

Patienten-Handbuch

Multiples Myelom / Plasmozytom

8. überarbeitete und ergänzte Auflage Oktober 2009

Sektion Multiples Myelom



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Med. Klinik V



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

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



in Zusammenarbeit mit der
Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main
Wiesbaden



*Die Sektion Multiples Myelom wird finanziell in
einzigartiger Weise durch die
Dietmar-Hopp-Stiftung unterstützt*

Copyright 1995/96
Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein Main
c/o Bernd W. Natusch
Abraham-Lincoln-Straße 14 a, 65189 Wiesbaden
Telefon + Fax: 0611/719938

Übersetzung:
Herr Friedhelm Kramer, Attendorf
Frau Annette Roth, Wiesbaden

Medizinische Überprüfung:
Frau Ärztin Angelika Voss, (Praxis Dr. Sras), Wiesbaden

Überarbeitete und ergänzte Auflage Mai 2005
unter Mithilfe von Herrn Dr. med. M. Kornacker und Herrn Prof. Dr. med. H. Goldschmidt,
Medizinische Klinik V der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg

Überarbeitete und ergänzte Auflage Dezember 2007
unter Mithilfe von Frau Dr. Ulrike Klein, Herrn Dr. Jens Hillengaß, Herrn Dipl.-Phys. Dirk
Hose, Herrn PD Dr. Kai Neben und Herrn Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt
Medizinische KlinikV, Universitätsklinikum Heidelberg
und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410 / 350
69120 Heidelberg

Überarbeitete und ergänzte Auflage September 2008
unter Mithilfe von Herrn Dr. Jens Hillengaß, Herrn Dr. Michael Hundemer, Herrn Dr. Markus
Munder, Herrn PD Dr. Kai Neben und Herrn Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt
Medizinische KlinikV, Universitätsklinikum Heidelberg
und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410 / 350
69120 Heidelberg

Überarbeitete und ergänzte Auflage Oktober 2009
unter Mithilfe von Herrn Dr. Jens Hillengaß, Herrn Dipl.-Phys. Dirk Hose, Herrn Dr. Michael
Hundemer, Herrn Dr. Markus Munder, Herrn Dr. Marc Raab, Herrn PD Dr. Kai Neben und
Herrn Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt
Medizinische KlinikV, Universitätsklinikum Heidelberg
und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410 / 350
69120 Heidelberg

**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 achten überarbeiteten Auflage

Man sagt „Optimisten leben länger“.

Deshalb bin ich stolz darauf, Ihnen die neueste ergänzte Auflage des Patienten-Handbuchs präsentieren zu können. Die Behandlung des Multiplen Myeloms/Plasmozytoms macht Fortschritte. Um den Patienten einen aktuellen Überblick über die neuesten Behandlungsgrundsätze zu geben, habe ich in Abstimmung mit Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt beschlossen, diese Neuauflage herauszugeben. Dies war in erster Linie durch die großzügige finanzielle Unterstützung der Dietmar-Hopp-Stiftung möglich. Herzlichen Dank! 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 ein Mal zu lesen! Sie können mit Sicherheit Ihr Wissen vertiefen und vielleicht besser mit der Erkrankung umgehen. Es ist sowohl den Multiplen Myelom/Plasmozytom-Erkrankten als auch ihren Angehörigen gewidmet. Dem Leser soll der Umgang mit der Krankheit erleichtert werden. Die ersten sieben Auflagen fanden mit mehr als 17.000 Exemplaren eine große Resonanz und dankbare Leser (1995 erschien die 1. Auflage). Diese überarbeitete 8. Auflage dokumentiert wiederum 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. Sie haben diese Neuauflage mit viel Fleiß um Informationen und neue Therapiemöglichkeiten ergänzt sowie in die Weiterentwicklung und den neuen Stand in der Myelom-Forschung Einblick gegeben.

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. September 2009

Bernd Natusch

Vorwort von Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Liebe Patienten,

die Sektion Multiples Myelom ist eines der größten Zentren weltweit bei der Erforschung und Therapie des Multiplen Myeloms und engagiert sich seit Jahren für eine verbesserte Diagnostik und Therapie. Die Gründung einer Sektion „Multiples Myelom“ und die einzigartige Förderung der Sektion Multiples Myelom durch die Dietmar-Hopp-Stiftung haben ein weltweit bekanntes Programm zur Verbesserung der Diagnose und Therapie dieser Erkrankung entscheidend voran gebracht. Allen Patienten wird beispielhaft der Zugang zur optimalen Diagnostik und Therapie ermöglicht. Durch die finanzielle Unterstützung der Dietmar-Hopp-Stiftung und durch die Ressourcen des Klinikums Heidelberg ist es weiterhin möglich, das Patientenhandbuch jährlich neu zu überarbeiten. Dieses informiert umfassend über die Krankheit Multiples Myelom, Diagnose und Therapiemöglichkeiten und trägt dazu bei, das vertrauensvolle Verhältnis zwischen Arzt und Patient zu stärken. Das Patientenhandbuch wird in enger Zusammenarbeit mit dem Vorsitzenden der Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main, Herrn Bernd Natusch, herausgegeben.

Auf das regelmäßige Gespräch mit Vertretern von Selbsthilfegruppen lege ich besonderen Wert. Insbesondere mit der Vorsitzenden der Selbsthilfegruppe Kurpfalz und Westpfalz, Frau Brigitte Reimann, besteht ein enger Kontakt. Frau Reimann ist außerdem Mitglied des Sprecherteams der Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom / Multiples Myelom (APMM), in welcher insgesamt 34 Selbsthilfegruppen Multiples Myelom aus dem deutschsprachigen Raum zusammengeschlossen sind. 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 dem Myeloma Euronet (Europäisches Netzwerk von Myelom-Patientengruppen, Präsidentin Frau Anita Waldmann).

Gerne möchte ich an dieser Stelle allen ärztlichen und anderen Mitarbeitern der Sektion Multiples Myelom für Ihre engagierte Arbeit und den Patienten und Vertretern der Selbsthilfe 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 finanzielle Unterstützung.

Heidelberg, 19. Oktober 2009

Hartmut Goldschmidt

DIE HERAUSFORDERUNG

Wenn Sie eine akute Blinddarmentzündung haben, sind die Alternativen leicht verständlich. Unbehandelt kann die Blinddarmentzündung tödlich enden. Daher wird Ihnen jeder Arzt erklären, dass eine Operation notwendig ist. Durch die Operation, eventuell mit Hilfe von Antibiotika, sind die Aussichten auf vollständige Genesung ausgezeichnet. Zwar liegt durch die Blinddarmentzündung eine Bedrohung vor Ihnen, aber es ist Licht am Ende des Tunnels - Heilung ist möglich, ja sehr wahrscheinlich. Beim Multiplen Myelom (MM) / Plasmozytom ist die Situation schwieriger. Die Krankheit ist lebensbedrohend – oft tödlich. Es gibt nur sehr selten Heilung. Allerdings kennen die Ärzte viele Behandlungsmethoden, um Myelompatienten ein besseres und längeres Leben zu ermöglichen. Und es kommen nahezu jedes Jahr neue Therapiemöglichkeiten hinzu. Menschen mit MM können manchmal Jahrzehnte überleben. Es bestehen Kontroversen darüber, wie die Krankheit am besten zu behandeln sei. Der Behandlungsverlauf hängt maßgebend ab von der spezifischen Situation des Patienten in Bezug auf seinen Gesundheitszustand, seine Motivation und die Familienverhältnisse.

Warum sind diese Entscheidungen so schwierig?

- Weil es für die Mehrzahl der Patienten keine Behandlungen mit dem Ziel der Heilung gibt, müssen die Behandlungsverfahren danach bewertet werden, wie lange es möglich ist, die Krankheit zu kontrollieren oder ihre Symptome zu lindern, und wie die Krankheit und die Therapie sich auf die Lebensqualität des Patienten auswirken.
- Für einige Behandlungsverfahren gibt es noch keine ausreichenden Erfahrungen. Weiterhin ist kein Patient identisch mit einem anderen, so dass die Vorhersage des Ergebnisses einer Behandlung nur auf Wahrscheinlichkeiten beruht und nicht garantiert werden kann.
- Alle Behandlungsverfahren haben potentiell gravierende Nebeneffekte. Einige Verfahren können sich ihrerseits selbst als lebensbedrohlich herausstellen. Patienten, Familien und Ärzte können unterschiedlicher Ansicht sein, was noch als akzeptables Risiko bezeichnet werden kann. Auch können verschiedene Meinungen darüber bestehen, was als ein akzeptables Ergebnis der Behandlung angesehen wird.

Zusammengefasst sehen sich Patienten mit MM vor schwierige Entscheidungen gestellt. Ärzten kommt eine bedeutende Rolle bei der Entscheidungsfindung zu. Ihre Aufgabe ist es,

mit Rat und Tat zur Seite zu stehen. Es kommt vor, dass gegensätzliche medizinische Ansichten über das jeweilige Behandlungsverfahren bestehen. Letztlich muss der Patient selbst die Entscheidung über die zu wählende Strategie treffen.

Fünf wichtige Fragen:

1. Was bedeutet MM und wie wirkt es auf den Körper?
2. Wie kann die Diagnose gesichert werden?
3. Welche Ergebnisse sind von einer Behandlung zu erwarten?
4. Welche Behandlungsverfahren gibt es?
5. Wie soll man zwischen den unterschiedlichen Behandlungsverfahren auswählen?

Der folgende Teil dieser Abhandlung befasst sich mit diesen fünf Fragen. Am Ende findet sich auch ein Abschnitt mit Bezeichnungen und Definitionen, mit denen Patienten konfrontiert werden.

1. Was bedeutet MM und wie wirkt es auf den Körper?

Das Multiple Myelom ist eine Krebserkrankung von Zellen des Blutsystems im Knochenmark. Die Ursache ist ein unkontrolliertes Wachstum von malignen Plasmazellen („Myelomzellen“) (siehe Abbildung 1). Während im Allgemeinen eher ältere Menschen betroffen sind, werden doch auch Jüngere mit dieser Erkrankung konfrontiert.

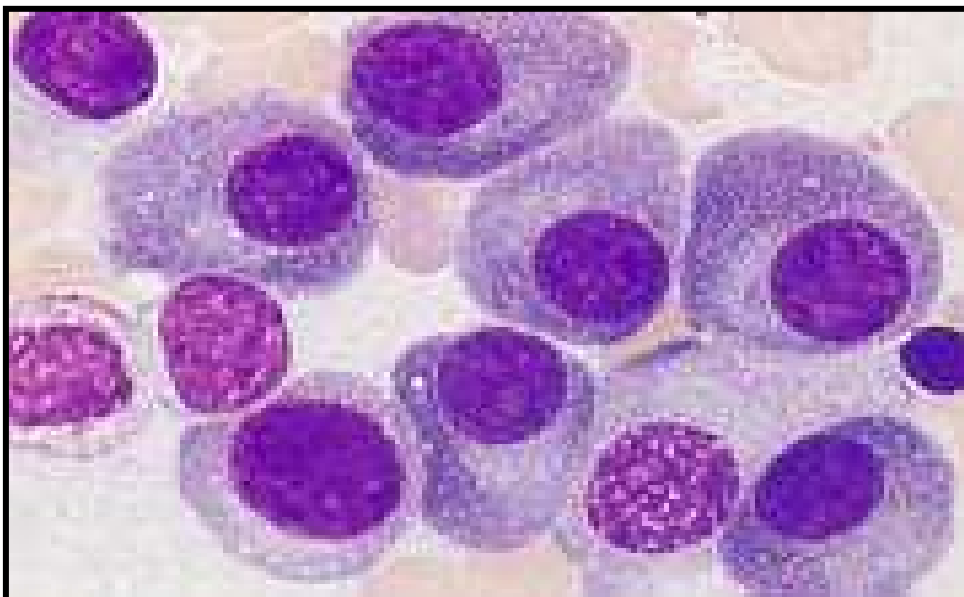


Abbildung 1: Plasmazellen im Knochenmarkausstrich. Die Plasmazellen sind bei Patienten mit Multiplem Myelom im Knochenmark vermehrt. Gesunde haben weniger als 5 % Plasmazellen.

Die Häufigkeit des MM beträgt in Deutschland 3–4/100.000. Sie schwankt von Land zu Land und ist z.B. mit 1/100.000 in China relativ niedrig und erreicht etwa 4/100.000 in den meisten westlichen Industrieländern. Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist 3:2. Die Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu.

„Normale“ Plasmazellen sind ein wesentlicher Bestandteil des körperlichen 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.

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

Weil die malignen Plasmazellen beim MM so zahlreich sind, sind sie bei Untersuchung einer Knochenmark-Biopsie unter dem Mikroskop vermehrt sichtbar. Maligne Plasmazellen sind monoklonal, (d.h. ausgehend von einer einzigen (gr. mono) defekten Zelle, welche unkontrolliert, krebsartig wächst).

Das Multiple Myelom ist die häufigste bösartige Erkrankung der Plasmazellen. Die malignen Plasmazellen sind im Knochenmark vermehrt. Zusätzlich sind im Knochenmark meist Plasmazelltumore nachweisbar. Ist nur ein Plasmazelltumor nachweisbar, ist die Krankheit als Plasmozytom zu bezeichnen. Ein solitäres Plasmozytom (ein einzelner, örtlich begrenzter Tumor) gilt als Hinweis, dass der Patient einem beträchtlichen Risiko ausgesetzt ist, ein MM zu entwickeln. Von einem MM spricht man, wenn mehrere Plasmozytome auftreten und/oder eine Vermehrung von malignen Plasmazellen auch an anderen Stellen des Knochenmarks zu finden sind. Patienten mit MM können ein oder mehrere Plasmozytome aufweisen. Patienten mit einem einzelnen Plasmozytom können – müssen aber nicht – an einem MM erkrankt sein. Das Plasmozytom kann im Knochenmark oder außerhalb des Knochenmarks wachsen. Verlassen die Plasmazellen das Knochenmark und sind im Blut (> 20 %) nachweisbar, besteht eine Plasmazell-Leukämie. Die AL-Amyloidose ist durch Eiweißablagerungen in Organen gekennzeichnet. Diese Eiweiße (Leichtketten) werden von Plasmazellen gebildet. Abbildung 2 zeigt schematisch die verschiedenen Plasmazellerkrankungen und deren Häufigkeit.

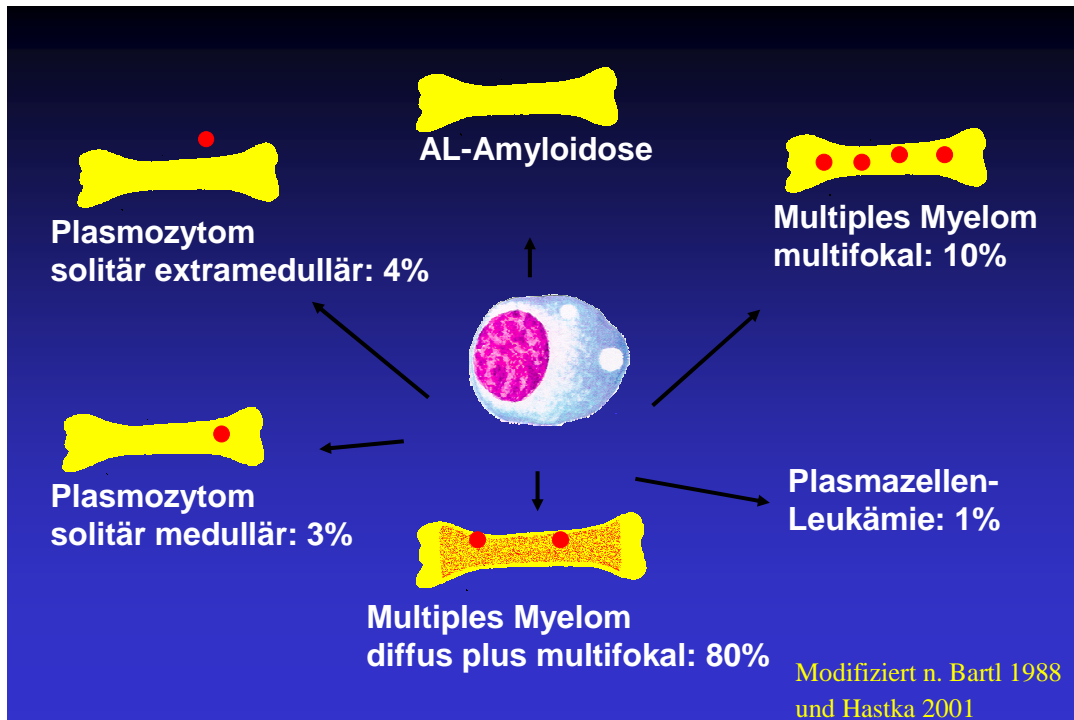
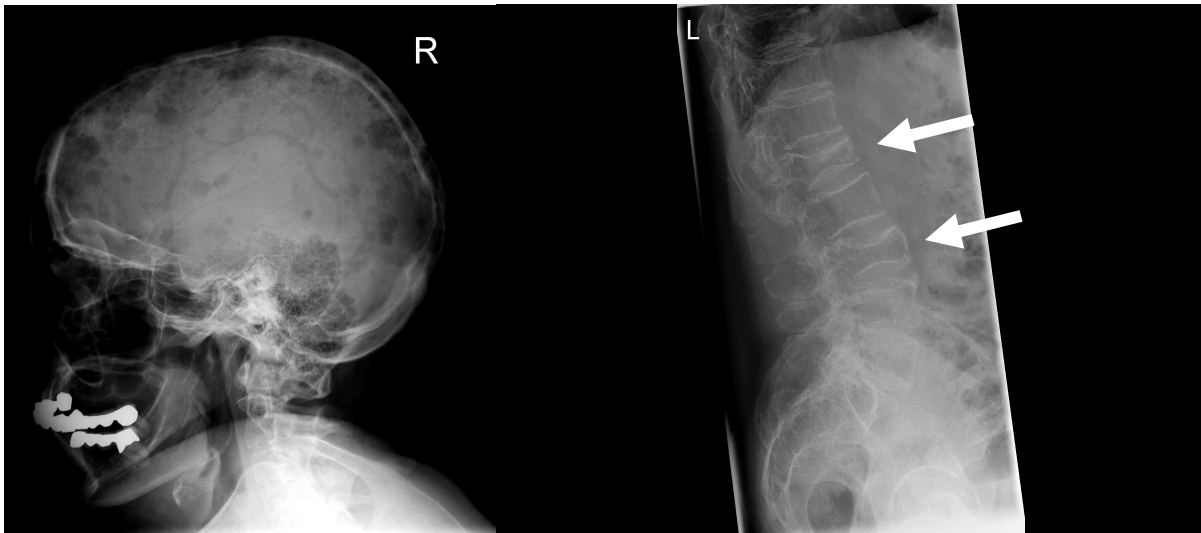


Abbildung 2: Verschiedene Plasmazellerkrankungen und deren Häufigkeit. Obwohl all diesen Erkrankungen eine monoklonale Plasmazellerkrankung zu Grunde liegt, können sie sich ganz unterschiedlich beim Patienten manifestieren. Am häufigsten ist das Multiple Myelom, was 80% aller malignen Plasmazellerkrankungen ausmacht. Gelb: Knochen mit Knochenmark. Rote Punkte beim Multiplen Myelom: diffuse (gleichmäßige) Infiltration des Knochenmarks durch bösartige Plasmazellen. Rot gefüllte Kreise: Plasmazytom (Tumore der Plasmazellen).

Myelomzellen produzieren Stoffe, die Osteoklasten (knochenabbauende Zellen) stimulieren und Osteoblasten (knochenaufbauende Zellen) hemmen und lösen so bei vielen Patienten eine Resorption (Auflösung) der Knochensubstanz aus. Wenn mehr als 30 % des Knochens verschwunden ist, erscheint der Schaden als lytische Läsion (dunkler Fleck) in einer Röntgenaufnahme und vermittelt den Eindruck eines „Loches“ im Knochen (siehe Abbildungen 3 und 4). Diese Löcher verringern die Knochenstabilität und verursachen Brüche.



Abbildungen 3 und 4: Röntgenaufnahmen des Schädels (links) und der Wirbelsäule (rechts). Zu sehen sind multiple Osteolysen. Multiple Schädelosteolysen im Röntgenbild werden auch als Schrottschusschädel bezeichnet. Die dunklen Stellen im Schädel (links) entstehen aufgrund der aufgelösten Knochenstruktur. Die Wirbelkörper (rechts, Pfeile) können einbrechen und Schmerzen auslösen.

Deshalb sind Knochenschmerzen und/oder -brüche oft die ersten bemerkbaren Symptome beim MM. Wenn auf diese Weise Plasmazellen vermehrt produziert und Knochen zerstört werden, wird die chemische Balance des Körpers gestört.

- Plasmazellen sondern Eiweiße ab, so genannte „Antikörper“ (= Immunglobuline). Diesen kommt eine Schlüsselrolle im Immunsystem zu. Abbildung 5 zeigt die Struktur eines Immunglobulins, das aus 2 schweren (H-, „heavy“-) und 2 leichten (L-, „light“-) Ketten besteht, die miteinander verbunden sind. Manche Myelomzellen produzieren nur leichte Ketten, diese Krankheitsform wird als Leichtketten- oder „Bence-Jones“-Myelom bezeichnet. Eine alleinige Produktion von schweren Ketten resultiert in einer seltenen Erkrankung, der Schwerkettenkrankheit. Der durch die Myelomzellen eingeleitete Eiweißüberschuss kann eine gefährliche Verdickung des Blutes (Hyperviskosität) zur Folge haben. Diese Proteine werden auch als M-Proteine (wenn sie im Serum auftreten) (siehe Abbildung 6) oder Bence-Jones-Proteine (wenn sie im Urin auftreten) bezeichnet. Deshalb wird bei vielen Patienten die Diagnose MM erst gestellt, wenn bei Blut- bzw. Urinuntersuchungen höhere Proteinanteile festgestellt werden. Der M-Gradient in Abbildung 6 enthält das monoklonale Eiweiß, das von den Myelomzellen produziert und ins Blut abgegeben wird.

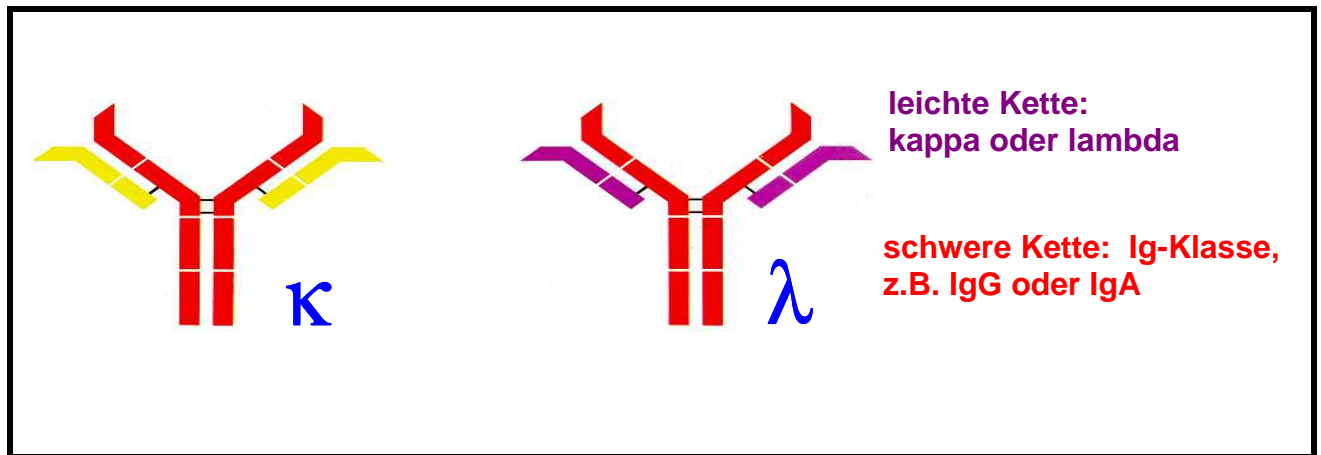


Abbildung 5: Immunglobuline bestehend aus leichten und schweren Ketten. Die schweren Ketten sind verantwortlich für die Bezeichnung der Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM und IgE. Die leichten Ketten werden z.B. beim Bence-Jones-Myelom im Überschuss gebildet.

- Wenn Knochensubstanz aufgelöst wird und die sog. Osteolysen entstehen, wird Kalzium freigesetzt. Daraus können hohe Kalziumkonzentrationen im Blut resultieren. Dieser Zustand wird Hyperkalzämie genannt. Die Hyperkalzämie kann gefährlich sein und z.B. ein Nierenversagen auslösen.
- Durch die Vermehrung maligner Plasmazellen im Knochenmark können die blutbildenden Stammzellen, welche rote und weiße Blutkörperchen im Knochenmark produzieren, verdrängt werden. Dies kann oft zu gefährlicher Anämie (Blutarmut) und Erschöpfung führen. Das Immunsystem ist durch einen Mangel an gesunden weißen Blutkörperchen („Leukozyten“) geschwächt („Leukopenie“). Dies verstärkt die Infektionsgefährdung des Patienten. Bekannt ist auch eine Verminderung von Blutplättchen (Thrombozytopenie), die Blutungen zur Folge haben kann.

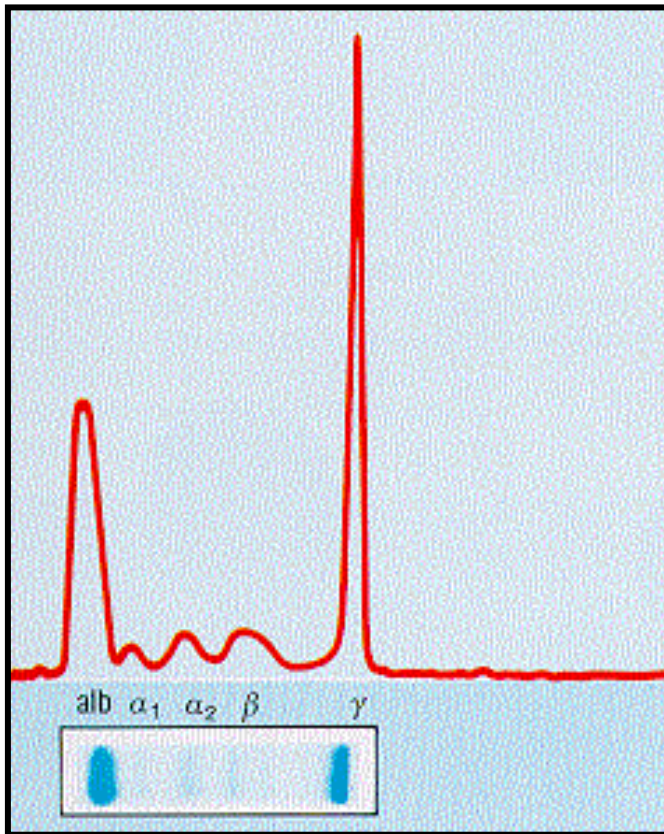


Abbildung 6: Serumelektrophorese. Der „schmalbasige“ Gradient über dem Gamma (γ) entspricht dem M-Gradienten (monoklonales Protein). Das Wort „M-Gradient“ wurde geprägt, da der Albumingradient und das monoklonale Protein an den Buchstaben M erinnern.

Letztendlich wird das MM lebensbedrohend, wenn die Abwehrkräfte des Körpers bis zu dem Punkt geschwächt wurden, dass der Körper einer Infektion – wie z.B. Lungenentzündung – trotz Antibiotikatherapie erliegt. Anormale Blutbildung und vermehrte Eiweißproduktion können auch zu anderen lebensbedrohenden Zuständen führen, wie z.B. Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen. Auch können Nebenwirkungen einer Behandlung mit Zytostatika oder Bestrahlung manchmal lebensbedrohend sein. Die Behandlung verbessert die klinische Situation bei etwa 75–90 % der Patienten, leider werden Rezidive, d.h. Rückfälle der Erkrankung beobachtet. Der Gesamtverlauf der Erkrankung ist schematisch in Abbildung 7 dargestellt.

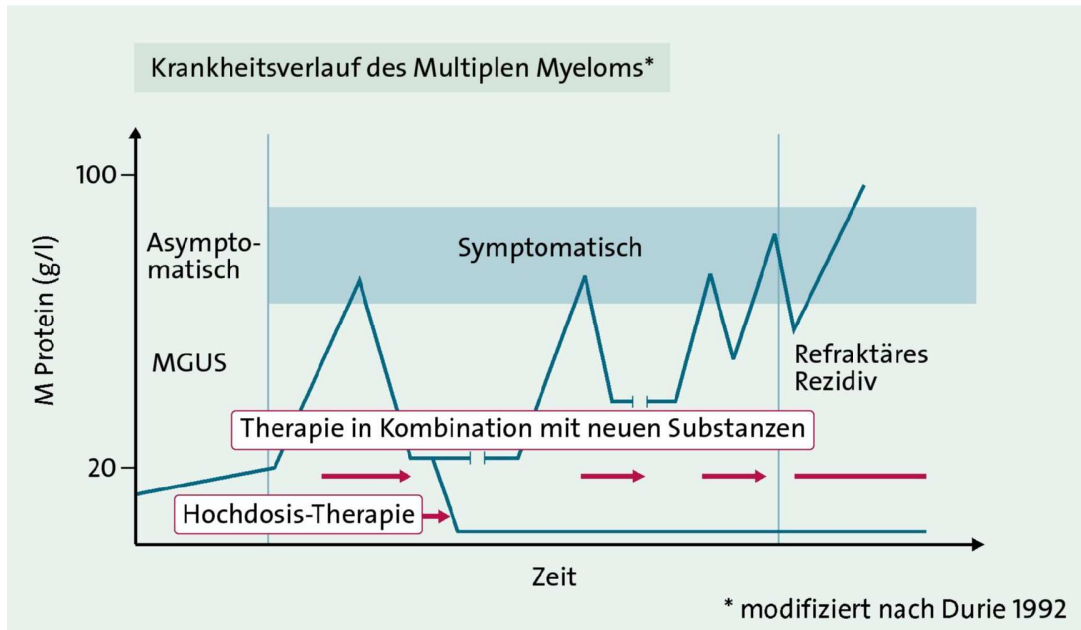


Abbildung 7: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms (Goldschmidt H: Historie des multiplen Myeloms (2008) onkopipeline 1: 21-22). Wird eine monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS) diagnostiziert, ist der Patient ohne Krankheitssymptome. Infolge der Aktivitätszunahme des Plasmazellklons entwickelt sich ein Multiples Myelom und der Patient wird symptomatisch. Typische Symptome sind z.B. Knochenschmerzen, Anämie, Hyperkalzämie, Verschlechterung der Nierenfunktion oder Infektionen. Durch die Chemotherapie wird die Tumormasse reduziert und eine Remission erreicht, wodurch die Krankheitssymptome im Idealfall verschwinden. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine chronische Erkrankung, die immer wieder behandelt werden muss. Da der maligne Plasmazellklon gewisse Resistenzmechanismen gegen die Therapeutika entwickelt, werden die Abstände zwischen den einzelnen Therapien immer kürzer. Eine besonders gute Remission lässt sich mit Hilfe der Hochdosischemotherapie und nachfolgender Blutstammzelltransplantation erzielen. Durch den Einsatz der neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid konnte die Prognose der Patienten mit rezidiviertem und mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom verbessert werden.

2. Wie kann die Diagnose gesichert werden?

2.1 Wie kann der Krankheitsverlauf eingeschätzt werden?

Die Krankheit kann auf unterschiedliche Weise entdeckt werden. Die häufigsten Gründe, die zur Diagnosestellung führen, sind abnormale Blut- oder Urinwerte sowie Knochenschmerzen oder -brüche. Die Sicherung einer Myelom-Diagnose erfordert zumindest zwei der nachstehenden Kriterien:

- Eine Knochenmark-Probe (mit einer Nadel aus dem Beckenkamm oder Brustbein entnommen), in welcher sich mindestens 10 % der Zellen als Plasmazellen (siehe Abbildung 1) zeigen. Diese Plasmazellen sind im Allgemeinen monoklonal (aus einer einzigen entarteten Zelle entstanden)
- Röntgenaufnahmen des gesamten Skelettsystems, in denen sich lytische Läsionen (also Löcher) an mindestens drei Stellen des Skelettsystems (siehe Abbildungen 3 und 4) nachweisen lassen oder in denen der Knochen in seiner Struktur diffus reduziert ist (Osteopenie/Osteoporose, d.h. verminderte Abschwächung der Röntgenstrahlen durch einen reduzierten Kalksalzgehalt der Knochen)
- Nachweis von M-Protein oder Bence-Jones-Protein in den Blut- oder Urinproben (gebildet von Plasmazellen und nachgewiesen durch ein „Protein-Elektrophorese“ genanntes Laborverfahren, siehe Abbildung 6)
- durch eine Biopsie wird ein Plasmazell-Tumor (Plasmozytom) innerhalb (ossär) oder außerhalb (extramedullär) eines Knochens nachgewiesen

Ein einzelner Plasmazell-Tumor (solitäres Plasmozytom) wird bei Patienten vermutet, bei denen:

- die Gewebeprobe einen Plasmazell-Tumor innerhalb oder außerhalb eines Knochens zeigt; und
- keine Plasmazell-Vermehrung ($> 10\%$ der gesamten Knochenmarkzellen), keine lytischen Läsionen außerhalb des Sitzes des Tumors und keine für das MM typischen abnormalen 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. Das solitäre Plasmozytom wird im Allgemeinen als frühes Stadium des Multiplen Myeloms verstanden. Es hat sich gezeigt, dass ein hoher Prozentsatz von Patienten mit einem solitären Plasmozytom wahrscheinlich an einem Multiplen Myelom erkranken wird. Dabei ist das Risiko bei Patienten mit intraossärem Tumor (innerhalb eines Knochens) erhöht. Unklar ist allerdings, wie lange es bis zum Übergang in ein MM dauert.

Bei einigen Patienten sind die abnormalen Proteinanteile im Blut nur gering erhöht, außerdem findet sich allenfalls eine geringe Plasmazellerhöhung im Knochenmark und kein Hinweis auf eine Organschädigung, insbesondere von Niere, Blutbildung oder Knochen. Dieser Zustand wird

MGUS (Monoklonale Gammopathie Unbekannter Signifikanz) genannt. Menschen mit MGUS haben im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ein leicht erhöhtes Risiko ein Multiples Myelom oder eine andere bösartige Erkrankung weißer Blutkörperchen zu entwickeln. Der Zustand MGUS selbst jedoch ist ungefährlich und bedarf keiner Behandlung. Es sollten lediglich regelmäßige Laborkontrollen erfolgen.

Wenn bei einem Patienten die Diagnose Multiples Myelom gestellt wird, ist es wichtig, das Stadium der Krankheit festzustellen. 1975 wurde von Durie und Salmon ein Stadieneinteilungssystem entwickelt, welches die wesentlichen klinischen Parameter in Korrelation zur gemessenen Myelomzellmasse (Gesamtzahl von Myelomzellen im Körper) berücksichtigt (siehe Tabelle 1). Unter Zuhilfenahme der Stadieneinteilung nach Durie und Salmon sollten Patienten im Stadium III und II im Progress behandelt werden. Neue diagnostische Kriterien der „International Myeloma Working Group (IMWG)“ dienen ebenfalls der Identifikation eines behandlungsbedürftigen Multiplen Myeloms. Patienten mit einer typischen Organbeeinträchtigung wie zum Beispiel Knochenschädigung, Anämie (Blutarmut) oder verschlechterter Nierenfunktion leiden demnach an einem symptomatischen Multiplen Myelom und sollten behandelt werden.

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

- **„smoldering multiple myeloma“:** Monoklonales Protein < 30 g/l im Serum und/oder mehr als 10 % Plasmazellen in der Knochenmarkdiagnostik, keine Anämie, keine Nierenfunktionsverschlechterung, keine Kalziumvermehrung im Blut, keine Knochenzerstörung.
- **Indolentes Multiples Myelom:** Konstante Menge von monoklonalem Protein im Serum und/oder Urin, leichte Anämie oder geringe Knochenveränderungen möglich, keine subjektiven Krankheitssymptome.
- **Symptomatisches Multiples Myelom:** Monoklonales Protein im Serum und/oder Urin, im Knochenmark oft mehr als 30 % Plasmazellen, Anämie, Nierenfunktionsverschlechterung, Kalziumvermehrung im Blut oder Knochenveränderungen möglich, nahezu immer Krankheitssymptome.

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon

| Grundklassifikation | |
|---|---|
| Stadium I | niedrige Zellmasse ($< 0,6 \times 10^{12}$ Zellen/m ²) |
| Stadium II | mittlere Zellmasse ($0,6-1,2 \times 10^{12}$ Zellen/m ²) |
| Stadium III | hohe Zellmasse ($> 1,2 \times 10^{12}$ Zellen/m ²) |
| Kriterien | gemessene Myelomzellmasse |
| Stadium I: alle folgenden Parameter zutreffend: | (Zellen $\times 10^{12}$ /m ²) |
| Hämoglobinwert $> 10,0$ g/dl | |
| normaler Serum-Kalziumwert $< 2,6$ mmol/l | $< 0,6$ (niedrig) |
| Knochen-Röntgen: normale Knochenstruktur oder solitäres Knochenplasmozytom | |
| niedriges M-Protein | |
| <ul style="list-style-type: none"> • IgG-Wert < 50 g/l • IgA-Wert < 30 g/l • Leichtketten (M-Komponente) i.U. < 4 g/24 h | |
| Stadium II: weder Stadium I noch III | 0,6–1,2 (mittel) |
| Stadium III: einer oder mehrere der folgenden Parameter zutreffend: | |
| Hämoglobin-Wert $< 8,5$ g/dl | |
| Serum-Kalzium > 3 mmol/l | |
| fortgeschrittene Knochenläsionen | $> 1,20$ (hoch) |
| hohes M-Protein | |
| <ul style="list-style-type: none"> • IgG-Wert > 70 g/l • IgA-Wert > 50 g/l • Leichtketten (M-Komponente) i. U. > 12 g/24 h | |
| Subklassifizierung (A oder B) | |
| A: normale oder leicht eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin < 2 mg/dl) | |
| B: eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin ≥ 2 mg/dl) | |

Patienten mit „**smoldering multiple myeloma**“ und **indolentem Multiplem Myelom** sind nicht mit Chemotherapie zu behandeln. Patienten mit **symptomatischem Multiplem Myelom** (siehe Tabelle 2) sollten umgehend therapiert werden.

Das **Durie und Salmon Plus**-Staging System unterteilt das Multiple Myelom in die Stadien IA bis IIIB. Die Stadienzuordnung erfolgt entsprechend des Grades des Knochenmarkbefalls, nachgewiesen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronenemissionstomographie (PET).

- **Stadium IA** solitäres Plasmozytom oder begrenzte Erkrankung
- **Stadium IB** < 5 fokale Knochenherde oder milde diffuse Knochenmarkinfiltration
- **Stadium II** 5–20 Knochenherde oder moderate diffuse Knochenmarkinfiltration
- **Stadium III** > 20 Knochenherde oder schwere diffuse Knochenmarkinfiltration

Stadium A Serumkreatinin < 2,0 mg/dl

Stadium B Serumkreatinin \geq 2,0 mg/dl

Tabelle 2: Kriterien für das symptomatische Multiple Myelom

| |
|--|
| Vorhandensein eines monoklonalen Proteins in Serum und/oder im Urin |
| Für Patienten ohne Serum- bzw. Urin-M-Protein müssen zur Diagnosestellung im Knochenmark \geq 10 % klonale Plasmazellen vorliegen |
| Vorhandensein klonaler Plasmazellen im Knochenmark und/oder ein dokumentiertes klonales Plasmozytom |
| Außerdem eines oder mehrere der folgenden Kriterien: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Kalziumspiegel [$>$ 0,25 mmol/l oberhalb des Normwertes oder $>$ 2,75 mmol/l] • Niereninsuffizienz (Kreatinin $>$ 1,96 mg/dl) [173 μmol/l oder mehr] • Anämie (Hämoglobin $<$ 10g/dl oder 2 g/dl $<$ normal) (Hämoglobin $<$ 12,5 mmol/l* oder 1,25 mmol/l $<$ normal) • Knochendestruktion (lytische Läsionen oder Osteoporose) |
| * muss der zugrunde liegenden Plasmazellerkrankung Multiples Myelom zuzuordnen sein |

Ärzte betrachten bei der Stadieneinteilung im Allgemeinen zwei Aspekte: die Höhe der Tumorlast und die Aggressivität der Erkrankung.

2.2 Wie hoch ist die Tumorlast?

Die Tumorlast kennzeichnet die Anzahl der Tumorzellen im Körper. Üblicherweise wird sie angegeben als Prozentsatz der Plasmazellen an den Gesamt-Knochenmarkzellen und korreliert meist mit dem Auftreten und der Größe von Knochenläsionen sowie dem Proteinanteil im Blut oder Urin, sowie dem Beta2-Mikroglobulin (Ausnahme asekretorisches oder hyposekretorisches Multiples Myelom). Die Tumorlast ist ein Indikator dafür, wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist.

Da die Myelomerkrankung häufig nicht gleichmäßig diffus sondern ebenso mit fokalen Herden das Knochenmark infiltriert, ist die Beurteilung der Biopsie des Knochenmarks aus dem Beckenkamm nicht immer repräsentativ für das gesamte Knochenmark und damit für die gesamte Tumormasse. Eine relativ neue Methode zur Abschätzung der Tumormasse ist die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie, 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 (siehe Abbildung 8A). Um den Grad der Knochenschädigung zu ermitteln wird seit kurzem häufig anstatt des früher gebräuchlichen konventionellen Röntgen-Skelettstatus die Ganzkörper-Computertomographie (CT) verwendet, die bei nur leicht erhöhter Strahlenbelastung eine signifikant bessere Darstellung des Skelettsystems ermöglicht (siehe Abbildung 8B).

Allgemein gilt, je höher die Tumorlast, desto ernsthafter ist die Schädigung der normalen körpereigenen Funktionen (bspw. des Immunsystems). Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, einen Patienten zu behandeln und die Tumorlast zu reduzieren.



Abbildung 8: Ganzkörper-Bildgebung zur Abschätzung der Krankheitsaktivität beim Multiplen Myelom: A Ganzkörper-MRT mit Darstellung vor allem des Knochenmarks und der Weichteile. B Ganzkörper-CT mit exzellenter Darstellung des Knochens. Die Beurteilung der Stabilität des Skelettsystems kann anhand der CT-Untersuchung erfolgen.

2.3 Wie aggressiv ist die Krankheit?

Zwei Haupteigenschaften maligner Plasmazellen machen die Aggressivität des Multiplen Myeloms aus:

- Wie rasch vermehren sich die krankhaften Zellen?
- Wie gut sprechen die bösartigen Zellen auf die Behandlung an, bzw. wie anhaltend ist dieses Ansprechen?

Tumore wachsen, wenn die krankhaften Zellen aus denen sie bestehen, sich über Zellteilung (Proliferation) unkontrolliert reproduzieren. Die Zellteilung ist ein Prozess, in dem eine Zelle ihre DNA (Gene/Erbgut) kopiert und sich dann in zwei Tochterzellen teilt.

Die Aggressivität der Proliferation wurde mit verschiedenen Techniken, wie z.B. dem sog. Plasmazell-Labeling-Index bestimmt. Dieser Index gibt den Prozentsatz der Zellen an, welche am Reproduktionsvorgang beteiligt sind. Je höher der Prozentsatz, desto schneller nimmt die Tumorlast zu. Diese Maßangabe ist wichtig, erlaubt sie doch Aussagen über die wahrscheinliche zukünftige Entwicklung der Tumorlast. Die Messung des Labeling-Index ist keine routinemäßig angewandte Methode, da sie mit hohem Aufwand verbunden, und durch andere Untersuchungen die Aggressivität des Multiplen Myeloms in der Regel ebenfalls gut zu bestimmen ist.

Zunehmende Bedeutung für die Prognose des Multiplen Myeloms erhält die Zytogenetik, d.h. die Analyse des Erbguts der Tumorzellen. Bei den Ergebnissen der „Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierung“ (iFISH) genannten Untersuchungstechnik korrelieren Verluste, Zugewinne oder sog. Translokationen verschiedener Chromosomen mit der Prognose. So kann mit der iFISH-Technik bei nahezu jedem zweiten Patienten ein Verlust eines Teiles des Chromosoms 13 festgestellt werden (Beispiele für andere Veränderungen siehe Abbildung 9)

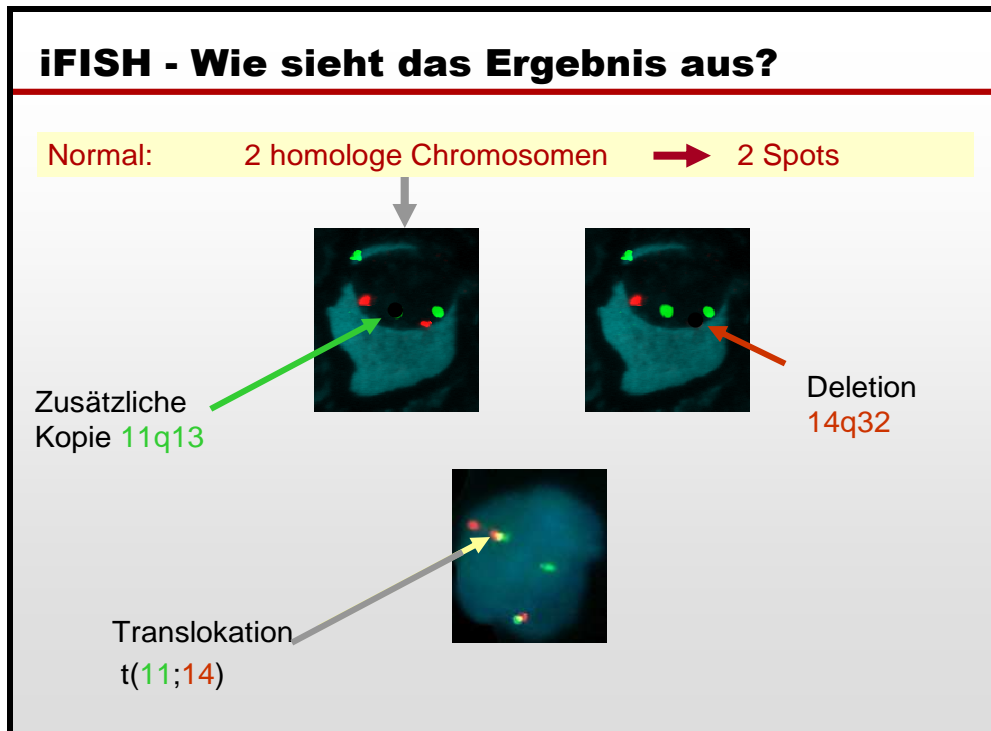


Abbildung 9: Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierung (iFISH)-Untersuchungs-Technik an malignen Plasmazellen. Zusätzliche Kopien (Zugewinne) bzw. Verluste (Deletionen) oder Translokationen (Umlagerungen) von Chromosomen können mit dieser Technik nachgewiesen werden. Da in normalen Körperzellen jedes Chromosom zweimal vorhanden ist, erhält man durch den Einsatz spezifischer Gensonden 2 Signale, die farblich als grüne oder rote Punkte zu sehen sind. In malignen Plasmazellen lassen sich mit Hilfe der iFISH-Technik typische chromosomale Veränderungen – wie in diesem Beispiel eine Translokation – nachweisen.

Eine weitere Möglichkeit der Risiko-Abschätzung, die bisher spezialisierten Zentren vorbehalten ist, liegt in der Analyse bestimmter von Myelomzellen exprimierter Gene. Diese Analyse wird i.d.R. mittels globaler „Genexpressionsanalysen“ (GEP) unter Verwendung von DNA-Microarrays („Chips“) durchgeführt (siehe Abbildung 10).

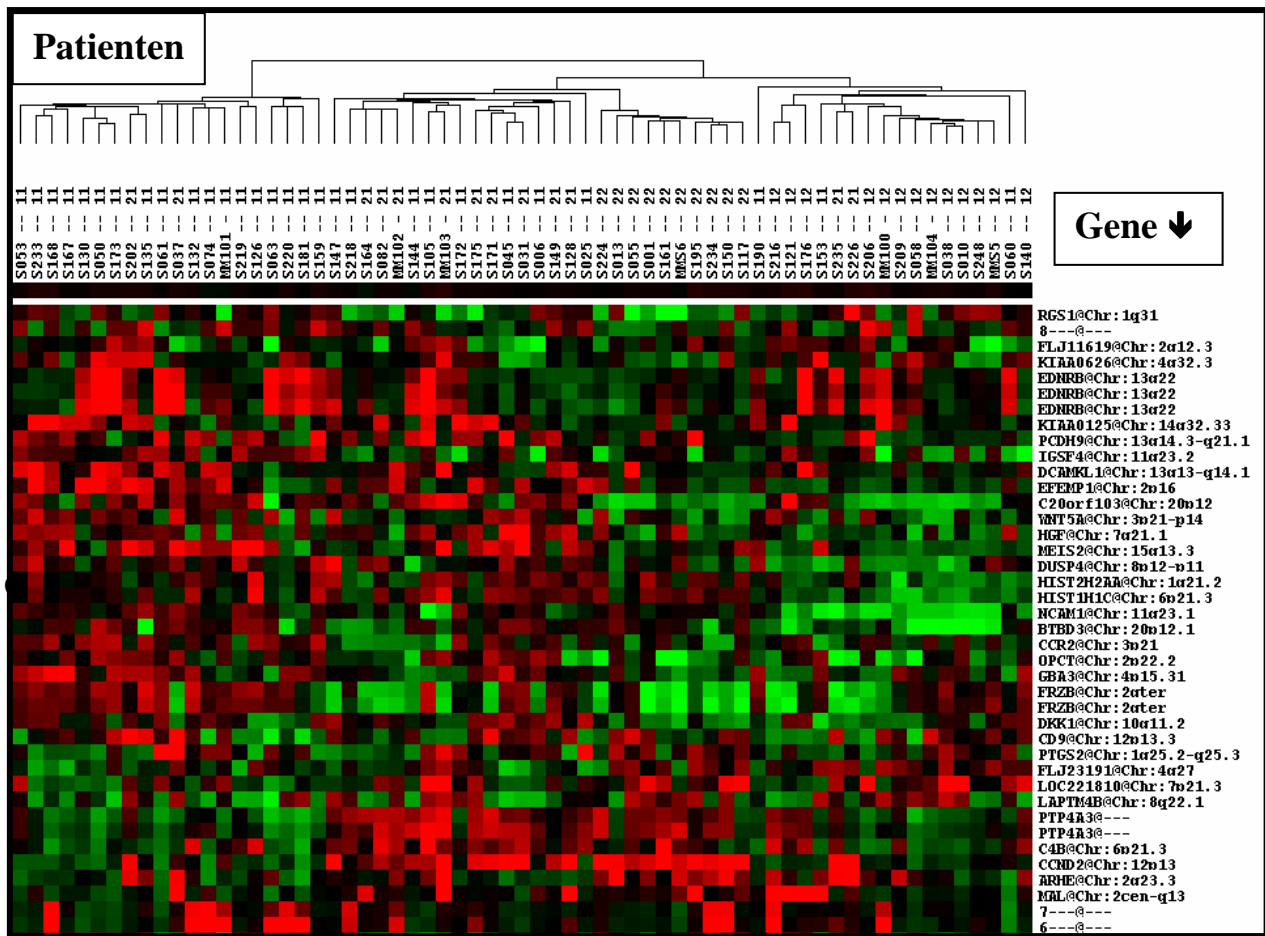


Abbildung 10: Die DNA-Microarray-Technik ermöglicht die Messung der Expression von ca. 30.000 menschlichen Genen in Myelomzellen. In dem rot-grünen Bild entspricht jede Zeile einem Gen und jede Spalte einer Patientenprobe (CD138-angereicherte Plasmazellen). Rot spricht für eine hohe und grün für eine niedrige Expression eines Gens im Vergleich zu einem statistisch ermittelten Wert. Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass man Patienten aufgrund bestimmter Eigenschaften (hier: Expression der sogenannten D-Typ-Cycline CCND1 und CCND2 sowie des Fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) in Gruppen zusammenfassen kann, was in Zukunft möglicherweise eine zielgerichtete Therapie ermöglichen wird.

Einfach ausgedrückt lässt sich hiermit auf einem daumennagelgroßen Objektträger die Expression aller ca. 30.000 menschlichen Gene in Myelomzellen messen.

Da nicht alle Zellen im Knochenmark (und dementsprechend auch nicht in der bei einer Knochenmarkpunktion gewonnenen Probe) Myelomzellen sind, muss vor Durchführung einer iFISH- oder GEP-Analyse das zur Diagnostik entnommene Knochenmark aufgereinigt werden. Dies geschieht mittels „CD138-Sortierung“. (CD138 ist ein Oberflächenmolekül von Myelomzellen, siehe Abbildung 11).

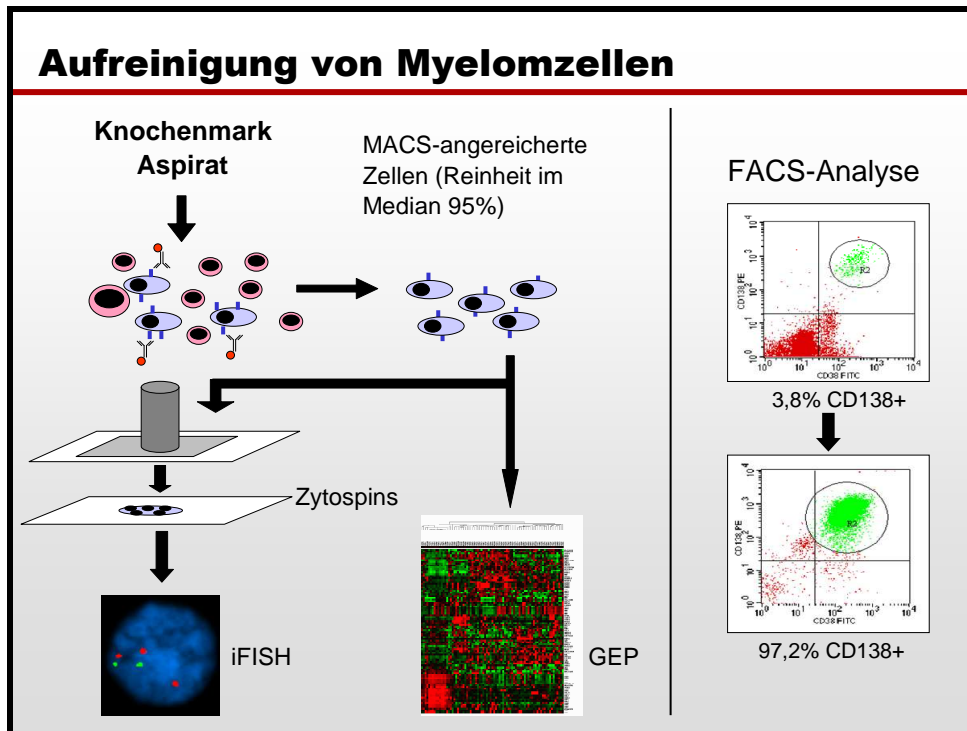


Abbildung 11: Aufreinigung von Myelomzellen. Da die Myelomzellen im Regelfall nur ca. 1–5 % aller Zellen im Knochenmark von Patienten mit Multiplem Myelom ausmachen, wird das Knochenmark-Aspirat mittels „CD138-Sortierung“ aufgereinigt, wodurch sich der Anteil an Myelomzellen auf über >95 % steigern lässt. Eine hohe Reinheit an Myelomzellen ist Voraussetzung für weitere Untersuchungen wie z.B. die Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierung (iFISH) oder die Genexpressionsanalyse (GEP).

Alle diese Methoden dienen dazu, weitere Einsichten in die Eigenschaften der Myelomerkrankung des einzelnen Patienten zu bekommen. Es ist leicht vorstellbar, dass eine hohe Tumorlast mit niedriger Wachstumsrate meist weniger gefährlich ist als eine hohe Tumorlast mit hoher Wachstumsrate. Deshalb erfordert eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit – auch wenn die Tumorlast relativ niedrig ist – baldige Behandlung und sorgfältige, kurzfristige Nachsorge. Eine Beantwortung solcher zunächst akademischer Fragen ist insbesondere deshalb wichtig, weil sie auch eine Vorhersage der Erfolgsraten der Behandlungsverfahren erlaubt. So gibt es z.B. verschiedene Therapiekonzepte, die sich als geeigneter für aggressive Tumoren herausstellten. Sowohl Tumorlast als auch Aggressivität sind wertvolle Kenngrößen, um die Reaktion auf eine Behandlung zu ermitteln. Falls eines von beidem während der Therapie reduziert werden kann, ist das ein wichtiger Schritt.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe weiterer Prognoseverfahren oder Indikatoren, die bei der Voraussage helfen, wie die jeweiligen Patienten auf die Behandlung reagieren werden oder wie sich ihre Krankheit entwickeln wird.

Hier einige Beispiele:

- Klassifizierung der Tumorzellen und der von ihnen produzierten Eiweißstoffe (IgA, IgD, IgG, IgM, mono- oder polyklonal, Schwer- oder Leichtketten)
- Reaktion auf die Therapie unter Beobachtung, d.h. wie schnell beispielsweise die Tumorlast reduziert wird und ob dabei Symptome bestehen bleiben
- Der Grad an Blutgefäßneubildung im Knochenmark (Angiogenese), messbar durch spezielle MRT-Verfahren
- Höhe des Beta2-Mikroglobulins und Albumins im Serum als Grundlage für das sogenannte ISS-Stadium
- Anteil der verschiedenen Zytokine (chemische Stoffe, die vom Körper erzeugt werden und die das Wachstum verschiedener Zellen beeinflussen (Interleukin 6, Interleukin 2))

Bei einigen Patienten liefern diese Prognosefaktoren zusätzliche Einsichten über Tumorlast und Aggressivität der Erkrankung. Folglich müssen sich Myelom-Patienten normalerweise einer Anzahl von Testprozeduren zur Bestimmung dieser Parameter unterziehen, um relevante Prognosefaktoren zu ermitteln und die Wirkung der Krankheit auf vitale Körperfunktionen abschätzen zu können, bevor eine Entscheidung über die Therapie getroffen werden kann.

3. Welche Ergebnisse sind von einer Behandlung zu erwarten?

Was ist von einer Therapie zu erwarten? Therapien für Patienten mit MM haben vier Zielsetzungen:

- Stabilisierung: Bekämpfung der lebensbedrohenden Schädigungen der körpereigenen Chemie, der Blutbildung und des Immunsystems
- Linderung: Erleichterung der Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität und Lebensfreude
- Remission: Verringerung der Bedrohlichkeit der Symptome. Verlangsamung oder (zumindest vorübergehend) ein Anhalten der Krankheitsprogression
- Heilung: Erreichen einer dauerhaften Remission (obwohl bisher selten erreicht und bestätigt, bleibt sie das Ziel einiger experimenteller Therapieansätze)

Um es anders auszudrücken, es wird behandelt, um dem Patienten zu einem besseren Befinden und zu besserer Lebensqualität zu verhelfen. Die Therapie vermag auch die negativen Auswirkungen der Krankheit auf die normalen Körperfunktionen zu reduzieren, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen oder vorübergehend aufzuhalten.

Remissionen können über mehrere Monate oder (selten) Jahrzehnte andauern. Viele Patienten in Remission sterben möglicherweise an natürlichen Ursachen. Einige experimentelle Verfahren haben das Ziel der Heilung, obwohl eine solche bisher selten bestätigt werden konnte.

4. Welche Behandlungsverfahren gibt es?

Bei Behandlungsverfahren unterscheidet man:

- Chemotherapien, d.h. Behandlungen mit Krebszellen abtötenden Medikamenten
- Chemotherapien mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation (vgl. unten)
- Bestrahlung

Chemotherapien mit oder ohne Stammzelltransplantation dienen dem Zurückdrängen der Erkrankung (Abtötung von Myelomzellen) im ganzen Körper (systemisch); eine Bestrahlung kann immer nur an bestimmten Orten eingesetzt werden (lokal). Man unterscheidet dabei hinsichtlich der unterschiedlichen Schemata zwischen solchen für Patienten, für die eine Stammzelltransplantation aufgrund ihrer körperlichen Situation und des Alters in Frage kommt, und anderen.

Chemotherapie

Chemotherapie tötet bösartige Plasmazellen mit dem Ziel, die Krankheit zurückzudrängen. Sie beinhaltet gegen Krebszellen (Myelomzellen) wirksame Medikamente, die oral (über den Mund) oder über eine Infusion angewendet werden. Chemotherapeutische Behandlungen erstrecken sich normalerweise über mehrere Monate. Meistens werden sie ambulant durchgeführt. Die Mittel werden in Zyklen gegeben, um dem Immunsystem und der Blutbildung des Patienten, welche durch die Chemotherapie angegriffen werden, zwischenzeitlich eine Erholung zu ermöglichen. Durch das Abtöten der bösartigen Zellen kann die Chemotherapie viele der Krankheitssymptome verringern, einschließlich Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Hyperkalzämie, Knochenzerstörung und anormale Blut-/Urin-Proteinspiegel. Eine Chemotherapie wird dann als wirksam angesehen, wenn sie die anormalen Blut-/Urin-Proteinspiegel und/oder den Prozentsatz der Plasmazellen im Knochenmark absenkt. Sie wird auch dann als erfolgreich betrachtet, wenn keine komplette Remission (Rückgang auf Normalwerte) erreicht wird.

Es gibt zahlreiche Chemotherapie-Auswahlmöglichkeiten, welche verschiedene Kombinationen und Dosierungen der Stoffe beinhalten und nach verschiedenen Plänen verabreicht werden. Tabelle 3 zeigt häufig angewandte Kombinationen von Chemotherapien.

Für Patienten, für die eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation in Frage kommt, ist gegenwärtig das **PAD-Schema** als Induktionstherapie Standard. Alternativen stellen z.B. VCD oder TAD dar; die klassische Therapie mit VAD wird aufgrund eines schlechteren Ansprechens und dem Polyneuropathie-Risiko nur noch selten eingesetzt. Für ältere Patienten ist gegenwärtig eine Therapie nach dem **MPT- oder VMP-Schema** Standard. Alternativen stellen hier das MP-Schema oder Bendamustin dar.

Bestrahlung

Bestrahlung wird dort örtlich vorgenommen, wo starke Knochenzerstörungen und Knochenschmerzen bestehen. Bestrahlung wird auch zur Nachbehandlung eines Bereiches eingesetzt, aus dem ein Plasmozytomherd operativ entfernt wurde. Die betroffene Region wird kontrolliert Strahlendosen ausgesetzt.

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

Normalerweise wird fünfmal pro Woche über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten 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 einem großen Feld kann es ebenfalls zu einer Unterdrückung der Blutbildung kommen.

Tabelle 3: Chemotherapieprotokolle zur Therapie des Multiplen Myeloms

| Kombination | Namen der Medikamente | Bemerkungen |
|-------------|--|---|
| PAD | PS 341 = Bortezomib = Velcade [®] , Adriamycin, Dexamethason | Aktueller Standard der Induktionstherapie (Einleitungstherapie) vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation (vor Hochdosis-Chemotherapie geprüft). |
| VAD | Vincristin, Adriamycin, Dexamethason | Lange Standard als Induktionstherapie einer Hochdosistherapie. |
| CAD | Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason | Erprobtes Schema vor Stammzellsammlung. |
| MPT | Melphalan, Prednison, Thalidomid | Standardtherapie für die Initialbehandlung bei Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen. Überleben wird gegenüber MP um 18 Monate verlängert. |
| MP | Melphalan, Prednison | Lange Zeit die Standardtherapie für ältere Patienten. Obsolet. |
| VMP | Velcade, Melphalan, Prednison | Effektives Schema zur Initialbehandlung bei Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen (Alternative zu MPT). |
| RMP | Revlimid [®] = Lenalidomid, Melphalan, Prednison | Gegenwärtig in Studien getestete wirksame Alternative zu MPT oder VMP für ältere Patienten. |
| D | Dexamethason | Orales Schema mit schnellem Wirkungseintritt. |
| BP | Bendamustin, Prednison | Alternative zu MP. |
| PD | PS 341 = Bortezomib = Velcade [®] , Dexamethason | Effektives Schema in der Rezidivbehandlung des Multiplen Myeloms, D erhöht Ansprechen um ca. 20 %. |
| PCD (VCD) | PS 341 = Bortezomib = Velcade [®] , Cyclophosphamid, Dexamethason | C kann sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden. |
| RAD | Revlimid [®] = Lenalidomid, Adriamycin, Dexamethason | Effektives Schema, Adriamycin muss allerdings intravenös verabreicht werden. |
| RD | Revlimid [®] = Lenalidomid, Dexamethason | Effektives orales Schema in der Rezidivbehandlung des Multiplen Myeloms. |
| TAD | Thalidomid, Adriamycin, Dexamethason | Effektives Schema, was in der früheren GMMG HD3-Studie getestet wurde. |
| (T) CED | Thalidomid, Cyclophosphamid, Etoposid, Dexamethason | Effektives Schema, was bei besonders aggressiven Krankheitsverläufen (z.B. Plasmazell-Leukämie) eingesetzt wird. |
| TD | Thalidomid, Dexamethason | Keine Schädigung der Blutbildung und Stammzellen. |
| (V) ID | Vincristin, Idarubicin, Dexamethason | Alternative zum VAD, zentraler Venenkatheter nicht notwendig. |
| PPLD | Bortezomib, pegyliertes liposomales Doxorubicin | Signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit im Vergleich zu Bortezomib allein. |

Interferon-Gaben

Interferon-Gaben können nach einer Chemotherapie oder Hochdosistherapie verabreicht werden, um die Remission zu verlängern. Interferon wird per Injektion bis zum Zeitpunkt eines Rückfalls gegeben. Man nimmt an, dass es das Wachstum bösartiger Zellen bremst; jedoch nicht bei sehr schnell wachsenden Zellen. Die Wirkung der Interferon-Therapie ist gut belegt. Interferon verzögert typischerweise den Rückfall, kann ihn aber nicht verhindern. Interferon musste entweder dreimal wöchentlich – meistens durch den Patienten selbst – per Injektion verabreicht werden, oder in Form des sog. pegyliertes Interferon, mit dem Ziel der Verlängerung der Dauer seiner Wirksamkeit (einmal wöchentliche Gabe). Interferon kann typischerweise zu grippeähnlichen Symptomen führen wie Fieber, Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen. Mit zunehmender Dauer der Interferontherapie tritt ein Gewöhnungseffekt dieser häufigsten Nebenwirkungen auf. Außerdem sind Symptome wie Übelkeit, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit sowie Kreislaufregulationsstörungen beschrieben worden. Die häufigsten Laborveränderungen betreffen das Blutbild, es kann zu einer Erniedrigung der Leukozyten/Granulozyten sowie der Blutplättchen kommen.

Hochdosistherapie mit Transplantation

Die Transplantation von Blutstammzellen wird als Behandlung mit potentieller Heilung bei MM eingeschätzt. Sie beinhaltet eine Hochdosis-Chemotherapie, typischerweise mit Melphalan. Die Behandlung ist so aggressiv, dass das gesamte Knochenmark des Patienten zerstört wird. Daher ist nach Gabe dieses hochdosierten Medikamentes eine Unterstützung der normalen Blutbildung durch eine Stammzelltransplantation notwendig, denn ohne Knochenmark ist das Immunsystem und die Fähigkeit des menschlichen Organismus neue Blutzellen zu produzieren, lahm gelegt – der Patient kann nicht überleben. Die Stammzelltransplantation ersetzt das zerstörte Knochenmark und rettet so den Patienten. Die Hoffnung besteht darin, dass durch die Zerstörung des Knochenmarks auch alle bösartigen Myelomzellen vernichtet werden. Die transplantierten Blutstammzellen werden entnommen von einem HLA-identischen (allogene Transplantation) Spender, oder dem Patienten selbst (autologe Transplantation).

Tabelle 4: Vergleich zwischen autologer und allogener Transplantation von Knochenmark- oder Blutstammzellen

| <u>Autologe Transplantation</u> | | |
|--|--|---|
| Typ | Vorteile | Nachteile |
| Einmalig | <ul style="list-style-type: none"> • bis 50 % komplette Remission • besser als Standardtherapie in Hinsicht auf das Gesamtüberleben bis zum 70. Lebensjahr • langfristige Remissionen möglich | <ul style="list-style-type: none"> • Rezidivhäufigkeit ähnlich wie bei Standardtherapie • toxischer und teurer • keine sichere Identifikation der Patienten, die von der Hochdosis-therapie profitieren |
| 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 • bessere Prognose für Patienten ohne 90 % Tumorreduktion nach erster Transplantation |
| <u>Allogene Transplantation</u> | | |
| | 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 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 |

Die Vorteile und Nachteile dieser Transplantationstechniken sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Durch die Hochdosis-Chemotherapien wurden im Vergleich zur konventionellen Behandlung bei

allen Transplantationen deutlich mehr Myelomzellen abgetötet und so bei der Mehrzahl der Patienten Remissionen erreicht.

Die Transplantation von Stammzellen aus dem Blut bzw. Knochenmark erfordert einen Krankenhausaufenthalt (Wochen), gefolgt von einer Zeit verminderter Aktivität. Es sind die aggressivsten der heute eingesetzten Behandlungsverfahren, und sie sind mit dem größeren Risiko verbunden.

Autologe periphere Blutstammzelltransplantation (auto-PBSCT)

Die auto-PBSCT ist als sog. „First-line“-Therapie (erste Therapie-Linie) etabliert. Dieses Verfahren hat sich als Standardtherapie für Patienten bis zum 70. Lebensjahr bewährt. Im Gegensatz zur autologen Knochenmark-Transplantation werden Stammzellen aus dem Blutkreislauf geerntet. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Blutbildung viel kürzer ist als nach Knochenmark-Transplantation (ca. 14 Tage). Das Verfahren ist im Vergleich zur Knochenmarktransplantation weniger belastend und mit geringerem Risiko für den Patienten verbunden.

Initiale Hochdosistherapie und Transplantation autologer Blutstammzellen: Die Hochdosistherapie, gefolgt von der Transplantation autologer Blutstammzellen, erhöht die Rate kompletter Remissionen im Vergleich zu 5–10 % nach konventioneller Chemotherapie auf 20–40 %. Die therapieassoziierte Sterblichkeit der Hochdosistherapie beträgt in größeren Zentren je nach Patientenselektion zwischen 1–5 %. Im Vergleich dazu beträgt die Letalität nach einer 3- bis 4-monatigen Therapie mit VAD 3–4 %. Die initiale Hochdosistherapie hat keinen Überlebensvorteil gegenüber einer Transplantation im Rezidiv erbracht. Jedoch war die Lebensqualität der primär mit Hochdosis behandelten Patienten besser. Deshalb ist Indikation einer Hochdosis-Chemotherapie mit Transplantation autologer Blutstammzellen bei jedem Patienten mit Multiplem Myelom bis zum 70. Lebensjahr zu prüfen.

In den Auswertungen der französischen IFM-Studiengruppe 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 Hochdosischemotherapie erreicht haben. Die Gruppe in Little Rock, Arkansas, beschreibt bei 25 % der Patienten Langzeitremissionen nach 8 Jahren innerhalb des „Total Therapy“-Programms. Wesentliches Element dieser Therapie ist die Doppeltransplantation.

Die GMMG-Studiengruppe (Leiter: Prof. Dr. H. Goldschmidt) konnte kürzlich 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 Vergleich zum VAD-Vergleichsarm konnte die Ansprechrate nach 3 Zyklen PAD von 59% auf 83% gesteigert werden. Erste Ergebnisse der französischen Studiengruppe IFM deuten darauf hin, dass höhere Ansprechraten durch eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie auch zu einem besseren Progressions-freien Überleben nach Hochdosistherapie führen. Im Vergleich zu einer VAD-haltigen Chemotherapie scheinen von einer Bortezomib-haltigen Chemotherapie insbesondere Patienten mit ungünstigen Prognosemarkern (ISS III, Translokation t(4;14), Deletion 17p) zu profitieren.

Stellenwert der autologen Transplantation in der Rezidivsituation: Die Diskussion hinsichtlich des Stellenwertes der autologen Blutstammzelltransplantation (auto-PBSZT) in der Rezidivsituation hat durch die neuen Medikamente und die damit verbesserten Therapieoptionen neue Brisanz erhalten. Randomisierte Studien, die eine Überlegenheit der auto-PBSZT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie in der Rezidivsituation zeigen, fehlen. In einer retrospektiven Auswertung von 76 Patienten der Universität in Arkansas erhielten 50 Patienten eine autologe Stammzelltransplantation im Rezidiv nach initialer Tandem-Hochdosistherapie. Das mittlere Überleben nach Salvage-Transplantation lag bei 9 Monaten bzw. 19 % nach 2 Jahren. In der SWOG (southwest oncology group) Phase II-Studie S8993 wurden 72 Patienten mit einer (auf die Vortherapie) resistenten Erkrankung (80 % der Patienten) oder mit Rezidiv (20 % der Patienten) eingeschlossen. Das progressionsfreie Überleben lag in dieser Studie bei 11 Monaten und das Gesamtüberleben bei 19 Monaten. Diese Ergebnisse legen eine Verbesserung der Therapie in dieser Patientengruppe im Vergleich zu Standard-Chemotherapien nahe. In einer kürzlich erschienenen Arbeit von Alvares et al. konnte bei 83 Patienten mit Rezidiv nach initialer Hochdosistherapie weder bei Patienten mit schlechten prognostischen Kriterien noch bei Patienten mit günstigen Prognosefaktoren, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine erneute Hochdosisbehandlung gegenüber einer Standard-Chemotherapie nachgewiesen werden. Aufgrund der unzureichenden Datenlage sollte die autologe Stammzelltransplantation im Rezidiv der Myelomerkrankung in prospektiven Studien erfolgen. Dabei sind die „neueren“ Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid im Rahmen einer Standardtherapie gegenüber einer Hochdosistherapie prospektiv zu prüfen.

Allogene periphere Blutstammzelltransplantation (allo-PBSCT)

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

Der Stellenwert der allogenen Transplantation wird beim Multiplen Myelom im Rahmen von Studien evaluiert. Durch die höhere transplantationsassoziierte Letalität nach myeloablativer Konditionierung ist ein Vorteil zur autologen Transplantation erst nach Jahren nachweisbar. Allogene Transplantationen nach reduzierter Konditionierung haben eine geringere transplantationsassoziierte Letalität und haben in der Studie von Bruno und Mitarbeitern zu einer Lebensverlängerung bei neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom geführt. In einer französischen Studie der IFM konnte dies nicht bestätigt werden.

Am Universitätsklinikum Heidelberg empfehlen wir jungen neu diagnostizierten Patienten mit einer besonderen Risikokonstellation die Teilnahme an einer nationalen Studie „Autologous-Allogeneic Tandem Stem Cell Transplantation and Maintenance Therapy with Thalidomide / DLI for patients with Multiple Myeloma (MM) and age < 55 years: A phase II-study“, die von Prof. Dr. N. Kröger aus Hamburg geleitet wird.

Plasmapherese

Plasmapherese kann angewendet werden, wenn ein gefährlich hoher Blut-Proteinspiegel möglichst schnell abgesenkt werden muss. Hierbei wird der Patient an eine Maschine angeschlossen, die das Protein aus dem Blut herausfiltert und durch Flüssigkeit und gesundes Eiweiß ersetzt.

Neue Substanzen

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

Thalidomid

Thalidomid verhindert die Neubildung von Tumorgefäßen (Angiogenese) und führt zum Absterben von Tumorzellen (Apoptose). Dazu verändert es die Produktion von bestimmten Botenstoffen (TNF- α , Interleukin-10), was Auswirkungen auf die Funktion des Immunsystems hat.

Thalidomid als Monotherapie: In einer ersten 1999 veröffentlichten Phase-II-Studie mit 84 Patienten konnten Singhal et al. durch eine Therapie mit Thalidomid eine Ansprechrate von 32 % nachweisen. Dabei handelte es sich um vorbehandelte Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom. Schwere Nebenwirkungen traten in weniger als 10 % auf. Durch die Monotherapie mit Thalidomid wird ein Ansprechen bei vorbehandelten oder refraktären Patienten von ca. 25–35 % erreicht. Von Bedeutung ist dabei, dass ein dosisabhängiger Effekt in Bezug auf die Überlebensrate besteht, den Neben et al. in einer retrospektiven Studie demonstrieren konnten. Höhere Kummulativdosen in den ersten drei Monaten der Therapie waren dabei mit einer verbesserten Überlebensrate assoziiert.

Thalidomid in der Kombinationstherapie: Durch die Kombination mit Dexamethason erhöht sich die Ansprechrate auf ca. 50 %. Durch die Addition eines Zytostatikums (z.B. Melphalan oder Cyclophosphamid) kann diese Ansprechrate sogar auf bis zu 80 % verbessert werden. In einer Studie der Universitätsklinik Heidelberg konnte bei 50 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom durch die Kombinations-Chemotherapie mit Thalidomid/Cyclophosphamid/Etoposid und Dexamethason ein Ansprechen von 68 % (CR/PR) erreicht werden. Die mediane Zeit bis zum Progress der Erkrankung belief sich dabei auf 16 Monate. 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 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 Gesamtüberlebens gezeigt werden.

Nebenwirkungen: Hauptnebenwirkungen des Thalidomids sind die periphere Polyneuropathie (PNP), Müdigkeit, Obstipation und Thrombosen. Die dosislimitierende Nebenwirkung von Thalidomid ist in ca. 40 % der Patienten dabei die Polyneuropathie. Auf eine Anwendung von Thalidomid bei einer vorbestehenden Polyneuropathie sollte verzichtet werden. Das Auftreten ist in der Regel von der Dosierung des Thalidomids abhängig. Durch eine Dosisreduktion kann eine Zunahme der Polyneuropathie verhindert werden. Bei einem Drittel der Patienten sind die Beschwerden nach dem Absetzen rückläufig. Eine weitere Nebenwirkung ist das Auftreten von

Thrombosen mit den konsekutiven 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 steigt diese Nebenwirkungsrate auf bis zu 30 % an. Hier ist eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin indiziert. Die Daten zur Anwendung von Aspirin[®] in dieser Situation sind nicht hinreichend gesichert.

Zulassungsstatus: Thalidomid ist in Kombination mit Melphalan und Prednison (MPT-Schema) zur Primärtherapie des älteren Patienten (> 65 Jahre) oder für Patienten, für nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, zugelassen. Anders sieht es aus, wenn Thalidomid im Rahmen einer Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation eingesetzt wird. Dann müssen die Kosten einer Thalidomid-Behandlung individuell für jeden Patienten bei den Krankenkassen beantragt werden.

Zusammenfassung Thalidomid: Thalidomid ist ein Medikament zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom. Die Ansprechraten der Monotherapie werden durch eine Kombination mit Dexamethason oder 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 Thalidomid-haltigen 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[®]), in Ausnahmefällen auch mit Aspirin[®] durchgeführt.

Lenalidomid (Revlimid[®])

Lenalidomid ist ein in Kapselform zu applizierendes immunmodulatorisch wirkendes Medikament. Das Medikament mit dem Handelsnamen Revlimid[®] ist eine Weiterentwicklung des Thalidomids und diesem strukturell sehr ähnlich. Lenalidomid hat eine stärkere Wirksamkeit und eine veränderte Nebenwirkungsrate und eignet sich damit auch bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Thalidomid oder Bortezomib aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr behandelt werden können. Das Medikament reduziert die Bindung der Myelomzellen an das Knochenmarkstroma. Nicht zuletzt verhindert es die Neubildung von Gefäßen in Tumoren und stimuliert besondere Zellen des Immunsystems.

Kombination Lenalidomid/Dexamethason im Rezidiv: Klinische Daten einer Zwischenanalyse der Phase-III-Studien (Pivotal-SPA-Studie MM-009, MM-010) wurden erstmalig auf dem 10. „International Multiple Myeloma Workshop“ im April 2005 in Sydney (Australien) vorgestellt. In zwei randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien wurde Lenalidomid + Dexamethason *versus* Dexamethason allein bei rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom geprüft. Insgesamt umfassten diese Studien 705 Patienten. Dabei zeigen 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. 50 %, verglichen mit 20 % in der Dexamethason-mono-Gruppe. Unsere eigenen Erfahrungen bei (im Vergleich zur Zulassungsstudie) deutlich stärker vorbehandelten Patienten zeigen gute Ansprechraten von 43,5 % (CR, VGPR, PR). Diese Ansprechraten sind auch bei Patienten zu beobachten, die zuvor mit Thalidomid behandelt wurden.

Lenalidomid in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms: In einer randomisierten Phase-III-Studie der South West Oncology Group wurde die Wirksamkeit einer Therapie von Dexamethason mit der von Lenalidomid/Dexamethason bei zuvor unbehandelten Myelompatienten untersucht. 2005 wurden Daten einer Phase-II-Studie der Mayo-Clinic veröffentlicht, in der 34 zuvor unbehandelte Patienten mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden. Dadurch konnte ein Ansprechen bei 91 % der Patienten erreicht werden.

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 %), Thrombopenie, Neutropenie, Müdigkeit, 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®. Bei unseren mehr als 40 stark vorbehandelten Patienten zeigt sich auch ohne das Auftreten einer Neutropenie und trotz prophylaktischer antibiotischer Therapie eine erhöhte Rate an schweren Infektionen, so dass eine engmaschige Kontrolle der Patienten erfolgen muss.

Kombination von Lenalidomid mit anderen Zytostatika: In einer amerikanischen Phase-I/II-Studie mit 62 Patienten zur Kombinationstherapie von Lenalidomid mit Dexamethason, Doxorubicin und Vincristin zeigte sich eine Ansprechraten von 75 %. Am Dana-Faber Institute läuft aktuell eine Studie, welche die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason und Bortezomib untersucht. Weitere Studien zum Einsatz von Lenalidomid und Melphalan/Prednison oder die Kombination mit Thalidomid werden in Kürze beginnen.

Zulassungsstatus: Seit Sommer 2007 ist Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland zugelassen, die bereits mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Bisläng ist Lenalidomid in Europa nicht zur Primärtherapie des Multiplen Myeloms zugelassen.

Zusammenfassung Lenalidomid: Lenalidomid zeigt eine höhere Wirksamkeitspotenz als Thalidomid bei einem veränderten Nebenwirkungsspektrum. Erste Daten zeigen bei unbehandelten Patienten sehr gute und bei stark vorbehandelten Patienten gute Ansprechraten. Vorläufige Daten deuten auch auf ein Ansprechen nach erfolgter Thalidomidbehandlung hin. Durch die Kombination mit Zytostatika sind additive Effekte zu erwarten. Im Rahmen einer Lenalidomid-Therapie 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®), in Ausnahmefällen auch mit Aspirin® durchgeführt.

Bortezomib (Velcade®)

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

Bortezomib als Monotherapie: In einer Phase-II-Studie wurden 202 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom mit Bortezomib als Monotherapie behandelt. Bei einem Progress der Erkrankung nach 2 Zyklen bzw. bei einer stabilen Krankheitssituation nach 4 Zyklen, konnte in dieser Studie die Medikation um die Gabe von Dexamethason erweitert werden. Es zeigte sich eine Gesamtansprechrate (CR/PR/MR) von 35 %, weitere 24 % der Patienten erreichten eine stabile Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit lag bei 17 Monaten. Als Ergebnis der erfolgreichen Phase-II-Studie wurde in der APEX Studie, einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie, die Wirksamkeit von Bortezomib im Vergleich zu Dexamethason an 669 Patienten untersucht. Diese Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom waren im Mittel mit 1–3 Therapien vorbehandelt. Es zeigte sich sowohl eine höhere Ansprechrate (38 % für Bortezomib sowie 18 % für Dexamethason) als auch eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Progress der Erkrankung (6,22 Monate für Bortezomib und 3,49 Monate für Dexamethason) bei der Medikation mit Bortezomib im Vergleich zu Dexamethason.

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. Die Kombination von Bortezomib mit Melphalan wurde an 26 stark vorbehandelten Patienten untersucht. Dabei zeigte sich eine Ansprechrates (CR/PR/MR) von 67 %. Die toxischen Nebenwirkungen waren dabei beherrschbar mit einer Verstärkung der Myelosuppression bei Patienten, die bereits mit einer Zytopenie die Therapie begonnen haben. Zangari et al. haben in einer Phase-I/II-Studie die Kombination von Bortezomib plus Thalidomid an 79 Patienten mit fortgeschrittenem Myelom getestet. Dabei war bei suboptimalem Ansprechen die Hinzunahme von Dexamethason nach drei Zyklen erlaubt. Von den 34 auswertbaren Patienten war bei 52 % ein Ansprechen zu registrieren. In der Dosierung von Bortezomib 1,3 mg/kg Körpergewicht (KG) und 150 mg Thalidomid wird von keinen signifikanten dosislimitierenden Nebenwirkungen berichtet.

In einer randomisierten Phase III-Studie konnte gezeigt werden, dass pegyliertes liposomales Doxorubicin kombiniert mit Bortezomib einer Monotherapie mit Bortezomib überlegen ist. Es wurden 646 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom untersucht (Orlowski et al., JCO 2007). Die mediane Zeit bis zur Progression wurde durch das zusätzliche pegylierte liposomale Doxorubicin im Kombinationsarm verlängert. Die Rate kompletter und sehr guter partieller Remissionen (CR, VGPR) zeigt mit 19 % (Bortezomib) gegenüber 27 % (Kombinationsarm) ebenfalls signifikante Überlegenheit für den Kombinationsarm.

Hauptnebenwirkungen von Bortezomib: Die Daten der 228 stark vorbehandelten Patienten der Phase-II-Studie zeigen, dass bei der Dosierung von 1,3 mg/kg KG mit 65% die Hauptnebenwirkung das Auftreten einer Asthenie mit Fatigue und Schwäche ist. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit (64 %), Diarrhoe (51 %), Obstipation (43 %) und Erbrechen (36 %) treten am zweithäufigsten auf. Die hämatologische Nebenwirkung präsentiert sich am häufigsten als Thrombopenie (43 %). Eine therapielimitierende Nebenwirkung ist die PNP, die nach Absetzen des Bortezomibs im Vergleich zu Thalidomid eher reversibel ist. Eine Besonderheit von pegyliertem liposomalem Doxorubicin sind vermehrte Nebenwirkungen im Bereich der Haut und Schleimhaut, die bevorzugt an Händen und Füßen auftreten. Diese sind aber reversibel und lassen sich durch geeignete Maßnahmen weitgehend verhindern oder beherrschen.

Zulassungsstatus: Bortezomib ist in Europa in Kombination mit Melphalan und Prednison in der Erstlinientherapie zugelassen (MPV-Schema) für Patienten > 65 Jahre sowie für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kommen. Aufgrund der Studiendaten wurde pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) im Dezember 2007 für die Kombination mit Bortezomib zugelassen zur Behandlung von Patienten mit progressivem Multiplem Myelom, die

bereits eine Vortherapie erhalten haben und sich einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben oder dafür ungeeignet sind.

Zusammenfassung Bortezomib: Bortezomib ist ein sogenannter „Proteasomen-Inhibitor“ mit hohen Ansprechraten in der Primär- und Rezidivtherapie. Die Nebenwirkungen sind beherrschbar, allerdings treten schwere Polyneuropathien bei 10–20 % aller Patienten im Therapieverlauf auf, was zu Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen führt. Die Kombination mit Glukokortikoiden steigert die Wirksamkeit. Die Anwendung von Bortezomib in der Kombinations-Chemotherapie befindet sich noch im experimentellen Stadium und bedarf weiterer Untersuchungen.

Neue Substanzen in Kombination mit Hochdosis-Chemotherapie-Behandlung

In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Remissionsqualität und verlängertem Gesamtüberleben gezeigt werden. Deshalb wird der Einsatz von Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib in Kombination mit Hochdosis-Chemotherapie-Protokollen untersucht, um die Qualität der Remission nach einer Transplantation zu steigern. Kombinationstherapien mit neuen Substanzen erzielen bereits vor einer Hochdosis-Behandlung eine hohe Rate an sehr guten partiellen bzw. kompletten Remissionen von 30–60 %. Durch eine anschließende autologe Stammzelltransplantation wird die Rate an sehr guten partiellen bzw. kompletten Remissionen nochmals um ca. 20–30 % gesteigert.

Bisphosphonat-Therapie

Unterstützende Maßnahmen beinhalten auch Medikamente zur Kontrolle der Hyperkalzämie und der Knochenzerstörung.

Hierbei ist vor allem für Pamidronat, Zoledronat und Ibandronat (Aredia[®], Zometa[®] und Bondronat[®] aus der Substanzgruppe der Bisphosphonate) die Wirkung auf den Knochenabbau beim MM belegt. Beim MM sind die knochenabbauenden Osteoklasten verstärkt aktiviert und zerstören den Knochen (siehe Abbildung 12). 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. Bisphosphonate werden daher als Begleittherapie bei MM-Patienten mit Knochenproblemen empfohlen.

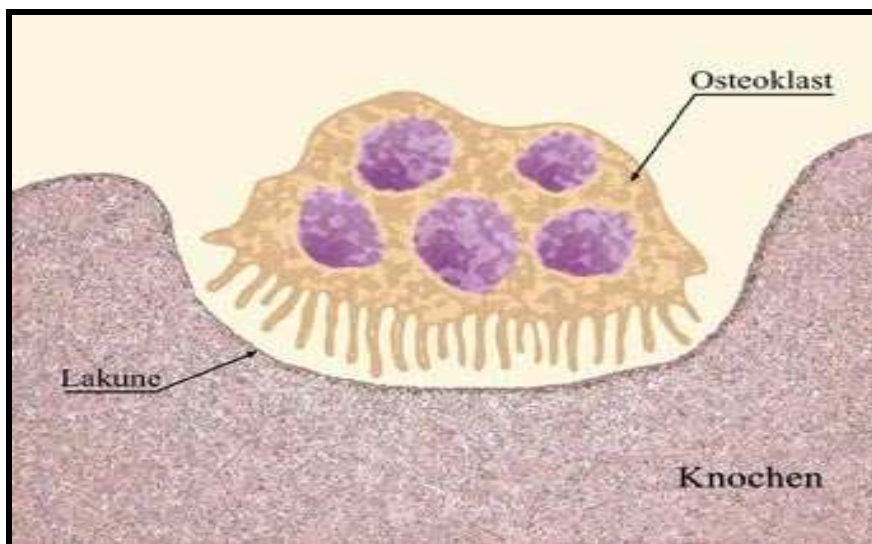


Abbildung 12: Osteoklasten sind vermehrt aktiviert beim Multiplen Myelom. Sie lösen den Knochen auf. Es bilden sich zunächst Lakunen, im fortgeschritten Stadium Osteolysen. Die Nachbildung des Knochens kann durch die starke Aktivierung der Osteoklasten nicht ausreichend erfolgen. (modifiziert nach Diehl)

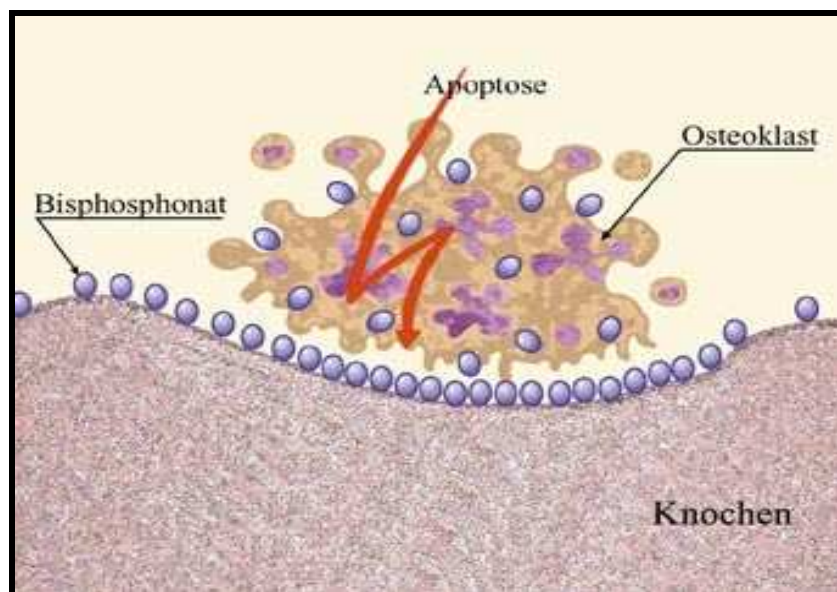


Abbildung 13: Bisphosphonate bilden eine Schutzschicht auf dem Knochen und hemmen die Resorptionsaktivität der Osteoklasten. Die Osteoklasten sterben teilweise durch Apoptose (programmierter Zelltod). Beim Multiplen Myelom werden Bisphosphonate zur Behandlung einer Hyperkalzämie, zur Verringerung des Risikos der Entstehung von Skelettkomplikationen (Frakturen, Osteolysen) und zur Schmerzbehandlung eingesetzt. (modifiziert nach Diehl)

Der Wirkungsmechanismus eines Bisphosphonates der neuen Generation ist in Abbildung 13 dargestellt. Bisphosphonate können die Nierenfunktion beeinträchtigen, so dass auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme (mehr als 2–3 Liter pro Tag) an den Behandlungstagen besonders zu achten ist. Es ist über Knochennekrosen im Kieferbereich berichtet worden. Als Risikofaktor für das Auftreten von Kieferosteonekrosen gelten zahnärztliche Eingriffe während einer Bisphosphonat-Therapie. Es wird daher empfohlen, dass Patienten sich vor Beginn einer Bisphosphonat-Therapie und im Verlauf alle 12 Monate beim Zahnarzt vorstellen und dass vor größeren zahnärztlichen Eingriffen die Bisphosphonat-Therapie pausiert wird. Sollte ein größerer Zahneingriff erforderlich sein, so wird außerdem empfohlen, eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin oder Clindamycin zu veranlassen.

5. Wie soll man zwischen den verschiedenen Therapiemöglichkeiten wählen?

Die Notwendigkeit einer Therapieentscheidung ergibt sich in der Regel zum Zeitpunkt der Diagnose eines behandlungspflichtigen Myeloms oder beim Auftreten eines Rezidivs. Es ist verständlich, dass in dieser Situation Patienten und Angehörige einen hohen Informationsbedarf haben und als Voraussetzung für die Durchführung der Therapie eine umfassende Aufklärung wichtig ist. Dabei ist die außergewöhnliche emotionale Belastung zu beachten, die durch lange und komplexe technische Erklärungen verstärkt wird und Entscheidungen erschwert. Nur in wenigen Ausnahmefällen liegt in der Therapie des Multiplen Myeloms 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 weitere ärztliche Meinung einzuholen. Bei jeder Therapieentscheidung gilt es, die Risiken und den 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 (siehe Tabelle 5).

Fragen zum Therapieprogramm

Trotz der Einführung neuer Substanzen, einer verbesserten supportiven (unterstützenden) Begleittherapie und der Einführung der Blutstammzelltransplantation ist die Erkrankung bis auf Einzelfälle nicht heilbar. Allerdings stehen gegenwärtig verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung und es konnten die Überlebenszeiten wesentlich verbessert werden.

Ärzte verfügen über Informationen bezüglich der Ansprechraten der verschiedenen Therapien und wählen in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf und den vorangegangenen Therapien zwischen verschiedenen Therapieoptionen.

Tabelle 5: Zielsetzung der Therapie

| | Zielsetzung | Beispiele |
|----------------------------------|--|---|
| Stabilisierung | Bekämpfung lebensbedrohlicher Schädigungen | <ul style="list-style-type: none"> • Plasmapherese zur Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes • Dialyse bei Nierenfunktionsstörungen • Arzneimittel zur Behandlung der Hyperkalzämie, evtl. Chemotherapie |
| Linderung | Erleichterung von Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität | <ul style="list-style-type: none"> • Bestrahlung zur Vermeidung von Knochenzerstörung • Erythropoietin zur Reduzierung der Anämie • orthopädische Operation zur Wiederherstellung • Bisphosphonate • Medikamente zur Schmerzbekämpfung |
| Tumorspezifische Therapie | Verringerung der Bedrohlichkeit der Symptome, Verlangsamung oder Aufhalten der Krankheitsprogression | <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie zur Zerstörung der bösartigen Zellen im gesamten Körper • Bestrahlung zur Zerstörung der bösartigen Zellen in einem Tumor |

Besprechen Sie die Zielsetzungen des empfohlenen Therapiekonzeptes:

- Was sind die Zielsetzungen?
- Woraus besteht das Therapiekonzept (z.B. Arzneimittel, Bestrahlung)?
- Was ist darin eingeschlossen? Wie oft muss eine Klinik aufgesucht werden? Ist ein stationärer Aufenthalt erforderlich?
- Welchen Einfluss hat es auf die Lebensqualität des Patienten (d.h. Arbeit und Freizeit)? Wie geht es dem Patienten üblicherweise vor, während und nach der Therapie? Welche Entwicklungen gibt es bei dem Patienten während der Therapiephasen?
- Welche Nachsorge- und Erhaltungsprogramme sind notwendig?
- Wie hoch sind die Kosten? Bis zu welchem Betrag sind sie durch die Krankenversicherung des Patienten gedeckt?

Fragen zur Wirksamkeit

Grundsätzlich gilt, dass Therapien bei jedem Menschen in Bezug auf die Verträglichkeit sehr individuell verlaufen können, dennoch ist es sinnvoll sich über die Verträglichkeit der Therapie bei anderen Patienten in vergleichbarer Situation zu informieren. Die Wirksamkeit einer Behandlung kann auf verschiedene Weise bestimmt werden. Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit einer Therapie geben immer das durchschnittliche Ansprechen an. Daneben gibt es

aber Patienten, die besser oder schlechter auf die Therapie ansprechen, so dass die Angaben aus Studien nicht als absolut und vorhersagbar für den Einzelfall gesehen werden sollten.

Daraus ergeben sich folgende Fragen:

- Welche Erfahrungen liegen bei dieser Therapie vor? Wie viele Patienten wurden schon so behandelt? Wie lange danach sind die Patienten weiter betreut worden?
- Wie sind die Aussichten zum Erreichen der kompletten Remission oder einer partiellen Remission? Gibt es Faktoren, die auf bessere oder schlechtere Aussichten im konkreten Fall hinweisen?
- Wie lange dauert die Remission der Patienten? Gibt es Faktoren, die auf bessere oder schlechtere Aussichten im konkreten Fall hinweisen?
- Welche Optionen gibt es bei einem erneuten Auftreten der Erkrankung? (Unter Berücksichtigung, dass diese sich zwischenzeitlich ändern können).
- Welche begründeten Aussichten bestehen in Bezug auf Linderung der Symptome, wie Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Anämie, Erschöpfung, Hyperkalzämie? Gibt es Faktoren, die auf bessere oder schlechtere Aussichten im konkreten Fall hinweisen?
- Wie sind die Überlebensraten nach der Therapie? Bei neueren Verfahren: wie viele Patienten einer Studiengruppe leben noch?

Fragen zu Nebenwirkungen

Versuchen Sie, Informationen bezüglich der Nebenwirkungen zu erhalten. So wie bei anderen bösartigen Erkrankungen werden auch in der Therapie des MM Strahlen-, Immun- oder Chemotherapien eingesetzt, die unterschiedlich aggressiv und intensiv sind. Ziel ist es, die entarteten Zellen möglichst nachhaltig und umfassend zu schädigen und den physiologischen Zustand des Organismus wiederherzustellen. Nebenwirkungen sind typisch und lassen sich in vielen Fällen nicht vermeiden. Einige treten erst während der Therapie auf. Andere zeigen sich erst nach Abschluss der Behandlung. Fragen hierzu können sein:

- Welche Nebenwirkungen wurden bei Patienten bei dieser Therapie beobachtet? Wann stellen sie sich typischerweise ein? Wie oft treten sie auf – d.h. bei welchen Patienten, welchem Prozentsatz?
- Wie schwerwiegend sind die Nebenwirkungen? Sind sie lebensbedrohend? Verursachen sie Schmerzen? Sind sie bleibend? Wie lange dauern sie normalerweise?

- Gibt es Maßnahmen gegen die Nebenwirkungen? Haben diese ihrerseits Nebenwirkungen?

Alternativen?

Wichtig ist es Therapie-Alternativen zu erfragen und mit dem behandelnden Arzt zu diskutieren

- Welche Alternativen gibt es zu den empfohlenen Therapien?
- Was sind die Vor- und Nachteile der Alternativen?
- Worin bestehen die Vor- und Nachteile der Alternativtherapie gegenüber dem Verzicht auf eine Therapie?

Für eine fundierte Entscheidung benötigt der Patient die wesentlichen Fakten. Viele Artikel und Übersichtsarbeiten zum Multiplen Myelom wurden von Ärzten und Wissenschaftlern geschrieben, so dass die Literatur für Patienten und andere Betroffene sehr komplex und teilweise unverständlich ist. 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 deren 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 eingeweiht werden möchten. Die Art der Entscheidung für eine Therapie kann bedeutsam sein für das Überleben und die Lebensqualität des MM-Patienten. Unabhängig davon, wie zufrieden der Patient mit seinem Arzt ist, ist üblich, vor weiteren Maßnahmen mehr als nur eine Meinung anzuhören.

Weil die Krankheit relativ selten ist, gibt es nur eine begrenzte Anzahl von praktizierenden Ärzten und Forschungs-/Therapiezentren, die auf MM spezialisiert sind. Ärzte wissen das und helfen dabei, entsprechende Spezialisten ausfindig zu machen und 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 Krankheitssituation, 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.

Begriffe und Definitionen

Alkylierende Mittel/Alkylanzien: Eine Gruppe chemotherapeutischer Wirkstoffe, die häufig zur Behandlung des Multiplen Myeloms verwendet werden. Hierzu gehören u.a. Melphalan (Alkeran[®]) und Cyclophosphamid (Endoxan[®]). „Alkylierend“ bezieht sich auf die Art und Weise, in der diese Wirkstoffe die Erbsubstanz (DNA) bösartiger Zellen vernetzen und die Zellteilung blockieren.

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

Amyloidose: Erkrankung, bei der leichte Ketten der beim MM abgesonderten Immunglobuline (Bence-Jones-Eiweißkörper) in Geweben und Organen des Körpers abgelagert werden. Dies geschieht häufiger bei Bence-Jones-Lambda- als bei Kappa-Eiweißkörpern. Bei Patienten mit Amyloidose binden sich die leichten Ketten eher an bestimmte Gewebe, wie Herz und Nieren, als durch die Nieren aus dem Körper ausgeschieden zu werden.

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

Angiogenese/Antiangiogenese: Substanzen wie beispielsweise Thalidomid können die Bildung von neuen Blutgefäßen hemmen, die für die Vergrößerung von Tumoren wichtig sind. Tumoren benötigen, um wachsen zu können, neue Blutgefäße, die dann die neu gebildeten Tumorzellen mit Nährstoffen versorgen und damit eine Vergrößerung des Tumors ermöglichen. Dieser komplexe biologische Vorgang wird als Angiogenese bezeichnet. Wenn es gelingt, die Bildung neuer Blutgefäße zu verhindern, kommt es zu einer Verlangsamung oder auch Anhalten des Tumorwachstums. Dieses therapeutische Prinzip wird als „Antiangiogenese“ bezeichnet.

Autolog (von gr. „auto-“ selbst): Begriff zur Beschreibung einer Transplantationsart, bei der eigene periphere Blut- oder Knochenmarkzellen des Patienten als Blutstammzellen verwendet werden.

Bence-Jones-Protein: Der Begriff bezeichnet im Urin Kappa- oder Lambdaketten. Die Menge der Bence-Jones-Eiweißkörper wird in Gramm (g) pro 24 Stunden ausgedrückt. Jedes Vorkommen von Bence-Jones-Eiweißkörpern ist anormal (hohe Konzentrationen im Urin = aktives Myelom).

Beta2-Mikroglobulin: Ein kleines im Blut festzustellendes Protein, Bestandteil des Immunsystems (der HLA-Moleküle). Große Mengen kommen bei Patienten mit aktivem Plasmozytom/Multiplem Myelom vor, gehen mit hoher Krankheitsaktivität (Tumorlast) einher und sind mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Geringe oder normale Mengen sind bei Patienten mit Multiplem Myelom im Frühstadium und/oder weniger aktiver Krankheit vorhanden.

Bisphosphonate: z.B. Aredia[®], Bondronat[®], Clodronat[®], Zometa[®]. Substanzgruppe zum „Knochenschutz“. Diese Medikamente reduzieren die Knochenschmerzen, Knochenbrüche und die vermehrte Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen.

Blutplättchen (Thrombozyten): Einer der drei wichtigsten Blutbestandteile (neben weißen (Leukozyten) und roten (Erythrozyten) Blutkörperchen). Blutplättchen verschließen Risse der Blutgefäßwände und stimulieren die Blutgerinnung. Blutplättchen bilden die Hauptabwehrkraft gegen 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 angewiesen. Bortezomib hat sich in der Rezidiv- wie der Primärtherapie des Multiplen Myeloms (i.d.R. in Kombination mit weiteren Medikamenten) bewährt.

Elektrophorese: Ein Labortest, bei dem Patientenserum (v.a. Eiweiße = Proteine) einer Trennungstechnik durch Bewegung in einem elektrischen Feld unterzogen wird. Die Stärke der Bewegung 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) jedes Patienten.

CD138-Sortierung. Ein Laborverfahren zur diagnostischen Aufreinigung von Knochenmark-Aspiraten, das die für weitergehende Analysen (z.B. iFISH, GEP) benötigten „reinen“ Myelomzellpopulationen liefert. Hintergrund ist, dass im Knochenmark(aspirat) neben Myelomzellen zahlreiche andere Zelltypen vorkommen, die die Genauigkeit dieser Untersuchungen erschweren oder diese unmöglich machen. CD138 ist ein Antigen auf Myelomzellen (und normalen Plasmazellen), das im FACS oder MACS (zwei Geräte zur „Zellsortierung“) zur Aufreinigung verwendet wird.

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

FISH-Untersuchung (auch 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 (Stück Erbinformation) nachgewiesen werden können. Bestimmte Veränderungen (z.B. Translokation t(4;14) oder Deletion 17) gehen dabei mit einer ungünstigen Prognose einher. Für diese Untersuchung sollte eine CD138-Aufreinigung der Myelomzellen erfolgen.

Genexpressionsanalysen (GEP): Ein neues und noch experimentelles Verfahren, bei dem die Aktivität („Expression“) aller ca. 40.000 Gene in einer Myelomzelle mittels eines sogenannten „DNA-Microarrays“, oft als „Chip“ bezeichnet, gemessen werden kann. Das Verfahren ermöglicht Rückschlüsse auf den Mechanismus der Entstehung des MM und liefert prognostische Informationen. Für diese Untersuchung muss eine CD138-Aufreinigung der Myelomzellen erfolgen.

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

Hyperkalz(i)ämie (sogenannte Hyperkalzämische Krise): Erhöhung des Kalziumspiegels. Sie tritt häufig bei Patienten mit Multiplem Myelom auf und entsteht gewöhnlich durch Knochenabbau, wobei Kalzium in die Blutbahn gelangt. Sie äußert sich durch Müdigkeit, Durst, Erbrechen, Verwirrtheit. Die Hyperkalzämie kann ein Nierenversagen begünstigen, 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 Behandlung des Multiplen Myeloms.

iFISH: Siehe FISH.

Immunglobuline: Von Plasmazellen gebildete Eiweiße (Antikörper), die im Blut zirkulieren und als Abwehrmolekül des Immunsystems Krankheitskeime erkennen. Beim Multiplen Myelom stammen die meisten Immunglobuline von Myelomzellen und haben keine Abwehrfunktion.

IgG, IgA (Antikörper, die normalerweise für das Immunsystem wichtig sind): Die zwei häufigsten Typen des Multiplen Myeloms. „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“), kombiniert mit zwei leichten Ketten, entweder Kappa (κ) oder Lambda (λ). Kappa- und Lambdaketten können in einigen Fällen „allein“ hergestellt werden, was zu einem Bence-Jones- oder Leichtketten-MM führt. Die Bezeichnungen „schwer“ oder „leicht“ beziehen sich auf das (Molekular)gewicht der Proteine. Da die leichten Ketten auch kleiner sind, gelangen sie leichter in den Urin, was zu Bence-Jones-Proteinen 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 Überfluss 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 lambda). Eine sehr empfindliche Immunfärbungstechnik, die die schweren und leichten Kettentypen des M-Proteins exakt erkennt.

Induktionstherapie: Dies ist die bei einem neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom 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 Multiplen Myeloms verabreicht und vorrangig zur Stabilisierung (oder in der Plateauphase) eingesetzt. Es verzögert oder verhindert eventuell einen Rückfall.

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

Konsolidierungstherapie: Begriff zur Beschreibung einer Behandlungsphase, in der man sich bemüht, eine erreichte Remission zu festigen oder zu stabilisieren.

Kreatinin: Ein Abbauprodukt des Stoffwechsels, 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 Test zur Messung der Nierenfunktion.

Leichtketten: Bestandteil der Immunglobuline. Können beim Multiplen Myelom im Überschuss gebildet werden.

Lenalidomid (Revlimid®): Ein zur Behandlung des MM eingesetztes Thalidomid-ähnliches Medikament.

Leukapherese. Verfahren zur Gewinnung von blutbildenden Stammzellen nach geeigneter Stimulation 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 geht mit einer erhöhten Gefahr einher, an einem MM zu erkranken.

Monoklonal: Ein Begriff zur Beschreibung des charakteristischen Merkmals eines Plasmozytomproteins. Da sich das Multiple Myelom aus einer einzigen malignen Plasmazelle entwickelt, (aus einem Klon), ist auch der produzierte Plasmozytomproteintyp einheitlich, d.h. *monoklonal*. Das Gegenteil hiervon ist ein *polyklonales* (von gr. „poly“ 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 Plasmozytoms verwendet wird, als scharfe Spitze (M-Spitze) erkennbar ist.

M-Protein: Der Begriff M-Protein ist gleichbedeutend mit monoklonalem Protein, Plasmozytomprotein und M-Spitze, die alle das Protein bezeichnen, das von den Myelomzellen produziert wird.

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 monoklonales oder M-Protein vorliegt.

Multi-Drogenresistenz (MDR): Ein Begriff zur Beschreibung der Resistenz gegen Standardbehandlungen des Multiplen Myeloms. MDR wird üblicherweise mit der Resistenz gegen Adriamycin und Vincristin (beides chemotherapeutische Medikamente) assoziiert. Die Resistenz wird durch den Aufbau eines Proteins, das P-Glycoprotein genannt wird, in der Außenmembran der Plasmozytomzelle verursacht. Das führt dazu, dass Medikamente wie Adriamycin aus der Plasmozytomzelle wieder hinausbefördert werden, anstatt sich in ihr anzureichern und sie abzutöten.

Myelomzelle (maligne (böartige) Plasmazelle): Die Tumorzelle (Krebszelle) beim Plasmozytom/MM. Normale Plasmazellen produzieren Antikörper zum Kampf gegen Infektionen. Beim Plasmozytom/MM produzieren die böartigen Plasmazellen große Mengen von Antikörpern, denen die Fähigkeit, Infektionen zu bekämpfen, fehlt. Die monoklonalen Antikörper sind das monoklonale Protein oder M-Protein, das oben besprochen wurde. Plasmazellen produzieren weiterhin eine Vielzahl anderer chemischer Stoffe, die zu den für das Plasmozytom/MM charakteristischen Organ- und Gewebeschäden, einschließlich Anämie sowie Nieren- und Nervenschäden führen können.

Nephelometrie: Die am häufigsten verwendete Labormethode zur Bestimmung der Myelomproteinmenge im Blut (siehe Immunofixation, die den Plasmozytomproteintyp 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 soll allerdings zur Sicherheit durch die Elektrophorese und das Gesamteiweiß gegengeprüft werden.

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

Osteoblast: Eine Zellart, die Knochen aufbaut. Beim Multiplen Myelom ist die Aktivität und Anzahl der Osteoblasten durch von Myelomzellen produzierte Botenstoffe reduziert.

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

Plasmazelle: das normale Gegenstück zur Myelomzelle (siehe Myelomzelle).

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.

Remission und Ansprechen (engl. „response“):

Molekulare Komplette Remission (mCR): 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.

Vollremission oder komplette Remission/Response (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 mehr nachweisbar sein). Bei Untersuchung des Knochenmarkes 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 des Rezidivs. Erhaltungstherapien (z.B. Interferon oder Thalidomid) oder Konsolidierungstherapien können hier den Wiederanstieg der Krankheitsaktivität verlangsamen.

Teilremission oder partielle Response (PR): Teilremission bedeutet ein niedrigeres Reaktionsniveau als CR, eine Reaktion 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 nicht alle Kriterien der CR sind erfüllt.

Rote Blutkörperchen (Erythrozyten): Der Hauptbestandteil 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 bekommen. In diesem Fall können Injektionen synthetischen Erythropoetins hilfreich sein. Eine weitere Ursache der Anämie ist eine Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks durch Myelomzellen. Eine Behandlungs-Alternative ist die Bluttransfusion, besonders in Notfällen.

Schwere Ketten: Bestandteil der Immunglobuline. Können sehr selten im Überschuss gebildet werden.

Solitäres Plasmozytom: Isolierter Plasmazelltumor im Knochen oder außerhalb des Knochens. Dann meistens in Lymphknoten. Kann durch Strahlentherapie geheilt werden.

Stabile Krankheit (stable disease, SD): Dieser Begriff wird bei Patienten verwendet, die zwar eine Reaktion auf die Behandlung zeigen, aber nur eine Reduzierung des Plasmozytomproteinspiegels von < 50 % aufweisen. Eine stabile Krankheit ist prognostisch nicht unbedingt schlechter als eine CR oder PR. Bei einem langsam fortschreitenden Plasmozytom/MM kann eine Stabilisierung 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 normalerweise im Knochenmark und können für eine Transplantation (nach geeigneter Stimulation) aus dem Blut entnommen werden.

Thalidomid/Contergan: Thalidomid wurde vor ca. 40 Jahren unter dem Namen Contergan als Schlafmittel und Mittel gegen Übelkeit in der Schwangerschaft eingesetzt. 1961 wurde es aber vom Markt genommen, da es schwere Fehlbildungen verursacht hatte. Thalidomid kann die Bildung von neuen Blutgefäßen hemmen, die für die Vergrößerung von Tumoren wichtig sind. Thalidomid wird oral abends vor dem Schlafen eingenommen. Nebenwirkungen von Thalidomid sind Müdigkeit, Übelkeit, Trockenheit von Mundschleimhaut und Haut, Hautrötung, Schwellung der Beine, 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.

Thrombopenie: Ein verminderter Blutplättchenspiegel. Der normale Spiegel beträgt 150–250/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. Eine solche Intensivierung, d.h. Steigerung der Dosis, ist bei vielen Tumoren entscheidend für den

Behandlungserfolg. Die Transplantation von Knochenmark oder Blutstammzellen ist somit selbst keine Behandlung, sondern nur eine unterstützende Methode zur Ermöglichung hoch dosierter Behandlung. Ausnahme: Allogene Stammzelltransplantation. Hier besteht die Vorstellung, 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®: (siehe Bortezomib)

Weißer Blutkörperchen (Leukozyten, von gr. „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: „Granulos“, „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 oder GM-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 Eiweiß- und der Kreatininausscheidung.

Knochen: Knochenstatus (mit Röntgenaufnahmen); Kernspintomographie (MRT) und/oder Computertomographie kritischer Stellen. Zum Teil werden auch Ganzkörper-MRT Aufnahmen zur Skelettprüfung durchgeführt.

Knochenmark: Wird zur Diagnose und Überwachung des Krankheitsstandes 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.