

Patienten-Handbuch

Multiples Myelom / Plasmozytom

11. überarbeitete und ergänzte Auflage Oktober 2012

Sektion Multiples Myelom



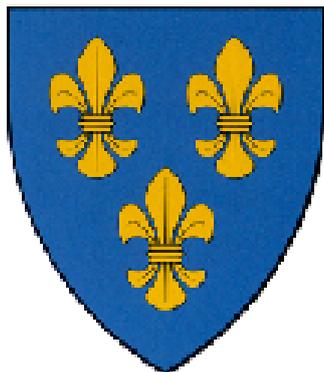
UniversitätsKlinikum Heidelberg

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

sowie der APMM (Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiples Myelom)



*Die Sektion Multiples Myelom wurde von Mai 2006
bis Mai 2011 in einzigartiger Weise durch die
Dietmar Hopp Stiftung finanziell unterstützt*

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

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

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

Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg
und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410
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 elften überarbeiteten Auflage

Man sagt „Optimisten leben länger“.

Deshalb bin ich stolz darauf, Ihnen wieder eine neue und ergänzte Auflage des Patienten-Handbuchs präsentieren zu können. Ich freue mich sehr, dass diese Neuauflage zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom / Multiples Myelom (APMM) herausgegeben werden kann. Seit 2011 unterstützt die APMM die Neuauflage unseres Patientenhandbuchs und bringt dadurch zum Ausdruck, dass unser jährlich aktualisiertes Patientenhandbuch zunehmend als Referenz-Patientenbroschüre nachgefragt wird. Herzlichen Dank!

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

Jetzt lade ich Sie ein, dieses Patienten-Handbuch in Ruhe nicht nur einmal zu lesen! Sie können mit Sicherheit Ihr Wissen vertiefen und vielleicht besser mit der Erkrankung umgehen. Es ist sowohl den am Multiplen Myelom- oder Plasmozytom-Erkrankten als auch ihren Angehörigen gewidmet. Dem Leser soll der Umgang mit der Krankheit erleichtert werden. Die ersten 10 Auflagen fanden mit nunmehr 20.000 Exemplaren eine große Resonanz und dankbare Leser (1995 erschien die 1. Auflage). Diese überarbeitete 11. Auflage dokumentiert wiederum und ganz neu die fruchtbare Zusammenarbeit zwischen den PATIENTEN, den SELBSTHILFEGRUPPEN und den MEDIZINERN. Hervorheben möchte ich hier den Leiter der Sektion Multiples Myelom des Universitätsklinikums Heidelberg und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT), Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt mit seinem medizinischen Team.

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

Wiesbaden, 1. September 2012

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 Heidelberger Sektion Multiples Myelom ist eines der größten Myelomzentren weltweit. Sie engagiert sich seit Jahren für eine verbesserte Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms. Die Gründung einer Sektion „Multiples Myelom“ und die einzigartige Förderung der Sektion Multiples Myelom durch das Universitätsklinikum Heidelberg und die Dietmar Hopp Stiftung haben ein umfassendes Programm zur Verbesserung der Diagnose und Therapie dieser Erkrankung entscheidend vorangebracht. Allen Patienten wurde der Zugang zur optimalen Diagnostik und Therapie ermöglicht.

Durch die Projektförderung der Dietmar Hopp Stiftung und durch die Ressourcen des Klinikums Heidelberg war es in den letzten Jahren möglich, das Patientenhandbuch jährlich neu zu überarbeiten. Ich freue mich, dass durch die Unterstützung der APMM diese Tradition im Jahre 2012 weitergeführt werden kann. Ich sehe in der Anerkennung unseres Handbuches als Referenz-Patientenbroschüre durch dieses große Netzwerk von Patienten-Selbsthilfegruppen eine Auszeichnung für unsere wissenschaftliche und klinische Arbeit der letzten Jahre. Das Patientenhandbuch wird seit 1995 in enger Zusammenarbeit mit dem Vorsitzenden der Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main, Herrn Bernd Natusch, herausgegeben. Es informiert umfassend über die Krankheit Multiples Myelom, Diagnose und Therapiemöglichkeiten und trägt dazu bei, das vertrauensvolle Verhältnis zwischen Arzt und Patient zu stärken.

Auf das regelmäßige Gespräch mit Vertretern von Selbsthilfegruppen lege ich besonderen Wert. Insbesondere mit dem Vorsitzenden der Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main, Herrn Bernd Natusch, und der Vorsitzenden der Selbsthilfegruppe Kurpfalz, Frau Brigitte Reimann, besteht ein enger Kontakt. Frau Reimann ist erste Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom / Multiples Myelom (APMM), in welcher insgesamt 34 Ansprechpartner und Selbsthilfegruppen 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, vormals Präsidentin Frau Anita Waldmann). Myeloma Euronet (ME) und die European Myeloma

Plattform (EMP) fusionierten im Oktober 2011 zu Myeloma Patients Europe (MPE) mit dem Ziel, alle Aktivitäten von europäischen Myelom-Patientengruppen in einem gemeinsamen Dachverband zu bündeln.

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

Heidelberg, 1. September 2012

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 zusätzlicher Gabe 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 fast sicher. 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. Allerdings besteht nicht immer Einigkeit, welche Behandlungsoption in der jeweiligen Situation die beste ist. Der Behandlungsverlauf hängt auch maßgebend von der spezifischen Situation des Patienten in Bezug auf seinen Gesundheitszustand, seine Motivation und die Familienverhältnisse ab.

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 wichtiger Begriffe, mit denen Patienten konfrontiert werden.

1. Was ist ein Multiples Myelom und wie wirkt es auf den Körper?

Das Multiple Myelom ist eine Krebserkrankung von Zellen der körpereigenen Abwehr im Knochenmark und der häufigste Knochen(mark)krebs.

Die Häufigkeit des MM beträgt in Deutschland 3–4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. 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 des MM nimmt mit dem Alter zu. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ist ca. 65-70 Jahre.

Ursächlich für die Symptome des MM ist ein Wachstum von malignen Plasmazellen („Myelomzellen“) im Knochenmark (siehe Abbildung 1). Ihr Gegenstück, „normale“ Plasmazellen, sind ein wesentlicher Bestandteil des Immunsystems. Das Knochenmark ist im Körper ein wichtiger Aufenthaltsort für Plasmazellen und konzentriert sich im Becken, in der Wirbelsäule und in den Röhrenknochen der Oberarme und Oberschenkel. Maligne Plasmazellen sind monoklonal, d.h. ausgehend von einer einzigen (griech. „mono-“) defekten Zelle, welche weitgehend unkontrolliert, krebsartig wächst.

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 (in der Regel > 10 %, oft bis zu 90 %).



Abbildung 1: Plasmazellen im Knochenmarkausstrich. Die malignen (böartigen) Plasmazellen sind bei Patienten mit Multiplem Myelom im Knochenmark vermehrt. Die Plasmazellen sind bläulich. Der Zellkern liegt nicht in der Mitte der Zelle. Er ist exzentrisch gelegen. Gesunde Menschen haben weniger als 5 % Plasmazellen im Knochenmark.

Die Myelomzellen können im Körper des Patienten ganz unterschiedliche Verteilungsmuster zeigen. Meist sind sie diffus über das Knochenmark verteilt, können aber auch an bestimmten Stellen konzentriert auftreten (sogenannte „fokale Läsion“ bzw. Myelomherde). In seltenen Fällen ist keine diffuse Verteilung nachweisbar, lediglich eine fokale Läsion besteht. In dieser Situation spricht man von einem solitären Plasmozytom. Myelomherde treten in der Regel im Knochenmark auf, vereinzelt aber auch extramedullär (außerhalb des (Knochen-)markes, lat. „medulla“). Finden sich mehr als 2000 Myelomzellen pro μl Blut (ca. 20% der kernhaltigen Blutzellen), besteht eine Plasmazellen-Leukämie.

Bei einer so genannten AL-Amyloidose bestehen, zusätzlich zu einer (oft geringgradigen) Vermehrung von Myelomzellen, Eiweißablagerungen („AL-Amyloid“) in Organen. Diese Eiweiße (Leichtketten) werden von Plasmazellen gebildet und sind meist im Blut und/oder Urin nachweisbar. Abbildung 2 zeigt schematisch die verschiedenen Plasmazellerkrankungen und deren Häufigkeit.

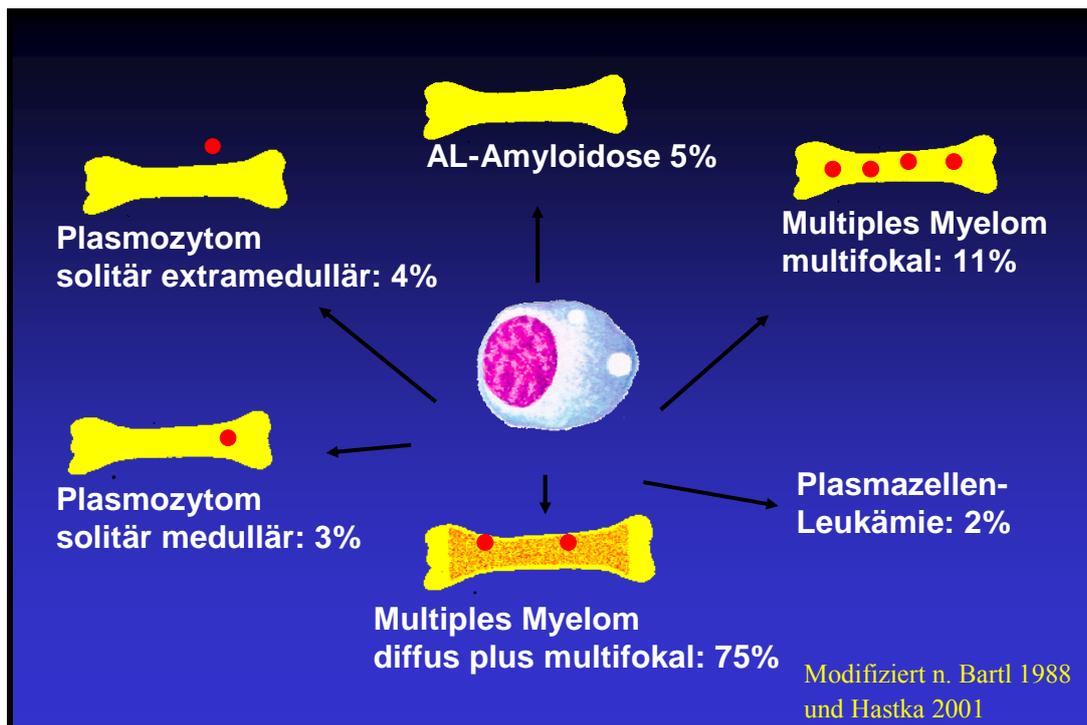


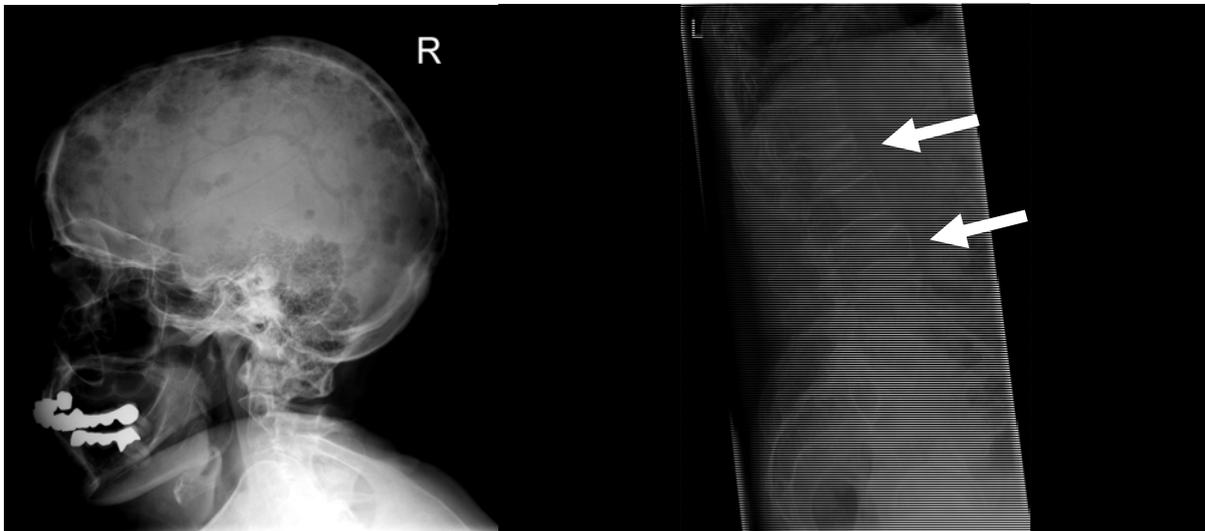
Abbildung 2: Verschiedene Plasmazellerkrankungen und deren Häufigkeit. Obwohl all diesen Erkrankungen eine monoklonale Plasmazellerkrankung zu Grunde liegt, können sie sich ganz unterschiedlich beim Patienten manifestieren. Am häufigsten ist das Multiple Myelom, welches 80% aller malignen Plasmazellerkrankungen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

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

Myelomzellen produzieren Stoffe, welche knochenabbauende Zellen, die Osteoklasten, stimulieren und die Osteoblasten (knochenaufbauende Zellen) hemmen und lösen so bei vielen Patienten eine Resorption (Auflösung) der Knochensubstanz aus. Wenn mehr als 30 % des Knochens diffus verschwunden ist, dann besteht das Bild einer Knochenschwäche (Osteoporose). Erfolgt eine lokale Knochenauflösung, erscheint der Schaden als lytische Läsion (dunkler Fleck)

in einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomographie (CT) und vermittelt den Eindruck eines „Loches“ im Knochen (siehe Abbildungen 3 und 4). Diese Löcher verringern die Knochenstabilität und verursachen Brüche. Sie stellen sich bei einer kernspintomographischen Untersuchung als „fokale Läsionen“ dar. Deshalb sind Knochenschmerzen und/oder -brüche oft die ersten bemerkbaren Symptome beim MM.

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



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

Plasmazellen sondern Eiweiße ab, sogenannte „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 aufgrund eines Defekts nur leichte Ketten. Diese Krankheitsform wird als Leichtketten- oder „Bence-Jones“-Myelom bezeichnet. Eine alleinige Produktion von schweren Ketten resultiert in einer seltenen Erkrankung, der

Schwerkettenkrankheit. Der durch die Myelomzellen hervorgerufene „Eiweißüberschuss“ kann zu einer gefährlichen Herabsetzung des Fließvermögens des Blutes (Hyperviskosität) führen.

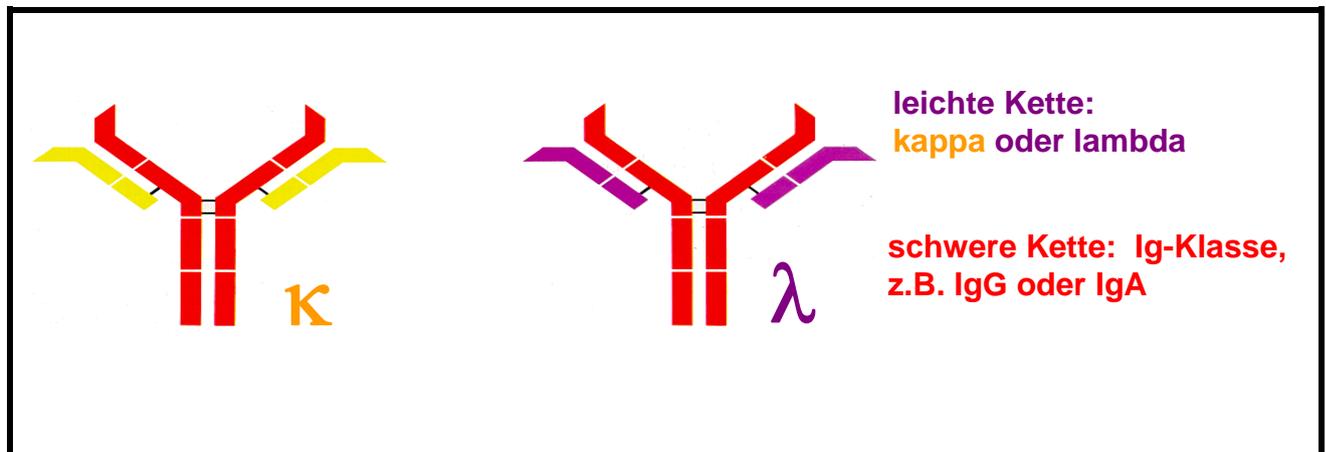


Abbildung 5: Immunglobuline (Ig) bestehend aus leichten und schweren Ketten. Die schweren Ketten sind namensgebend für die Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM und IgE. Leichte und schwere Ketten werden im Verhältnis 1:1 gebildet. Bei Myelomen vom Bence-Jones-Typ („Leichtkettenmyelom“) werden die Leichtketten im Überschuss gebildet und über die Niere ausgeschieden. Vollständige Immunglobuline sind hierzu in der Regel zu groß.

Diese Proteine werden auch als M-Proteine (im Serum) oder Bence-Jones-Proteine (wenn sie im Urin auftreten) bezeichnet. Deshalb wird bei vielen Patienten die Diagnose MM gestellt, wenn bei Blut- bzw. Urinuntersuchungen höhere Proteinanteile festgestellt werden. In Abbildung 6 ist der M-Gradient dargestellt. Dieser enthält monoklonales Eiweiß, das von der Myelomzelle produziert und ins Blut abgegeben wird.

Durch die Vermehrung maligner Plasmazellen im Knochenmark können die blutbildenden Stammzellen, welche rote und weiße Blutkörperchen im Knochenmark produzieren, verdrängt werden. Dies kann zu Anämie (Blutarmut) mit 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 vermehrte und spontane Blutungen zur Folge haben kann.

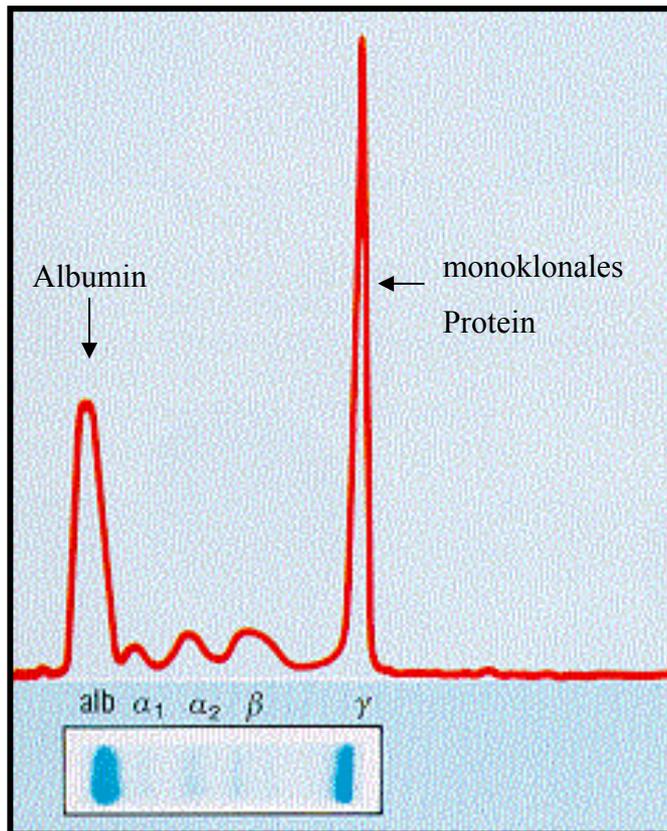


Abbildung 6: Serumelektrophorese. Der „schmalbasige“ Gradient über dem Gamma (γ) entspricht dem M-Gradienten (monoklonales Protein). Das Wort „M-Gradient“ wurde geprägt, da der Albumingradient und das monoklonale Protein zusammen an den Buchstaben M erinnern.

Letztendlich wird das MM lebensbedrohend, wenn die Abwehrkräfte des Patienten bis zu einem Punkt geschwächt wurden, an dem der Körper einer Infektion – wie z.B. einer Lungenentzündung – eventuell trotz Antibiotikatherapie erliegt. Anomale 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. Hierüber wird der Arzt vor einer Therapie aufklären. Die Behandlung verbessert die klinische Situation bei etwa 80–95% der Patienten. Nach erfolgreicher Therapie und Erreichen einer Remission ist ein Rückfall (Rezidiv) fast immer zu erwarten. Der Gesamtverlauf der Myelomerkrankung ist schematisch in Abbildung 7 dargestellt.

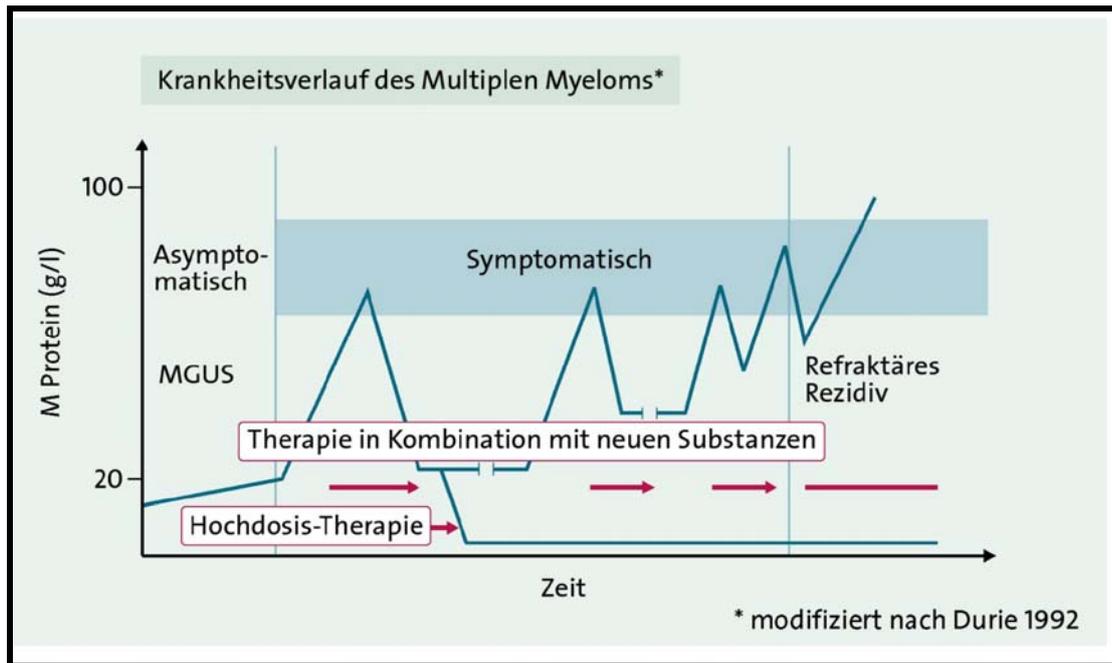


Abbildung 7: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms (Goldschmidt H: Historie des Multiplen Myeloms (2008) onkopipeline 1: 21-22). Wird eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) diagnostiziert, ist der Patient ohne Krankheitssymptome. Infolge der Aktivitätszunahme des Plasmazellklons entwickelt sich ein Multiples Myelom und der Patient wird symptomatisch. Typische Symptome sind z.B. Knochenschmerzen, Anämie, Hyperkalzämie (Vermehrung von Kalzium im Blut), 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 meist wieder behandelt werden muss. Da der maligne Plasmazellklon gewisse Resistenzmechanismen gegen die Therapeutika entwickelt, werden die Abstände zwischen den einzelnen Therapien oft kürzer. Eine besonders gute Remission lässt sich mit Hilfe der Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgender Blutstammzelltransplantation erzielen. Durch den Einsatz der neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid konnte die Prognose der Patienten mit rezidiertem und mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom entscheidend verbessert werden.

2. Wie kann die Diagnose gestellt und der Krankheitsverlauf eingeschätzt werden?

2.1 Wie kann die Diagnose gestellt 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 Hohlnadel 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 oder eine Computertomographie des gesamten Skelettsystems, in denen sich lytische Läsionen (also Löcher) an verschiedenen Stellen des Skelettsystems 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) (siehe Abbildungen 3, 4 und 8B).
- Nachweis von M-Protein (Monoklonales Protein) in den Blutproben oder von Bence-Jones-Proteinen in der Urinprobe. Beide Proteine werden von Myelomzellen gebildet. Das M-Protein ist der Anteil von monoklonalem (d.h. eines bestimmten) Immunglobulin an der Gesamtheit der Immunglobuline. Bence Jones Protein ist die Bezeichnung für Teile eines Immunglobulins, den sogenannten Leichtketten. Nachgewiesen werden sie durch ein „Protein-Elektrophorese“ genanntes Laborverfahren (siehe Abbildung 6).
- Nachweis eines Plasmazelltumors (Plasmozytom) innerhalb (ossär) oder außerhalb (extramedullär) eines Knochens.

Ein einzelner Plasmazelltumor (solitäres Plasmozytom) wird bei Patienten vermutet, bei denen:

- die Gewebeprobe einen Plasmazelltumor 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. Es hat sich gezeigt, dass ein hoher Prozentsatz von Patienten mit einem solitären Plasmozytom an einem Multiplen Myelom erkranken wird. Dabei ist das Risiko bei Patienten mit intraossärem Tumor (innerhalb eines Knochens) höher. Unklar ist allerdings bislang, wie lange es bis zum Übergang in ein MM dauert.

Bei einigen Patienten sind die abnormen Proteinanteile im Blut nur gering erhöht, außerdem findet sich allenfalls eine geringe Plasmazellvermehrung 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 ein Risiko von etwa einem Prozent pro Jahr ein Multiples Myelom oder eine andere bösartige Erkrankung weißer Blutkörperchen zu entwickeln. Der Zustand MGUS selbst bedarf keiner Behandlung. Es sollten regelmäßige Laborkontrollen erfolgen.

Wenn bei einem Patienten die Diagnose Multiples Myelom gestellt wird, ist es wichtig zu entscheiden, ob mit einer Therapie begonnen werden muss. Traditionell wurde dies nach dem von Durie und Salmon 1975 eingeführtem Stadieneinteilungssystem bewertet, welches die wesentlichen klinischen Parameter in Korrelation zur gemessenen Myelomzellmasse (Gesamtzahl von Myelomzellen im Körper) berücksichtigt (siehe Tabelle 1). Hiernach wurde die Notwendigkeit einer Behandlung für Patienten im Stadium II im Progress bzw. im Stadium III gesehen. Seit einigen Jahren werden in der Regel die Kriterien der „International Myeloma Working Group (IMWG)“ zur Identifikation eines behandlungsbedürftigen Multiples Myeloms angewendet. Behandlungsbedarf besteht, wenn durch das MM eines der folgenden klinischen Zeichen hervorgerufen wird: Knochenschädigung, die sich in bildgebenden Untersuchungen nachweisen lässt, eine Erhöhung des Serumkalziumwertes manifestiert, Anämie (Blutarmut) oder verschlechterter Nierenfunktion.

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 (Zellen $\times 10^{12}/m^2$)
Stadium I: alle folgenden Parameter zutreffend:	
Hämoglobinwert $> 10,0$ g/dl	
normaler Serumkalziumwert $< 2,6$ 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	
Serumkalzium > 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 dem Grad 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 mg/dl

Stadium B Serumkreatinin \geq 2 mg/dl

Tabelle 2: Kriterien für das symptomatische Multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist behandlungspflichtig wenn:
<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales Protein im Serum und / oder Urin vorhanden ist und /oder • der Prozentuale Anteil der monolonalen Plasmazellen im Knochenmark >10% beträgt und / oder ein klonales Plasmozytom dokumentiert ist und • eine Endorganschädigung nach den CRAB-Kriterien vorliegt
CRAB-Kriterien:
<p>C = Kalziumkonzentration im Serum > 10,5 mg/dl, > 2,6 mmol/l R = Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl) A = Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert) B = Knochenerkrankung (Osteolysen und/oder Osteoporose)</p>

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?

Der Begriff „Tumorlast“ bezeichnet die Anzahl der Tumorzellen im Körper. Üblicherweise wird sie angegeben als Prozentsatz der Plasmazellen an den Gesamt-Knochenmarkzellen. Sie korreliert mit dem Auftreten und der Größe von Knochenläsionen sowie dem Anteil von monoklonalem Protein 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 das Multiple Myelom häufig nicht gleichmäßig diffus sondern ebenso mit fokalen Herden das Knochenmark infiltriert, ist eine Biopsie des Knochenmarks aus dem Beckenkamm nicht immer repräsentativ für das gesamte Knochenmark und damit für die 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 aktuell häufig anstatt der früher gebräuchlichen Ermittlung des konventionellen Röntgen-Skelettstatus die Ganzkörper-Computertomographie (CT) verwendet, die bei nur leicht erhöhter Strahlenbelastung eine bessere Darstellung des Skelettsystems und eine Einschätzung der Stabilität, insbesondere der Wirbelsäule, ermöglicht (siehe Abbildung 8B).

Allgemein gilt, je höher die Tumorlast, desto ernsthafter ist die Schädigung der normalen körpereigenen Funktionen (z.B. des Immunsystems, des Knochens oder anderer Organe). 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, aus denen sich folgende Fragen ergeben:

- Wie rasch vermehren sich die krankhaften Zellen (Proliferation)?
- Wie gut sprechen die bösartigen Zellen auf die Behandlung an bzw. wie anhaltend ist dieses Ansprechen (Prognostische Abschätzung bezüglich des ereignisfreien und Gesamtüberlebens)?

Wachstumsgeschwindigkeit (Proliferation)

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

Die Geschwindigkeit der Proliferation kann mit verschiedenen Techniken, wie z.B. dem sog. Plasmazell-Labeling-Index, bestimmt werden. Dieser Index gibt den Prozentsatz der Zellen an, welche am Reproduktionsvorgang beteiligt sind. Je höher der Prozentsatz, desto schneller nimmt die Tumorlast zu. Dies erlaubt eine Aussage über die wahrscheinliche zukünftige Entwicklung der Tumorlast. Die Messung des Labeling-Index ist keine routinemäßig angewandte Methode, da sie mit einem relativ hohen Aufwand verbunden ist. Stattdessen kann Proliferation in einem genexpressionsbasierten Index (s.u.) zusätzlich bestimmt werden.

Prognostische Abschätzung bezüglich ereignisfreien und Gesamtüberlebens

Zwei moderne Methoden finden hier klinische Anwendung. Die Zytogenetik, i.d.R. „Interphase Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung“ (iFISH) sowie die globale Genexpressionsanalyse (GEP).

iFISH. Diese dient der Analyse des Erbguts der Tumorzellen. Hier korrelieren Verluste, Zugewinne oder sog. Translokationen (Verschiebungen von Erbinformation von einem auf ein anderes Chromosom) mit der Prognose. Als ungünstige chromosomale Aberrationen werden gegenwärtig die Deletion 17p sowie das Vorliegen einer Translokation t(4;14) gesehen (siehe Abbildung 9). Die ungünstige Prognose dieser beiden Veränderungen scheint zumindest z.T. durch eine Bortezomib-haltige Therapie aufgehoben zu werden. Alle anderen Veränderungen sind nur von untergeordneter Bedeutung.

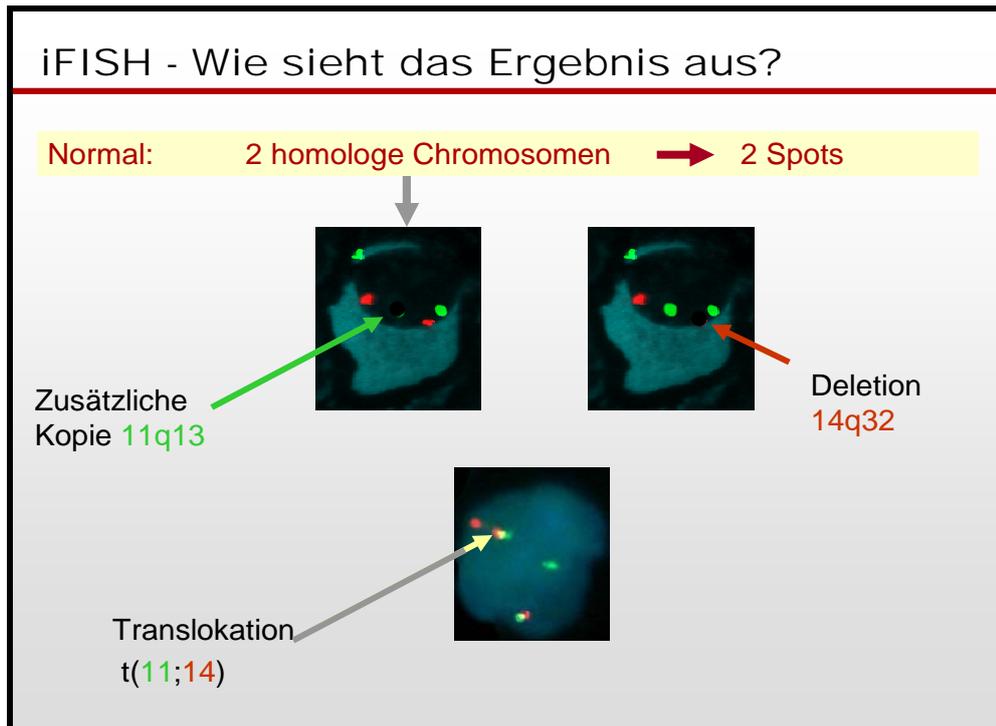


Abbildung 9: Interphase Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (iFISH)-Untersuchungs-Technik an malignen (bösartigen) Plasmazellen. Zusätzliche Kopien (Zugewinne) bzw. Verluste (Deletionen) oder Translokationen (Umlagerungen) von Chromosomen(-teilen) können mit dieser Technik nachgewiesen werden. Da in 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 nachweisen.

Genexpressionsanalyse (GEP). Mittels dieser Methode können alle von Myelomzellen exprimierten Gene unter Verwendung von DNA-Microarrays („Chips“) untersucht werden (siehe Abbildung 10). Einzelne Gene sowie Kombinationen von Genen (sog. „Scores“) ermöglichen eine aussagekräftige prognostische Abschätzung. Beispiele zur Prognosebestimmung sind der sog. 70 Gen-Score (70 ausgewählte Gene) der Universität von Arkansas (USA) sowie der Gen-Score der französischen Studiengruppe IFM. Ergebnisse der GEP können nun erstmals auch für den klinischen Routineeinsatz mittels eines Genexpressionsbefundes berichtet werden (Genexpressions-Report, GEP-R).

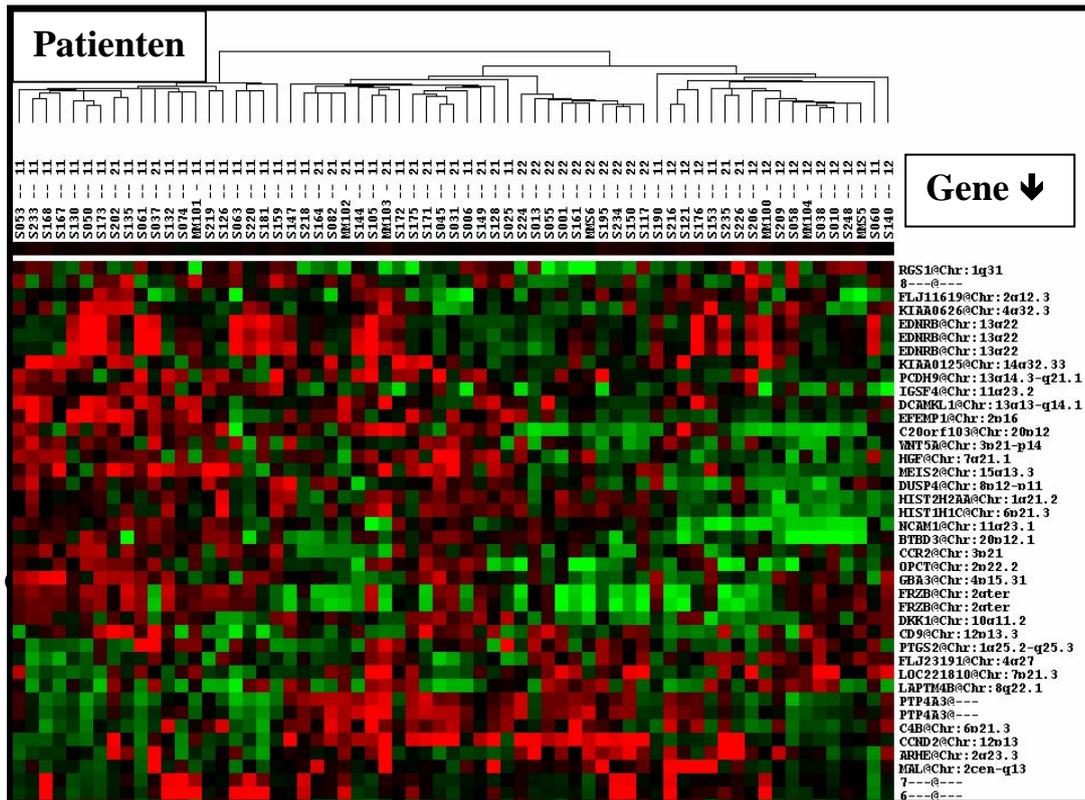


Abbildung 10: Die DNA-Microarray-Technik (Genexpressionsanalyse) ermöglicht die Messung der Expression von ca. 30.000 menschlichen Genen in Myelomzellen. In dem rot-grünen Bild entspricht jede Zeile einem Gen und jede Spalte einer Patientenprobe (CD138-angereicherte Plasmazellen). Rot spricht für eine hohe und grün für eine niedrige Expression eines Gens im Vergleich zum Mittelwert der Expression.

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).

Alle diese Methoden dienen dazu, weitere Einsichten in die Eigenschaften des Multiplen Myeloms 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.

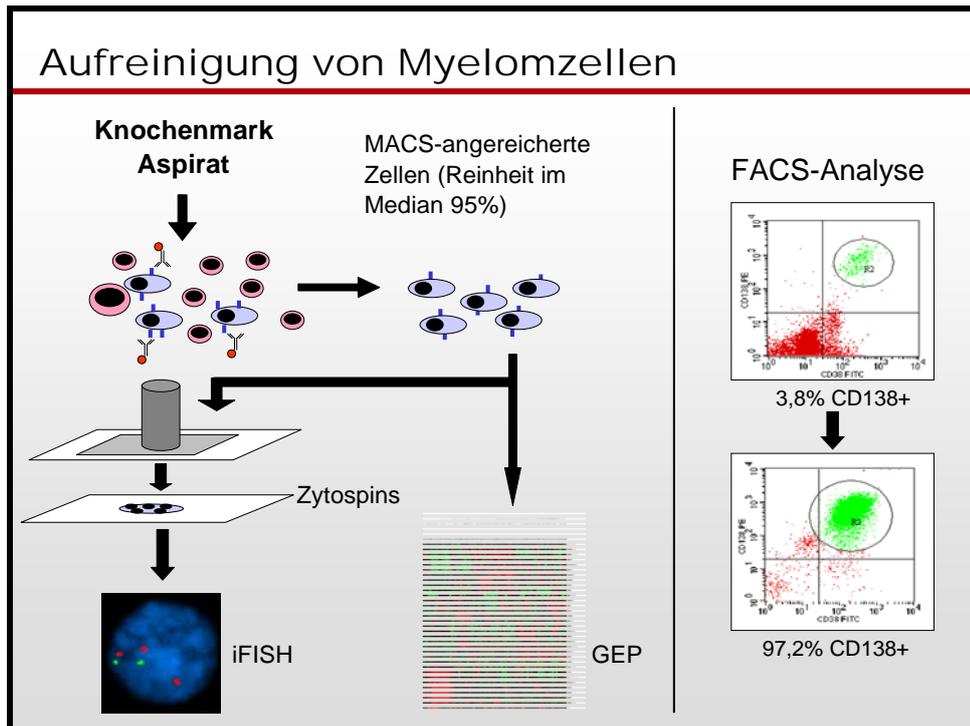


Abbildung 11: Aufreinigung von Myelomzellen. Da die Myelomzellen in dem Aspirat aus dem Knochenmark nur ca. 1–5 % aller Zellen von Patienten mit Multiplem Myelom ausmachen, wird das Knochenmark-Aspirat mittels „CD138-Sortierung“ aufgereinigt, wodurch sich der Anteil an Myelomzellen auf über > 95 % steigern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

Eine Beantwortung solcher zunächst akademischer Fragen ist insbesondere deshalb wichtig, weil sie auch eine Vorhersage der Erfolgsraten der Behandlungsverfahren erlaubt (vgl. iFISH, GEP). So gibt es z.B. verschiedene Therapiekonzepte, die sich als geeigneter für aggressive Tumoren herausstellten. Sowohl Tumorlast als auch Aggressivität sind wichtige Kenngrößen, um die Reaktion auf eine Behandlung abzuschätzen.

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. Zu nennen ist hier insbesondere die Höhe des Beta2-Mikroglobulins und die Konzentration des Albumins im Serum als Grundlage für das sogenannte ISS-Stadium, die eine Abschätzung der Tumormasse ermöglichen.

3. Welche Ergebnisse sind von einer Behandlung zu erwarten?

Therapien für Patienten mit MM haben drei Zielsetzungen:

- Linderung: Verringerung der myelombedingten Beschwerden, Verbesserung von Lebensqualität und Lebensfreude.
- Remission: Verringerung der Krankheitsaktivität (Zurückdrängen der Erkrankung) und der damit verbundenen Symptome und klinischen Zeichen (lebensbedrohliche Schädigungen der körpereigenen Abwehr sowie der Blutbildung und Körperchemie). Diese „Remission“ kann bei fast allen Patienten für eine gewisse Zeit erreicht werden.
- Heilung: Erreichen einer zumindest lang anhaltenden Remission oder eines völligen Verschwindens jeglicher Krankheitsaktivität. (Bisher äußerst selten erreicht, bleibt sie das Ziel experimenteller, oft sehr intensiver Therapieansätze.)

Es wird also zum einen behandelt, um die Erkrankung möglichst weitgehend zurückzudrängen (Erzielen einer Remission, idealerweise Heilung – aber diese ist noch sehr selten) und damit deren lebensbedrohliche negative Auswirkungen abzuwenden, zum anderen, um ein besseres Befinden und eine gute Lebensqualität zu ermöglichen. Remissionen können über mehrere Monate bis hin zu (selten) Jahrzehnten andauern.

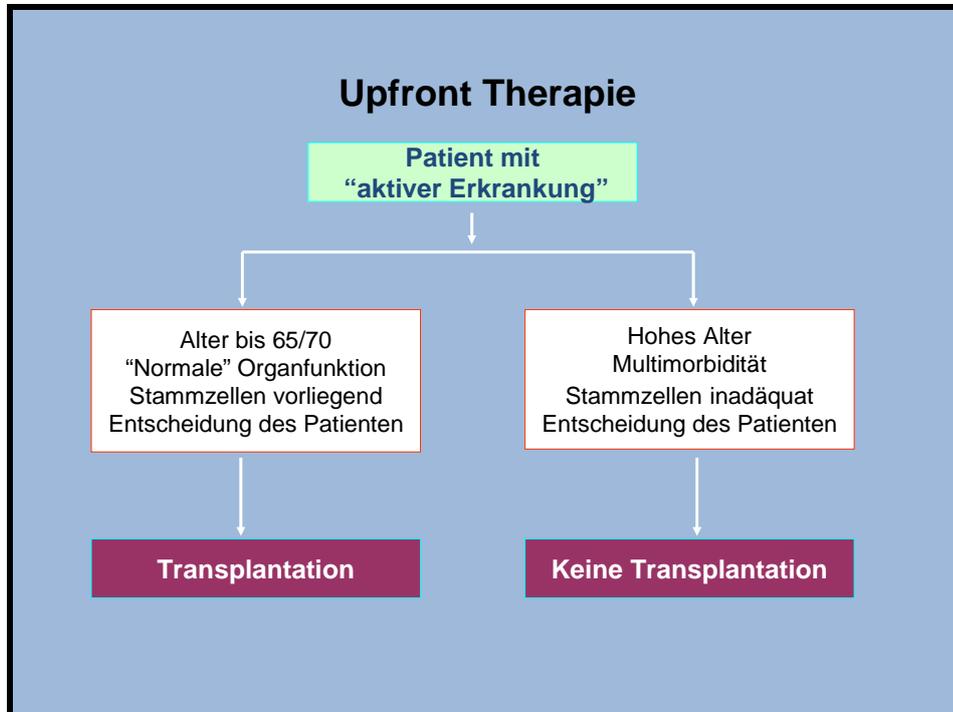
4. Welche Behandlungsverfahren gibt es?

Bei Behandlungsverfahren unterscheidet man:

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

Chemotherapien mit oder ohne Stammzelltransplantation dienen dem Zurückdrängen der Erkrankung (Abtötung von Myelomzellen) im ganzen Körper (systemisch), d.h. dem Erreichen einer Remission. Eine Bestrahlung kann immer nur an bestimmten Teilen des Körpers durchgeführt werden (lokal). Man unterscheidet bei den Behandlungsoptionen zwischen Therapien für die Patienten, die aufgrund ihrer körperlichen Situation und des Alters für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, und den Therapien für die Patienten, bei denen eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12: Wahl des Therapieziels



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 auch angewendet, um schneller Schmerzlinderung zu erreichen, schwerwiegende Knochenzerstörungen unter Kontrolle zu bringen und bei Patienten, die eine Chemotherapie nicht vertragen. 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.

Chemotherapie

Eine Chemotherapie tötet bösartige Plasmazellen mit dem Ziel, die Krankheit zurückzudrängen. Sie beinhaltet wirksame Medikamente gegen Krebszellen (Myelomzellen), die oral (über den Mund) oder über eine Infusion in die Vene angewendet werden. Chemotherapeutische Behandlungen erstrecken sich normalerweise über mehrere Monate. Meistens werden sie ambulant durchgeführt. Die Medikamente werden in Zyklen gegeben, um dem Immunsystem und der Blutbildung des Patienten, welche durch die Chemotherapie angegriffen werden, zwischenzeitlich eine Erholung zu ermöglichen. Durch das Abtöten der bösartigen Zellen kann die Chemotherapie viele der Krankheitssymptome verringern, einschließlich Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Hyperkalzämie und Knochenzerstörung. Eine Chemotherapie wird dann als wirksam angesehen, wenn sie die anomalen 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-** (Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason) und das **VCD-** (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason) **Schema** als Standard-Induktionstherapie anzusehen. Die klassische Therapie mit VAD wird aufgrund eines schlechteren Ansprechens und des Polyneuropathie-Risikos nicht mehr empfohlen. Für ältere Patienten ist gegenwärtig eine Therapie nach dem **MPT- oder VMP-Schema** Standard.

Tabelle 3: Chemotherapieprotokolle beim Multiplen Myelom. Schwarz: aktuell gängige Therapien, grau: (weitgehend) obsolet. Zeitpunkt (Richtschnur): ND = Neudiagnose, MOB = Mobilisations-Chemotherapie, RE = Rezidivtherapie.

Kombination	Namen der Medikamente	Zeitpunkt	Bemerkungen
PAD	PS 341 = Bortezomib = Velcade [®] , Adriamycin, Dexamethason	ND	Aktueller Standard der Induktionstherapie vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation.
VAD	Vincristin, Adriamycin, Dexamethason	ND	Lange Standard als Induktionstherapie einer Hochdosistherapie, heute nicht mehr angewendet.
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason	MOB	Standard zur Stammzellsammlung.
MPT	Melphalan, Prednison, Thalidomid	ND	Therapie für die Initialbehandlung bei Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen. Überleben wird gegenüber MP um 18 Monate verlängert.
MP	Melphalan, Prednison	ND	Lange Zeit die Standardtherapie für ältere Patienten. Heute fast obsolet.
VMP	Velcade, Melphalan, Prednison	ND	Effektives Schema zur Initialbehandlung bei Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen (Alternative zu MPT).
RMP	Revlimid [®] = Lenalidomid, Melphalan, Prednison	ND	Gegenwärtig in Studien getestete wirksame Alternative zu MPT oder VMP für ältere Patienten.
D	Dexamethason	(ND), RE	Orales Schema, schneller Wirkungseintritt, aber nicht lange anhaltend.
BP	Bendamustin, Prednison	RE	Alternative zu MP in der Rezidivtherapie.
PD (auch VD)	Bortezomib = Velcade [®] , Dexamethason	(ND), RE	Effektives Schema v.a. in der Rezidivbehandlung.
VCD	Bortezomib = Velcade [®] , Cyclophosphamid, Dexamethason	ND, RE	Vergleichbar zu PAD.
RAD	Revlimid [®] = Lenalidomid, Adriamycin, Dexamethason	RE, ND	Effektives Schema zur Rezidivtherapie.
RD	Revlimid [®] = Lenalidomid, Dexamethason	(ND), RE	Effektives orales Schema in der Rezidivbehandlung.
TAD	Thalidomid, Adriamycin, Dexamethason	ND	Effektives Schema, in einer früheren GMMG / HOVON -Studie getestet.
(T) CED	Thalidomid, Cyclophosphamid, Etoposid, Dexamethason	RE	Effektives Rezidiv-Schema.
TD	Thalidomid, Dexamethason	(ND), RE	Rezidivtherapieschema, keine Schädigung der Blutbildung und Stammzellen.
(V) ID	Vincristin, Idarubicin, Dexamethason	ND	Frühere Alternative zum VAD, obsolet.
PPLD	Bortezomib, pegyliertes liposomales Doxorubicin	ND, RE	V.a. bei vorgeschädigtem Herz.
HD-Cy	Hochdosis-Cyclophosphamid	MOB	Effektiv zur Stammzellmobilisation.

Hochdosistherapie mit Transplantation

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

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 sehr schnell 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, sie sind mit einem größeren Risiko an Nebenwirkungen, aber auch dem besten Ansprechen verbunden.

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 zu 50 % komplette Remissionen • besser als Standardtherapie in Hinsicht auf das Überleben bis zum 70. Lebensjahr • oft langfristige Remissionen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivhäufigkeit ähnlich wie bei Standardtherapie • toxischer
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 komplette Remission oder 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 ggf. eine Heilung 	<ul style="list-style-type: none"> • sogar bei HLA-identischen Geschwistern hohes Risiko für frühe Komplikationen und sogar Tod (mind. 10–15 %) • chronische Abstoßungsreaktion kann viel Lebensqualität kosten • nur für Patienten ≤ 65 Jahren und gutem Allgemeinzustand

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 Knochenmarktransplantation werden Stammzellen aus dem Blutkreislauf geerntet. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Blutbildung viel kürzer (ca. 14 Tage) ist als nach Knochenmarktransplantation. Das Verfahren ist im Vergleich zur Knochenmarktransplantation weniger belastend für den Patienten.

Initiale Hochdosistherapie und Transplantation autologer Blutstammzellen: Die Hochdosistherapie, gefolgt von der Transplantation autologer Blutstammzellen, erhöht die Rate kompletter Remissionen im Vergleich zu 10-30 % nach konventioneller Chemotherapie auf 30–50 %. Die therapieassoziierte Sterblichkeit der Hochdosistherapie beträgt in größeren Zentren je nach Patientenselektion zwischen 1–3 %. Im Vergleich dazu betrug 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 die 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 (Intergroupe Francophone du Myélome) ist das Erreichen einer VGPR („very good partial remission“), das heißt einer Tumorreduktion von mehr als 90 %, mit einer Prognoseverbesserung verbunden. Deshalb empfiehlt die IMF eine Doppeltransplantation für Patienten, welche keine VGPR nach der ersten Hochdosis-Chemotherapie erreicht haben. Die Gruppe des „Myeloma Institute for Research and Therapy“ in Little Rock, Arkansas, beschreibt bei 25 % der Patienten Langzeitremissionen nach 8 Jahren innerhalb des „Total Therapy“-Programms. 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 Rahmen der GMMG-HD-4-Studie hat man den „alten“ Standard VAD mit einer Bortezomib-haltigen Induktionstherapie verglichen (3 Zyklen PAD). Außerdem haben die Patienten im Bortezomib-Arm dieses Medikament auch noch im Rahmen einer Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren nach autologer Transplantation erhalten, während die Patienten im VAD-Arm Thalidomid anstelle von Bortezomib erhalten haben. Es zeigte sich, dass die

Patienten im Bortezomib-Arm häufiger eine komplette Remission (49 % versus 34 %) erreichten, was sich auch in einem verbesserten progressions-freien Überleben widerspiegelte (35 versus 28 Monate). Aufbauend auf Ergebnissen internationaler Studien und den Ergebnissen der GMMG-HD4-Studie gilt eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie (Stand 2011) als Standard vor einer autologen Transplantation, während VAD nicht mehr zu verwenden ist. Interessanterweise zeigen die Ergebnisse der GMMG-HD-4-Studie auch, dass durch die Bortezomib-haltige Chemotherapie bis zu einem gewissen Grad die ungünstige Prognose von bestimmten zytogenetischen Veränderungen sehr verbessert wird.

Stellenwert der autologen Transplantation in der Rezidivsituation: Die Diskussion hinsichtlich des Stellenwerts der autologen Blutstammzelltransplantation (auto-PBSCT) in der Rezidivsituation hat durch die neuen Medikamente und die damit verbesserten Therapieoptionen neue Brisanz erhalten. Randomisierte Studien, die eine Überlegenheit der auto-PBSCT 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 durch diese Therapie in dieser Patientengruppe im Vergleich zu Standard-Chemotherapien nahe. In einer 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 meist in prospektiven Studien erfolgen. Dabei sind die „neueren“ Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid im Rahmen einer Standardtherapie gegenüber einer Hochdosistherapie prospektiv zu prüfen. Ein Beispiel für eine solche Studie stellt die ReLapsE-Studie dar.

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 nach 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, hochdosierter Konditionierung ist ein Vorteil dieser allogenen 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 konnte dies nicht bestätigt werden. Zusammenfassend ist die allogene Transplantation von Blutstammzellen oder Knochenmark nach reduzierter Konditionierung keine bisher einheitlich bewertete Therapie. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der allogenen Transplantation findet sich unter www.iqwig.de (N05-03C – Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom).

Am Universitätsklinikum Heidelberg bieten 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 \leq 60 years: A phase II-study“, die von Prof. Dr. N. Kröger aus Hamburg geleitet wird, an.

Neue Substanzen

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

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 (Immunmodulation) 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 % für Patienten, welche oft auf Zytostatica resistent waren, 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 wurde ein Ansprechen bei vorbehandelten oder refraktären Patienten von ca. 25–35 %, auch in anderen Studien, 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; komplettes bzw. partielles Ansprechen) 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 geringe Dosierungen von 50 mg täglich geprüft. In der Erhaltungstherapie, insbesondere nach Hochdosis-Chemotherapie, konnte durch die kontinuierliche Gabe von Thalidomid eine Verlängerung des ereignisfreien Intervalls und des Überlebens erreicht werden.

Nebenwirkungen: Hauptnebenwirkungen des Thalidomids 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, evtl. Marcumar[®] oder Aspirin[®] indiziert.

Zulassungsstatus: Thalidomid ist in Kombination mit Melphalan und Prednison (MPT-Schema) zur Primärtherapie bei älteren Patienten (> 65 Jahre) oder für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, zugelassen. Anders sieht es aus, wenn Thalidomid im Rahmen einer Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation eingesetzt wird. Dann müssen meist 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 neudiagnostiziertem und rezidiviertem oder refraktärem Myelom. Die Ansprechraten der Monotherapie werden durch eine Kombination mit Dexamethason oder klassischen Zytostatika erhöht. Als Nebenwirkungen der Medikation sind dabei die Polyneuropathie und das Auftreten von Thrombosen und Lungenembolien von Bedeutung. Seit April 2008 ist in Europa Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison auch in der Erstlinientherapie für ältere Patienten zugelassen (Patienten > 65 Jahre oder Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kommen). Im Rahmen einer 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 Marcumar[®] oder 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 alleine bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom geprüft. Insgesamt umfassten diese Studien 705 Patienten. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei der „Zeit bis zum Progress der Erkrankung“ (TTP). Die Gesamtansprechrate in der Gruppe mit Lenalidomid + Dexamethason betrug in den beiden Studien ca. 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. Im März 2012 wurden Daten zur Primärtherapie mit Lenalidomid bei „Nicht-Transplantationspatienten“ in der Zeitschrift New England Journal of Medicine von Professor A. Palumbo veröffentlicht. In dieser Studienauswertung zeigte sich, dass die Langzeittherapie mit Lenalidomid zu einer starken Verlängerung der krankheitsarmen Zeit führt. Das Gesamtüberleben der Patienten konnte bei einer kurzen Nachbeobachtungszeit noch nicht verbessert 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 %), Thrombozytopenie, Neutrozytopenie, Müdigkeit, selten Neuropathie und Obstipation. Wegen der hohen Rate an tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien erhalten alle Patienten, insofern keine Kontraindikationen vorliegen, eine Thromboseprophylaxe mit Heparin oder Aspirin®.

Kombination von Lenalidomid mit anderen Zytostatika: In einer amerikanischen Phase-I/II-Studie mit 62 Patienten zur Kombinationstherapie von Lenalidomid mit Dexamethason, Doxorubicin und Vincristin zeigte sich eine Ansprechrate von 75%. Am Dana-Faber-Cancer-Institute, Massachusetts, wurde eine Studie durchgeführt, welche die Kombination von Lenalidomid mit

Dexamethason und Bortezomib untersuchte. In dieser Studie wurden 66 Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom untersucht. Erfreulicherweise erreichten alle Patienten mindestens eine partielle Remission (Richardson et al., Blood 2010). Weitere Studien zum Einsatz von Lenalidomid in Kombination mit anderen Substanzen haben begonnen.

Zulassungsstatus: Seit Sommer 2007 ist Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom in Deutschland, die bereits mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zugelassen. Bislang 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 Marcumar[®] oder Aspirin[®], durchgeführt.

Bortezomib (Velcade[®])

Bortezomib ist der erste Proteasomen-Inhibitor, der 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 hemmt 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 Gesamtansprechrates (CR/PR/MR; MR = minimales Ansprechen) 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 Ansprechrates (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 Multiplem 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 $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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.

Im Rahmen der VISTA-Studie konnte bereits die Überlegenheit einer Therapie mit Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP) gegenüber Melphalan/Prednison (MP) gezeigt werden. Beim amerikanischen Hämatologenkongress (ASH) im Dezember 2009 stellte Frau Mateos aus Spanien erstmals Ergebnisse der Nachfolgestudie vor. In der vorgestellten Studie wurde untersucht, ob eine Alkylanzien-haltige Chemotherapie (MPV) einer Therapie mit Thalidomid (MPT) überlegen ist. Eingeschlossen wurden in diese randomisierte Studie 260 Patienten, die an einem Multiplem Myelom erkrankt waren. Bei Studieneinschluss mussten die Patienten ein Alter von > 65 Jahre haben und durften keine Vortherapien erhalten haben. Nach 6 Zyklen einer Therapie MPV bzw. MPT erfolgte eine zweite Randomisierung und es wurde bis zu 3 Jahre lang eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib/Prednison (VP) bzw. Bortezomib/Thalidomid (VT) begonnen. Das beste Ergebnis wurde erzielt, wenn die Patienten zunächst mit 6 Zyklen MPV gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VT behandelt wurden. Diese Patienten erzielten eine beachtliche Rate an kompletten Remissionen von 40 %. Die Therapie stellte sich als gut

verträglich heraus, die Rate an Polyneuropathien von Grad 3/4 war mit $< 10\%$ tolerierbar, was darauf zurück geführt wurde, dass die Patienten im Gegensatz zur VISTA-Studie nur im 1. Zyklus VMP mit Bortezomib 2 x wöchentlich behandelt wurden (Zyklus 2–6: Bortezomib 1 x wöchentlich). Eine längere Nachbeobachtungszeit muss klären, ob das Gesamtüberleben durch eine Therapie mit 6 x MPV und anschließender Erhaltungstherapie mit VT signifikant gebessert wird, bevor es als neuer Standard betrachtet werden kann.

Hauptnebenwirkungen von Bortezomib: Die Daten der 228 stark vorbehandelten Patienten der Phase-II-Studie zeigen, dass bei der Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche mit 65 % die Hauptnebenwirkung das Auftreten einer Asthenie mit Fatigue und Schwäche ist. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit (64 %), Diarrhö (51 %), Obstipation (43 %) und Erbrechen (36 %) treten am zweithäufigsten auf. Die hämatologische Nebenwirkung präsentiert sich am häufigsten als Thrombozytopenie (43 %). Eine therapielimitierende Nebenwirkung ist die PNP, die nach Absetzen von Bortezomib im Vergleich zu Thalidomid eher reversibel ist. Neuere Studienergebnisse zeigen, dass sich durch die subkutane Gabe von Bortezomib (im Vergleich zur intravenösen Gabe) die Häufigkeit einer schweren PNP (\geq Grad 3) von 16 % auf 6 % reduzieren lässt (Moreau P et al., The Lancet Oncology, 2011). 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 Multiplen Myelom, die bereits eine Vortherapie erhalten haben und sich einer Knochenmarktransplantation 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 subkutane Injektion und die Änderung der Dosierungsintervalle kann diese Nebenwirkung signifikant reduzieren. 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.

Carfilzomib (KYPROLIS®)

Carfilzomib ist ein Proteasomeninhibitor der sogenannten zweiten Generation. Er ist chemisch nicht direkt verwandt mit Bortezomib und hemmt das Proteasom im Gegensatz zu diesem irreversibel. Der größte Unterschied zu Bortezomib scheint zu sein, dass durch Carfilzomib in der Regel keine oder nur sehr milde Nervenschädigungen, also Polyneuropathien, auftreten. Weiterhin zeigen erste Studien, dass auch bei intensiv vorbehandelten Patienten, die z.B. auf Lenalidomid und/oder auf Bortezomib resistent waren, ein Behandlungserfolg mit Carfilzomib als alleinige eingesetzte Substanz möglich ist (Siegel DS, et al., Blood 2012). Insbesondere in den Kombinationen mit Melphalan/Prednisolon oder Lenalidomid/Dexamethason scheint die Wirksamkeit noch deutlich höher zu sein. Die bisherigen Nebenwirkungen betreffen überwiegend die Blutbildung und das Allgemeinbefinden, ähnlich wie bei den meisten anderen Therapieformen auch.

Zulassungsstatus: In Europa ist Carfilzomib derzeit noch nicht zugelassen, wurde aber kürzlich (Juli 2012) in den USA für Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens zwei Vortherapien, die Bortezomib und eine immunmodulierende Substanz (Lenalidomid oder Thalidomid) enthalten haben, und unter dieser Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach ihrem Ende, einen Progress der Erkrankung erlitten haben, zugelassen.

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 20–55 %. Durch eine anschließende autologe Stammzelltransplantation wird die Rate an sehr guten partiellen bzw. kompletten Remissionen nochmals um ca. 20–30 % gesteigert.

Neue Substanzen in Frühstudien: Beim Multiplen Myelom werden neue Substanzen umfassend hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung geprüft. Übersichten über die laufenden Studien werden über die Homepage der APMM (www.myelom.org) und die Homepage der International Myeloma Foundation (<http://myeloma.org>) angeboten. Bei einer Studienteilnahme ist zu beachten, dass es unterschiedliche Phasen gibt.

Phase I bezeichnet die sehr frühe Medikamentenentwicklung. Hier wird die Wirksamkeit eines Medikamentes, insbesondere in Bezug auf die Nebenwirkungen, getestet. In Phase II werden die Patienten mit einer optimalen Dosis behandelt und eine erste Evaluation des Ansprechens wird vorgenommen. In Phase III erfolgt die Prüfung der neuen Substanz im Vergleich zu einer etablierten Therapie. Während in den frühen Phasen 10-50 Patienten an den Studien teilnehmen, sind in die Phase III-Studien oft mehrere hundert Patienten eingeschlossen, um die statistischen Fragen zu beantworten. Bei einer Studienteilnahme erfolgt eine umfassende Aufklärung des Patienten. Oft werden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt, die Betreuung des Patienten ist jedoch sehr intensiv und der Zugang zu neuen Medikamenten ist gegeben. Falls Rückfragen bestehen, kann mit dem Hausarzt eine mögliche Studienteilnahme besprochen werden.

Bisphosphonat-Therapie

Unterstützende Maßnahmen beinhalten auch Medikamente zur Therapie der Hyperkalzämie und Reduktion 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 Multiplen Myelom belegt. Beim MM sind die knochenabbauenden Osteoklasten verstärkt aktiviert und zerstören den Knochen (siehe Abbildung 13). 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 sind daher als Begleittherapie bei MM-Patienten mit Knochenproblemen indiziert.

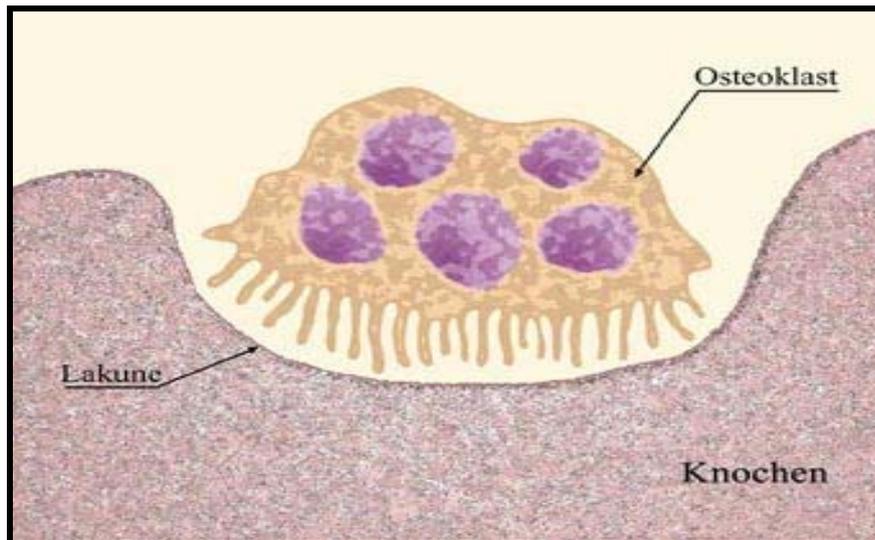


Abbildung 13: Osteoklasten sind vermehrt aktiviert beim Multiplen Myelom. Sie lösen den Knochen auf. Es bilden sich zunächst Lakunen, im fortgeschrittenen Stadium Osteolysen. Durch die starke Aktivierung der Osteoklasten kann eine Neubildung des Knochens nicht ausreichend erfolgen. (modifiziert nach Diehl)

Im Detail ergeben sich bei Patienten mit Multiplem Myelom folgende Gründe bzw. Indikationen, eine Therapie mit Bisphosphonaten zu beginnen:

- **Hyperkalziämie-Behandlung:** Bisphosphonate senken bei Patienten mit erhöhten Kalziumwerten im Blut (Hyperkalziämie) den Kalziumspiegel. Eine Hyperkalziämie kann gefährlich sein, weil dadurch ein akutes Nierenversagen, Übelkeit und Herzrhythmusstörungen hervorgerufen werden können.
- **Prophylaxe von sogenannten „skeletal related events (SREs)“:** Unter SREs werden pathologische Frakturen, Bestrahlung des Knochens, Wirbelsäulen-Kompressionen sowie Knochenoperationen zusammengefasst. Placebo-kontrollierte Studien zeigen, dass durch den Einsatz von Bisphosphonaten die Rate an SREs um ca. 20-30 % gesenkt werden kann.
- **Schmerzbehandlung:** Mehrere Studien zeigen, dass sich durch den Einsatz von Bisphosphonaten die Schmerzsituation und somit auch die Lebensqualität verbessern lassen.
- **Überlebensvorteil:** In einer großen englischen Studie (Morgan et al., The Lancet, 2011) haben 1960 Patienten mit Multiplem Myelom ein Bisphosphonat (Zoledronat versus Clodronat) parallel zur Chemotherapie erhalten (MRC Myeloma IX trial). Es zeigte sich, dass die Patienten im Zoledronat-Arm im Vergleich zum Clodronat-Arm einen Überlebensvorteil von 5,5 Monate erreichten. Neuere Bisphosphonate wie Zoledronat werden daher als Standard in der Myelombehandlung betrachtet.

Der Wirkungsmechanismus eines Bisphosphonats der neuen Generation ist in Abbildung 14 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 6 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.

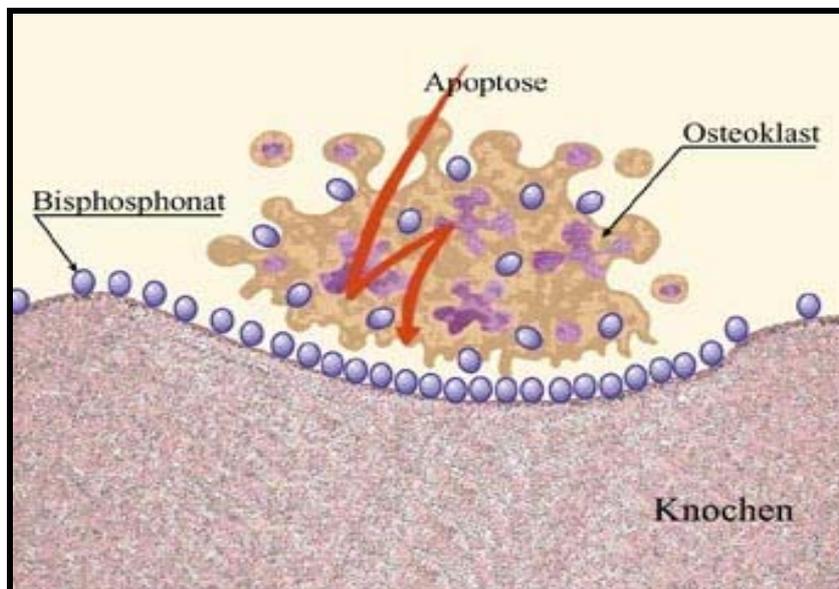


Abbildung 14: Bisphosphonate bilden eine Schutzschicht auf dem Knochen und hemmen die Resorptionsaktivität der Osteoklasten. Die Osteoklasten sterben teilweise durch Apoptose (programmierter Zelltod). Beim Multiplen Myelom werden Bisphosphonate zur Behandlung einer Hyperkalzämie, zur Verringerung des Risikos der Entstehung von Skelettkomplikationen (Frakturen, Osteolysen) und zur Schmerzbehandlung eingesetzt. (modifiziert nach Diehl)

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, d.h. es wird mindestens ein CRAB-Kriterium (siehe Tabelle 2) erfüllt, es ist also mindestens von einer beginnenden Schädigung des Körpers auszugehen oder vom 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 zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine so lebensbedrohliche Situation vor, dass sofortige Entscheidungen notwendig sind. In der Regel gibt es die Möglichkeit, die ausgesprochene Therapieempfehlung zu überdenken, mit Angehörigen zu besprechen und gegebenenfalls auch eine ärztliche Zweitmeinung einzuholen. Bei jeder Therapieentscheidung gilt es, Risiken und Nutzen gegeneinander abzuwägen und auch mögliche Folgen der Therapie zu bedenken, die spätere Therapie-Strategien möglicherweise beeinträchtigen. Grundsätzlich sollte mit dem Patienten über die Zielsetzung der empfohlenen Therapie gesprochen werden (siehe Tabelle 5).

Fragen zum Therapieprogramm

Trotz der Einführung neuer Substanzen (der sogenannten IMiDs wie Thalidomid und dessen Abkömmling Lenalidomid oder dem Proteasomen-Inhibitor Bortezomib), einer verbesserten supportiven (unterstützenden) Begleittherapie und der Etablierung der Blutstammzelltransplantation gilt das Multiple Myelom weiterhin ein Großteil der Patienten mit wenigen Ausnahmen als nicht heilbar. Jedoch kann das Multiple Myelom bei einer nicht unerheblichen Patientenzahl komplett zurückgedrängt werden, so dass auch mit sehr empfindlichen Messmethoden keine Krankheitsaktivität mehr nachgewiesen werden kann. Es stehen gegenwärtig verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, wovon viele insbesondere neuartige Therapiekonzepte im Rahmen von Studien angewandt werden. Nur durch die Bereitschaft vieler Patienten, an Therapiestudien mit neuen Wirkstoffen teilzunehmen, konnten und können Behandlungskonzepte weiterentwickelt und mittlerweile auch die Überlebenszeiten mit der Erkrankung wesentlich verbessert werden.

Ärzte verfügen über regelmäßig aktualisierte Informationen bezüglich der Ansprechraten der verschiedenen Therapien und wählen, in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf und den

vorangegangenen Behandlungen, zwischen verschiedenen Therapieoptionen die für den Patienten optimale Therapieform aus.

Tabelle 5: Zielsetzung der Therapie beim Multiplen Myelom

	Zielsetzung	Beispiele
Stabilisierung	Bekämpfung lebensbedrohlicher Schädigungen	<ul style="list-style-type: none"> • Dialyse bei fortgeschrittenen Nierenfunktionsstörungen • Behandlung eines erhöhten Kalziumwertes • Eventuell zügige Einleitung einer spezifischen Chemotherapie • Plasmapherese zur Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes (eher selten notwendig)
Linderung	Erleichterung von Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Bestrahlung zur Vermeidung von Knochenzerstörung und/oder zur Reduktion von Schmerzen • Erythropoietin zur Reduzierung der Blutarmut (Anämie) • orthopädische Operationen zur Wiederherstellung/Verbesserung der Mobilität • Bisphosphonate zur Knochenstabilisierung • Medikamente zur Schmerzbekämpfung
Tumorspezifische Therapie	Zurückdrängen oder Aufhalten des Voranschreitens der Krankheit und der daraus resultierenden Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie zur Zerstörung der bösartigen Zellen im gesamten Körper • Bestrahlung zur Zerstörung der bösartigen Zellen in einem Tumorherd mit Ansammlung von Myelomzellen

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 die Behandlung auf die Lebensqualität des Patienten (z.B. Arbeitsfähigkeit und Freizeitaktivitäten)?
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 individuell sehr unterschiedlich 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 unterschiedliche 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 zwingend 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 wurden die Patienten danach weiter betreut?
- 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 Knochenbrüche, Blutarmut, Erschöpfung, Kalzium-Erhöhung über den Normbereich? Gibt es Faktoren, die auf bessere oder schlechtere Aussichten im konkreten Fall hinweisen?
- Wie sind die Überlebensraten nach der Therapie? Bei neueren Verfahren: Wie sind bisher die Ansprechraten, oder welche Nebenwirkungen sind bisher aufgetreten?

Fragen zu Nebenwirkungen

Versuchen Sie, Informationen bezüglich der Nebenwirkungen zu erhalten. So wie bei anderen bösartigen Erkrankungen werden auch in der Therapie des Multiplen Myeloms 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 bzw. gesunden Zustand des Organismus wiederherzustellen. Nebenwirkungen sind meist typisch und lassen sich in vielen Fällen nicht vermeiden. Einige treten erst während der Therapie auf. Andere zeigen sich sogar 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 schwerwiegend sind die Nebenwirkungen? Sind sie lebensbedrohend? Verursachen sie Schmerzen? Sind sie bleibend?
- 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 Informationen. Viele Artikel und Übersichtsarbeiten zum Multiplen Myelom wurden von Ärzten und Wissenschaftlern geschrieben, so dass die Literatur für Patienten und andere Betroffene sehr komplex 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 einbezogen werden möchten. Die Art der Entscheidung für eine Therapie kann bedeutsam sein für das Überleben und die Lebensqualität des Myelom-Patienten. Unabhängig davon, wie zufrieden der Patient mit seinem Arzt ist, ist es üblich, vor weiteren Maßnahmen mehr als nur eine Meinung anzuhören.

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

Es ist gängige Praxis, eine zweite Stellungnahme eines Spezialisten aus einem Forschungszentrum einzuholen und dennoch zur Unterstützung und Überwachung der Therapie beim örtlichen Arzt zu verbleiben.

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

Begriffe und Definitionen

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

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

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 bindet sich ein Teil dieser leichten Ketten an bestimmte Gewebe, wie Herz und Nieren, anstatt 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 dabei die ausreichende Produktion der Erythrozyten.

Angiogenese / Antiangiogenese: Substanzen wie beispielsweise Thalidomid können die Bildung von neuen Blutgefäßen aus bereits bestehenden hemmen, die für die Vergrößerung von Tumoren entscheidend sind. Tumoren benötigen, um wachsen zu können, neue Blutgefäße, die dann die 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 einem Stillstand des Tumorwachstums. Dieses therapeutische Prinzip wird als „Antiangiogenese“-Behandlung bezeichnet.

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

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

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

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

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

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

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 Charakterisierung der Myelomzellen 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.

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

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

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

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 17p) gehen dabei mit einer ungünstigen Prognose einher.

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.

Genexpressionsreport (GEP-R): Ein Bericht, der für den behandelnden Arzt und Patienten die prognostische Aussage der GEP zusammenfasst.

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

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

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

iFISH: Siehe FISH.

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

IgG, IgA (Antikörper, die normalerweise für das Immunsystem wichtig sind): Die zwei häufigsten Typen des MM „G“ und „A“ beziehen sich auf den von den Plasmazellen produzierten Immunglobulintyp. IgG und IgA bestehen jeweils aus zwei schweren Ketten (vom Typ „G“ bzw. „A“), kombiniert mit zwei leichten Ketten, entweder Kappa (κ) oder Lambda (λ). Kappa- und Lambdaketten können bei einigen Patienten auch „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 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 Überschuss an Myelomprotein nicht, dass man eine eiweißarme Ernährung beginnen sollte.

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

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

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

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

ISS-Stadium: („Internationales Staging-System“; internationales System zur Stadieneinteilung; 3 Stadien: 1, 2, 3). Trotz des Namens eigentlich ein prognostischer Faktor, der 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 vertiefen. Die Konsolidierungstherapie folgt meist in Studien nach Hochdosistherapie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Myelomzelle (maligne (böartige) Plasmazelle): Die Tumorzelle (Krebszelle) beim MM. Normale Plasmazellen produzieren Antikörper zum Kampf gegen Infektionen. Beim MM produzieren die böartigen Plasmazellen große Mengen von Antikörpern, denen die Fähigkeit, verschiedene Infektionen zu bekämpfen, fehlt. Die monoklonalen Antikörper sind das monoklonale Protein oder M-Protein, das oben besprochen wurde. Plasmazellen produzieren weiterhin eine Vielzahl anderer chemischer Stoffe, die zu den für das 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 Immunfixation, die den Myelomproteintyp bestimmt). Im Gegensatz zur Elektrophorese wird hierbei eine Lichtstreuungstechnik verwendet. Sie wird häufig eingesetzt, da es sich um eine automatisierte Methode handelt und das Analyseergebnis schnell zur Verfügung steht. Die Bestimmung des monoklonalen Proteins mittels Nephelometrie ergänzt die Elektrophorese und die Bestimmung des Gesamteiweißes.

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

Osteoblast: Eine Zellart, die den Knochen aufbaut. Beim MM 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). Bei gesunden Menschen wird die Knochenresorption durch die Aktivität der Osteoblasten, die neuen Knochen bilden, ausgeglichen. Beim MM ist die Aktivität der Osteoblasten reduziert. Die Kombination aus beschleunigter Knochenresorption und blockiertem Neubau führt zu osteolytischer Skelettdestruktion beim MM, die auf Röntgen- und Computertomographieaufnahmen erkennbar ist.

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

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

Remission und Ansprechen (engl. „response“):

Molekulare Komplette Remission (mCR): Eine neue Kategorie des Ansprechens. Setzt das Vorhandensein einer Vollremission (CR) voraus (s.u.), zusätzlich dürfen mittels sehr empfindlicher Methoden (Durchflusszytometrie bzw. PCR) keine monoklonalen Plasmazellen in der Untersuchung des Knochenmarks oder des Blutes nachweisbar sein. Wie die stringente komplette Remission (sCR s.u.) wird diese nur im Rahmen klinischer Studien ermittelt.

Stringente Komplette Remission (sCR): Eine neue Kategorie des Ansprechens nach Kriterien der „International Myeloma Working Group“. Setzt das Vorhandensein einer CR voraus (s.u.), zusätzlich dürfen weder ein monoklonales Protein im Freien Leichtkettentest noch monoklonale Plasmazellen in der Untersuchung des Knochenmarks nachweisbar sein.

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 im Blut und Urin mehr nachweisbar). Bei Untersuchung des Knochenmarks darf keine Myelomzellvermehrung (> 5 % Plasmazellen) mehr nachweisbar sein. Das Fehlen von Myelomzellen und M-Protein bedeutet leider nicht, dass nicht noch restliche Myelomzellen im Körper verbleiben. Diese sind mit noch sensitiveren Testmethoden i.d.R. nachweisbar. Diese zurückbleibenden (persistierenden) Myelomzellen sind die Ursache eines Rezidivs. Erhaltungstherapien oder Konsolidierungstherapien (in Studien) können hier den Wiederanstieg der Krankheitsaktivität verlangsamen.

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

Rote Blutkörperchen (Erythrozyten): Der Hauptbestandteil an Zellen des Blutes, der Sauerstoff- bindendes Hämoglobin enthält. Die roten Blutkörperchen befördern Sauerstoff von der Lunge in alle Teile des Körpers. Einen niedrigen Spiegel roter Blutkörperchen nennt man Anämie (Definition siehe oben). Die Produktion roter Blutkörperchen wird u.a. durch das Hormon Erythropoetin stimuliert. Dieses wird von den Nieren gebildet. Myelompatienten mit geschädigten Nieren bilden ggf. nicht genug Erythropoetin und können aus diesem Grund eine Anämie

entwickeln. In dieser Situation können Injektionen synthetischen Erythropoetins hilfreich sein. Eine weitere Ursache der Anämie ist eine Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks durch Myelomzellen. Die häufigste Behandlungs-Alternative ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat, besonders in Notfällen.

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

Solitäres Plasmozytom: siehe Plasmozytom.

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

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

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

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

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

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

Velcade® (vgl. Bortezomib)

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

Gebräuchliche Tests zur Bewertung des Multiplen Myeloms / Plasmozytoms

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

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

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

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

Knochenmark: Wird zur Diagnose und Überwachung der Krankheitaktivität 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.