Stadium III), nutzt man heute einzelne Faktoren i.S. der so genannten CRAB-Kriterien (☞ Tab. 3.1) sowie sogenannte Myelom-definierende Ereignisse. Dies ermöglicht eine indirekte Abschätzung der gesamten Tumormasse im Myelompatienten, ist allerdings im Gegensatz zur direkten Zählung der Plasmazellen auf dem Knochenmark-Ausstrich nicht quantitativ.
- ▶ Indirekt durch Bildgebung (☞ Kap. 3.3.). Methoden wie insbesondere die Ganzkörper-Kernspintomographie ermöglichen bis zu einem gewissen Maß eine qualitative Aussage über die Myelomzell-Zahl (im ganzen Körper).

Alle drei Methoden sollten also gemeinsam angewendet werden, um ein vollständiges Bild der Gesamtzahl der Myelomzellen zu erhalten.

Die heute gebräuchlichste Methode der Abschätzung der Tumormasse zu prognostischen Zwecken ist die Stadieneinteilung nach dem Internationalen *Staging System* (ISS) (☞ Tab. 3.4). Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine indirekte Abschätzung. Die Höhe des β 2-Mikroglobulins steht im Zusammenhang mit der Anzahl der Myelomzellen (je mehr, desto höher). Sie ist jedoch bis zu einem gewissen Grad auch von molekularen Eigenschaften wie der Proliferationsrate (siehe unten) und der Nierenfunktion des Patienten abhängig. Das Serum-Albumin ist indirekt ebenfalls von der Anzahl und Bösartigkeit der Myelomzellen abhängig, da dessen Produktion in der Leber durch die Myelomzell-Ansammlung im Knochenmark und die von dieser dort produzierten Botenstoffe (vor allem dem sogenannten Interleukin-6) reduziert wird. Erneut spielen hier auch die molekularen Eigenschaften der Myelomzellen eine Rolle, da z.B. nicht alle Myelomzellen die gleiche Interleukin-6 Produktion im Knochenmark auslösen. Das ISS spiegelt somit neben der Tumormasse als wesentlichem Faktor auch (in geringerem Maße) molekulare Eigenschaften der Myelomzellen sowie die Nierenfunktion wider. Die Stadieneinteilung nach dem ISS-Stadium findet nur bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom Anwendung.

Das ISS-Stadium ist dabei weitgehend von molekularen prognostischen Faktoren (s.u.) unabhängig.

Stadium I	Stadium II	Stadium III
Normale Knochenstruktur oder solitäre Osteolyse	Weder Stadium I noch Stadium III	Fortgeschrittene Knochenläsionen
• IgG <50 g/l bzw.	• IgG 50-70 g/l bzw.	• IgG >70 g/l bzw.
• IgA <30 g/l	• IgA 30-50 g/l	• IgA >50 g/l
• Leichtketten im Urin <4 g/24h	• Leichtketten im Urin 4-12 g/24h	• Leichtketten im Urin >12 g/24h
• Hb >10 g/dl	• Hb 8,5-10 g/dl	• Hb <8,5 g/dl
• Kalzium normal $\leq 3,0$ mmol/l (≤ 12 mg/dl)	• Kalzium $\leq 3,0$ mmol/l (≤ 12 mg/dl)	• Kalzium erhöht >3,0 mmol/l (>12mg/dl)
A: Serumkreatinin <2 mg/dl (<176 mmol/l) – keine Einschränkung der Nierenfunktion		
B: Serumkreatinin ≥ 2 mg/dl (≥ 176 mmol/l) – Einschränkung der Nierenfunktion		

Tab. 3.3: Stadieneinteilung bezüglich der Höhe der Tumorlast nach Durie und Salmon. Die Einteilung beruht auf den klinischen Zeichen der Myelomzell-Ansammlung im Knochenmark, d.h. Verdrängung der normalen Blutbildung (Hb-Wert), Entstehung von Knochenläsionen, überschießende Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen, bzw. Höhe des von Myelomzellen produzierten monoklonalen Proteins im Serum bzw. Urin. Stadium I entspricht einer (abgeschätzten) Myelomzell-Zahl (pro Quadratmeter) von $< 0,6 \times 10^{12}$, Stadium III von $> 1,2 \times 10^{12}$, Stadium II liegt zwischen diesen beiden Werten. Damit ein Stadium I vorliegt, müssen alle in der Tabelle genannten Bedingungen erfüllt sein, zum Vorliegen von Stadium II bzw. III jeweils nur eine. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird durch den Buchstaben B (sonst A) angezeigt, z.B. Stadium IIIB. **Fett gedruckt** sind Parameter, die auch heute noch zur Entscheidung über die Notwendigkeit der Therapieeinleitung herangezogen werden (☞ Tab. 3.1 oder 3.4).

Stadium	Laborwerte
Stadium I	β 2-Mikroglobulin <3,5 mg/dl und Serum-Albumin ≥ 35 g/l
Stadium II	β 2-Mikroglobulin <3,5 mg/dl und Serum-Albumin <35 g/l oder β 2-Mikroglobulin 3,5-5,5 mg/dl
Stadium III	β 2-Mikroglobulin >5,5 mg/dl

Tab. 3.4: Stadieneinteilung nach dem "Internationalen Staging System" (ISS) basierend auf β 2-Mikroglobulin und Serum-Albumin (zur Erklärung siehe Text).

3.4.2. Molekulare Eigenschaften der Myelomzellen

■ Gewinnung, Aufreinigung und Verwendung von Myelomzellen aus dem Knochenmarkblut

Myelomzellen sind im Wesentlichen im Knochenmark lokalisiert. Um Myelomzellen zu gewinnen, muss eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden. Hierbei wird mit einer Hohlnadel der Knochen punktiert und Knochenmarkblut gesammelt ("herausgesaugt", ☞ Abb. 3.1). Diese Punktion ist zur Diagnose eines Multiplen Myeloms notwendig (☞ Kap. 3.2.). Das Knochenmark-Aspirat enthält neben Myelomzellen eine Viel-

zahl anderer Zellarten (das Knochenmark ist u.a. der Ort, an dem die normale Blutbildung stattfindet), weswegen die Myelomzellen vor einer molekularen Charakterisierung zunächst angereichert werden müssen. Dies bezeichnet man auch als CD138-Aufreinigung; nach einer Oberflächeneigenschaft (einem sogenannten Oberflächenantigen), die spezifisch für Plasmazellen ist: CD138 (☞ Abb. 3.3). Um ausreichend Myelomzellen für die molekulare Charakterisierung zu gewinnen, ist es notwendig, 60-80 ml Knochenmark zu sammeln (Erfahrungswert aus 5.192 CD138-Aufreinigungen zwischen 2002 und Oktober 2015).

Aufgereinigte Myelomzellen werden nun auf einen Objektträger aufgebracht, um sie mittels Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierung (iFISH) zu untersuchen. Boten-RNA (mRNA) und DNA werden für Genexpressionsanalysen (erstere) und die sogenannte Array-komparative genomische Hybridisierung und Genom-Sequenzierung aufgereinigt.

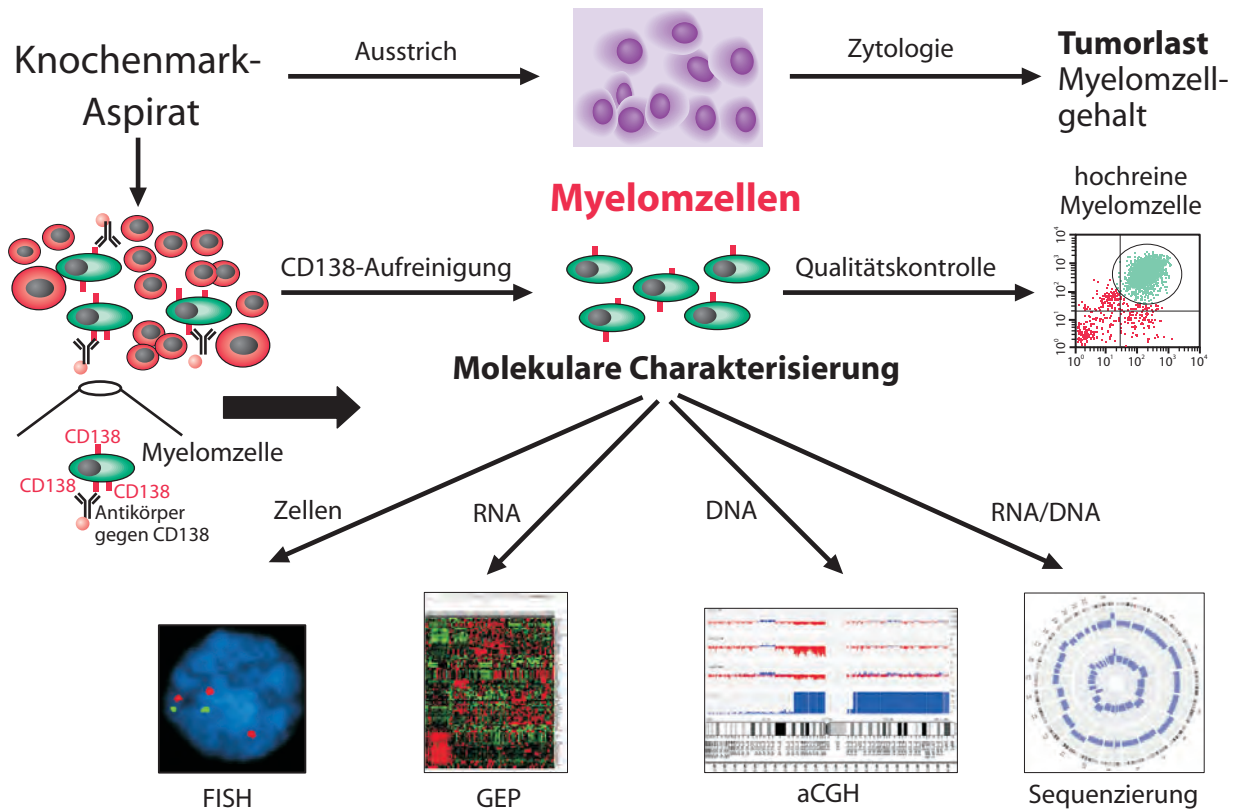


Abb. 3.3: Aufreinigung und Verwendung von gewonnenen Myelomzellen aus dem Knochenmarkblut. Da Myelomzellen i.d.R. nur ca. 1-5 % aller Zellen in der Knochenmarkblutprobe ausmachen, wird das Aspirat mittels "CD138-Sortierung" aufgereinigt, wodurch sich der Anteil an Myelomzellen auf bis zu 99 % steigern lässt. Aus dem Aspirat wird zunächst die mononukleäre Zellfraktion („ein“-kernige Zellfraktionen) mittels Dichtegradientenzentrifugation (Ficoll) isoliert und aus diesen anschließend Myelomzellen mittels magnetisch- (MACS) bzw. Fluoreszenz-aktiver Zellsortierung (FACS) über das Oberflächenantigen CD138 aufgereinigt. Eine möglichst hohe Reinheit an Myelomzellen (> 80 %) in der anschließenden Qualitätskontrolle (s. grün markierte Zellpopulation) ist Voraussetzung für weitere Untersuchungen zur molekularen Charakterisierung der Tumorzellen wie z.B. GEP, aCGH oder Genom-Sequenzierung (☞ Abb. 3.6). Ein Teil des Aspirats wird außerdem auf Glasobjektträgern ausgestrichen (sog. Knochenmark-Ausstrich), die Zellen anschließend angefärbt und unter dem Mikroskop der Myelomzellgehalt bestimmt (Tumorlast).

■ Welche molekularen Eigenschaften von Myelomzellen können erfasst werden?

Nicht alle Myelompatienten haben auf molekularer Ebene die "gleichen" Myelomzellen. Zwar führt bei allen Patienten die Ansammlung von Myelomzellen im Knochenmark zu einem ähnlichen klinischen Bild (z.B. Verdrängung der normalen Blutbildung), das Ansprechen auf Therapien oder die Geschwindigkeit, mit der sich Myelomzellen vermehren (Proliferation), ist jedoch unterschiedlich. Die molekulare Charakterisierung soll zunächst unterschiedliche Gruppen von Myelompatienten (molekulare Subgruppen) erkennen und abgrenzen. Einige dieser Gruppen sind mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Wesentliche Metho-

den zur Einteilung sind hier die Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierung, die routinemäßig an allen größeren Zentren in Deutschland angewendet wird (☞ Abb. 3.4), sowie globale Genexpressionsanalysen, die gegenwärtig nur in Heidelberg und einigen wenigen anderen europäischen und amerikanischen Zentren zum Einsatz kommen (☞ Kap. 3.5). Experimentelle Methoden, die klinischen Studien vorbehalten sind, sind gegenwärtig die Array-komparative genomische Hybridisierung sowie die Sequenzierung des Genoms.

■ Standardmäßig untersuchte Eigenschaften von Myelomzellen

Die häufigste molekulare Charakterisierung, die in Deutschland standardmäßig durchgeführt wird, ist die Zytogenetik, i.d.R. die sogenannte "Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierung" (iFISH). Diese dient der Analyse des Erbguts (DNA) der Tumorzellen, um Subgruppen des Multiplen Myeloms zu erfassen. Durch Sonden, die aus spezifischen, mit einem Farbstoff markierten DNA-Stücken bestehen, können Zugewinne und Verluste (Deletionen) sowie Verschiebungen (Translokationen) genetischen Materials festgestellt werden. Einige dieser Veränderungen korrelieren mit der Prognose symptomatischer (=therapiepflichtiger) Myelompatienten. Als ungünstige chromosomale Aberrationen werden gegenwärtig das Vorliegen einer Deletion des kurzen Arms (franz. *petit* = klein) von Chromosom 17 (del17p), ein Zugewinn von Chromosom 1q21 (langer Arm (q) von Chromosom 1) sowie einer Translokation t(4;14) angesehen (☞ Abb. 3.4). Die ungünstige Prognose dieser drei Veränderungen scheint zumindest z.T. durch eine Bortezomib-haltige Therapie aufgehoben zu werden. Alle anderen chromosomalen Veränderungen sind zunächst von untergeordneter prognostischer Bedeutung. Darüber hinaus sind die drei genannten, prognostisch ungünstigen chromosomalen Veränderungen auch bei Patienten, die noch nicht therapiepflichtig sind (*smoldering* Myelompatienten), von prognostischer Bedeutung. Liegen sie vor, tritt früher ein Progress in ein therapiepflichtiges Multiples Myelom auf.

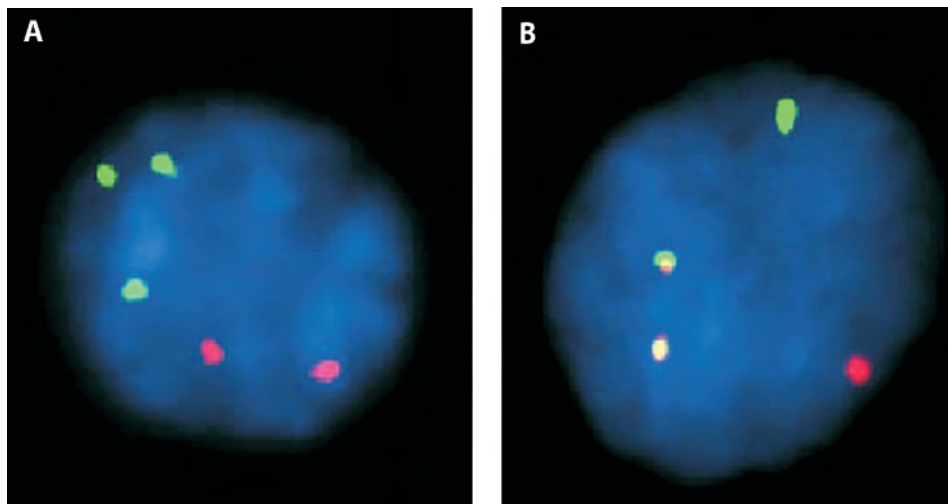


Abb. 3.4: Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierung (iFISH). In normalen Körperzellen ist jedes Chromosom zweimal vorhanden, weshalb man durch den Einsatz spezifischer, farblich-markierter Sonden zwei Signale erhält, die hier als grüne oder rote Punkte zu sehen sind. In malignen Plasmazellen (Myelomzellen) lassen sich mit Hilfe der iFISH-Technik typische chromosomale Veränderungen nachweisen. **(A)** Zusätzliche Kopien (Zugewinne; mehr als zwei Punkte) bzw. Verluste (Deletionen; nur ein Punkt) oder **(B)** Translokationen (Umlagerungen; gelbes Fusions-signal) von Chromosomen(-teilen) können damit nachgewiesen werden.

Zusammenfassend erlaubt die iFISH die Abgrenzung unterschiedlicher molekularer Veränderungen bzw. Subgruppen des Myeloms, im Sinne von Zugewinnen, Verlusten und Umlagerungen von Abschnitten der Erbinformation (DNA) in Myelomzellen, die z.T. mit der Prognose zusammenhängen. Warum dies für die jeweiligen Aberrationen der Fall ist, ist nicht im Einzelnen geklärt. iFISH Untersuchungen werden von den Krankenkassen in Deutschland erstattet.

3.5. Erweiterte Untersuchungen

Über die oben genannten Routineuntersuchungen hinaus werden am Universitätsklinikum Heidelberg zum Teil in Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum weitere Untersuchungsmethoden eingesetzt. Diese ermöglichen eine bessere Charakterisierung der Erkrankung auf molekularer, genetischer und pathophysiologischer Ebene mit Einfluss auf die Prognose und teilweise auch schon auf die Therapie der Erkrankung.

■ Bildgebende Untersuchungen am Universitätsklinikum Heidelberg

Da das Multiple Myelom häufig nicht gleichmäßig diffus, sondern ebenso mit fokalen Herden das Knochenmark infiltriert, ist eine Biopsie des Knochenmarks aus dem Beckenkamm nicht immer repräsentativ für das gesamte Knochenmark und damit für die Tumormasse. Eine effektive Methode zur Abschätzung der Tumormasse ist die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT), die durch die Darstellung nahezu des gesamten Organismus sowohl eine Aussage über das Verteilungsmuster des Befalls des Knochenmarks (eher diffus oder eher fokal verteilt) als auch über die Lokalisation und die Menge der Myelom-assoziierten Läsionen ermöglicht (☞ Abb. 3.5). Im Rahmen von Studien wird darüber hinaus die Wertigkeit der Positronenemissionstomographie (PET) kombiniert mit einer CT oder der MRT untersucht. Dieses Verfahren scheint insbesondere nach Abschluss der systemischen Behandlung wertvolle Informationen über residuelle (verbleibende) Tumorerde zu geben, die eventuell die Quelle für das Wiederauftreten der Erkrankung sein könnten.

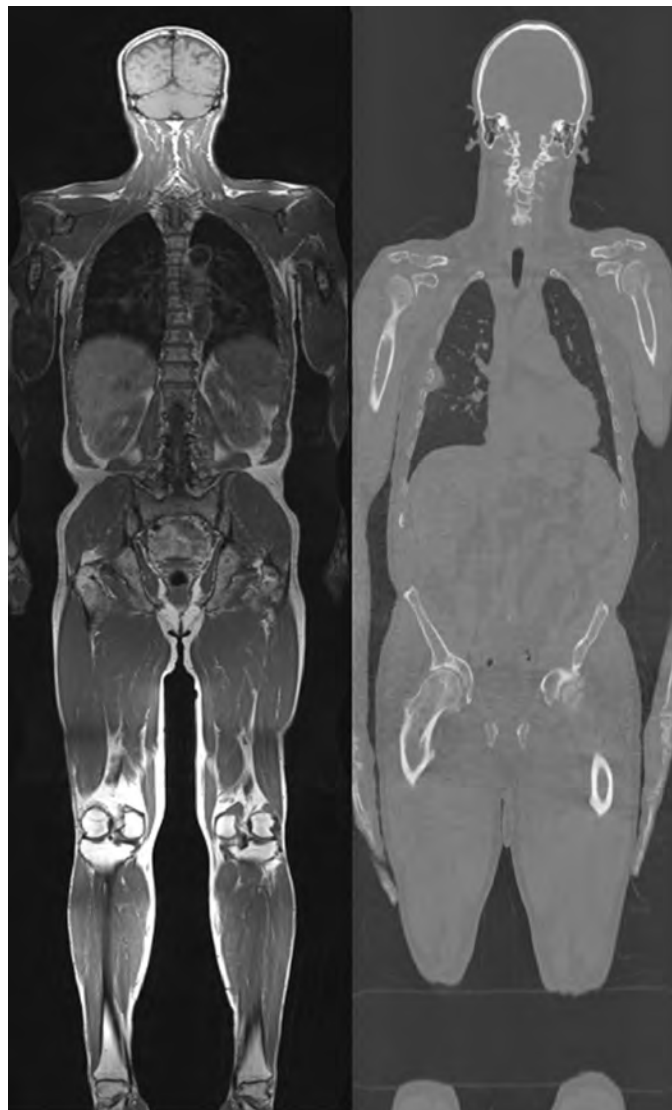


Abb. 3.5: Ganzkörper-Bildgebung zur Abschätzung der Krankheitsaktivität beim Multiplen Myelom: **Links:** Ganzkörper-MRT mit Darstellung vor allem des Knochenmarks und der Weichteile. **Rechts:** Ganzkörper-CT mit exzellenter Darstellung des Knochens. Die Beurteilung der Stabilität des Skelettsystems kann anhand der CT-Untersuchung erfolgen.

■ Molekulargenetische Untersuchungen am Universitätsklinikum Heidelberg

An der Universitätsklinik Heidelberg wird bei Patienten, die eine Knochenmarkpunktion erhalten, neben der iFISH und des Knochenmarksausstrich eine Globale Genexpressionsanalyse (GEP) durchgeführt. Mittels dieser Methode können alle von (Myelom-) Zellen exprimierte Gene, die das Verhalten der (Myelom-) Zellen bestimmen, untersucht werden. Hierzu kommen DNA-Microarrays (sogenannte “Chips”) (☞ Abb. 3.6) und neuerdings auch die RNA-Sequenzierung zur Anwendung.

Die Expression einzelner Gene sowie Kombinationen hiervon (sog. “Scores”) ermöglichen eine aussagekräftige prognostische Abschätzung. Beispiele zur Prognosebestimmung sind der sog. 70 Gen-Score (70 als besonders relevant ausgewählte Gene) der Universität von Arkansas (USA) sowie der 15 Gen-Score der französischen Studiengruppe IFM. Dies ist grundsätzlich analog der Prognoseabschätzung durch iFISH, bei der z.B. das vermehrte oder verminderte Vorliegen bestimmter DNA-Abschnitte mit der Prognose korreliert (☞ Kap. 3.4.2).

Mittels eines Genexpressions-basierten Scores kann auch abgeschätzt werden, wie schnell sich Myelomzellen vermehren (d.h. proliferieren). Ergebnisse der GEP können auch in der klinischen Routine mittels eines Genexpressionsbefundes dargestellt werden (Genexpressions-Report, GEP-R). Genexpressionsanalysen werden gegenwärtig in Deutschland, anders als in den USA, nicht von den Krankenkassen erstattet. Deren Durchführung ist in Deutschland somit nur in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Forschungsgeldern möglich.

Die GEP erlaubt die Abgrenzung unterschiedlicher molekularer Veränderungen bzw. Subgruppen des Myeloms, im Sinne einer Veränderung der Zusammensetzung der Boten-RNAs (verantwortlich für die Expression eines Gens), die das Verhalten der Myelomzellen bestimmen. Diese Veränderungen lassen sich in sogenannten “Scores“ zusammenfassen, die mit der Prognose oder der Proliferation der Myelomzellen zusammenhängen. Mittels RNA-Sequenzierung sind die gleichen Untersuchungen wie mittels GEP möglich. Zusätzlich können mutierte (inhaltlich veränderte) Boten-RNAs dargestellt werden. Ein Beispiel ist die Veränderung des sogenannten BRAF-Genes (bzw. dessen Transkriptes) in Myelomzellen. Diese liegt bei etwa 4 % der Myelompatienten vor und kann zur gezielten Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor (ein spezifisches Medikament) genutzt werden.

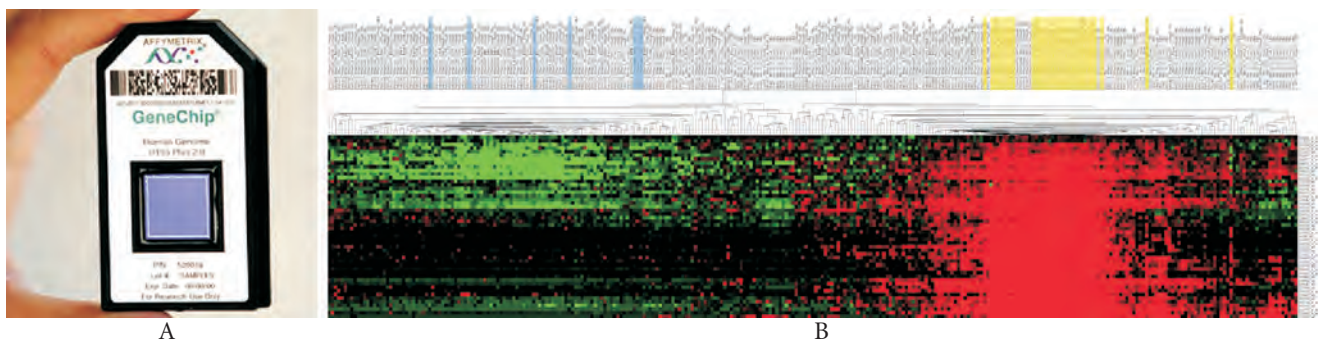


Abb. 3.6: Globale Genexpressionsanalyse (GEP) mittels DNA-Microarrays. Diese Technik ermöglicht die Messung der Expression (fast) aller menschlichen Gene (ca. 25.000) in Zellproben. **(A)** Aussehen eines DNA-Microarrays der Firma Affymetrix. **(B)** Ergebnis einer GEP-Untersuchung. In dem rot-grünen Bild entspricht jede Zeile einem Gen (hier 50 Gene) und jede Spalte einer Plasma- bzw. Myelomzellprobe (CD138-angereicherte Zellen, ☞ Abb. 3.3). Rot spricht für eine hohe und grün für eine niedrige Expression eines Gens im Vergleich zum Mittelwert der Expression. Gezeigt sind Myelomzellproben sowie zum Vergleich blau eingefärbt Proben von gesunden Spendern (normale Plasmazellen aus dem Knochenmark) und Myelomzelllinien (gelb). Die Proben sind anhand ähnlicher Eigenschaften hinsichtlich der Expression von 50 mit der Proliferation (Vermehrung) in Zusammenhang stehender Gene angeordnet und gliedern sich in zwei große Untergruppen: solche mit geringer Proliferation (Myelomzellproben und gesunde Plasmazellen, links) und solche mit hoher Proliferation (Myelomzellproben sowie sich schnell vermehrende Myelomzelllinien, rechts).

■ Molekulare Eigenschaften der Myelomzellen – experimentelle Untersuchungen am Universitätsklinikum Heidelberg

Methoden, die gegenwärtig im Rahmen klinischer Studien getestet werden, sind die array-CGH und die Genom-Sequenzierung.

Array-Comparative Genomische Hybridisierung (aCGH): Hierbei wird, analog zur iFISH, ein Zugewinn oder Verlust von Erbinformation (DNA-Stücken) in Myelomzellen erfasst. Allerdings handelt es sich hierbei um die parallele Durchführung von hunderttausenden von iFISH-Untersuchungen auf einem DNA-Microarray (ähnlich aussehend wie der für GEP). Translokationen können methodenbedingt jedoch nicht durch die aCGH erfasst werden.

Genom-Sequenzierung: Hierbei wird entweder die gesamte Erbinformation (DNA, Gesamtgenom-Sequenzierung, “whole genome sequencing”) oder aber derjenige Teil der Myelomzellen, der für Proteine (Ei-

weiße) bzw. Boten-RNA kodiert (“*whole exome sequencing*”, WES), auf Veränderungen im Vergleich zu normalen Körperzellen untersucht. Grundsätzlich können alle Informationen, die mittels iFISH oder aCGH erfassbar sind, mit diesen Methoden gewonnen werden. Zusätzlich können noch wesentlich feinere Veränderungen (sogenannte Punktmutationen) erfasst werden, die das Verhalten von Myelomzellen wie auch die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Medikamenten erklären könnten. Gegenwärtig ist die Genom-Sequenzierung, gerade was die Auswertung der Daten angeht, jedoch so aufwendig, dass sie noch nicht in der klinischen Routine einsetzbar ist. Interessant ist, dass die erste Sequenzierung des gesunden menschlichen Genoms vor wenigen Jahren etwa 1 Milliarde Euro gekostet hat, während dies heute für einige Tausend Euro möglich ist.

Alle oben genannten Methoden (iFISH, GEP, aCGH und Genom-Sequenzierung) dienen dazu, weitere Einblicke in die Eigenschaften des Multiplen Myeloms des einzelnen Patienten zu bekommen, um eine bessere prognostische Abschätzung zu ermöglichen, aber gleichzeitig auch mehr über das Multiple Myelom zu lernen, um es so besser bekämpfen zu können. Aus diesem Grund bitten wir unsere Patienten, in entsprechende Untersuchungen einzuwilligen.

3.6. Untersuchungen im Krankheitsverlauf

Die Tumormasse kann bei der überwiegenden Anzahl der Patienten durch eine systemische Therapie reduziert werden. Durch den Einsatz hochsensitiver Methoden zur Quantifizierung der Tumorzellen haben sich beim Multiplen Myelom neue Remissionskriterien etabliert, die mit der Prognose korrelieren. Da die modernen Verfahren jedoch mit hohen Kosten verbunden sind, werden sie nur eingesetzt, wenn mittels herkömmlicher Verfahren keine Tumorzellen bzw. deren Produkte mehr nachweisbar sind.

Der Therapieerfolg wird zunächst anhand des M-Gradienten in der Elektrophorese und der 24-Stunden-Ausscheidung von Antikörper-Leichtketten im Sammelurin quantifiziert. Ist kein M-Gradient mehr vorhanden oder keine Leichtkettenausscheidung im Urin nachweisbar, so ist die Immunfixation die nächst sensitive Methode zum Nachweis persistierender monoklonaler Antikörper und somit aktiver Tumorzellen. Falls auch die Immunfixation in Serum und Urin negativ ist und eine Knochenmarkpunktion weniger als 5 % Plasmazellen im Knochenmark zeigt, so spricht man von einer kompletten Remission. Zur weiteren Beschreibung der Remissionstiefe hat sich der freie Leichtkettentest etabliert, bei dem die leichten Antikörperketten – lambda und kappa – im Serum quantifiziert und das zahlenmäßige Verhältnis dieser beiden Typen von Leichtketten zueinander bestimmt wird. Eine Abweichung vom Normalwert weist auf verbliebene Tumorzellen hin, da diese monoklonale Leichtketten im Überschuss produzieren. Sind auch der freie Leichtkettentest und das Knochenmark normal, so wird von einer stringenten kompletten Remission gesprochen.

In Studien, als auch an einigen großen Zentren, wird bereits die Durchflusszytometrie (FACS) zum Nachweis von Myelomzellen nach Therapie im Knochenmark genutzt. Myelomzellen unterscheiden sich von normalen Plasmazellen und anderen Zellen des Knochenmarks durch bestimmte Eigenschaften auf ihrer Zelloberfläche (☞ Kap. 3.4.2). Mit Hilfe der Durchflusszytometrie können diese Unterschiede detektiert und somit verbleibende bösartige Zellen identifiziert werden. Ihre Nachweisgrenze beträgt etwa eine bösartige auf 10.000-100.000 gesunde Zellen. Falls mittels Durchflusszytometrie keine Myelom-Zellen mehr nachweisbar sind, so wird eine FACS-negative komplette Remission definiert. Die aktuell sensitivsten, aber auch teuersten Methoden zum Nachweis persistierender Myelomzellen sind die Allel-spezifische-Oligonukleotid-Polymerase-Kettenreaktion (ASO-PCR) sowie das *Next Generation Sequencing* (NGS). Der Bereich der Erbinformation, der die von Myelomzellen produzierten Antikörper kodiert, unterscheidet den malignen Klon von allen normalen Zellen. Die ASO-PCR und die NGS, die diesen Bereich untersuchen, können 1 maligne Zelle unter 1.000.000 normalen Zellen im Knochenmark oder peripheren Blut detektieren. Schließlich hat sich ebenfalls gezeigt, dass auch durch verschiedene Verfahren der Bildgebung (MRT und PET-CT) das Ergebnis der Therapie abgeschätzt werden kann.

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine starke Reduktion der Tumorzellmasse, die nur noch mittels Durchflusszytometrie und/oder ASO-PCR überprüft werden kann, mit einer signifikanten Prognoseverbesserung einhergeht (☞ Abb. 3.7). In Zukunft könnten die Ergebnisse der vorgestellten Verfahren nicht nur zur Prognoseabschätzung herangezogen werden, sondern auch zur Entscheidung, ob der Patient eine weitere Therapie erhalten muss und wenn ja, welche.

Bei Zunahme der Krankheitsaktivität ist nicht immer sofort eine erneute Therapieindikation gegeben. Der Arzt wird mit Ihnen besprechen, inwieweit die Zunahme der Krankheitsaktivität eine Gefahr für Endorgane darstellt (Kap. 4.1). Je nach Symptomen der Erkrankung kann eine erneute bildgebende Untersuchung (Röntgen, CT oder MRT) notwendig sein. Bei Zunahme der Krankheitsaktivität wird in der Regel auch das Knochenmark erneut punktiert. Die malignen Zellen sammeln während der Therapie weitere Veränderungen ihrer Erbinformation an, die zu einer erhöhten Malignität und Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika, jedoch auch zu neuen Therapiemöglichkeiten führen können. Ein Ziel der Knochenmarkpunktion bei einem Krankheitsprogress ist eine Beschreibung dieser Veränderungen mittels moderner Methoden. Bei wenigen (ca. 4 % der Myelompatienten) wurde bereits mit modernen Labor-Methoden eine Veränderung in den Myelomklonen nachgewiesen, die eine angepasste Therapie ermöglichen könnte. Hierzu sind jedoch weitere Studien notwendig.

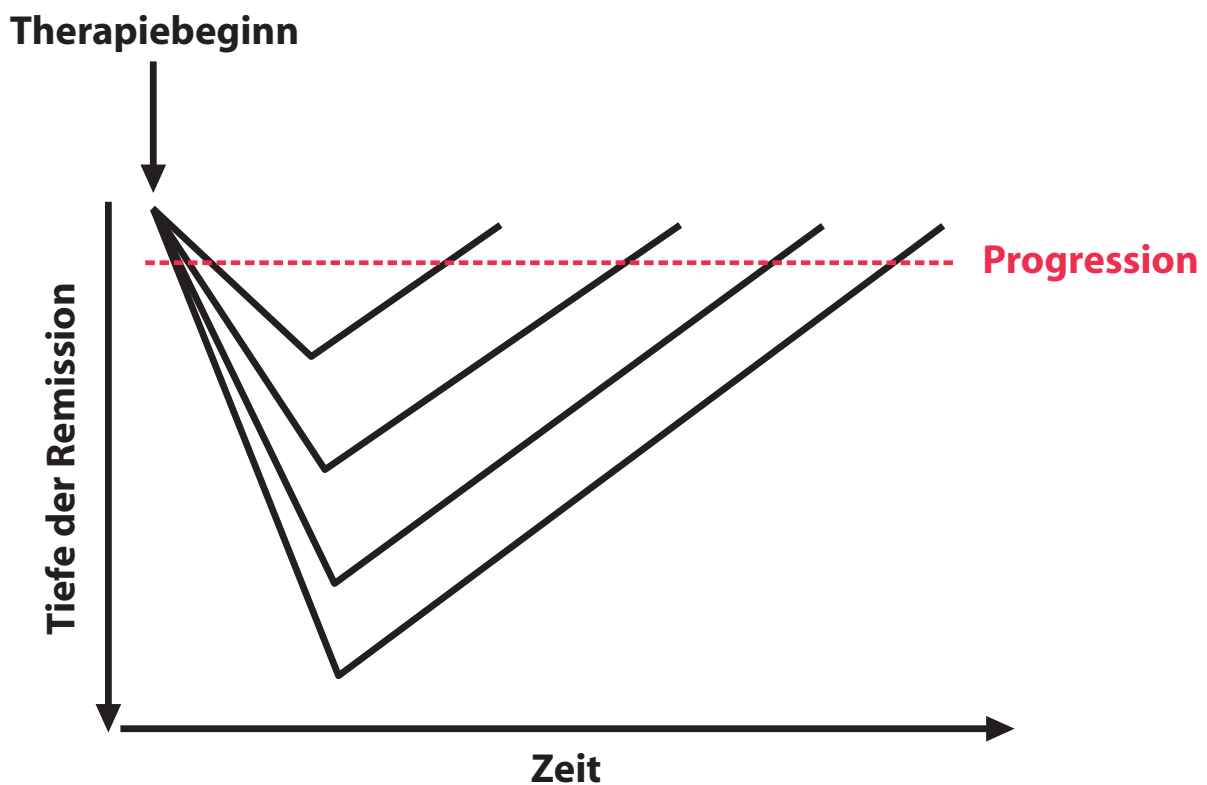


Abb. 3.7: Welche Remissionstiefe ist notwendig? Die Tiefe der Remission ermöglicht einen längeren Zeitraum bis zum Wiederauftreten der Erkrankung und führt zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben.

4. Therapie

4.1. Ab wann ist eine Therapie notwendig?

Wenn bei einem Patienten die Diagnose Multiples Myelom gestellt wird, ist es wichtig zu entscheiden, ob und wann mit einer Therapie begonnen werden muss. Traditionell wurde dies nach dem von Durie und Salmon 1975 eingeführten Stadieneinteilungssystem bewertet, welches die wesentlichen klinischen Parameter in Korrelation zur gemessenen Myelomzellmasse (Gesamtzahl von Myelomzellen im Körper) berücksichtigt. Hier-nach wurde die Notwendigkeit einer Behandlung für Patienten im Stadium II mit Progress bzw. im Stadium III gesehen. In einer Fortentwicklung dieser Klassifikation wurde von der “*International Myeloma Working Group (IMWG)*” empfohlen Patienten zu behandeln, bei denen durch das Multiple Myelom bedingte Organ-schädigungen eingetreten sind. Diese sogenannte sekundäre Endorganschädigung wird von der IMWG durch die CRAB-Kriterien (Tab. 4.1) definiert. Eine Therapieindikation ergibt sich demnach beim Auftreten folgender klinischer Zeichen: Knochenschädigungen (sog. Osteolysen), die sich in bildgebenden Untersuchungen nachweisen lassen, eine Erhöhung des Serumkalziumwertes (Hyperkalzämie), eine Blutarmut (Anämie) oder eine verschlechterte Nierenfunktion.

Da in den letzten Jahren allerdings immer wirksamere Medikamente mit teilweise sogar günstigerem Neben-wirkungsprofil für die Behandlung des Multiplen Myeloms entwickelt wurden, konnten Studien durchge-führt werden, die eine systemische Therapie bei Patienten, die noch gar keine Symptome entwickelt haben, einsetzen. Solche asymptomatischen Patienten, bei denen Risikofaktoren nachgewiesen werden, die ein schnelles Voranschreiten der Erkrankung zu Endorganschäden vermuten lassen, werden nach den aktuellen Leitlinien der IMWG nun ebenfalls als therapiebedürftig (analog zu den klassischen CRAB-Kriterien) ange-sehen.

Die drei Hochrisikofaktoren (sog. SLiM-Kriterien), für die dies der Fall ist, sind (1) eine Erhöhung der im Se-rum gemessenen Konzentration der freien Leichtketten, (2) ein Anteil kranker Plasmazellen im Knochenmark von $\geq 60\%$ sowie (3) das Vorhandensein von mehr als einer fokalen Plasmazellansammlung in der Magnetre-sonanztomographie in Abwesenheit von Knochenschädigung (diese wäre ja bereits nach den CRAB-Kriterien ein Grund für eine Behandlung).

Das Multiple Myelom ist behandlungspflichtig wenn:
<ul style="list-style-type: none"> • der prozentuale Anteil der monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark $>10\%$ beträgt und/oder ein klonales Plasmozytom dokumentiert ist <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Endorganschädigung (CRAB-Kriterien) oder eine aktive biologische Myelomerkrankung (SLiM) vorliegt
CRAB-Kriterien:
C (=Calcium elevation): Kalziumkonzentration im Serum >11 mg/dl oder $0,25$ mmol/l über dem Normwert
R (=Renal impairment): Niereninsuffizienz (Kreatinin >2 mg/dl oder Creatinin-Clearance < 40 ml/min)
A (=Anemia): Anämie (Hämoglobinkonzentration <10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert)
B (=Bone disease): Knochenerkrankung (Osteolysen und/oder Osteoporose)
SLiM-Kriterien:
S (=Sixty percent bone marrow plasma cells): $\geq 60\%$ monoklonale Plasmazellen im Knochenmark
Li (=Light chain ratio): ≥ 100 mg/l der betroffenen Leichtkette (kappa oder lambda) und Verhältnis der betroffenen zur nicht betroffenen Leichtkette von ≥ 100 jeweils im Serum
M (=Magnetic resonance imaging): >1 fokale Plasmazellansammlung in der Magnetresonanztomographie (MRT)

Tab. 4.1: Kriterien für das behandlungspflichtige Multiple Myelom.

Um die Behandlungsnotwendigkeit weiter besser zu definieren, sind folgende Begriffe eingeführt worden:

- “*smoldering myeloma*”: Monoklonales Protein >30 g/l im Serum und/oder mehr als 10% Plasmazellen in der Knochenmarkdiagnostik, keine Endorganschäden nach den CRAB-Kriterien und keine Myelom-

definierenden Veränderungen nach den SLIM-Kriterien. Patienten mit “*smoldering multiple myeloma*” sind nicht mit Chemotherapie zu behandeln.

- ▶ Multiples Myelom: Monoklonales Protein im Serum und/oder Urin, im Knochenmark oft mehr als 30 % Plasmazellen sowie mindestens eine Endorganschädigung (Anämie, Nierenfunktionsverschlechterung, Kalziumvermehrung im Blut oder Knochenveränderungen möglich, nahezu immer Krankheitssymptome) und/oder mindestens eine Myelom-definierende Veränderung (Leichtketten im Serum (≥ 100 mg/l), Plasmazellen im Knochenmark (≥ 60 %), fokale Veränderungen in der MRT).

Patienten mit Multiplem Myelom sollten umgehend therapiert werden. Nur in wenigen Ausnahmefällen liegt zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine so lebensbedrohliche Situation vor, dass sofortige Entscheidungen notwendig sind. In der Regel gibt es die Möglichkeit, die ausgesprochene Therapieempfehlung zu überdenken, mit Angehörigen zu besprechen und gegebenenfalls auch eine ärztliche Zweitmeinung einzuholen. Bei jeder Therapieentscheidung gilt es, Risiken und Nutzen gegeneinander abzuwägen und auch mögliche Folgen der Therapie zu bedenken, die spätere Therapie-Strategien möglicherweise beeinträchtigen. Grundsätzlich sollte mit dem Patienten über die Zielsetzung der empfohlenen Therapie gesprochen werden.

4.2. Ziele der Behandlung des MM

Die Behandlung des Patienten mit MM hat grundsätzlich drei Zielsetzungen (☞ Tab. 4.2):

▶ Stabilisierung

Wie bereits erwähnt, kann es im Zuge eines MM zu lebensgefährlichen Komplikationen kommen, die einer akuten Intervention bedürfen. Situationen, die ein schnelles Handeln zur Stabilisierung des Patienten verlangen, sind dabei vor allem eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion (akutes Nierenversagen), eine Erhöhung des Serumkalziumwertes (Hyperkalzämie) sowie Blutungen oder Infektionen, die durch die eingeschränkte Funktion des Knochenmarks begünstigt werden.

▶ Symptom-Linderung

Patienten mit MM leiden oft unter vielfältigen Symptomen, wie Knochenschmerzen, Müdigkeit oder einer Infektneigung, die durch ihre Grunderkrankung ausgelöst werden. Daher ist ein wichtiges Ziel der Behandlung die Linderung der Krankheitssymptomatik und eine Verbesserung der Lebensqualität.

▶ Remission (☞ Abb. 4.1)

Sind die ersten beiden Ziele bei einem Patienten mit MM erreicht, ist das wichtigste Ziel der veranlassten Chemotherapie das Erreichen einer Remission, d.h. eine Verringerung der Krankheitsaktivität (Zurückdrängen der Erkrankung). Diese Remission kann mittlerweile bei fast allen Patienten für eine gewisse Zeit erreicht werden. Durch die Kombination neuer Medikamente mit der Hochdosischemotherapie kann diese Remission bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten sehr lange anhalten. Inwiefern bei Patienten in dieser sog. Langzeitremission von einer Heilung gesprochen werden kann, ist nach wie vor umstritten.

Zielsetzung		Beispiele
Stabilisierung	Bekämpfung lebensbedrohlicher Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Dialyse bei Nierenversagen • Behandlung der Hyperkalzämie • Behandlung von Infektionen und Blutungen
Linderung	Erleichterung von Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Bestrahlung zur Vermeidung der Knochenzerstörung und Linderung von Schmerzen • Erythropoietin zur Reduktion der Blutarmut (Anämie) • Orthopädische Eingriffe zur Wiedererlangung der Stabilität und Beweglichkeit • Bisphosphonate zur Knochenstabilisierung • Schmerzmedikation
Remission	Zurückdrängen oder Aufhalten des Voranschreitens der Krankheit und der daraus resultierenden Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie zur Zerstörung der bösartigen Zellen im Körper • Bestrahlung zur Zerstörung einzelner Myelomherde im Körper

Tab. 4.2: Ziele der Behandlung beim Multiplen Myelom.

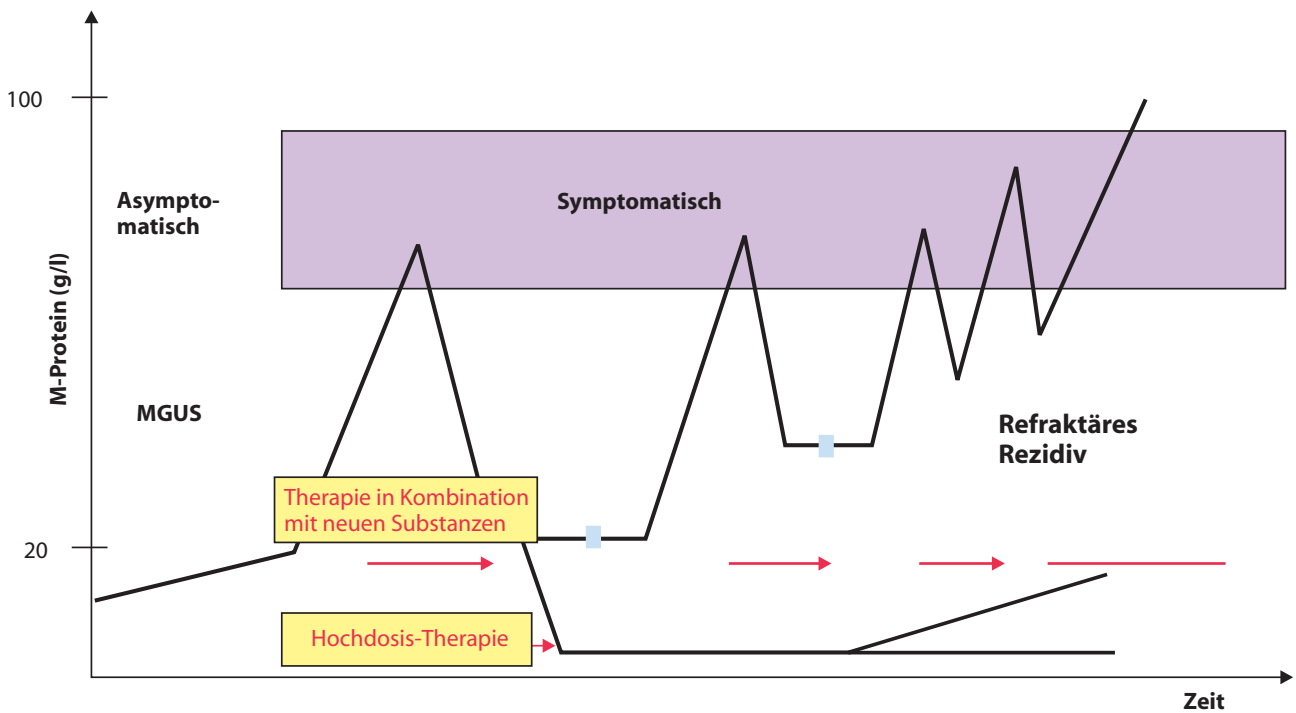


Abb. 4.1: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms. Wird eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) diagnostiziert, ist der Patient per Definition ohne Krankheitssymptome durch diese Diagnose. Infolge der Aktivitätszunahme des Plasmazellklons kann sich im Verlauf ein Multiples Myelom entwickeln und der Patient wird symptomatisch. Typische Symptome sind z.B. Knochenschmerzen, Anämie, Hyperkalzämie, Verschlechterung der Nierenfunktion oder Infektionen. Durch die Chemotherapie wird im überwiegenden Teil der Fälle die Tumormasse reduziert und eine Remission erreicht, wodurch die Krankheitssymptome im Idealfall verschwinden. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine chronische Erkrankung, die meist wieder behandelt werden muss. Da der maligne Plasmazellklon oft Resistenzmechanismen gegen die verwendeten Medikamente entwickelt, werden die Abstände zwischen den einzelnen Therapien oft kürzer. Eine besonders gute Remission lässt sich mit Hilfe der Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgender Blutstammzelltransplantation erzielen. Durch den Einsatz der neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid und Pomalidomid konnte die Prognose der Patienten mit rezidiviertem (wieder aufgetretenem) und mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom entscheidend verbessert werden. Teilweise kann durch die Kombination neuer Substanzen mit der Hochdosistherapie eine sogenannte Langzeitremission erreicht werden. Der Begriff der Heilung wird in Fachkreisen kontrovers diskutiert.

4.3. Behandlungsverfahren

Um die oben genannten Ziele zu erreichen, stehen mittlerweile verschiedene Substanzklassen und Ansätze zur Verfügung. Der folgende Abschnitt über die möglichen Behandlungsverfahren erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Aktualität, da er sich stetig im Wandel befindet. Wir bitten Patienten und Angehörige bei Fragen den behandelnden Arzt zu konsultieren.

Bei den Behandlungsverfahren unterscheidet man:

- ▶ Chemotherapien (inklusive der sogenannten "neuen Substanzen"), d.h. Behandlungen mit Krebszellen abtötenden oder deren Vermehrung hemmenden Medikamenten
- ▶ Hochdosischemotherapien mit autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (s.u.)
- ▶ Bestrahlung

■ Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens

Eine wichtige Rolle bei der Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens (☞ Abb. 4.2) spielen zum Einen die Eigenschaften der Myelomkrankung, sodass Krankheiten mit aggressivem Verlauf anders behandelt werden als weniger aggressive Varianten. Zum Anderen spielen die Voraussetzungen des Patienten selbst eine große Rolle bei der Therapieentscheidung. So entscheiden zum Beispiel das Alter und die Begleiterkrankungen des Patienten über die Durchführbarkeit einer Hochdosischemotherapie. In der Sektion Multiples Myelom am Universitätsklinikum Heidelberg wird ferner das Ziel verfolgt, eine personalisierte Behandlung des MM zu ermöglichen. Daher werden bei jedem Patienten zu Beginn der Therapie krankheitsspezifische Risikofaktoren,

wie z.B. genetische Veränderungen in den Myelomzellen erhoben. Des Weiteren wird es in Zukunft möglich sein, durch Erbgutanalysen des Patienten Risikofaktoren zu untersuchen, die z.B. das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorhersagen oder das Auftreten einer bestimmten Medikamentennebenwirkung begünstigen.

Nach der Entscheidung für ein geeignetes Therapieverfahren dienen die Chemotherapien mit oder ohne Stammzelltransplantation dem Zurückdrängen der Erkrankung (Abtötung von Myelomzellen) im ganzen Körper (systemisch), d.h. dem Erreichen einer Remission. Eine Bestrahlung kann außerhalb von experimentellen Protokollen immer nur an bestimmten Teilen des Körpers durchgeführt werden (lokal).

Für Patienten, für die eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation in Frage kommt, ist gegenwärtig das PAD- (Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason) und insbesondere das VCD- (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason) Schema als Standard-Induktionstherapie in Deutschland anzusehen. Die über Jahrzehnte etablierte Therapie nach dem VAD-Schema (Vincristin/Adriamycin/Dexamethason) wurde aufgrund eines schlechteren Ansprechens in aktuellen Studien inzwischen verlassen. Für ältere Patienten ist gegenwärtig eine Therapie nach dem MPT- oder VMP-Schema Standard.

4.3.1. Systemische Therapie

Eine systemische Therapie tötet bösartige Plasmazellen mit dem Ziel, die Myelomkrankheit zurückzudrängen. Dies geschieht unabhängig davon, wo sich diese Myelomzellen im Körper ausbreiten. Sie beinhaltet wirksame Medikamente gegen Krebszellen (Myelomzellen), die oral (über den Mund) oder über eine Infusion in die Vene (intravenös; i.v.) oder eine Spritze unter die Haut (subkutan; s.c.) angewendet werden. In aller Regel werden mehrere Medikamente verschiedener Substanzklassen miteinander kombiniert. Die Behandlungen erstrecken sich normalerweise über mehrere Monate. Meistens werden sie ambulant durchgeführt. Die Medikamente werden in Zyklen gegeben, um dem Immunsystem und der Blutbildung des Patienten, welche durch die Therapie angegriffen werden können, zwischenzeitlich eine Erholung zu ermöglichen. Durch das Abtöten der bösartigen Zellen kann die Kombinationstherapie viele der Krankheitssymptome verringern, einschließlich Blutarmut, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Hyperkalzämie und Knochenzerstörung. Eine solche Therapie wird als wirksam angesehen, wenn sie die erhöhten Blut-/Urin-Immunglobulinspiegel und/oder den Prozentsatz der Plasmazellen im Knochenmark absenkt. Sie wird auch dann als erfolgreich erachtet, wenn kein vollständiger Rückgang auf Normalwerte (komplette Remission) erreicht wird.

Es gibt zahlreiche Chemotherapie-Auswahlmöglichkeiten, welche verschiedene Kombinationen und Dosierungen der Stoffe beinhalten und nach verschiedenen Plänen verabreicht werden. Tabelle 4.3 zeigt häufig angewandte Kombinationen von Chemotherapien in der Erstlinien-Therapie nach Diagnose.

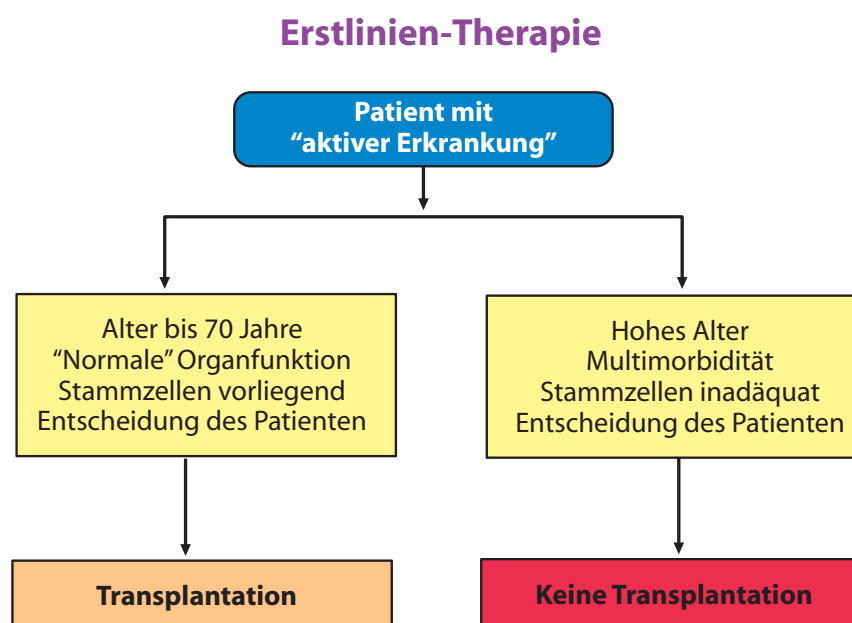


Abb. 4.2: Wahl des Therapieziels beim Multiplen Myelom.

Kombination	Namen der Medikamente	Bemerkungen
VCD	Bortezomib = Velcade®, Cyclophosphamid, Dexamethason	Standard der Induktionstherapie vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation.
PAd	PS 341 = Bortezomib = Velcade®, Adriamycin, Dexamethason	Mögliche Induktionstherapie vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation.
TAD	Thalidomid, Adriamycin, Dexamethason	Effektives Schema, heute weitgehend von VCD abgelöst.
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason	Effektiv zur Stammzellsammlung.
HD-Cy	Hochdosis-Cyclophosphamid	Effektiv zur Stammzellsammlung.
MPT	Melphalan, Prednison, Thalidomid	Therapie für die Initialbehandlung bei Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen.
VMP	Velcade, Melphalan, Prednison	Therapie für die Initialbehandlung bei Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen.
MP	Melphalan, Prednison	Langjährige Standardtherapie für ältere Patienten. Heute nur noch in Einzelfällen eingesetzt.
RMP	Revlimid® = Lenalidomid, Melphalan, Prednison	Mögliche Alternative zu VMP/MPT. Aktuell nur in Studien und in Deutschland nicht zugelassen.
D	Dexamethason	Schneller Wirkungseintritt, aber nicht lange anhaltend. Initiale Notfalltherapie.
VD	Bortezomib = Velcade®, Dexamethason	Effektives Schema, meist in Kombination mit Melphalan oder Cyclophosphamid eingesetzt (VCD, VMP).
RD	Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Effektives orales Schema, in Deutschland für Erstlinientherapie zugelassen.
TD	Thalidomid, Dexamethason	Geringe Schädigung der Blutbildung. Unter Umständen geeignet für Patienten mit schweren Begleiterkrankungen.
PPLD	Bortezomib, pegyliertes liposomales Doxorubicin	Geeignet für Patienten mit vorgeschädigtem Herz.
RVD	Revlimid® = Lenalidomid, Bortezomib = Velcade®, Dexamethason	Effektives Schema, wird in Studien untersucht und ist aktuell in Deutschland nicht für Erstlinientherapie zugelassen.
BP(V)	Bendamustin, Prednison, (Bortezomib=Velcade®)	Mögliche Erstlinientherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Tab. 4.3: Mögliche Chemotherapieprotokolle beim neudiagnostizierten Multiplen Myelom in der Erstlinien-Therapie.

■ Zytostatika

Als Zytostatika werden Substanzen bezeichnet, die für die klassische Chemotherapie entwickelt wurden. Diese Medikamente treffen alle Körperzellen, die ihr Erbgut verdoppeln, um sich zu teilen. Dies erklärt zum einen ihre Wirksamkeit gegen bösartige Zellen, die in der Regel ein rasches Wachstum und somit eine hohe Rate an Zellteilung aufweisen. Zum anderen führt ihr Einsatz zu typischen Nebenwirkungen, da gesunde Zellen mit hoher Teilungsaktivität betroffen sind. Dies sind z.B. Haarwurzeln (Haarverlust), Schleimhautzellen (Mundschleimhautentzündung oder Durchfall), Zellen des Blutbildenden Systems und des Immunsystems (Blutarmut und Abwehrschwäche). Das früher gefürchtete Auftreten von Übelkeit und Erbrechen kann mittlerweile durch Begleitmedikation weitgehend unterdrückt werden.

Trotz der Einführung modernerer Substanzen bei der Therapie des Multiplen Myeloms bildet diese Substanzklasse auch weiterhin einen wesentlichen Rückhalt und ist in nahezu allen Therapieprotokollen als Kombinationspartner enthalten.

Klassische Zytostatika	
Wirkstoffe:	Melphalan, Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin
Allg. Nebenwirkungen (dosisabhängig!)	Blutarmut, Abwehrschwäche, Haarverlust, Mundschleimhautentzündung, Durchfall
Melphalan (Alkeran®)	<ul style="list-style-type: none"> • Applikation: oral oder intravenös (i.v.) • Spez. Nebenwirkungen: Blutarmut, Geschmacksveränderungen
Bendamustin (Levact®)	<ul style="list-style-type: none"> • Applikation: i.v. • Spez. Nebenwirkungen: allergische Reaktion
Cyclophosphamid (Endoxan®)	<ul style="list-style-type: none"> • Applikation: oral oder i.v. • Spez. Nebenwirkungen: in höheren Dosen Entzündung der Harnblase
Doxorubicin (Adriamycin®)	<ul style="list-style-type: none"> • Applikation: als (Kurz-)Infusion, i.v. • Spez. Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> - Gewebeschäden: Muss streng intravenös verabreicht werden, da die Substanz Gewebeschäden außerhalb von Gefäßen bewirkt. Grundsätzlich wird die Gabe über ein venöses Port-System empfohlen. - Herzmuskel: Kann die Herzmuskelleistung herabsetzen bei höherer, kumulativer Dosierung

■ Proteasominhibitoren

Bei Proteasominhibitoren handelt es sich um eine neuartige Klasse von Medikamenten, die die sogenannten Proteasomen, die Proteine in Körper- und Tumorzellen abbauen, hemmen und somit zum Absterben der schnell wachsenden Tumor-/Myelomzellen führen.

Proteasominhibitoren	
Wirkstoffe:	Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
Bortezomib (Velcade®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zugelassen für vorbehandelte Myelom-Erkrankungen sowie in der Erstlinientherapie in Kombination mit Melphalan und Prednison. • Applikation: i.v. oder s.c. • Nebenwirkungen: Verminderung der Blutplättchen, Durchfall, Nervenschäden
Carfilzomib (Kyprolis®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zulassung in den USA zur Behandlung der refraktären/rezidivierten Myelomerkrankung nach mehreren Vortherapien, Zulassung in Europa in Kürze erwartet • Applikation: i.v. • Nebenwirkungen: Blutarmut, Durchfall, Abgeschlagenheit, möglicherweise Einschränkung der Herzfunktion

► Bortezomib (Velcade®)

Bortezomib ist der erste Proteasomen-Inhibitor, der zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen wurde (Proteasomen sind in der Zelle für den Abbau von bestimmten Eiweißen verantwortlich). Bortezomib blockiert unter anderem die Aktivierung von bestimmten Signalwegen in der Myelomzelle und hemmt die DNA-Reparaturmechanismen der Myelomzelle, so dass die Resistenz der Zellen auf Zytostatika überwunden werden kann.

Bortezomib wurde anfangs als Monotherapie angewandt. Hier zeigten sich in den ersten klinischen Studien bessere Ansprechraten der Erkrankung als bei einer Therapie mit Dexamethason. Bald stellte sich jedoch heraus, dass eine Kombination beider Substanzen noch effektiver ist.

► Bortezomib in der Kombinationstherapie

Bortezomib kann mit anderen Chemotherapeutika kombiniert werden. Aufgrund der Eigenschaften von Bortezomib werden von der Kombinationstherapie additive Effekte der Einzelsubstanzen erwartet. Insbesondere die Kombination aus Bortezomib und Dexamethason hat sich in der Rezidivtherapie bewährt.

Im Rahmen der VISTA-Studie konnte ebenso die Überlegenheit einer Therapie mit Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP) gegenüber Melphalan/Prednison (MP) in der Erstlinientherapie gezeigt werden. In jüngerer Zeit wird die gemeinsame Verwendung von Bortezomib mit einem Vertreter der sog. Immunmodulatoren (hier Thalidomid oder Lenalidomid) zunehmend favorisiert. Dies trifft insbesondere für Nordamerika zu, während in Europa überwiegend die Hinzunahme eines Chemotherapeutikums (Melphalan, Doxorubicin oder Cyclophosphamid) als Standard gilt.

► Hauptnebenwirkungen von Bortezomib

Die Daten der ersten Phase-II-Studie mit stark vorbehandelten Patienten zeigten, dass bei der Dosierung von 1,3 mg/m² Körperoberfläche mit 65 % die Hauptnebenwirkung das Auftreten einer Fatigue und Schwäche war. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit (64 %), Durchfall (51 %), Verstopfung (43 %) und Erbrechen (36 %) traten am zweithäufigsten auf, waren in der Regel aber nur leicht ausgeprägt. Als hämatologische Nebenwirkung präsentierte sich am häufigsten ein Abfall der Blutplättchenwerte (43 %). Eine therapie-limitierende Nebenwirkung war die Nervenschädigung (Polyneuropathie, PNP), die nach Absetzen von Bortezomib im Vergleich zu Thalidomid jedoch eher reversibel war. Neuere Studienergebnisse zeigen, dass sich durch die subkutane Gabe von Bortezomib (im Vergleich zur intravenösen Gabe) die Häufigkeit einer schweren PNP (=Grad 3) von 16 % auf 6 % reduzieren lässt.

► Zusammenfassung Bortezomib

Bortezomib ist ein sogenannter "Proteasomen-Inhibitor" mit hohen Ansprechraten in der Erstlinien- und Rezidivtherapie. Die Nebenwirkungen sind beherrschbar, allerdings treten schwere Nervenschädigungen bei 10–20 % aller Patienten im Therapieverlauf auf, was zu Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen führt. Die kürzlich erfolgte Umstellung auf subkutane Injektionen und die Änderung der Dosierungsintervalle kann diese Nebenwirkung signifikant reduzieren. Die Kombination mit Glukokortikoiden sowie mit Zytostatika steigert die Wirksamkeit.

► Carfilzomib (Kyprolis®)

Carfilzomib ist ein Proteasomeninhibitor der sogenannten zweiten Generation. Er ist chemisch nicht direkt verwandt mit Bortezomib und hemmt das Proteasom im Gegensatz zu diesem irreversibel. Der größte Unterschied zu Bortezomib scheint zu sein, dass durch Carfilzomib in der Regel keine oder nur sehr milde Nervenschädigungen, also Polyneuropathien, auftreten. Weiterhin zeigen erste Studien, dass auch bei intensiv vorbehandelten Patienten, die z.B. auf Lenalidomid und/oder auf Bortezomib resistent sind, ein Behandlungserfolg mit Carfilzomib als alleinige eingesetzte Substanz möglich ist. Insbesondere in den Kombinationen mit Melphalan/Prednisolon oder Lenalidomid/Dexamethason scheint die Wirksamkeit noch deutlich höher zu sein. Die bisherigen Nebenwirkungen betreffen überwiegend die Blutbildung und das Allgemeinbefinden, ähnlich wie bei den meisten anderen Therapieformen auch.

► Weitere Proteasomeninhibitoren

Derzeit befinden sich eine Reihe weiterer Proteasomeninhibitoren in der klinischen Entwicklung. Ixazomib und Oprozomib sind im Wesentlichen Weiterentwicklungen von Bortezomib bzw. Carfilzomib und können oral verabreicht werden. Ixazomib befindet sich bereits in Phase III Studien (zu Studien siehe auch Kapitel 4.4).

Marizomib und einige andere Substanzen sind Vertreter unabhängiger chemischer Strukturen, die nicht von bekannten Proteasomeninhibitoren abgeleitet wurden.

All diesen Substanzen ist jedoch gemein, dass sie sich noch in relativ frühen Stadien der klinischen Entwicklung befinden und wenige Daten zu Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofilen vorhanden sind.

■ Immunmodulatoren

Immunmodulatoren	
Wirkstoffe:	
Thalidomid	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zugelassen für die Erstlinientherapie in Kombination mit Melphalan und Prednison sowie für die Rezidivtherapie • Applikation: oral • Nebenwirkungen: Nervenschädigungen (periphere Polyneuropathie), Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Thrombose (in Kombination mit Dexamethason oder Chemotherapie), fruchtschädigend für ungeborenes Leben!
Lenalidomid (Revlimid®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zugelassen für Myelom-Erkrankungen in Kombination mit Dexamethason • Applikation: oral • Nebenwirkungen: Blutarmut, allergische Reaktion, Abgeschlagenheit, Thrombose, Müdigkeit, fruchtschädigend!
Pomalidomid (Imnovid®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zugelassen für die refraktäre/rezidierte Myelomerkrankung. • Applikation: oral • Nebenwirkungen: Blutarmut, allergische Reaktion, Abgeschlagenheit, Thrombose, Müdigkeit, potentiell fruchtschädigend!

► Thalidomid

Thalidomid verhindert die Neubildung von Blutgefäßen im Tumor (Angiogenese) und führt zum Absterben von Tumorzellen (Apoptose). Hierzu verändert es die Produktion von bestimmten Botenstoffen (TNF- α , Interleukin-10) und beeinflusst das Immunsystem (Immunmodulation).

Thalidomid als Monotherapie: In einer ersten, 1999 veröffentlichten, Phase-II-Studie mit 84 Patienten konnten Singhal et al. durch eine Therapie mit Thalidomid eine Ansprechrates von 32 % für Patienten, welche oft auf Zytostatika resistent waren, nachweisen. Dabei handelte es sich um vorbehandelte Patienten mit refraktärem oder rezidiertem Multiplen Myelom. Schwere Nebenwirkungen traten in weniger als 10 % auf. Heute wird Thalidomid als alleinige Therapie meist im Rahmen von Erhaltungsanwendungen nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation oder bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Blutbildung angewandt.

► Thalidomid in der Kombinationstherapie

Die Kombination mit Dexamethason erhöht die Ansprechrates auf ca. 50 %. Durch die Addition eines Zytostatikums (z.B. Melphalan oder Cyclophosphamid) kann diese Ansprechrates sogar auf bis zu 80 % verbessert werden. In einer Studie der Universitätsklinik Heidelberg konnte bei 50 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Myelom durch die Kombinations-Chemotherapie mit Thalidomid/Cyclophosphamid/Etoposid und Dexamethason ein Ansprechen von 68 % (CR/PR; komplettes bzw. partielles Ansprechen) erreicht werden. Wurde anfänglich eine Thalidomiddosis bis 800 mg täglich angestrebt, so konnte durch Studien in den letzten Jahren gezeigt werden, dass Dosen von 100–200 mg täglich praktikabel und mit akzeptablen Nebenwirkungen verbunden sind. Im Rahmen der Erhaltungstherapie werden sogar geringe Dosierungen von 50 mg täglich geprüft. In der Erhaltungstherapie, insbesondere nach Hochdosis-Chemotherapie, konnte durch die kontinuierliche Gabe von Thalidomid eine Verlängerung des ereignisfreien Intervalls und des Überlebens erreicht werden.

► Nebenwirkungen

Hauptnebenwirkungen des Thalidomids können Schädigungen der Nerven (periphere Polyneuropathien (PNP)), Müdigkeit, Verstopfung und Thrombosen sein. Die dosislimitierende Nebenwirkung von Thalidomid ist in ca. 40 % der Patienten die Polyneuropathie. Auf eine Anwendung von Thalidomid bei einer beste-

henden PNP sollte verzichtet werden. Das Auftreten ist in der Regel von der Dosierung des Thalidomids abhängig. Durch eine Dosisreduktion kann eine Zunahme der PNP verhindert werden. Bei einem Drittel der Patienten sind die Beschwerden nach dem Absetzen rückläufig. Eine weitere Nebenwirkung ist das Auftreten von Thrombosen mit den Folgen einer Lungenembolie. Die Zahl der tiefen Beinvenenthrombosen beläuft sich bei der Thalidomid-Monotherapie auf ca. 5 %. Durch die Kombination mit Dexamethason erhöht sich die Rate an Thrombosen auf 10-15 %. In der Kombination mit Anthrazyklinen (z.B. Doxorubicin) steigt diese Nebenwirkungsrate auf bis zu 30 % an. Hier ist eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin, evtl. Marcumar® oder Aspirin® indiziert. Weiterhin muss auf die schädigende Wirkung auf ungeborenes Leben hingewiesen werden, wie aus den Ereignissen um das Medikament Contergan® bekannt ist, welches wirkstoffgleich mit Thalidomid ist.

► Zusammenfassung Thalidomid

Thalidomid ist ein Medikament zur Behandlung von Patienten mit neudiagnostiziertem Myelom. Die Ansprechraten der Monotherapie werden durch eine Kombination mit Dexamethason oder klassischen Zytostatika erhöht. Als Nebenwirkungen der Medikation sind dabei die Polyneuropathie und das Auftreten von Thrombosen und Lungenembolien von Bedeutung. Seit April 2008 ist in Europa Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison auch in der Erstlinientherapie für ältere Patienten zugelassen (Patienten >65 Jahre oder Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kommen). Im Rahmen einer Thalidomidhaltigen Chemotherapie ist unbedingt auf eine Thromboseprophylaxe über einen Zeitraum von 4-6 Monaten zu achten. Diese Prophylaxe wird in der Regel mit niedermolekularen Heparinen (z.B. Clexane®) aber auch mit Marcumar® oder Aspirin®, durchgeführt.

► Lenalidomid (Revlimid®)

Lenalidomid ist ein in Kapselform zu verabreichendes, immunmodulatorisch wirkendes Medikament. Das Medikament mit dem Handelsnamen Revlimid® ist eine Weiterentwicklung des Thalidomids und diesem strukturell ähnlich. Lenalidomid hat eine stärkere Wirksamkeit und eine veränderte Nebenwirkungsrate und eignet sich damit auch für Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Thalidomid oder Bortezomib aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr behandelt werden können. Das Medikament verhindert unter anderem die Stimulierung der Myelomzellen durch das Knochenmarkstroma. Nicht zuletzt verhindert es die Neubildung von Gefäßen in Tumoren und stimuliert das Immunsystem.

► Kombination Lenalidomid/Dexamethason im Rezidiv

In zwei randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien wurde Lenalidomid + Dexamethason versus Dexamethason alleine bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom geprüft. Insgesamt umfassten diese Studien 705 Patienten. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei der "Zeit bis zum Progress der Erkrankung" (TTP). Die Gesamtansprechrate in der Gruppe mit Lenalidomid + Dexamethason betrug in den beiden Studien ca. 60 %, verglichen mit 20 % in der Dexamethason-mono-Gruppe. Unsere eigenen Erfahrungen bei (im Vergleich zur Zulassungsstudie) deutlich stärker vorbehandelten Patienten zeigten eine gute Ansprechrate von 43,5 % (CR, VGPR, PR). Diese Ansprechraten sind auch bei Patienten zu beobachten, die zuvor mit Thalidomid behandelt wurden. Mittlerweile wurden auch erweiterte Kombinationen mit Hinzunahme von Zytostatika oder einem Proteasomeninhibitor erfolgreich untersucht.

► Lenalidomid in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms

In jüngster Zeit wurde in einer internationalen Studie (FIRST) die dauerhafte Kombination von Lenalidomid und Dexamethason mit einer Therapie aus Melphalan, Prednison und Thalidomid verglichen. Hierbei zeigte sich ein deutlich längeres Ansprechen der Erkrankung unter der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason. Mittlerweile wurde diese Kombination nun auch zur Primärtherapie in Deutschland zugelassen.

► Nebenwirkungen der Therapie mit Lenalidomid

Klinische Studien haben gezeigt, dass es durch die Kombination Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu einer Monotherapie mit Dexamethason zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommt. Die Nebenwirkungen umfassten Anämie, tiefe Beinvenenthrombosen (5-12 %), Lungenembolien (2-4 %), Thrombozytopenie, Neutrozytopenie, Müdigkeit, selten Neuropathie und Obstipation. Wegen der hohen Rate an tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien erhalten alle Patienten, insofern keine Kontraindikationen vorliegen, eine Thromboseprophylaxe mit Heparin oder Aspirin®.

▶ Kombination von Lenalidomid mit Proteasomeninhibitoren

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason und Bortezomib wurde in einer Studie mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom untersucht. Erfreulicherweise erreichten alle Patienten mindestens eine partielle Remission. Weitere Studien bestätigten seither das Potential dieser Kombination.

▶ Zusammenfassung Lenalidomid

Lenalidomid zeigt eine höhere Wirksamkeitspotenz als Thalidomid bei einem veränderten Nebenwirkungsspektrum. Im Rahmen einer Lenalidomid-Therapie in Kombination mit Dexamethason ist unbedingt auf eine Thromboseprophylaxe zu achten. Diese Prophylaxe wird in der Regel mit niedermolekularen Heparinen (z.B. Clexane[®]) aber auch mit Marcumar[®] oder Aspirin[®], durchgeführt.

▶ **Pomalidomid (Imnovid[®])**

Pomalidomid ist ein weiterer Abkömmling von Thalidomid und dem Lenalidomid verwandt. Es zeigt eine nochmalige Steigerung der Wirksamkeit und kann bei ca. 1/3 aller Patienten, die auf Lenalidomid resistent sind, ein erneutes Ansprechen bewirken. Eine Kombination mit Dexamethason hat sich der alleinigen Gabe von Pomalidomid als überlegen erwiesen. Im direkten Vergleich zwischen Pomalidomid/Dexamethason und Dexamethason alleine zeigte sich ein klarer Vorteil für die Kombination in Patienten, die sowohl auf Lenalidomid als auch auf Bortezomib resistent waren.

▶ Nebenwirkungen der Therapie mit Pomalidomid

Soweit bisher bekannt, scheinen die Nebenwirkungen von Pomalidomid ähnlich denen von Lenalidomid zu sein.

Polyneuropathie (PNP)
<p>Die Polyneuropathie ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Plasmazellerkrankungen. Bis zu 20 % aller Myelompatienten weisen bereits bei der Diagnosestellung Symptome einer PNP auf. Ferner verursachen einige der am häufigsten verwendeten Chemotherapien PNP-Beschwerden, sodass im Zuge einer Behandlung bis zu 80 % aller Myelompatienten neuropathische Beschwerden äußern. Daher ist es sehr wichtig, dass Patienten, die unten aufgeführte Symptome bei sich bemerken, sofort ihre Beschwerden mitteilen und der betreuende Arzt aktiv nach einer PNP fragt. Am Myelomzentrum Heidelberg wird versucht das Problem der PNP im Rahmen der PNP-Sprechstunde am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen mit Hilfe der oben genannten Diagnostik strukturiert zu erfassen und zu behandeln (Terminvergabe unter 06221 56 4781).</p>
Ursachen der PNP:
<ul style="list-style-type: none"> • bei unbehandelten Patienten sind dies z.B. Immunglobulin (Eiweiß)-Ablagerung um Nerven, eine Amyloidose, Antikörper gegen Nervenstrukturen, Durchblutungsstörungen durch Eiweißvermehrung (Hyperviskosität) oder das sehr seltene POEMS Syndrom • Chemotherapien, die eine PNP verursachen, sind v.a. Bortezomib, Thalidomid und das mittlerweile selten verwendete Vincristin
Klinische Zeichen/Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Einschränkungen der Sensibilität, z.B. Taubheitsgefühl, Bitzeln, Kribbeln, Ameisenlaufen • Einschränkungen der Motorik, z.B. Kraftminderung, Beeinträchtigung der Feinmotorik („Hemd zuknöpfen“) • Schmerzen: Brennende, elektrisierende, krampfartige Schmerzen, „wie Nadelstiche“, „Umklammerte Beine“ • Allgemeinsymptome: Herzrasen, Schwindel, Durchfälle, bei männlichen Patienten auch Potenzstörungen
Diagnostik der PNP
<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese: die wichtigste Maßnahme ist, den Patienten gezielt nach den genannten Beschwerden zu fragen • Fragebögen ermöglichen eine strukturierte und objektivierbare Erhebung der Beschwerden • Eine neurologische Untersuchung inklusive einer Prüfung von Sensibilität, Kraft, Reflexe und Vibrationsempfinden („Stimmgabeltest“) • Elektrophysiologie: die apparative Messung der Nervenleitgeschwindigkeit ist der Goldstandard zur Diagnostik der PNP
Therapie der PNP
<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Chemotherapie: um die Entwicklung und das Voranschreiten einer PNP zu verhindern, kann die Dosis des auslösenden Medikaments angepasst oder das Medikament ganz gewechselt werden. Im Fall von Bortezomib konnten das Auftreten und die Schwere einer PNP durch die Umstellung von intravenöser (Infusion) auf die subcutane Applikation (Bauchspritze) gelindert werden • Medikamente zur Behandlung neuropathischer Schmerzen können insbesondere elektrisierende und brennende Schmerzen lindern. Die Standardmedikamente zur Schmerzbehandlung sind nicht sehr wirksam bei neuropathischen Schmerzen. Gute Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen zeigen hingegen Medikamente, die zur Behandlung von Epilepsien (z.B. Pregabalin, Gabapentin, etc.) oder Depressionen (z.B. Amitriptylin, Duloxetin, etc.) eingesetzt werden • Physiotherapie kann insbesondere bei Störungen der Sensorik und Motorik einen positiven Effekt haben. Am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen besteht daher die Möglichkeit an einer PNP-Sport- und Physiotherapiegruppe teilzunehmen. In Kleingruppen werden hier unter Anleitung von medizinischem Fachpersonal Übungen durchgeführt (Kontakt unter 06221 56 5918 oder unter krebs-sport@nct-heidelberg.de)

Fortsetzung des Infokastens auf der nächsten Seite

Prognose der PNP

- Wird die PNP zum Beispiel im Rahmen einer Bortezomib-Therapie früh erkannt und die Chemotherapie angepasst, zeigen über 50 % der Patienten eine Besserung der Symptome, bei vielen sind diese sogar ganz rückläufig
- Bei anhaltenden Beschwerden können Medikamente und Physiotherapie ebenfalls eine Linderung der Symptomatik bewirken
- Bei Patienten, die bereits über Jahre viele nervenschädigende Substanzen erhalten haben, ist leider nur selten eine Verbesserung der Symptomatik zu erwarten
- Besonderes Augenmerk bei allen Patienten liegt darauf eine Verschlechterung der Symptomatik durch den Einsatz weniger nervenschädigender Substanzen zu verhindern

■ Monoklonale Antikörper

Die Substanzgruppe der therapeutischen, monoklonalen Antikörper wird in der Therapie bösartiger Erkrankungen seit Jahren erfolgreich eingesetzt. Beispiele hierfür sind insbesondere die Lymphome oder auch Darmtumoren, bei denen jeweils diese Art der Immuntherapie mit klassischer Chemotherapie kombiniert wird. Das Wirkprinzip solcher Antikörper beruht auf dem spezifischen Anheften an Strukturen der Krebszelle, was verschiedene Reaktionen auslösen kann. Zum einen kann hierdurch die körpereigene Abwehr gezielt gegen diese bösartigen Zellen gerichtet werden, zum anderen können auch Reaktionen der Krebszelle selbst, wie Wachstumshemmung oder Zelltod, ausgelöst werden, abhängig von der Zielstruktur des jeweiligen Antikörpers.

Beim Multiplen Myelom findet diese Klasse an Immuntherapeutika nun ebenfalls zunehmend Anwendung, wenn auch derzeit noch ausschließlich in klinischen Studien.

Monoklonale Antikörper	
Wirkstoffe:	(Elotuzumab, Daratumumab)
Elotuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Zielstruktur: CS1/SLAMF7, Oberflächenmolekül auf Myelomzellen • Indikation: noch nicht zugelassen, in Phase III Studien • Applikation: als Infusion • Nebenwirkungen: Infusionsreaktion, daher Begleitmedikation erforderlich. Verminderung der Lymphozytenzahlen im Blut
Daratumumab	<ul style="list-style-type: none"> • Zielstruktur: CD38, Oberflächenmolekül auf Myelomzellen • Indikation: noch nicht zugelassen, in Phase II Studien • Applikation: als Infusion • Nebenwirkungen: Infusionsreaktion, daher ggf. Begleitmedikation erforderlich. Weitere Nebenwirkungen noch nicht ausreichend bekannt.

► Elotuzumab

Mit Elotuzumab hat nun auch das erste dieser Therapeutika die klinische Phase III abgeschlossen und wurde in Kombination mit Lenalidomid und niedrig-dosiertem Dexamethason im rezidierten Myelom zur Zulassung eingereicht. Durch die Hinzunahme des Antikörpers zu der Standardkombination aus Lenalidomid und Dexamethason konnte eine Verbesserung und eine Verlängerung des Krankheitsansprechens auf die Therapie erreicht werden. Es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren mehrere Antikörper zur Therapie des Multiplen Myeloms zugelassen werden

► Daratumumab

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Anti-CD38-Antikörper mit Antikörper-vermittelter und Komplement-abhängiger Zytotoxizität gegenüber CD38-exprimierenden Myelomzellen. In einer Phase-1/2-Dosiseskalationsstudie wurde die Verträglichkeit und Effektivität einer Daratumumab-Dexamethasontherapie bei schwer vorbehandelten Patienten (im Median sechs Therapielinien) untersucht. Als häufigste Nebenwirkung wurden Infusionsreaktionen bei 35 % der Patienten beobachtet. Das Ansprechen der Erkrankung selbst bei stark vorbehandelten Patienten war bemerkenswert, so dass auch dieser Antikörper mittlerweile zur Zulassung eingereicht wurde.


► Weitere monoklonale Antikörper

Zahlreiche weitere therapeutische Antikörper befinden sich in frühen Entwicklungsphasen.

Es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren eine Reihe von monoklonalen Antikörpern Einzug in die Myelomtherapie halten wird.


4.3.2. Hochdosistherapie und Blutstammzelltransplantation

Die Hochdosistherapie gefolgt von der Transplantation von Blutstammzellen wird mit dem Ziel eingesetzt, die bestmögliche Remissionstiefe und die längstmögliche Remissionsdauer zu erreichen. Sie beinhaltet zuerst eine Hochdosis-Chemotherapie, typischerweise mit einem klassischen Zytostatikum, dem Melphalan. Die Behandlung ist so aggressiv, dass nahezu das gesamte Knochenmark des Patienten zerstört wird. Daher ist nach Infusion dieses hochdosierten Medikaments in die Vene eine Unterstützung der normalen Blutbildung durch eine Stammzelltransplantation von Blutstammzellen notwendig. Die autologe Transplantation der Blutstammzellen fördert die Regeneration des gesunden Knochenmarks und verkürzt die Zeit in der der Körper keine eigenen Blut- und Abwehrzellen bilden kann (sogenannte Aplasiephase) erheblich. Das Prinzip besteht darin, dass durch die Zerstörung des Knochenmarks möglichst auch alle bösartigen Myelomzellen vernichtet werden. Die transplantierten Blutstammzellen werden entweder von einem HLA-identischen Spender (allogene Transplantation) oder dem Patienten selbst (autologe Transplantation) entnommen.

Die Vorteile und Nachteile dieser Transplantationstechniken sind in  Tab. 4.4 zusammengefasst. Durch die Hochdosis-Chemotherapien wurden im Vergleich zur konventionellen Behandlung deutlich mehr Myelomzellen abgetötet und so bei der Mehrzahl der Patienten länger andauernde Remissionen erreicht.

Die Transplantation von Stammzellen aus dem Blut bzw. Knochenmark erfordert in Deutschland einen Krankenhausaufenthalt (ca. 3-4 Wochen), gefolgt von einer Zeit verminderter Aktivität. Es ist die aggressivste der heute eingesetzten Behandlungsverfahren. Sie ist mit einem größeren Risiko an Nebenwirkungen, aber auch dem besten Ansprechen verbunden.

■ Autologe periphere Blutstammzelltransplantation (auto-PBSCT)

Die auto-PBSCT ist als Erstlinientherapie etabliert ( Abb. 4.3). Dieses Verfahren hat sich als Standardtherapie für Patienten bis zum 70. Lebensjahr bewährt. Im Gegensatz zur autologen Knochenmarktransplantation werden die Stammzellen nicht direkt aus dem Knochenmark, sondern aus dem Blutkreislauf gewonnen. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Blutbildung viel kürzer (ca. 14 Tage) ist als nach Knochenmarktransplantation (ca. 28 Tage oder mehr). Zudem ist das Verfahren im Vergleich zur Knochenmarktransplantation weniger belastend für den Patienten.

Initiale Hochdosistherapie und Transplantation autologer Blutstammzellen: Die Hochdosistherapie, gefolgt von der Transplantation autologer Blutstammzellen, erhöht die Rate kompletter Remissionen (CR) im Vergleich zu 10-30 % nach konventioneller Chemotherapie auf 30-50 %. Die therapieassoziierte Sterblichkeit der Hochdosistherapie beträgt in größeren Zentren je nach Patientenselektion zwischen 1-3 %.

In den Auswertungen der französischen IFM-Studiengruppe (*Intergroupe Francophone du Myélome*) ist das Erreichen einer VGPR (*“very good partial remission”*), das heißt einer Tumorreduktion von mehr als 90 %, mit einer Prognoseverbesserung verbunden. Deshalb empfiehlt die IMF eine Doppeltransplantation für Patienten, welche keine VGPR nach der ersten Hochdosis-Chemotherapie erreicht haben. Die Gruppe des *“Myeloma Institute for Research and Therapy”* in Little Rock, Arkansas, beschreibt bei 25 % der Patienten Langzeitremissionen nach 8 Jahren innerhalb des *“Total Therapy”*-Programms. Ein wesentliches Element dieser Therapie ist die Doppeltransplantation.

Die GMMG-Studiengruppe konnte im Rahmen der GMMG-HD4-Studie zeigen, dass durch den Einsatz von Bortezomib im Rahmen der Induktionstherapie vor Hochdosistherapie die Behandlungsergebnisse weiter verbessert werden können. Im Rahmen der GMMG-HD-4-Studie (in Abstimmung mit der holländischen HOVON-Studiengruppe) hat man den *“alten”* Standard VAD mit einer Bortezomib-haltigen Induktionstherapie verglichen. Zusätzlich haben die Patienten im Bortezomib-Arm dieses Medikament auch noch im Rahmen einer Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren nach autologer Transplantation erhalten, während die Patienten im VAD-Arm Thalidomid anstelle von Bortezomib erhalten haben. Es zeigte sich, dass die Patienten im Bortezomib-Arm häufiger eine komplette Remission erreichten, was sich auch in einem verbesserten progressions-freien Überleben widerspiegelte (35 versus 28 Monate). Aufbauend auf Ergebnissen

internationaler Studien und den Ergebnissen der GMMG-HD4-Studie gilt in Deutschland eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie (z.B. VCD-Schema) als Standard vor einer autologen Transplantation, während VAD nicht mehr zu verwenden ist (Stand 2014). Interessanterweise zeigen die Ergebnisse der GMMG-HD-4-Studie auch, dass durch die Bortezomib-haltige Chemotherapie bis zu einem gewissen Grad die ungünstige Prognose von bestimmten zytogenetischen Veränderungen verbessert werden kann.

In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise, dass eine weitere Behandlung nach erfolgreicher autologer Blutstammzelltransplantation sinnvoll sein könnte. So zeigten zwei unabhängige Studien, dass die krankheitsfreie Zeit nach Transplantation durch eine Erhaltungstherapie, z.B. mit Bortezomib/Lenalidomid, verlängert werden konnte. Diese Ergebnisse müssen jedoch noch in weiteren Untersuchungen bestätigt werden und bilden eine der Fragestellungen in der aktuellen Studie der GMMG-Studiengruppe (www.gmmg.info).

Grundsätzlich muss zu Beginn der ersten Therapie entschieden werden, ob eine intensive Behandlung im Rahmen eines Hochdosischemotherapie-Konzeptes indiziert ist (☞ Abb. 4.2).

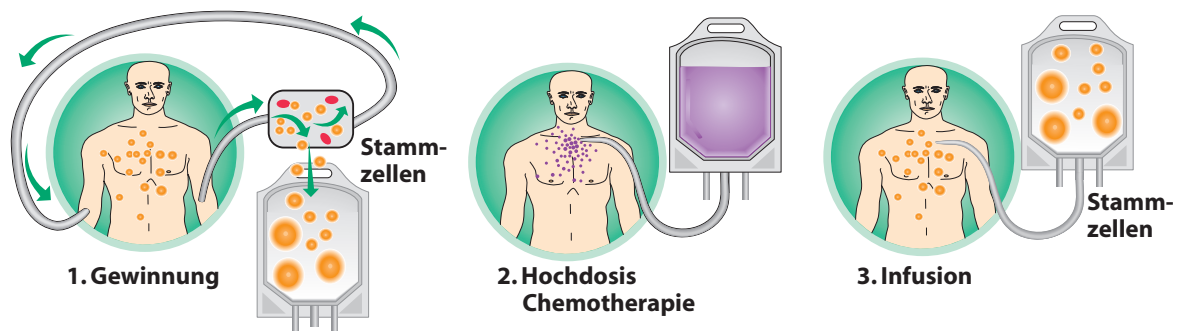


Abb. 4.3: Ablauf einer Stammzelltransplantation mit den Schritten 1) Stammzellsammlung (Leukapherese), 2) Hochdosischemotherapie, 3) Stammzellrückgabe.

■ Allogene periphere Blutstammzelltransplantation (allo-PBSCT)

Die allogene periphere Blutstammzelltransplantation (allo-PBSCT) hat ebenfalls die allogene Knochenmarkstransplantation zurückgedrängt. Die Komplikationsrate der allogenen Transplantation kann durch eine Dosisreduktion der vorangehenden Chemotherapie (reduzierte Konditionierung) verringert werden. Dann wird die allo-PBSCT oft nach einer autologen Transplantation durchgeführt.

Der Stellenwert der allogenen Transplantation wird beim Multiplen Myelom im Rahmen von Studien evaluiert. Allogene Transplantationen nach reduzierter Konditionierung haben eine geringere transplantationsassoziierte Sterblichkeit und haben in der Studie von Bruno und Mitarbeitern zu einer Lebensverlängerung bei neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom geführt. In einer französischen Studie konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Zusammenfassend ist die allogene Transplantation von Blutstammzellen oder Knochenmark nach reduzierter Konditionierung keine bisher einheitlich bewertete Therapie. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der allogenen Transplantation findet sich unter www.iqwig.de (N05-03C – Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom).

Autologe Transplantation		
Typ	Vorteile	Nachteile
Einmalig	<ul style="list-style-type: none"> • bis zu 50 % komplette Remissionen • besser als Standardtherapie in Hinsicht auf das Überleben bis zum 70. Lebensjahr • langfristige Remissionen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivhäufigkeit ähnlich wie bei Standardtherapie • womöglich toxischer als Standardtherapie
Doppelt	<ul style="list-style-type: none"> • genauso wie bei einmaliger Transplantation • Rate der kompletten Remissionen weiter gesteigert 	<ul style="list-style-type: none"> • toxischer und teurer als Einmaltransplantation • wahrscheinlich bessere Prognose für Patienten ohne komplette Remission oder <90 % Tumorreduktion nach erster Transplantation
Allogene Transplantation		
	Vorteile	Nachteile
	<ul style="list-style-type: none"> • kein Risiko der Kontamination von gesunden Knochenmark- oder Stammzellen mit Myelomzellen • mögliche Graft-versus-Myelom-Reaktion ermöglicht Verlängerung der Remission oder ggf. eine Heilung 	<ul style="list-style-type: none"> • sogar bei HLA-identischen Geschwistern hohes Risiko für frühe Komplikationen und sogar Tod (mind. 10-15 %) • chronische Abstoßungsreaktion kann viel Lebensqualität kosten • nur für Patienten <65 Jahren und gutem Allgemeinzustand geeignet

Tab. 4.4: Autologe (=eigene) und allogene (=fremde) Transplantation von Knochenmark- oder Blutstammzellen.

4.3.3. Bestrahlung

Bei der Myelomerkrankung handelt es sich um eine "strahlensensible" Krebserkrankung, d.h. Myelomzellen sterben ab, sobald sie radioaktiver Strahlung ausgesetzt werden. Die Bestrahlung wird dort örtlich vorgenommen, wo das Wachstum der Myelomzellen starke Knochenzerstörungen und Knochenschmerzen auslöst. Bestrahlung wird auch zur Nachbehandlung eines Bereiches eingesetzt, aus dem ein Plasmozytomherd operativ entfernt wurde.

Durch die Bestrahlung werden bösartige Zellen lokal schneller und mit weniger Nebenwirkungen als bei der Chemotherapie zerstört. Sie wird auch angewendet, um schneller Schmerzlinderung zu erreichen, schwerwiegende Knochenzerstörungen unter Kontrolle zu bringen und bei Patienten, die eine Chemotherapie nicht vertragen.

Unter großer Vorsicht kann eine Bestrahlung auch in Verbindung mit Chemotherapie angewendet werden. Hierbei ist jedoch auf eine Schädigung des gesunden Knochenmarks zu achten, da sowohl die Strahlen- als auch die Chemotherapie die Blutbildung beeinträchtigen können. Im klinischen Alltag wird daher eine Bestrahlung meist vor Beginn einer Chemotherapie oder zwischen 2 Zyklen einer laufenden systemischen Behandlung durchgeführt.

Normalerweise wird fünfmal pro Woche über einen Zeitraum von mehreren Wochen bestrahlt. Die Behandlung erfolgt üblicherweise ambulant. Variationen bei einer Bestrahlungstherapie sind in der Dosierung, beim Bestrahlungsbereich und bei der Dauer möglich. Die Strahlentherapie ist limitiert durch die Größe des Feldes. Bei ausgedehnter Knochenschädigung, insbesondere der Wirbelsäule, kann ein großes Bestrahlungsfeld ebenfalls zu einer Unterdrückung der Blutbildung führen.

4.3.4. Therapieprinzipien bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung

Trotz intensiver Therapie der neudiagnostizierten Myelomerkrankung kommt es bei den meisten Patienten im Laufe der folgenden Jahre zu einer erneuten Krankheitsaktivierung. Wann dieses Ereignis eintritt, lässt sich für den einzelnen Patienten trotz moderner Verfahren zur Prognoseeinschätzung (iFISH, GEP) nur eingeschränkt vorhersagen. Während manche Patienten nur wenige Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie bereits eine neue Krankheitsaktivität (Progress/Rezidiv) erleiden, sind andere nach 15 Jahren immer noch in einer stabilen Remission. Auch bedeutet nicht jedes Wiederauftreten einer messbaren Krankheitsaktivität au-

tomatisch eine Notwendigkeit zur umgehenden Therapie. Diese hängt von vielen Faktoren ab, insbesondere von der Dynamik der Krankheitsaktivität und den Begleitumständen.

Sollte jedoch eine erneute Therapie indiziert sein, so steht heutzutage eine Vielzahl an Behandlungsoptionen zur Verfügung. Welche Therapievariante für den individuellen Patienten empfohlen werden kann, hängt wiederum von verschiedenen Faktoren ab. So ist grundsätzlich der Einsatz von Substanzen, die in der Erstlinientherapie nicht oder nur kurz Verwendung fanden, zu bevorzugen. Dies gilt insbesondere, wenn seit der letzten Therapie nur wenig Zeit vergangen ist. So wird derzeit häufig z.B. Lenalidomid im ersten Rezidiv eingesetzt, da die meisten Patienten eine Bortezomib-haltige Erstlinientherapie erhalten haben. Sollten jedoch mehrere Jahre seit der letzten Therapie vergangen sein, ist durchaus der erneute Einsatz eines zuletzt erfolgreichen Therapieschemas aussichtsreich. Grundsätzlich sollte immer geprüft werden, ob die Therapie im Rahmen eines Studienprotokolls erfolgen kann, da nur so der medizinische Fortschritt gewährleistet ist und Substanzen wie Lenalidomid und Bortezomib oder Carfilzomib und Pomalidomid ohne die Teilnahme von Patienten an klinischen Studien heute nicht zur Verfügung stünden.

Die  Tab. 4.5 zeigt häufig angewandte Kombinationen von Chemotherapien in der Therapie bei Wiederauftreten der Erkrankung nach bereits erfolgter Therapie.

Stellenwert der autologen Transplantation in der Rezidivsituation: Die Diskussion hinsichtlich des Stellenwerts der autologen Blutstammzelltransplantation (auto-PBSCT) in der Rezidivsituation hat durch die neuen Medikamente und die damit verbesserten Therapieoptionen für Rezidivpatienten eine neue Grundlage erhalten. Studienergebnisse hierzu fehlen aktuell. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass für Patienten in gutem Allgemeinzustand und mehrjähriger krankheitsfreier Zeit nach der Erstlinientherapie die erneute Hochdosistherapie mit autologer Transplantation einen wichtigen Baustein in der Rezidivtherapie darstellt.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage sollte die autologe Stammzelltransplantation im Rezidiv der Myelomkrankung wenn möglich in prospektiven Studien erfolgen. Dabei sind die "neueren" Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid im Rahmen einer Standardtherapie gegenüber einer Hochdosistherapie prospektiv zu prüfen. Ein Beispiel für eine solche Studie stellt die ReLapsE-Studie der GMMG-Studiengruppe (www.gmmg.info) dar.

Kombination	Namen der Medikamente	Bemerkungen
VD	Bortezomib = Velcade®, Dexamethason	Effektives Schema in der Rezidivtherapie
RD	Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Effektives orales Schema in der Rezidivtherapie
VCD	Bortezomib = Velcade®, Cyclophosphamid, Dexamethason	Rezidivtherapie
RAD	Revlimid® = Lenalidomid, Adriamycin, Dexamethason	Rezidivtherapie
RCD	Revlimid® = Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason	Rezidivtherapie
BP	Bendamustin, Prednison	Rezidivtherapie
VBP	Bortezomib = Velcade®, Bendamustin, Prednison	Rezidivtherapie. Keine Anpassung an die Nierenfunktion erforderlich.
(T) CED	Thalidomid, Cyclophosphamid, Etoposid, Dexamethason	Rezidivtherapie
TD	Thalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie, geringe Schädigung der Blutbildung
PPLD	Bortezomib, pegyliertes liposomales Doxorubicin	Rezidivtherapie. V.a. bei vorgeschädigtem Herz
HD-Cy	Hochdosis-Cyclophosphamid	In Einzelfällen eingesetzt, auch zur Stammzellsammlung im Rezidiv.
RVD	Revlimid® = Lenalidomid, Bortezomib = Velcade®, Dexamethason	Mögliche Rezidivtherapie. In Deutschland nicht zugelassen
MP	Melphalan, Prednison	Lange Zeit die Standardtherapie für ältere Patienten. Heute nur noch in Einzelfällen eingesetzt.
D	Dexamethason	Schneller Wirkungseintritt, jedoch nicht lange anhaltend. Notfalltherapie.
PomDex	Pomalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie. Einsetzbar nach Bortezomib- und Revlimid-Therapie
CFZ/Dex	Carfilzomib, Dexamethason	Rezidivtherapie. Noch nicht in Deutschland zugelassen

Tab. 4.5: Chemotherapieprotokolle beim rezidivierten Multiplen Myelom.

4.3.5. Neue Substanzen

Studien ermöglichen es, dass neue Medikamente nach sorgfältigen Labor- und Tierversuchen an Patienten geprüft werden. Die wissenschaftlichen Studienplanungen, die Zustimmung von Ethikkommissionen und die ständige Kontrolle der Studiendurchführung ermöglichen eine sichere Teilnahme an Studien. Nur durch die Prüfung neuer Medikamente oder Therapieverfahren in klinischen Studien kann ein Fortschritt bei der Therapie des MM erreicht werden.

Neue Substanzen in frühen Entwicklungsstadien: Beim Multiplen Myelom werden neue Substanzen umfassend hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung geprüft. Das Myelomzentrum Heidelberg (www.multiplesmyelom.com) nimmt hierbei eine führende Rolle ein. Übersichten über die laufenden Studien werden über die Homepage von AMM-Online (<http://www.myelom.org/studien/>) und die Homepage der International Myeloma Foundation (<http://myeloma.org>) angeboten.

4.4. Behandlung in Studien

In klinischen Studien (auch klinische Prüfungen genannt) wird untersucht, ob neue Verfahren oder Medikamente zur Behandlung einer Erkrankung – seltener auch zur Vorbeugung, Früherkennung oder Diagnostik – verträglich und wirksam sind.

Es werden Studien der klinischen Phase I bis IV unterschieden. Die Ziele und Merkmale der verschiedenen Studienphasen sind in Tab. 4.6 zusammengefasst.

Studien können “kontrolliert”, “randomisiert” und “verblindet” sein. Bei einer kontrollierten Studie wird ein neues Medikament mit einer Kontrollbehandlung verglichen. Dies kann ein Scheinmedikament (Placebo) oder die bewährte Standardtherapie sein. Bei einer randomisierten Studie entscheidet der Zufall, welche der möglichen Behandlungen ein Patient im Falle der Studienteilnahme erhält. Durch die zufällige Einteilung wird eine Vergleichbarkeit der Gruppen sichergestellt. Von Verblindung spricht man, wenn der Studienteilnehmer und/oder der Arzt nicht wissen, welche der in der Studie untersuchten Behandlungen bei dem einzelnen Patienten zum Einsatz kommt.

Jede klinische Studie ist mit möglichen Vorteilen aber auch möglichen Risiken verbunden. Mögliche Vorteile können sein:

- ▶ es besteht ein früher Zugang zu neuen Behandlungsmöglichkeiten oder diagnostischen Neuerungen, welche außerhalb klinischer Prüfungen noch nicht verfügbar sind.
- ▶ es erfolgt eine engmaschige und intensive Überwachung und ärztliche Betreuung, meist intensiver als in der normalen medizinischen Versorgung.
- ▶ sollte sich die in der Studie geprüfte Therapie als vorteilhaft erweisen, gehören Studienpatienten unter Umständen zu den Ersten, die davon profitieren.
- ▶ selbst wenn Patienten keinen direkten Vorteil von der Studienteilnahme haben sollten, helfen sie anderen, indem sie die Krebsforschung unterstützen.

Mögliche Risiken und Nachteile können sein:

- ▶ neue Methoden können unbekannte Risiken beinhalten.
- ▶ neue Methoden können weniger wirksam sein als die übliche Vorgehensweise.
- ▶ häufigere und umfangreichere Untersuchungen können eine gewisse Belastung darstellen.

Vor Studienbeginn prüft eine Ethikkommission aus unabhängigen Gutachtern, ob eine Studie nach medizinischen, rechtlichen und ethischen Gesichtspunkten vertretbar ist.

Die Teilnahme an klinischen Studien ist immer freiwillig. Vor einer Studienteilnahme erfolgt eine umfassende Aufklärung des Patienten durch einen Arzt und durch schriftliche Informationsunterlagen. Studienteilnehmer können ihre Einwilligung zur Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne dass ihnen hierdurch irgendwelche Nachteile entstehen, insbesondere in Bezug auf ihre weitere Behandlung.

Phase	Ziele der Studie	Merkmale der Studie
Phase I	<ul style="list-style-type: none"> • Erkenntnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit • Verabreichungsform und Dosierung • Wirkstoffverteilung im Körper • Aufnahme, Abbau und Ausscheidung des Medikaments 	<ul style="list-style-type: none"> • meist geringe Anzahl an Studienteilnehmern (ca. 10-40) • bei Krebserkrankungen in der Regel Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung
Phase II	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisfindung • Wirkung und Verträglichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • ca. 30-150 Patienten
Phase III	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeitsnachweis einer neuen Substanz/eines neuen Verfahrens • Vergleich mit Standardtherapie (die nach aktuellem Kenntnisstand beste Therapie) 	<ul style="list-style-type: none"> • mehrere Hundert bis wenige Tausend Patienten • oft randomisiert (Erklärung s.u.) und multizentrisch (Durchführung an mehreren Kliniken) • bei Studien mit neuen Medikamenten meist Grundlage für die Zulassung
Phase IV	<ul style="list-style-type: none"> • Suche nach seltenen Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> • einige Tausend Patienten • nach der Zulassung

Tab. 4.6: Die Ziele und Merkmale der verschiedenen Studienphasen.

4.5. Unterstützende Behandlung

4.5.1. Behandlung der MM-assoziierten Knochenerkrankung

Unterstützende Maßnahmen beinhalten insbesondere Medikamente zur Therapie der Hyperkalzämie und Hemmung der Knochenzerstörung.

Hierbei ist vor allem für Pamidronat (Aredia®), Zoledronat (Zometa®) und Ibandronat (Bondronat®) aus der Substanzgruppe der Bisphosphonate die positive Wirkung auf den Knochenaufbau beim Multiplen Myelom belegt. Beim MM sind die knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) verstärkt aktiviert und zerstören den Knochen (☞ Abb. 4.4). Bisphosphonate sind eine Klasse chemischer Stoffe, die sich an die Oberfläche des geschädigten Knochens binden. Diese Bindung hemmt die fortdauernde Knochenzerstörung und kann die Chancen für die Knochenheilung und Wiederherstellung der Knochendichte und -stärke verbessern. Darüber hinaus konnte eine Reduktion skeletaler Ereignisse (insbesondere von Frakturen, welche Schmerzen verursachen und die Lebensqualität vermindern) belegt werden. Eine große Studie, die die Anwendung des modernen Zoledronats mit einem älteren Bisphosphonat parallel zur Chemotherapie verglich, zeigte sogar einen Überlebensvorteil für die Patienten, die mit Zoledronat behandelt wurden. Da diesem Medikament die höchste Wirksamkeit gegen die Knochenschädigung zugeschrieben wird, gehen die Autoren der Studie unter anderem davon aus, dass durch das Bisphosphonat die Interaktion zwischen Myelomzellen und Osteoklasten gehemmt und dadurch indirekt auch das Multiple Myelom “therapiert” wird. Bisphosphonate sind daher als Begleittherapie bei fehlenden Gegenanzeigen bei allen Patienten mit symptomatischem Multiple Myelom indiziert.

Der Wirkungsmechanismus eines Bisphosphonats der neuen Generation ist in Abbildung 4.4 dargestellt. Bisphosphonate können die Nierenfunktion beeinträchtigen, sodass auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme (mehr als 2–3 Liter pro Tag) an den Behandlungstagen besonders zu achten ist. Besondere Nebenwirkungen sind Knochennekrosen im Kieferbereich. Als Risikofaktor für das Auftreten von Kieferosteonekrosen gelten zahnärztliche Eingriffe während einer Bisphosphonat-Therapie oder ein schlechter Zahnstatus. Es wird daher empfohlen, dass Patienten sich vor Beginn einer Bisphosphonat-Therapie und im Verlauf alle 6 Monate beim Zahnarzt vorstellen und dass vor und nach größeren zahnärztlichen Eingriffen die Bisphosphonat-Therapie ausreichend lange pausiert wird. Sollte ein größerer Zahneingriff erforderlich sein, so wird außerdem empfohlen, eine antibiotische Therapie mit z.B. Amoxicillin oder Clindamycin zu veranlassen.

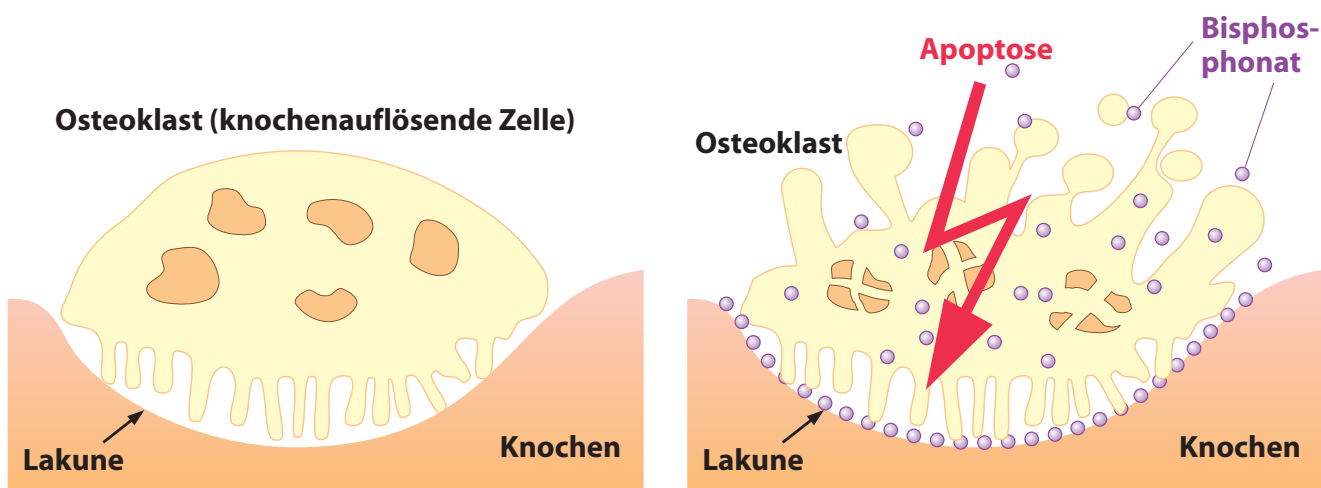


Abb. 4.4: Bisphosphonate bilden eine “Schutzschicht” auf dem Knochen und hemmen die Resorptionsaktivität der Osteoklasten. Die Osteoklasten sterben teilweise durch Apoptose (programmierter Zelltod). Beim Multiplen Myelom werden Bisphosphonate zur Behandlung einer Hyperkalzämie, zur Verringerung des Risikos der Entstehung von Skelettkomplikationen (Frakturen, Osteolysen) und zur Schmerzbehandlung eingesetzt. (Modifiziert nach Diehl)

4.5.2. Weitere unterstützende Maßnahmen

Da sowohl die Erkrankung selbst als auch die Therapie zu einer Schwächung des Immunsystems führt, sollten Patienten insbesondere während intensiver Therapiephasen regelmäßig ihre Blutwerte kontrollieren lassen. Bei Auftreten von Infektzeichen und besonders Fieber sollte unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden, da die Gefahr einer lebensbedrohlichen infektiösen Komplikation (Sepsis) besteht. In bestimmten Behandlungsphasen werden zum Schutz vor Infektionen prophylaktische Gaben eines oder mehrerer Antibiotika empfohlen. Da inzwischen die meisten Chemotherapien beim Multiplen Myelom ambulant gegeben werden können, wird allen Patienten empfohlen, sich wohnortnah einen behandelnden Hämato-/Onkologen als Ansprechpartner zu suchen.

Bis auf seltene Ausnahmefälle ist eine Isolation von Patienten mit Multiplem Myelom selbst nach einer Chemotherapie nicht notwendig. Allgemeine Hygienemaßnahmen sollten zwar eingehalten werden, aber eine völlige Einschränkung der sozialen Kontakte ist nicht erforderlich. Es sollte lediglich der Kontakt mit offensichtlich infektiösen Menschen (z.B. bei florider Erkältung oder kranken Kindern), der enge Kontakt mit Tieren, der Verzehr von nicht mehr haltbaren oder rohen Lebensmitteln sowie Arbeit mit keimbelastetem Material (Haus- und Biomüll, Gartenerde, Staub usw.) vermieden werden. Dies gilt aber wiederum nur ca. 3 Monate nach Hochdosischemotherapie und direkt nach einer Behandlung mit konventioneller Chemotherapie bis zur Normalisierung des Blutbildes.

Die Gürtelrose (Herpes Zoster) tritt bei Myelompatienten gehäuft auf. Insbesondere bei einer Behandlung mit Bortezomib treten bei fehlender Prophylaxe gehäuft Reaktivierungen des Windpockenvirus (Varizella-Zoster-Virus) auf, die sich dann als Gürtelrose mit meist bandförmigem juckendem oder schmerzhaftem Ausschlag mit Bläschen und Krustenbildung an der Haut manifestieren. Daher wird empfohlen während und noch eine gewisse Zeit nach der Therapie prophylaktisch ein Antivirus-Mittel einzunehmen.

Vor allem nach Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation kann der Impfschutz gegen einzelne Keime geschwächt sein. Wir empfehlen daher (festgehalten im Arztbrief) eine Auffrischung verschiedener Impfungen ca. 6 Monate nach Abschluss der Hochdosistherapie.

Im Falle von Instabilitäten des Knochens und dabei vor allem der Wirbelsäule kann es notwendig sein, Bereiche lokaler Schädigung durch eine Bestrahlung zu behandeln oder vorübergehend mittels einer äußeren Stütze, die durch die Kollegen der orthopädischen Klinik bzw. ein Sanitätshaus angepasst werden, zu stabilisieren. Dies bezieht sich insbesondere auf die Wirbelsäule. Beispiele dieser Methoden sind das sog. MKS-Osteomieder und ein "Stiff Neck" zur Stabilisierung bei Befall der Halswirbelsäule (☞ Abb. 4.5). In bestimmten Fällen kann durch eine minimal-invasive Auffüllung von geschädigten und schmerzhaften Wirbelkörpern mittels einer sogenannten Kyphoplastie (☞ Abb. 4.6) eine Schmerzlinderung erreicht werden.



Abb. 4.5: Eine weitere Möglichkeit zur vorübergehenden Stabilisierung ermöglicht ein Stützkorsett/Mieder. Es wird individuell angepasst.

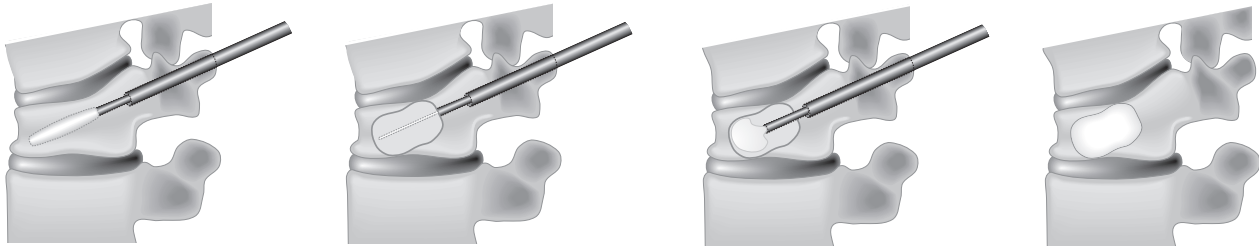


Abb. 4.6: Schematische Darstellung einer Kyphoplastie mit Einbringen eines Ballonkatheters in den geschädigten Wirbelkörper, Schaffung eines Hohlraumes und Ausfüllen des Hohlraumes mit Knochenzement.

Wir empfehlen eine ausgeglichene, sogenannte mediterrane Kost mit viel Obst und Gemüse (Achtung direkt nach Therapie nur schälbares Obst oder Gemüse und durchgekochte Speisen) sowie eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme von 2-3 Litern pro Tag (sofern keine schweren Herz-/Nierenerkrankungen bestehen, die eine andere Flüssigkeitsmenge erfordern). Einseitige Diäten sollten unbedingt vermieden werden. Nahrungsergänzungsmittel sind nach derzeitigem Stand nicht erforderlich und insbesondere im Falle von immunstimulierenden Substanzen potenziell schädlich. Daneben sollte insbesondere bei einer Behandlung mit Bortezomib kein gehäufter Konsum von Vitamin C und grünem Tee erfolgen, da sich hierdurch nachgewiesenermaßen die Wirkung des Medikaments abschwächt.

Sportliche Betätigung ist auch bei Myelompatienten wünschenswert und sollte regelmäßig erfolgen, um die Lebensqualität und Verträglichkeit der Therapie zu steigern. Insbesondere bei einer Knochenschädigung sollte die sportliche Betätigung in enger Abstimmung mit dem behandelnden Hämato-/Onkologen und einem orthopädischen Facharzt erfolgen, da es sonst zu Frakturen kommen kann.

Die Diagnose und die Therapie des Multiplen Myeloms können sowohl den Patienten als auch die Angehörigen seelisch belasten. Auf Wunsch empfehlen wir den Patienten daher den Kontakt zu psychoonkologisch geschulten Therapeuten oder Seelsorgern. Dabei sollte hier keine falsche Scheu oder ein Stigmatisierungsgedanke vom Kontakt zu solchen Hilfsangeboten abhalten. Häufig bringen regelmäßige Gespräche mit Dritten viel Entlastung und offenbaren neue Ansätze zur Verarbeitung und Hilfe im Umgang mit einer schwierigen Situation oder Therapie für Angehörige und Patienten.

5. AL-Amyloidose - Symptome, Diagnostik und Therapie

Die systemische Leichtketten- (AL-) Amyloidose ist eine seltene Eiweiß-Ablagerungskrankheit. Sie tritt bei ca. 3-10 % der Patienten infolge einer monoklonalen Gammopathie oder eines Multiplen Myeloms auf.

Unter den systemischen Amyloidosen ist die AL-Amyloidose in Deutschland die häufigste Form. Sie hat eine ungünstige Prognose, wenn ein fortgeschrittener Herzbefall besteht. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 65 Jahre. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, da sie häufiger an monoklonaler Gammopathie erkranken. Wir rechnen derzeit damit, dass in Deutschland ca. 800 Menschen jährlich neu an Leichtketten-Amyloidose erkranken. Dabei produzieren erkrankte Plasmazellen im Knochenmark strukturell veränderte Antikörper-Leichtketten. Diese zirkulieren im Blut und werden im Verlauf von Monaten bis Jahren in Form von "Amyloid"-Fibrillen im Körper abgelagert, was zu schweren Organschädigungen führen kann. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Niere, Herz, Darm, Leber und Nervensystem.

Prognosefaktoren der AL-Amyloidose bei Diagnosestellung sind Alter, Schwere der Herzbeteiligung und Höhe der freien Leichtketten im Blut. Im Verlauf spielen das Ansprechen auf die Therapie und die Funktionsverbesserung der Organe eine wesentliche Rolle. Wichtigster Faktor ist das Erreichen einer kompletten (d.h. die Plasmazell-Erkrankung und die Amyloid-bildenden Leichtketten im Blut sind nicht mehr nachweisbar) oder sehr guten partiellen Remission. Um den Remissionsstatus zu erheben, müssen die "freien Leichtketten im Serum" mittels eines speziellen Tests gemessen werden.

Die **Diagnostik** der AL-Amyloidose umfasst einerseits die Abklärung der zugrunde liegenden Knochenmark-Erkrankung und andererseits die Untersuchung der von der Amyloidose betroffenen Organe. Der Verdacht auf eine Amyloidose muss durch eine Gewebeprobe (z.B. Fettgewebs-Absaugung am Bauch) mittels der für die Amyloidose typischen "Kongorot-Probe" bestätigt werden. Es ist nicht notwendig, aus mehreren Organen eine Gewebeprobe zu entnehmen; der Befall weiterer Organe wird anhand typischer Beschwerden, technischer Untersuchungen (z.B. Ultraschall von Herz und Bauch, EKG, Lungenfunktion, Elektroneurografie) und von Laboruntersuchungen (Leberwerte, Eiweißverlust der Niere, Herz-Marker) festgestellt.

■ Bei welchen Symptomen sollte man an eine Amyloidose denken?

- ▶ Wasseransammlung in den Beinen, die entweder durch Ausscheidung von gesundem Eiweiß (Albumin) im Urin oder durch eine Herzschwäche bedingt ist
- ▶ Kribbeln und Taubheitsgefühl der Füße (Polyneuropathie) oder der Finger (Karpaltunnelsyndrom), die nicht nach Chemotherapie aufgetreten sind
- ▶ Schwindel bei Lagewechsel und sehr niedriger Blutdruck, ohne dass man blutdrucksenkende Medikamente einnimmt
- ▶ Luftnot bei Belastung, obwohl keine Herz- oder Lungenkrankheit bekannt ist
- ▶ Wechsel von Durchfall und Verstopfung, Appetitverlust, Gewichtsabnahme
- ▶ Einblutungen der Haut, insbesondere um die Augen, ohne Einnahme blutverdünnender Medikamente
- ▶ Neu aufgetretene Heiserkeit
- ▶ Kloßige Sprache, Zahnabdrücke an der Zunge

Die **Therapie** der AL-Amyloidose wird von der des Multiplen Myeloms abgeleitet. Die Chemotherapie ist die einzige Behandlung, mit der ein Rückgang der freien Leichtketten im Blut (Remission, s.o.) erreicht werden kann. Abhängig vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten wird mit normal-dosierter Chemotherapie oder seltener mit Hochdosis-Chemotherapie mit Transplantation eigener (autologer) Stammzellen behandelt.

▶ Hochdosis-Chemotherapie

In Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Hochdosischemotherapie mit Melphalan bei bis zu 50 % der Patienten ein sehr gutes Ansprechen erreicht werden kann. Patienten mit diesem Behandlungsergebnis haben sehr gute Langzeitergebnisse. Die Möglichkeit der Behandlung mit Hochdosis-Melphalan sollte bei jedem Patienten mit systemischer AL-Amyloidose, der jünger als 65-70 Jahre ist, geprüft werden. Allerdings kommen nach unserer Erfahrung nur 10-20 % der Patienten für diese intensive Therapie in Frage.

► Normal-dosierte Chemotherapie

Für ältere Patienten und/oder Patienten mit stark beeinträchtigten Organfunktionen stehen verschiedene normal-dosierte Chemotherapien und neue Medikamente zur Verfügung. Höheres Alter per se ist kein Grund, auf eine erfolversprechende Chemotherapie zu verzichten.

► Neue Substanzen

Durch Substanzen wie Bortezomib (Velcade®), Lenalidomid (Revlimid®) oder Pomalidomid (Imnovid®) eröffnen sich neue Therapiemöglichkeiten. In neueren Studien wurden diese Medikamente mit normal-dosierter Chemotherapie (z.B. mit Melphalan [Alkeran®] oder Cyclophosphamid [Endoxan®]) kombiniert, was zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse geführt hat.

Aktuell werden weltweit Studien mit weiteren neuen Medikamenten (z.B. MLN9708 [Ixazomib]) und Carfilzomib durchgeführt. Dabei können neu diagnostizierte und Rezidiv-Patienten allen Alters eingeschlossen werden. Amyloidose-Patienten sollten sich hiernach in unserem Zentrum erkundigen.

► Supportive (unterstützende) Therapie

Die Behandlung der eingeschränkten Organfunktion hat einen großen Stellenwert in der Amyloidose-Behandlung. Daher ist eine enge Zusammenarbeit der Hämatologen mit Herz- und Nierenspezialisten, Neurologen und ggf. weiteren Fachärzten erforderlich.

► Organ-Transplantationen

Bei Patienten mit sehr schweren Störungen der Organfunktionen kann im Einzelfall eine Herz- oder Nieren-Transplantation in Erwägung gezogen werden.

► Medikamente zum Abbau des Amyloids

Die aktuelle Forschung zielt darauf hin, auch die Amyloid-Bildung und -Ablagerung sowie den Abbau von Amyloid aus dem Gewebe zu beeinflussen. Einzelfallberichte zum positiven Einsatz der Grüntee-Substanz Epi-gallo-catechin-gallat (EGCG) nach Abschluss der Chemotherapie liegen vor. Im Amyloidosezentrum Heidelberg wird aktuell eine randomisierte Studie bei Patienten mit Herzamyloidose durchgeführt, um den Effekt von EGCG auf die Amyloidreduktion genauer zu untersuchen. Mit weiteren Medikamentenstudien ist in Kürze zu rechnen. In Kürze wird eine Studie aktiviert, die die Wirksamkeit des Antikörpers NEOD001 in Kombination mit Chemotherapie bei unbehandelten Patienten prüft.

■ Fazit

In den letzten 15 Jahren ist es zu einer Zunahme der Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit AL-Amyloidose gekommen. Eine frühe Diagnose der Amyloidose ist nach wie vor die wichtigste Voraussetzung für die Anwendung einer effektiven Therapie. Die Chance der Früherkennung besteht insbesondere bei Patienten, bei denen eine monoklonale Gammopathie bereits bekannt ist und die sich deswegen regelmäßig beim Hämatologen vorstellen.

■ Das Amyloidose-Zentrum Heidelberg

Im Oktober 2008 wurde am Universitätsklinikum Heidelberg ein Interdisziplinäres Amyloidose-Zentrum gegründet. In diesem Zentrum arbeiten Vertreter der unterschiedlichen Fachrichtungen eng bei der Diagnose und Therapie der Patienten zusammen (Kontakt über Email PD Dr. Stefan Schönland (stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de) und PD Dr. Ute Hegenbart (ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de) sowie telefonisch 06221 56 8009 oder 06221 56 0). Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage: www.amyloidose-zentrum.de und bei der Amyloidose-Selbsthilfegruppe: www.amyloidose-selbsthilfe.de.

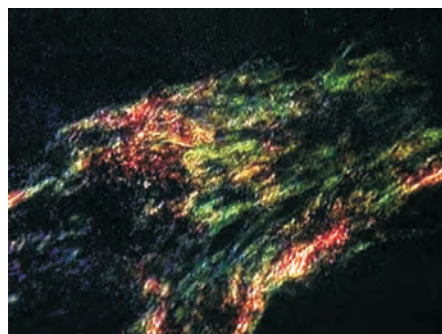


Abb. 5.1: Amyloidnachweis mittels Kongorotfärbung und Nachweis apfelgrüner Doppelbrechung an einem Fettaspirat aus der Bauchhaut (Amyloidose-Ambulanz, Univ. HD).

6. Wichtige Fragen

Liebe Patientinnen und Patienten, liebe Angehörige und Interessierte, in diesem Kapitel möchten wir Ihnen häufig gestellte Fragen rund um die Myelomerkrankung anschaulich beantworten.

■ Ist das Multiple Myelom erblich?

Wie bereits im ersten Kapitel dieses Heftes beschrieben, handelt es sich beim Myelom keinesfalls um eine klassische Erbkrankheit. Man kann also keinen einzelnen Gendefekt an Nachkommen weitervererben, der verantwortlich für das Entstehen der Erkrankung ist. Studien haben jedoch gezeigt, dass das relative Risiko an einem Multiplen Myelom zu erkranken für Verwandte ersten Grades leicht erhöht ist. In diesem Zusammenhang wurden unter anderem acht erbliche Varianten – so genannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) - identifiziert, die das Risiko erhöhen, an einem Myelom zu erkranken. Welche Rolle diese Varianten bei der Entstehung des Myeloms spielen, werden zukünftige Untersuchungen zeigen. Eine genetische Testung von Angehörigen wird nicht empfohlen, da die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, sehr gering ist.

■ Wie soll man zwischen den Behandlungsmöglichkeiten wählen?

Ihr Arzt kann Ihnen am besten die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten und deren Vor- und Nachteile erörtern. Oft gibt es verschiedene Möglichkeiten, die sehr abhängig vom Patienten, seinem Alter, seinem Befinden und seinen Vorerkrankungen sind. Häufig hat ihr Arzt mehrere Behandlungsvorschläge, für eine fundierte Entscheidung benötigt die Patientin/der Patient jedoch vor allem Informationen.

Es ist die Aufgabe der behandelnden Ärzte, die Patienten an das Thema heranzuführen und wissenschaftliche Erkenntnisse in nachvollziehbarer Weise zu erklären. Dabei gilt es, die Signale der Patienten und der Angehörigen aufzunehmen, um den Umfang der gewünschten Information abzuschätzen und den Patienten weder zu überfordern noch im Unklaren zu lassen.

Einigen Patienten hilft eine umfassende Aufklärung über alle Aspekte der Behandlung und der Prognose. Andere verarbeiten die Auseinandersetzung mit der Erkrankung, der Therapie und den Folgen schrittweise und konzentrieren sich auf den jeweiligen nächsten Schritt.

Die meisten Ärzte sind sensibel hierfür und variieren ihre Vorgehensweise gemäß den Wünschen, die sie bei ihren Patienten wahrnehmen. Patienten können den Prozess sehr verkürzen, wenn sie deutlich äußern, wie weit sie in die Details der Therapie-Entscheidungsfindung einbezogen werden möchten. Die Art der Entscheidung für eine Therapie kann bedeutsam sein für das Überleben und die Lebensqualität des Myelom-Patienten. Unabhängig davon, wie zufrieden der Patient mit seinem Arzt ist, ist es üblich, vor weiteren Maßnahmen mehr als nur eine Meinung anzuhören.

Weil die Krankheit relativ selten ist, gibt es nur eine begrenzte Anzahl von spezialisierten Ärzten und Forschungs-/Therapiezentren, die auf das Multiple Myelom spezialisiert sind. Ärzte wissen das und helfen dabei, entsprechende Spezialisten ausfindig zu machen sowie Referenzen einzuholen. Es ist gängige Praxis, eine zweite Stellungnahme eines Spezialisten aus einem Forschungszentrum einzuholen und dennoch zur Unterstützung und Überwachung der Therapie beim örtlichen Arzt zu verbleiben.

Eine Therapieentscheidung zu treffen, erfordert eine Auseinandersetzung mit der gegenwärtigen Krankheits- und der sozialen/familiären Situation des Patienten, das Abwägen der vorgeschlagenen Therapie hinsichtlich Nutzen und Nebenwirkungen, und nicht zuletzt erfordert es Mut. Dabei ist die Unterstützung durch Angehörige und andere Betroffene von unschätzbarem Wert.

■ Warum eine Behandlung in klinischen Studien?

Behandlungen in klinischen Studien sorgen für eine stetige Verbesserung in der Myelombehandlung in den letzten Jahren und können somit das Überleben bei Patienten mit der Erkrankung verlängern. Patienten in Studien bekommen oftmals die Möglichkeit mit neuen, eventuell besser wirksamen Therapien behandelt zu werden, welche die Myelomerkrankung zurückdrängen können. Sollte sich die in der Studie geprüfte Therapie als vorteilhaft erweisen, gehören Studienpatienten somit unter Umständen zu den Ersten, die davon profitieren. Selbst wenn Patienten keinen direkten Vorteil von der Studienteilnahme haben sollten, helfen sie anderen, indem sie den Fortschritt in der Behandlung des Multiplen Myeloms unterstützen. Darüber hinaus ist die Betreuung in klinischen Studien oft viel intensiver als bei einer normalen Behandlung.

■ **Kommt eine Blutstammzelltransplantation für mich in Frage?**

Diese Frage sollten sie mit Ihrem behandelnden Arzt klären. Grundsätzlich kann man eine Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation bis zu einem Alter von 75 Jahren durchführen. Daneben hängt die Entscheidung aber wesentlich vom Gesundheitszustand (weitere Erkrankungen, Belastbarkeit) ab.

■ **Wie lange dauert die Behandlung?**

Das ist sehr unterschiedlich und hängt davon ab, wie gut die Myelomerkrankung zurückgedrängt werden kann und welche Therapie verabreicht wird. Grundsätzlich dauert eine Behandlung mehrere Monate. Mitunter kann im Krankheitsverlauf jedoch erneut, und auch mehrmals, eine weitere Therapie notwendig werden. Im Vergleich zu den Chemotherapien, die in der Vergangenheit durchgeführt wurden, sind die heute üblichen Therapien oftmals mit geringeren Nebenwirkungen verbunden. Nebenwirkungen können meist durch zusätzliche Medikamente kontrolliert werden, sodass häufig eine gute Lebensqualität besteht.

■ **Ist das MM heilbar?**

Über diese Frage streiten die Wissenschaftler momentan sehr intensiv. Letztendlich kann man die Erkrankung momentan jedoch nur möglichst weit zurückdrängen, sprich eine möglichst tiefe Remission erreichen. So ergibt sich oft eine Zeitspanne, in der keine Symptome der Erkrankung auftreten und keine Therapie notwendig ist.

7. Begriffe und Definitionen

Alkylierende Mittel/Alkylantien: Eine Gruppe chemotherapeutischer Wirkstoffe, die häufig auch zur Behandlung des MM verwendet werden. Hierzu gehören u.a. Melphalan (Alkeran®) und Cyclophosphamid (Endoxan®) sowie Bendamustin (Ribomustin®, Levact®). “Alkylierend” bezeichnet die Art und Weise, in der diese Wirkstoffe die Erbsubstanz (DNA) bösartiger Zellen vernetzen und die Zellteilung blockieren.

Allogen (von griech. “allos”, fremd; von Mensch zu Mensch): Begriff zur Beschreibung einer Transplantationsart, bei der die Blutstammzellen eines Familienmitgliedes oder nicht verwandten Spenders verwendet werden.

AL-Amyloidose: Erkrankung, bei der die leichten Ketten der beim MGUS oder MM abgesonderten Immunglobuline in Geweben und Organen des Körpers, wie Herz und Nieren, abgelagert werden.

Anämie: Eine Verminderung der roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die i.d.R. mit einem niedrigen Gehalt an Blutfarbstoff (Hämoglobin unter 12 g/dl) einhergeht und sich in Leistungsmangel und Müdigkeit äußert. Die Ausbreitung von Myelomzellen im Knochenmark und von diesen produzierte Botenstoffe (“Zytokine”) verhindern dabei die ausreichende Produktion der Erythrozyten.

Angiogenese/Antiangiogenese: Die neue Bildung von Blutgefäßen wird als “Angiogenese” bezeichnet. Substanzen wie beispielsweise Thalidomid können diesen Vorgang hemmen. Wachsende Tumoren benötigen für ihre Versorgung mit Nährstoffen neue Blutgefäße. Daher kann durch die Hemmung der Angiogenese eine Verlangsamung oder ein Stillstand des Tumorwachstums erreicht werden.

Autolog (von griech. “autos” selbst): Begriff zur Beschreibung einer Transplantationsart, bei der Blut- oder Knochenmarkzellen des Patienten als Blutstammzellen verwendet werden. Diese Zellen ermöglichen die Gabe hoher Dosen an Chemotherapie, die ohne die Transplantation für den Patienten nicht tolerabel wären. Die transplantierten Knochenmark- oder Blutstammzellen selbst haben dabei keinen therapeutischen Nutzen gegen das MM.

Bence-Jones-Protein: Der Begriff bezeichnet den Nachweis von Kappa- oder Lambda-Leichtketten im Urin. Die Menge der Bence-Jones-Eiweißkörper wird in Milligramm (mg) pro 24 Stunden bzw. pro Tag (d) ausgedrückt. Jedes Vorkommen von Bence-Jones-Eiweißkörpern ist abnorm (hohe Konzentrationen im Urin weisen auf ein aktives Myelom hin).

Beta2-Mikroglobulin: Ein kleines, im Blut und Urin quantifizierbares Protein, das Bestandteil des Immunsystems (der HLA-Moleküle) ist. Große Mengen kommen bei Patienten mit aktivem MM vor, gehen mit hoher Krankheitsaktivität (Tumorlast) einher und sind mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Geringe oder normale Mengen sind bei Patienten mit MM im Frühstadium und/oder weniger aktiver Krankheit vorhanden. Eine reduzierte Nierenleistung kann die Konzentration des β 2-Mikroglobulin ebenfalls erhöhen.

Bisphosphonate: z.B. Pamidronat (Aredia®), Ibandronat (Bondronat®), Clodronat (Bonefos®), Zoledronat (Zometa®). Substanzgruppe zum “Knochenschutz”. Diese Medikamente reduzieren die Aktivität der knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten). Die Osteoklasten werden durch Myelomzellen stimuliert und induzieren somit Knochenschmerzen, Knochenbrüche und die vermehrte Freisetzung von Kalzium. In der britischen MRC 10 Studie verlängerte Zoledronat gegenüber Clodronat signifikant das ereignisfreie und Gesamtüberleben, so dass auch ein Antimyelomeffekt des Zoledronats wahrscheinlich ist. Diese Ergebnisse werden hinsichtlich der Langzeitanwendung des Zoledronats diskutiert. Die positiven Effekte (Reduktion von Knochenschmerzen und –frakturen sowie Lebensverlängerung) sind über viele Jahre (bis zu 6 Jahre) nachweisbar.

Blutplättchen (Thrombozyten): Einer der drei wichtigsten Blutbestandteile (neben weißen (Leukozyten) und roten (Erythrozyten) Blutkörperchen). Blutplättchen verschließen Risse der Blutgefäßwände und stimulieren die Blutgerinnung. Sie hemmen so Blutungen.

Bortezomib (Velcade®, PS341): Bortezomib ist ein Proteasomen-Inhibitor. Proteasomen sind Proteinkomplexe im Inneren der Zelle, die für den Abbau nicht mehr benötigter Eiweiße zuständig sind. Tumorzellen mit ihrer erhöhten Wachstums- und Stoffwechselrate sind auf diese Proteasomen besonders angewiesen. Bortezomib hat sich in der Rezidiv- wie der Primärtherapie des MM (i.d.R. in Kombination mit weiteren Medikamenten) bewährt und die Prognose verbessert.

Carfilzomib (Kyprolis®): Neuartiger Proteasomeninhibitor, der in den USA bereits zur Therapie im Rezidiv des MM zugelassen ist. Die Zulassung in Europa ist beantragt und wird demnächst erwartet.

CD138-Sortierung: Ein Laborverfahren zur diagnostischen Aufreinigung von Knochenmarkblutproben, das "reine" Myelomzellen für weitergehende Analysen (z.B. iFISH, GEP) liefert. Hintergrund ist, dass in der Knochenmarkblutprobe neben Myelomzellen zahlreiche andere Zelltypen vorkommen. Diese erschweren die Charakterisierung der Myelomzellen. CD138 ist ein Antigen, das diese Zellen von anderen Zellen unterscheidet und so zur Aufreinigung verwendet werden kann.

Elektrophorese: Ein Labortest, bei dem die Eiweiße (Proteine) im Patientenserum einer Trennungstechnik durch Bewegung in einem elektrischen Feld unterzogen werden. Die Wanderungsgeschwindigkeit wird durch die Größe und die elektrische Ladung des jeweiligen im Serum vorhandenen Proteins bestimmt. Diese Technik ermöglicht sowohl die Berechnung der monoklonalen Proteinmenge als auch den Nachweis des speziellen Charakteristikums der M-Spitze (monoklonales Immunglobulin) des Patienten.

Ereignisfreies Überleben: Ein Ausdruck zur Beschreibung des Überlebens nach Behandlung des MM ohne Rückfall (Rezidiv).

Erhaltungstherapie: Begriff zur Beschreibung einer Behandlungsphase, die zum Ziel hat, eine erreichte Remission zu erhalten. Beispiele sind die Gabe von Thalidomid, Bortezomib (Velcade®, in klinischen Studien) oder Lenalidomid (Revlimid®, in klinischen Studien).

FISH-Untersuchung (und iFISH): Ein Verfahren, bei dem durch verschiedene, mit einem Farbstoff markierte "Sonden", Gewinne, Verluste (Deletionen) oder Verschiebungen (i.d.R. Translokationen) genetischen Materials von einem auf ein anderes Chromosom nachgewiesen werden können. Bestimmte Veränderungen (z.B. Translokation t(4;14) oder Deletion 17p, Zugewinn 1q21 von mehr als 3 Kopien) gehen dabei mit einer ungünstigen Prognose einher.

Genexpressionsanalysen (GEP): Ein Verfahren, bei dem die Aktivität ("Expression") verschiedener Gene in einer Myelomzelle mittels eines sogenannten "DNA-Microarrays", oft als "Chip" bezeichnet, gemessen werden kann. Das Verfahren ermöglicht die Charakterisierung von Subgruppen des MM und hilft Rückschlüsse auf den Mechanismus der Entstehung des MM zu ziehen. Ferner liefert die GEP prognostische Informationen. Für diese Untersuchung muss eine CD138-Aufreinigung der Myelomzellen erfolgen.

HLA: HLA (human leucocyte antigen) bezeichnet die bei der Gewebeabgleichung verwendeten Gewebeverträglichkeitsantigene (= Oberflächenantigene).

Hochdosistherapie (HDT): Eine Therapieform, bei der hochdosiert ein Chemotherapeutikum (Mittel zur Krebsbehandlung, hier: Melphalan) eingesetzt wird. Dabei werden sowohl Myelomzellen als auch Zellen der normalen Blutbildung abgetötet. Einer HDT folgt eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation (vgl. dort), um wieder eine normale Blutbildung zu gewährleisten.

Hyperkalz(i)ämie (Hyperkalzämische Krise): Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut (Serum). Sie kann bei Patienten mit MM auftreten und entsteht gewöhnlich durch Knochenabbau, wobei Kalzium in die Blutbahn gelangt. Sie äußert sich durch Müdigkeit, Durst, Erbrechen und Verwirrtheit. Die Hyperkalzämie kann ein Nierenversagen unterstützen, da Kalzium für die Nieren giftig sein kann. Aus diesem Grund wird die Hyperkalzämie gewöhnlich als Notfall behandelt, indem Flüssigkeiten in die Venen, in Kombination mit Medikamenten zur Reduzierung des Knochenabbaus (z.B. Bisphosphonate), appliziert werden. Diese Behandlung erfolgt parallel zur direkten Behandlung des MM.

iFISH: Siehe FISH.

Immunglobuline: Von Plasmazellen gebildete Eiweiße (Antikörper), die im Blut zirkulieren und als Abwehrmoleküle des Immunsystems Krankheitserreger erkennen. Beim MM stammen die meisten Immunglobuline von monoklonalen Myelomzellen und haben keine umfassende Abwehrfunktion.

IgG, IgA: Antikörper (Eiweiße), die normalerweise für das Immunsystem wichtig sind. Die zwei häufigsten Typen des MM "G" und "A" beziehen sich auf den von den Plasmazellen produzierten Immunglobulintyp. IgG und IgA bestehen jeweils aus zwei schweren Ketten (vom Typ "G" bzw. "A") und zwei leichten Ketten (lambda oder kappa). Bei einigen Patienten stellen die Myelomzellen ausschließlich Leichtketten her, was zu einem Bence-Jones- oder Leichtketten-MM führt. Die Bezeichnungen "schwer" oder "leicht" beziehen sich auf das Gewicht der Proteine. Da die leichten Ketten auch kleiner sind, gelangen sie in den Urin, was zu Bence-

Jones-Protein im Urin führt. Diese Proteine unterscheiden sich deutlich von Nahrungsproteinen, die als Teil der Ernährung erforderlich sind, um normales Körpergewebe wie Muskeln, Haut oder sonstige Körperorgane aufzubauen. Daher bedeutet ein Überschuss an Myelomprotein nicht, dass man eine eiweißarme Ernährung beginnen sollte.

IgD, IgE: Zwei Arten von Antikörpern, die IgG und IgA ähnlich sind, jedoch sehr selten als Myelomprotein auftreten.

Immunfixation: Immunologische Methode zur Erkennung des M-Proteintyps (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, Kappa- und Lambdaleichtketten). Eine sehr empfindliche Immunfärbungstechnik, die den Typ der schweren und leichten Ketten des M-Proteins sensitiv erkennt.

Induktionstherapie: Dies ist die bei einem neu diagnostizierten Patienten mit MM angewandte Anfangsbehandlung zur Erreichung einer Remission.

Interferon: Ein normalerweise im Körper produziertes Zytokin als Reaktion auf eine Virusinfektion. Gentechnologisch hergestelltes synthetisches Interferon wird zur Behandlung des MM nicht mehr verabreicht und selten noch zur Erhaltungstherapie eingesetzt, um den Rückfall (Rezidiv) zu verzögern.

ISS-Stadium: (*“Internationales Staging-System”*; internationales System zur Stadieneinteilung; 3 Stadien: 1, 2, 3). Trotz des Namens eigentlich ein prognostischer Faktor, der aus einer Kombination von Serum-Albumin (ein Bluteiweiß) und Beta2-Mikroglobulin (als Maß für die Tumormasse) berechnet wird. Ein höheres ISS-Stadium korreliert mit einer ungünstigeren Prognose.

Konsolidierungstherapie: Begriff zur Beschreibung einer Behandlungsphase, in der man sich bemüht, eine erreichte Remission zu vertiefen. Die Konsolidierungstherapie folgt meist in Studien nach Hochdosistherapie.

Kreatinin: Ein Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels, das normalerweise von den Nieren ausgeschieden wird. Wenn die Nieren geschädigt sind, steigt der Kreatininserumspiegel und führt zu überhöhtem Kreatinin im Serum. Der Kreatininserumtest ist der am häufigsten verwendete einfache Test zur Messung der Nierenfunktion.

Leichtketten: Bestandteil der Immunglobuline. Sie können beim MM im Überschuss gebildet werden. Es wird zwischen Lambda- und Kappaleichtketten unterschieden.

Lenalidomid (Revlimid®): Ein zur Behandlung des MM eingesetztes Thalidomid-ähnliches Medikament. Lenalidomid muss auf einem besonderen Rezept verschrieben werden und ist ein sehr wirksames Therapeutikum.

Leukapherese: Verfahren zur Gewinnung von blutbildenden Stammzellen nach geeigneter Stimulation (meist Chemotherapie plus G-CSF) aus dem Blut.

MGUS: Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz. Nachweis einer monoklonalen Eiweißfraktion meist im Serum, geringe oder keine Plasmazellvermehrung im Knochenmark, keine Organschädigung und keine Krankheitssymptome. Dieser Befund (keine Krankheit) geht mit einer erhöhten Gefahr einher, an einem MM zu erkranken.

Monoklonal: Ein Begriff zur Beschreibung des charakteristischen Merkmals eines Myelomproteins. Da sich das MM aus einer einzigen malignen Plasmazelle (einem Klon) entwickelt, ist auch der produzierte Myelomproteintyp einheitlich, d.h. monoklonal. Das Gegenteil hiervon ist ein polyklonales (von griech. “polus” viel) Protein, d.h. viele verschiedene Immunglobuline, wie sie normalerweise vorkommen. Der wichtige praktische Aspekt eines monoklonalen Proteins ist, dass es bei der Elektrophorese, die häufig zur Diagnose oder Überwachung des MM verwendet wird, als scharfe Spitze (M-Spitze) erkennbar ist.

M-Protein/M-Gradient: Der Begriff M-Protein ist gleichbedeutend mit monoklonalem Protein. Myelomprotein und M-Spitze sind die Antikörper, die von den Myelomzellen produziert werden.

M-Spitze (engl. M-Peak): Eine andere Bezeichnung für M-Protein. Der Begriff Spitze (peak) bezieht sich auf das scharfe oder spitze Muster, das bei der Protein-Elektrophorese erscheint, wenn ein monoklonaler Antikörper oder M-Protein vorliegt.

Multi-Therapie-Resistenz (multi-drug-resistance, MDR): Ein Begriff zur Beschreibung der Resistenz gegen Standardbehandlungen des MM. MDR wird üblicherweise mit der Resistenz gegen typische Zytostatika assoziiert. Die Resistenz wird unter anderem durch den Einbau eines Proteins (P-Glycoprotein) in der Außenmembran der Myelomzelle verursacht. Das führt dazu, dass Krebsmedikamente wie Adriamycin aus der Myelomzelle schnell wieder hinausbefördert werden, anstatt sich in der Zelle anzureichern und diese abzutöten.

Myelomzelle (maligne (=bösartige) Plasmazelle): Die Tumorzelle (Krebszelle) beim MM. Normale Plasmazellen produzieren Antikörper zur Abwehr von Infektionen. Beim MM produzieren die bösartigen Plasmazellen große Mengen von Antikörpern, denen die Fähigkeit, verschiedene Infektionen zu bekämpfen, fehlt. Die monoklonalen Antikörper sind das monoklonale Protein oder M-Protein, das oben besprochen wurde.

Nephelometrie: Die am häufigsten verwendete Labormethode zur Bestimmung der Myelomproteinmenge im Blut (vgl. Immunfixation, die den Myelomproteintyp bestimmt). Im Gegensatz zur Elektrophorese wird hierbei eine Lichtstreuungstechnik verwendet. Sie wird häufig eingesetzt, da es sich um eine automatisierte Methode handelt und das Analyseergebnis schnell zur Verfügung steht. Die Bestimmung des monoklonalen Proteins mittels Nephelometrie ergänzt die Elektrophorese und die Bestimmung des Gesamteiweißes.

Neutro(zyto)penie: Eine reduzierte Anzahl sog. "neutrophiler Granulozyten", einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Diese "weißen Abwehrzellen" sind zur Bekämpfung bakterieller Infektionen besonders wichtig. Die Chemotherapien erzeugen oft eine Neutrozytopenie. Im Gegensatz dazu werden Lymphozyten, die zur Bekämpfung von Virusinfektionen wichtiger sind, nicht so stark von zytotoxischer Behandlung beeinflusst.

Osteoblast: Eine Zellart, die den Knochen aufbaut. Beim MM reduzieren von den Myelomzellen produzierte Botenstoffe Aktivität und Anzahl der Osteoblasten.

Osteoklast: Eine Zellart, die Knochen abbaut. Botenstoffe von Myelomzellen stimulieren diese Osteoklasten und damit den Knochenabbau (die Knochenresorption). Bei gesunden Menschen wird die Knochenresorption durch die Aktivität der Osteoblasten, die neuen Knochen bilden, ausgeglichen. Beim MM ist die Aktivität der Osteoblasten reduziert. Die Kombination aus beschleunigter Knochenresorption und blockiertem Neubau führt zu osteolytischer Skelettdestruktion beim MM, die auf Röntgen- und Computertomographieaufnahmen erkennbar ist.

Panobinostat (Farydak®): Medikament, das zur Therapie im Rezidiv des MM in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) zugelassen ist. Es handelt sich um einen sog. Histon-Deacetylase-Hemmer (HDACi). Diese Substanzen greifen in die Umsetzung der genetischen Information (DNA) und den Eiweißabbau in der Myelomzelle ein.

Plasmazelle: Das normale Gegenstück zur Myelomzelle (siehe Myelomzelle). Diese Zellen produzieren Antikörper zur Bekämpfung von Infektionen.

Plasmozytom (isoliertes Plasmozytom): Dieser Begriff beschreibt eine Ansammlung von malignen Plasmazellen an einer Stelle, im Gegensatz zur Streuung über verschiedene Stellen ("diffuse Verteilung" wie beim MM) in Knochenmark bzw. Gewebe. Das Plasmozytom ist durch Operation oder Bestrahlung heilbar.

Pomalidomid (Imnovid®): Neues Thalidomid- und Lenalidomid-ähnliches Medikament, das zur Therapie im Rezidiv des MM zugelassen ist.

Remission und Ansprechen (engl. "response"):

Molekulare komplette Remission (mCR): Eine neue Kategorie des Ansprechens. Setzt das Vorhandensein einer kompletten Remission (CR) voraus (s.u.), zusätzlich dürfen mittels sehr empfindlicher Methoden (z.B. Durchflusszytometrie) keine monoklonalen Plasmazellen in der Untersuchung des Knochenmarks oder des Blutes nachweisbar sein.

Stringente Komplett Remission (sCR): Eine neue Kategorie des Ansprechens nach Kriterien der "*International Myeloma Working Group*". Setzt das Vorhandensein einer CR voraus (s.u.), zusätzlich dürfen weder ein monoklonales Protein im Freien Leichtkettentest noch monoklonale Plasmazellen in der Untersuchung des Knochenmarks nachweisbar sein. Stringente und molekulare komplette Remission werden bisher nur im Rahmen klinischer Studien ermittelt.

Komplette Remission/Response, Vollremission (CR): Bei einer CR ist kein M-Protein in Serum oder Urin mehr nachweisbar. Die Immunfixation im Serum und Urin muss negativ sein (d.h. keine MM-Aktivität im Blut und Urin mehr nachweisbar). Bei Untersuchung des Knochenmarks darf keine Myelomzellvermehrung (>5 % Plasmazellen) mehr nachweisbar sein. Das Fehlen von Myelomzellen und M-Protein bedeutet leider nicht, dass nicht noch restliche Myelomzellen im Körper verbleiben. Diese sind mit noch sensitiveren Testmethoden i.d.R. nachweisbar. Diese zurückbleibenden (persistierenden) Myelomzellen sind die Ursache eines Rezidivs. Erhaltungstherapien oder Konsolidierungstherapien (in Studien) können hier den Wiederanstieg der Krankheitsaktivität verlangsamen.

Partielle Response, Teilremission (PR): Teilremission bedeutet ein niedrigeres Ansprechen als CR, nämlich eine Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum von >50 % bzw. im Urin von >90 %. Eine neue Abstufung (der Qualität der Remission zwischen CR und PR) ist die sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Remission, VGPR). Hier liegt eine Reduktion des M-Proteins im Serum > 90 % vor, aber die Kriterien der CR sind nicht erfüllt.

Rote Blutkörperchen (Erythrozyten): Der Hauptbestandteil an Zellen des Blutes, der Sauerstoff- bindendes Hämoglobin enthält. Die roten Blutkörperchen befördern Sauerstoff von der Lunge in alle Teile des Körpers. Einen niedrigen Spiegel roter Blutkörperchen nennt man Anämie (Definition siehe oben). Die Produktion roter Blutkörperchen wird u.a. durch das Hormon Erythropoetin stimuliert. Dieses wird von den Nieren gebildet. Myelompatienten mit geschädigten Nieren bilden ggf. nicht genug Erythropoetin und können aus diesem Grund eine Anämie entwickeln. In dieser Situation können Injektionen synthetischen Erythropoetins hilfreich sein. Eine weitere Ursache der Anämie ist eine Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks durch Myelomzellen. Die häufigste Behandlungs-Alternative ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat, besonders in Notfällen.

Schwere Ketten: Bestandteil der Immunglobuline.

Solitäres Plasmozytom: siehe Plasmozytom.

Stabile Krankheit (stable disease, SD, vgl. auch "Remission und Ansprechen", s.o.): Dieser Begriff wird bei Patienten verwendet, die zwar eine Reaktion auf die Behandlung zeigen, aber nur eine Reduzierung des M-Proteins von <25 % aufweisen. Eine Stabilisierung kann manchmal viele Jahre anhalten.

Stammzellen der Blutbildung (hämatopoetische Stammzellen): Normale blutbildende (hämatopoetische) Stammzellen sind Blutvorläufer-Zellen, aus denen die normalen Blutkomponenten entstehen, einschließlich roter und weißer Blutkörperchen sowie Blutplättchen. Diese Stammzellen befinden sich im Knochenmark und können für eine Transplantation (nach geeigneter Stimulation) in das Blut mobilisiert und gesammelt werden.

Thalidomid: Thalidomid wurde vor ca. 55 Jahren unter dem Namen Contergan als Schlafmittel und Mittel gegen Übelkeit in der Schwangerschaft eingesetzt. 1961 wurde es vom Markt genommen, da schwere Fehlbildungen bei Kindern von Müttern auftraten, die das Medikament in der Schwangerschaft einnahmen. Thalidomid kann die Bildung von neuen Blutgefäßen hemmen, die für die Vergrößerung von Tumoren essentiell sind. Thalidomid wird oral abends vor dem Schlafen eingenommen. Nebenwirkungen von Thalidomid sind Müdigkeit, Übelkeit, Trockenheit von Mundschleimhaut und Haut, Hautrötung, Schwellung der Beine, Thrombosen, Obstipation, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme sowie eine periphere Polyneuropathie (Kribbeln und Störung des Tastempfindens). Die Abgabe von Thalidomid erfolgt (aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen) nur innerhalb eines Sicherheitsprogramms. Thalidomid muss auf einem besonderen Rezept verschrieben werden.

Thrombopenie: Ein verminderter Blutplättchenspiegel. Der normale Spiegel beträgt 150-400/nl. Blutungsprobleme treten i.d.R. erst bei weniger als 10/nl, selten bei weniger als 50/nl, auf.

Transplantation (des Knochenmarks bzw. der Stammzellen): Die Stammzelltransplantation ist eine Methode um Knochenmark zu ersetzen, das zuvor als Folge einer intensiven (Hochdosis)-Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung zerstört wurde. Die Transplantation von Knochenmark oder Blutstammzellen ist somit selbst keine Behandlung, sondern nur eine unterstützende Methode der hochdosierten Behandlung. Ausnahme: Allogene Stammzelltransplantation. Hier wird ausgenutzt, dass sich das Transplantat des Spenders im Empfänger gegen dort (verbliebene) Myelomzellen richtet.

Überlebensrate: Anzahl der Patienten, die nach einem bestimmten Zeitpunkt am Leben sind (Gesamtüberleben, "overall survival") bzw. ohne Rückkehr (Rezidiv) der Erkrankung überlebt haben (ereignisfreies Überleben, "event free survival").

Velcade® (vgl. Bortezomib)

Weißer Blutkörperchen (Leukozyten, von griech. "leukos" weiß): Einer der drei wichtigsten Zelltypen des Blutes. Es gibt viele verschiedene Arten von weißen Blutkörperchen, wobei Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten die häufigsten sind. Neutrophile Granulozyten (Kurzform: "Neutrophile") sind zur Bekämpfung bakterieller Infektionen erforderlich. Als Folge von Chemotherapie können die neutrophilen Leukozyten auf ein sehr niedriges Niveau absinken; dieser Zustand heißt Neutrozytopenie. Sie kann durch Anwendung eines neuen synthetischen Hormons (G-CSF) verhindert oder abgeschwächt werden.

■ **Gebräuchliche Tests zur Bewertung des Multiplen Myeloms/Plasmozytoms**

Blut/Serum: Blutbild; Nieren- und Leberfunktionstests; Elektrophorese; LDH (Laktatdehydrogenase); M-Proteinspiegel; Albumin, Beta2-Mikroglobulin; CRP (C-reaktives Protein).

Urin: 24-Stunden-Sammlung zur Messung der Bence-Jones-Proteine, der gesamten Eiweißausscheidung und der Albumin- und Kreatininausscheidung (zur Berechnung der Nierenfunktion).

Knochen: Knochenstatus (mit Ganzkörper-CT; nur noch selten Röntgenaufnahmen).

Plasmazellinfiltration und fokale Herde: Mittels Ganzkörper-Kernspintomographie (MRT).

Knochenmark: Wird zur Diagnose und Überwachung der Krankheitsaktivität und zur Durchführung von iFISH und GEP (nach CD138-Aufreinigung) zur Prognoseabschätzung gewonnen.

■ **Sonstige Tests**

Verschiedene weitere Tests können für Patienten mit besonderen Gegebenheiten erforderlich sein, z.B. Untersuchungen von Herz-, Lungen- und Nervenfunktion.

8. Wichtige Adressen und Links

Sektion Multiples Myelom

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

www.klinikum.uni-heidelberg.de/Multiples-Myelom.131759.0.html

GMMG-Studiensekretariat

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 350

69120 Heidelberg

www.gmmg.info

Krebsinformationsdienst Heidelberg (KID)

Deutsches Krebsforschungszentrum

Im Neuenheimer Feld 280

69120 Heidelberg

www.krebsinformationsdienst.de

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Kuno-Fischer-Straße 8

14057 Berlin

www.krebsgesellschaft.de

Deutsche Krebshilfe e.V.

Buschstr. 32

53113 Bonn

www.krebshilfe.de

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.

Thomas-Mann-Straße 40

53111 Bonn

www.leukaemie-hilfe.de

Myelom Deutschland e.V.

Hindenburgstr. 9

67433 Neustadt an der Weinstraße

www.myelom-deutschland.de

AMM Online-Netzwerk
Felix-Fechenbach-Bogen 39
80797 München
Deutschland
www.myelom.org

Myeloma Patients Europe, MPE
www.mpeurope.org

International Myeloma Foundation, IMF
www.myeloma.org

Multiple Myeloma Research Foundation, MMRF
www.multiplemyeloma.org

Leitlinie der DGHO
www.dgho-onkopedia.de

