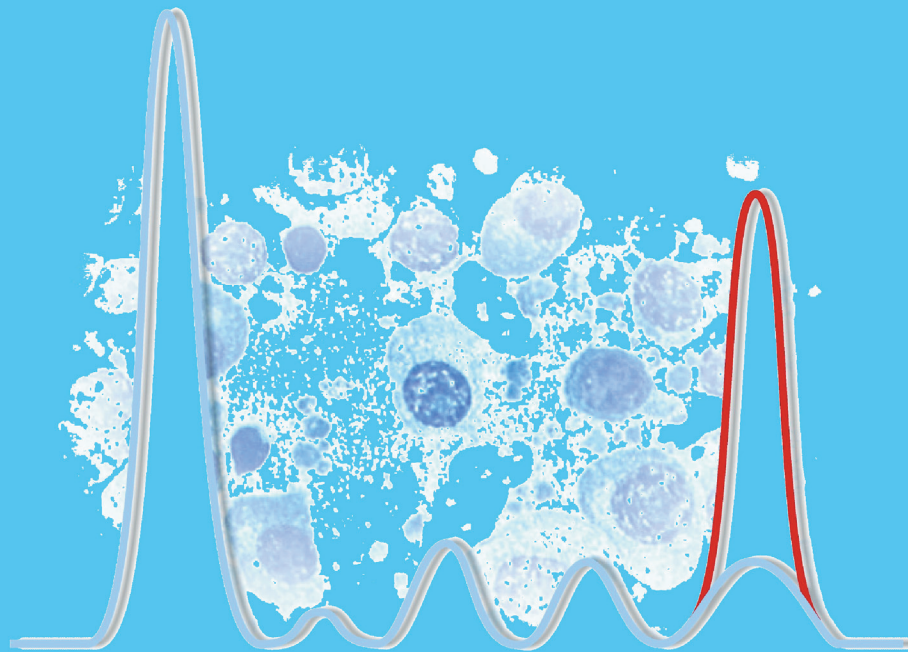


Patienten-Handbuch

Multiplles Myelom

2019



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

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



UniversitätsKlinikum Heidelberg



Die Sektion Multiples Myelom wurde von Mai 2006 bis 2017 und wird erneut ab Juli 2018 in einzigartiger Weise durch die Dietmar Hopp Stiftung finanziell unterstützt

Überarbeitete und ergänzte Auflage August 2019 mit Unterstützung der Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main Wiesbaden und Myelom Deutschland e.V und unter Mithilfe von Herrn Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Frau Dr. Uta Bertsch, Frau Dr. Sandra Sauer, Frau Prof. Dr. Ute Hegenbart, Herrn Dr. Marc-Andrea Bärtsch, Herrn Dr. Maximilian Merz, Herrn Dr. Raphael Lutz, Frau Nicole Becker und Herrn Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt

Sektion Multiples Myelom, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Telefon: 06221/568003 / Fax: 06221/565647

Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main
c/o Bernd W. Natusch
Abraham-Lincoln-Straße 14 a
65189 Wiesbaden



Universitätsklinikum Heidelberg



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

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



*Plasmozytom-Selbsthilfe
Rhein-Main Wiesbaden*

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, Ms. 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 achtzehnten überarbeiteten Auflage

Man sagt "Optimisten leben länger".

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

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

Jetzt lade ich Sie ein, dieses Patienten-Handbuch in Ruhe nicht nur einmal zu lesen! Sie können mit Sicherheit Ihr Wissen vertiefen und vielleicht besser mit der Erkrankung umgehen. Es ist sowohl den am Multiplen Myelom- oder Plasmozytom-Erkrankten als auch ihren Angehörigen gewidmet. Dem Leser soll der Umgang mit der Krankheit erleichtert werden. Die ersten 17 Auflagen fanden mit über 40.800 Exemplaren eine große Resonanz und dankbare Leser (1995 erschien die 1. Auflage). Diese überarbeitete 18. Auflage dokumentiert auch wieder die fruchtbare Zusammenarbeit zwischen den PATIENTEN, den SELBSTHILFEGRUPPEN und den MEDIZINERN. Hervorheben möchte ich hier den Leiter der Sektion Multiples Myelom des Universitätsklinikums Heidelberg und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT), Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt mit seinem medizinischen Team.

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

Wiesbaden, 1. Juli 2019

Bernd Natusch

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

Liebe Patientinnen und Patienten,

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

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

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

Darum freue ich mich ganz besonders über die Möglichkeit, die Überarbeitung und Ergänzung der 18. Auflage des sehr geschätzten Patientenhandbuchs von Seiten der regionalen Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Kurpfalz sowie Myelom Deutschland e.V. auch finanziell unterstützen zu können. Wir als Selbsthilfeorganisation empfehlen das Heidelberger Patientenhandbuch uneingeschränkt als die Informationsbroschüre für alle Myelomerkrankten.

Neustadt an der Weinstraße, 3. Juli 2019

Brigitte Reimann

Liebe Patientinnen und Patienten,

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

Durch die großzügige Projektförderung der Dietmar Hopp Stiftung, regelmäßige Spendeneinnahmen und durch die Ressourcen des Klinikums Heidelberg ist es auch in diesem Jahr wieder möglich, das Patientenhandbuch neu zu überarbeiten und allen Patienten kostenlos zur Verfügung zu stellen. Das Patientenhandbuch wird durch große Netzwerke von Patienten-Selbsthilfegruppen und die Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe als Referenz-Patientenbroschüre anerkannt und zunehmend überregional und auch von Ärzten nachgefragt. Dies verstehen wir als eine Auszeichnung für unsere wissenschaftliche und klinische Arbeit der letzten Jahre. Das Patientenhandbuch wird seit 1995 in enger Zusammenarbeit mit dem Vorsitzenden der Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main, Herrn Bernd Natusch, herausgegeben. Es informiert umfassend über die Krankheit Multiples Myelom, über 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 des Bundesverbandes Myelom Deutschland e.V., in welcher sich Selbsthilfeorganisationen und Gruppen aus der gesamten Bundesrepublik Deutschland als Mitglieder zusammengeschlossen haben. Hervorheben möchte ich auch die jahrelange Interaktion mit der International Myeloma Foundation (IMF, Präsidentin Frau Susie Novis), der Deutschen Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH, Vorsitzender Peter Gomolzig) und Myeloma Patients Europe (MPE).

Gerne möchte ich an dieser Stelle allen ärztlichen und anderen Mitarbeitern der Heidelberger Sektion Multiples Myelom für ihre engagierte Arbeit und den Patienten und Vertretern der Selbsthilfegruppen für das Vertrauen, das sie uns Ärzten in den letzten Jahren geschenkt haben, danken. Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank der Dietmar Hopp Stiftung für die großzügige finanzielle Unterstützung von 2006 bis 2017 und erneut ab Juli 2018.

Heidelberg, 1. Juli 2019

Hartmut Goldschmidt

Inhaltsverzeichnis

1.	Das Multiple Myelom und seine Entstehung	6
1.1.	Beschreibung des Krankheitsbildes	6
1.2.	Formenkreis der Plasmazellerkrankungen	7
2.	Symptome	10
3.	Diagnose des Multiplen Myeloms	12
3.1.	Ziele der Diagnostik	12
3.2.	Diagnosekriterien.....	12
3.2.1.	Multipl. Myelom	13
3.2.2.	Smoldering Multipl. Myelom	14
3.2.3.	Solit. Plasm. (einz. Plasmazelltumor)	14
3.2.4.	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	14
3.3.	Untersuchungen zur Diagnosesicherung	15
3.4.	Untersuchungen zur Einschätzung der Prognose	15
3.4.1.	Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen)	15
3.4.2.	Molekulare Eigenschaften der Myelomzellen	16
3.5.	Erweiterte Untersuchungen.....	18
3.6.	Untersuchungen im Krankheitsverlauf.....	21
4.	Therapie	23
4.1.	Ab wann ist eine Therapie notwendig?	23
4.2.	Ziele der Behandlung des MM.....	24
4.3.	Behandlungsverfahren.....	25
4.3.1.	Systemische Therapie	26
4.3.2.	Hochdosistherapie und Blutstammzelltransplantation.....	35
4.3.3.	Bestrahlung	37
4.3.4.	Therapieprinzipien bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung	38
4.3.5.	Neue Substanzen.....	40
4.4.	Behandlung in Studien.....	40
4.5.	Unterstützende Behandlung	41
4.5.1.	Behandlung der MM-assoziierten Knochenerkrankung	41
4.5.2.	Weitere unterstützende Maßnahmen	43
5.	AL-Amyloidose - Symptome, Diagnostik und Therapie	44
6.	Wichtige Fragen	46
7.	Begriffe und Definitionen	48
8.	Wichtige Adressen und Links	55

1. Das Multiple Myelom und seine Entstehung

1.1. Beschreibung des Krankheitsbildes

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

Die Häufigkeit des MM beträgt in Deutschland 3-6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen ist 3:2. Die Häufigkeit des MM nimmt mit dem Alter zu. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ist ca. 70 Jahre.

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

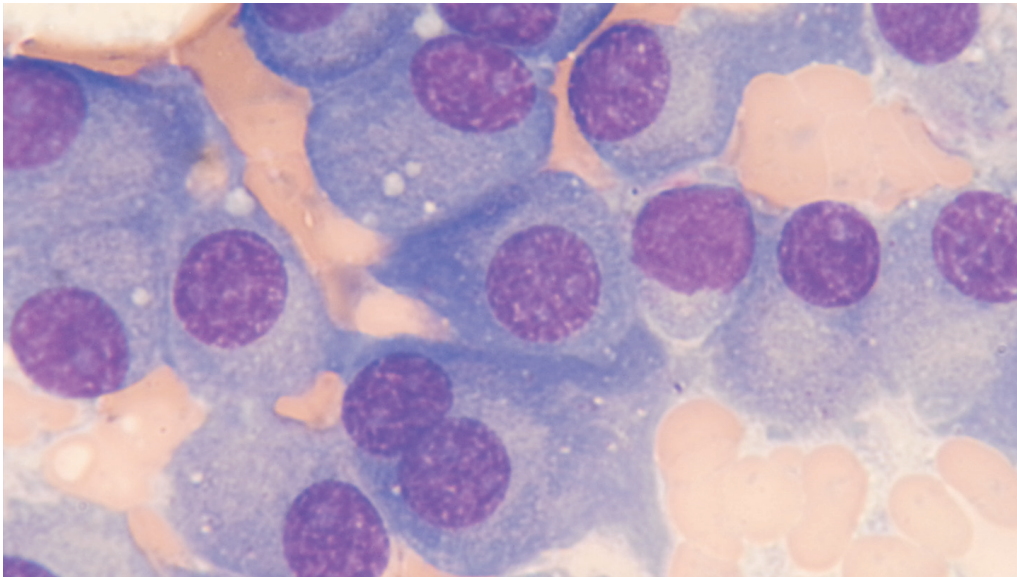


Abb. 1.1: Plasmazellen im Knochenmarkausstrich eines Myelompatienten. Die malignen (bösartigen) Plasmazellen sind bei Patienten mit Multiplem Myelom in der Regel im Knochenmark vermehrt. Die Plasmazellen sind nach einer Färbung bläulich im Mikroskop sichtbar. Der Zellkern liegt nicht in der Mitte der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

Normalerweise machen Plasmazellen nur einen sehr kleinen Anteil (< 5 %) aller Zellen im Knochenmark aus. Menschen mit MM weisen jedoch ein verstärktes Wachstum und somit einen erhöhten Anteil maligner Plasmazellen auf. Deshalb haben Myelompatienten viele maligne Plasmazellen in ihrem Knochenmark (in der Regel > 10 %, manchmal herdförmig bis zu 100 %).

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

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

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

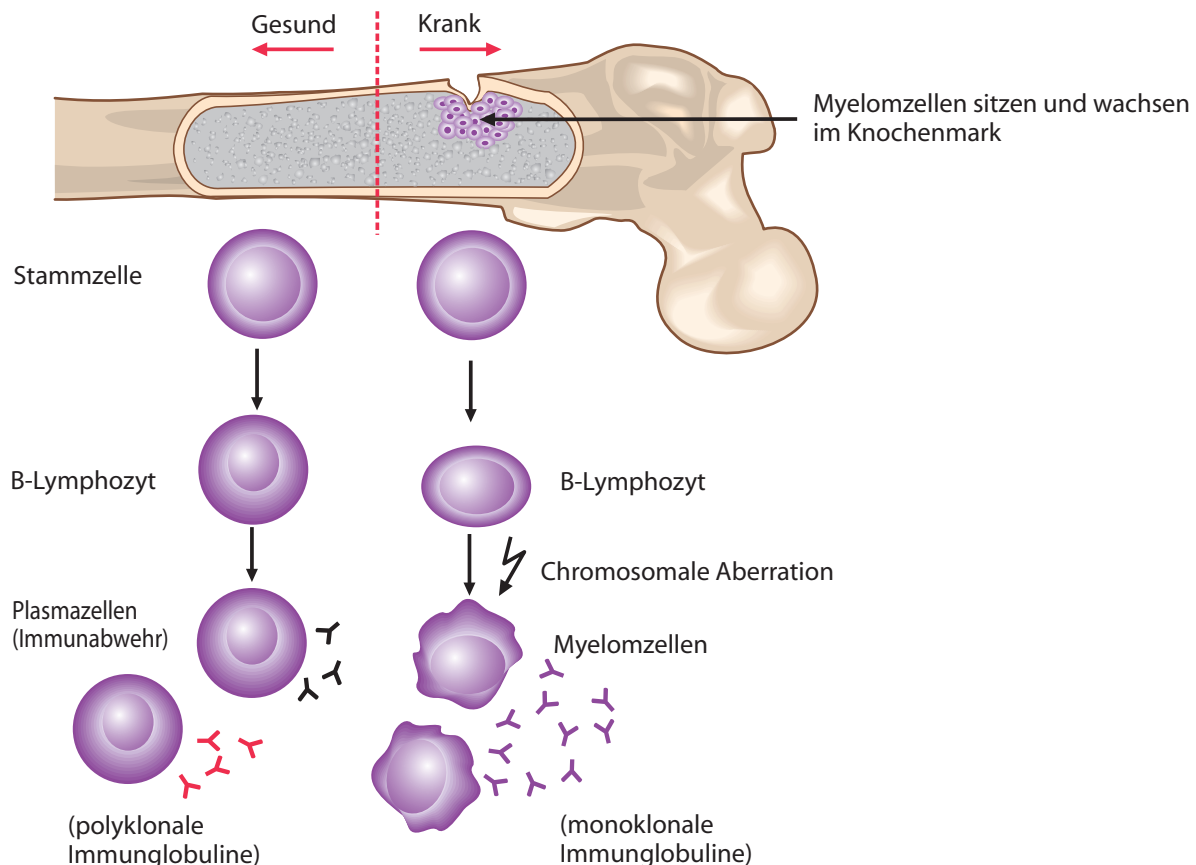


Abb. 1.2: Beim gesunden Menschen entstehen Plasmazellen aus Knochenmarkstammzellen und spezialisieren sich nach dem Kontakt mit potenziellen Krankheitserregern und deren Charakteristika (sog. Antigene). Ist diese Spezialisierung vollzogen, produzieren zahlreiche verschiedene Plasmazellen vielartige (sog.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

1.2. Formenkreis der Plasmazellerkrankungen

Plasmazellen und von ihnen gebildete Eiweiße können verschiedene Erkrankungen verursachen. Die Abb. 1.3 zeigt schematisch die verschiedenen Plasmazellerkrankungen und deren relative Häufigkeit.

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

■ MGUS

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

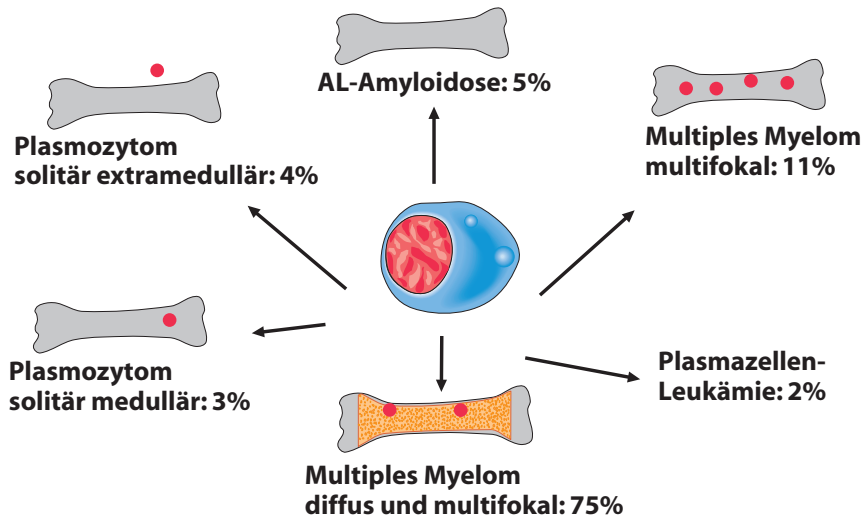


Abb. 1.3: Verschiedene Plasmazellerkrankungen und deren relative Häufigkeit. Obwohl all diesen Erkrankungen eine monoklonale Plasmazellerkrankung zu Grunde liegt, können sie sich ganz unterschiedlich beim Patienten manifestieren. Am häufigsten ist das Multiple Myelom, welches für 80 % aller malignen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

■ Smoldering Myelom

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

2014 wurde ein Hochrisiko-SMM definiert. Patienten mit Hochrisiko-SMM sollen in Studien überwacht oder mit neuen, nebenwirkungsarmen Medikamenten innerhalb von Studien behandelt werden.

■ Plasmozytom

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

■ Symptomatisches Multiples Myelom

Das symptomatische MM manifestiert sich meist über Knochenschmerzen, Blutarmut (Anämie), Kalziumerhöhung im Blut oder Nierenfunktionsverschlechterung. Symptome der Erkrankung sind in Tab. 1.1 aufgeführt. Zudem wurden neue Biomarker für das behandlungspflichtige MM beschrieben. Diese Biomarker sind a) ein Anteil von klonalen Myelomzellen ≥ 60 % im Knochenmark, b) mehr als eine fokale Läsion in der Kernspintomographie und/oder c) ein Verhältnis der betroffenen (erkrankten) zu nicht-betroffenen freien Leichtketten von ≥ 100 im Blutserum. Die Konzentration der "befallenen Leichtkette" muss hierbei ≥ 100 mg/l betragen. Seltene Behandlungsindikationen sind symptomatische Hyperviskosität (das Blut ist zu dickflüssig), starke **Infektneigung** und die "AL-Amyloidose". Die Zeit vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosesicherung Multiples Myelom beträgt ca. drei bis sechs Monate. Die oft uncharakteristischen Symptome sind ursächlich für diese relativ lange Zeit bis zur Diagnosesicherung.

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

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

■ AL-Amyloidose

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

■ Leichtkettenmyelom und Schwerkettenkrankheit

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

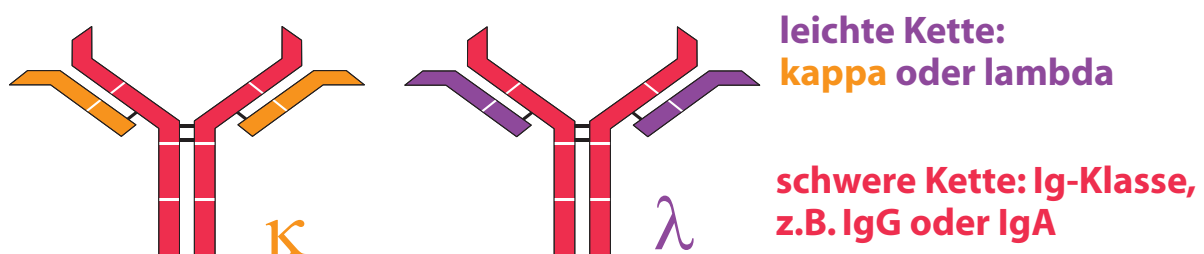


Abb. 1.4: Immunglobuline (Ig) bestehend aus leichten und schweren Ketten. Die schweren Ketten sind namensgebend für die Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM und IgE. Leichte und schwere Ketten werden im Verhältnis 1:1 gebildet. Bei Myelomen vom Bence-Jones-Typ (Leichtkettenmyelom) werden die Leichtketten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

2. Symptome

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

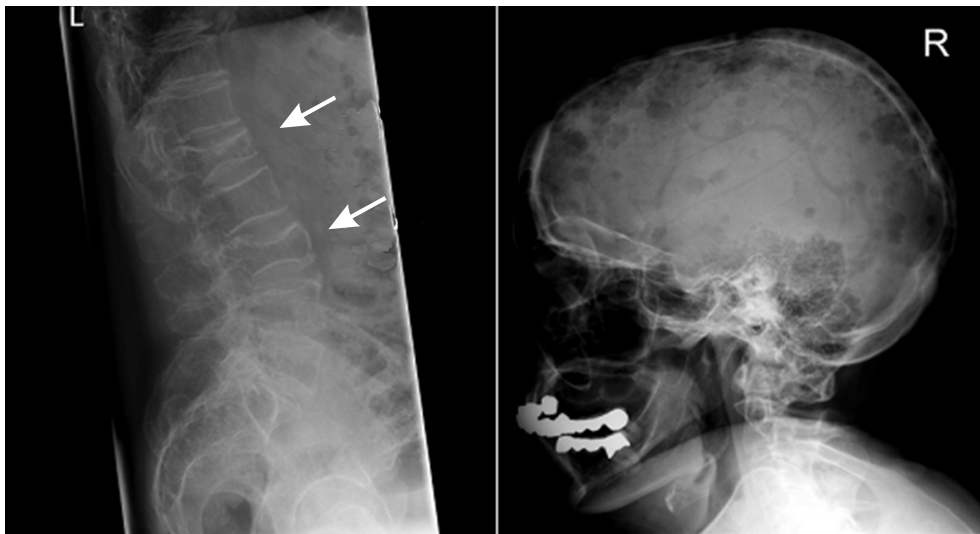


Abb. 2.1: Röntgenaufnahmen des Schädels (rechts) und der Wirbelsäule (links). Zu sehen sind multiple Knochendefekte (Osteolysen). Multiple Schädelosteolysen im Röntgenbild werden auch als Schrotschusschädel bezeichnet. Die dunklen Stellen im Schädel (rechts) entstehen aufgrund der aufgelösten Knochenstruktur.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

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

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

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

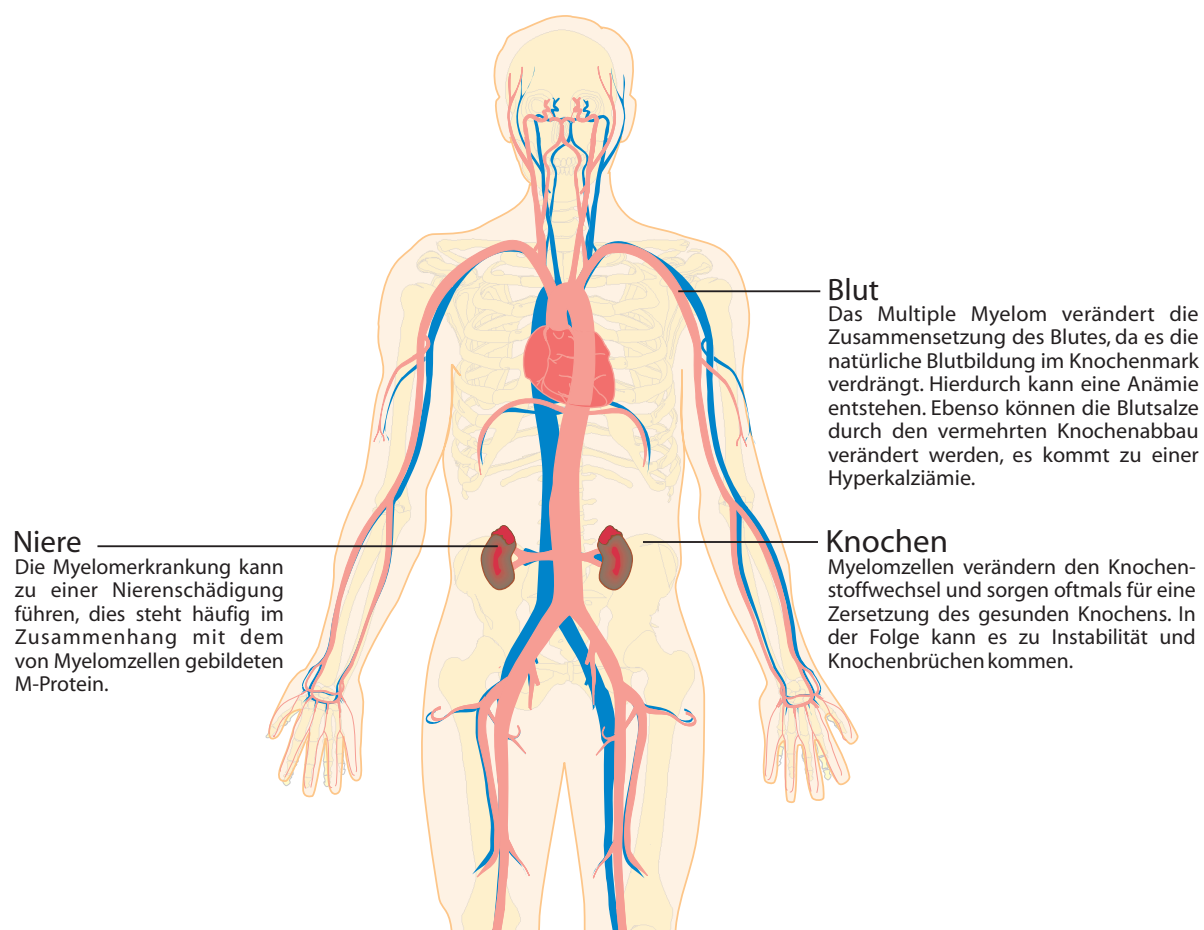


Abb. 2.2: Das Multiple Myelom verursacht an verschiedenen Organen des Körpers Krankheitszeichen. Häufig betroffen sind Blut, Nieren und insbesondere Knochen.

3. Diagnose des Multiplen Myeloms

3.1. Ziele der Diagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms sollte dieser direkt abgeklärt bzw. eine andere Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden.

3.2. Diagnosekriterien

Die häufigsten Gründe, die zur Diagnosestellung führen, sind krankhaft veränderte Blut- oder Urinwerte sowie Knochenschmerzen oder -brüche. Um die Diagnose eines Multiplen Myeloms zu stellen, müssen mindestens 10 % sogenannte monoklonale (gleichartige und einen bestimmten Antikörper oder dessen Teile produzierende) Plasmazellen in einer Knochenmark-Probe (Abb. 3.1) nachgewiesen werden. In Ausnahmefällen kann auch ein Nachweis monoklonaler Plasmazellen in einem Operationspräparat oder eine Biopsie aus einer anderen Körperregion erfolgen.

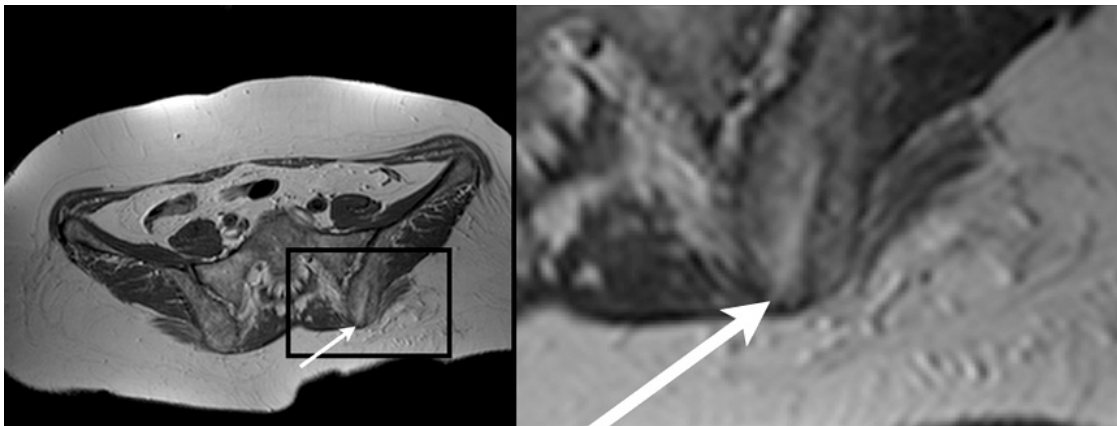


Abb. 3.1: Ausschnitt eines MRT-Bildes nach einer Knochenmarkpunktion des hinteren Beckenkammes. Rechts in starker Vergrößerung. Das entstehende Loch im Knochen ist tatsächlich nur sehr klein.

Häufig gelingt darüber hinaus der Nachweis des monoklonalen Proteins (M-Protein) in den Blutproben oder von Bence-Jones-Proteinen in der Urinprobe. Beide Proteine werden von Myelomzellen gebildet. Das M-Protein ist dabei der Anteil von monoklonalem Immunglobulin an der Gesamtheit der Immunglobuline. Als Bence-Jones-Protein werden die sogenannten Leichtketten der Immunglobuline bezeichnet, wenn diese im Urin gefunden werden. Nachgewiesen wird das M-Protein durch ein spezielles Laborverfahren, die sogenannte "Immunfixationselektrophorese", quantifiziert wird es durch die "Protein-Elektrophorese" (Abb. 3.2). Zusätzlich sollten bei der Erstdiagnose auch die freien Leichtketten im Serum gemessen werden. Selten können bei Patienten solche monoklonalen Eiweiße nicht (weder schwere noch leichte Immunglobulinketten im Serum und/oder Urin) nachgewiesen werden, obwohl ein Multiples Myelom vorliegt. In diesem Fall wird die Erkrankung als asekretorisches (keine Antikörper oder deren Teile produzierendes) Multiples Myelom bezeichnet.

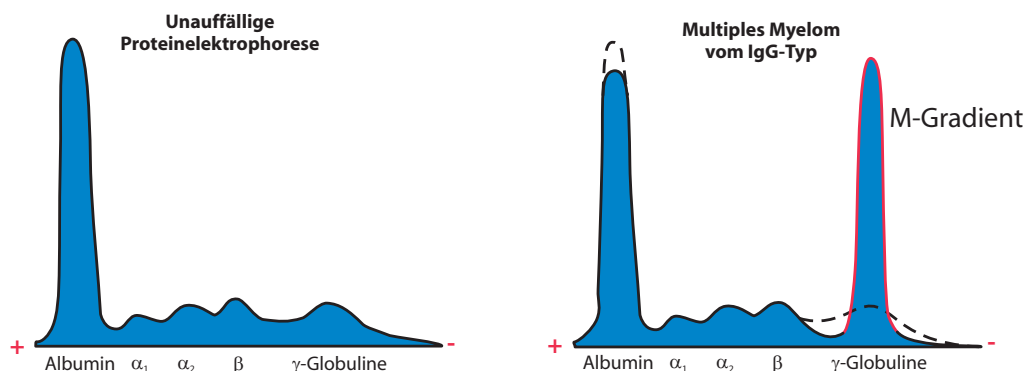


Abb. 3.2: "Protein-Elektrophorese" genanntes Laborverfahren. Links ist die Elektrophorese eines gesunden Menschen. Rechts die Elektrophorese, wenn ein M-Gradient vorhanden ist (krankhaft vermehrtes Eiweiß=Immunglobulin).

3.2.1. Multiples Myelom

Ist das oben genannte Kriterium (mindestens 10 % monoklonale Plasmazellen im Knochenmark) erfüllt, ist zu unterscheiden ob es sich um ein behandlungspflichtiges (meist symptomatisches) oder ein sogenanntes "Smoldering Myeloma" (definitionsgemäß asymptomatisches) oder "frühes Myelom" handelt. Als symptomatisch wird die Erkrankung bezeichnet, wenn sie zu Organschäden führt, d.h. mindestens eines der sog. CRAB-Kriterien (☞ Tab. 3.1) erfüllt ist oder man aufgrund sogenannter "Biomarker" davon ausgehen muss, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 80 % eines oder mehrere dieser "CRAB-Kriterien" innerhalb von 2 Jahren eintreten würde.

Hierzu werden insbesondere folgende Untersuchungen herangezogen:

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

Definition des behandlungspflichtigen MM:
<p>Prozentualer Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder durch Biopsie nachgewiesenes Plasmozytom (im Knochen, also intraossär, oder außerhalb des Knochens, also extramedullär) und ein oder mehrere der folgenden, das Myelom definierenden, Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endorganschäden (mindestens eins der folgenden vier) <ul style="list-style-type: none"> - C = Hyperkalziämie (Konzentration im Serum $> 2,75\text{ mmol/l}$ ($> 11\text{ mg/dl}$) oder $> 0,25\text{ mmol/l}$ ($> 1\text{ mg/dl}$) über dem Normwert) - R = Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 177\text{ }\mu\text{mol/l}$ ($> 2\text{ mg/dl}$) oder Kreatinin-Clearance $< 40\text{ ml/min}$) - A = Anämie (Hämoglobinkonzentration $< 10\text{ g/dl}$ oder $> 2\text{ g/dl}$ unter dem Normwert) - B = Knochenerkrankung (eine oder mehrere Osteolysen nachgewiesen durch Projektionsradiographie, CT oder PET-CT) • Biomarker; SLiM-CRAB-Kriterien (mindestens ein Biomarker nachweisbar) <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$ - Verhältnis von beteiligten zu unbeteiligten freien Leichtketten im Serum ≥ 100 (Werte basieren auf dem Serum-Freelite-Assay von Binding Site) und betroffene freie Leichtkette mit einer Konzentration von $\geq 100\text{ mg/l}$ - Mehr als eine fokale Läsion in der MRT $\geq 5\text{mm}$

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

3.2.2. Smoldering Multiples Myelom

Patienten mit einem Smoldering Myelom (☞ Tab. 3.2) sollen engmaschig (in der Regel alle 3 Monate) durch einen Hämatologen/Onkologen untersucht werden.

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

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

Nach den aktuellen Leitlinien sollten Patienten mit behandlungspflichtigem Multiplen Myelom nach obiger Definition eine Therapie erhalten (☞ Kap. 3.2.2., Tab. 3.1 und Kap. 4.).

3.2.3. Solitäres Plasmozytom (einzeln Plasmazelltumor)

Beim Plasmozytom handelt es sich, wie in Kap. 1. beschrieben, um eine auf einen Ort beschränkte (lokalisierte) Vermehrung von Plasmazellen. Dies liegt vor, wenn

- ▶ die Gewebeprobe einen Plasmazelltumor innerhalb oder außerhalb eines Knochens zeigt und
- ▶ keine Plasmazell-Vermehrung, keine lytischen Läsionen außerhalb des Sitzes des Tumors und keine für das Multiple Myelom typischen abnormen 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. 50-70 % der Patienten mit einem solitären Plasmozytom erkranken später an einem Multiplen Myelom. Dabei ist das Risiko bei Patienten mit intraossärem Tumor (innerhalb eines Knochens) höher. Die Zeitspanne bis zum Übergang in ein Multiples Myelom ist dabei sehr variabel.

3.2.4. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Bei 3 % der über 60-Jährigen sind geringe abnorme (monoklonale) Proteinanteile im Blut nachweisbar, es findet sich allenfalls eine monoklonale Plasmazellvermehrung <10 % im Knochenmark und kein Hinweis auf eine Organschädigung durch die Plasmazellerkrankung, insbesondere von Niere, Serumelektrolyten (Blutsalzen), Blutbildung oder Knochen wie oben beschrieben, oder Vorliegen der ein Myelom definierenden Biomarker (☞ Tab. 3.1, 3.2). Dieser Zustand wird MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) genannt und ist nicht behandlungspflichtig. Menschen mit MGUS haben ein Risiko von etwa einem Prozent pro Jahr ein Multiples Myelom oder eine andere bösartige Erkrankung weißer Blutkörperchen zu entwickeln. Es sollten jedoch regelmäßige (meistens jährliche) Laborkontrollen erfolgen.

3.3. Untersuchungen zur Diagnosesicherung

- ▶ Zum Nachweis der monoklonalen Plasmazellen erfolgt eine Knochenmarkstanzbiopsie und eine Knochenmarkaspiration aus dem Beckenkamm oder selten aus dem Brustbein.
- ▶ In manchen Fällen müssen Biopsien aus anderen verdächtigen Stellen (potentielle Ansammlungen von Myelomzellen) durchgeführt werden. Diese erfolgen bildgebungsgesteuert (Sonographie/Computertomographie).
- ▶ Um den Grad der Knochenschädigung zu ermitteln, erfolgen Untersuchungen mittels Ganzkörper-Computertomographie (GK-CT); um einen Eindruck über den Befall des Knochenmarks sowie der Weichteile zu erhalten, sollte eine Ganzkörper-MRT durchgeführt werden.
- ▶ Blutuntersuchungen erfolgen zum Nachweis einer erhöhten Konzentration von Calcium, einer Anämie, einer Nierenschädigung, zur Messung des monoklonalen Proteins und der freien Leichtketten im Serum sowie zur Ermittlung von Parametern zur Prognoseeinschätzung.
- ▶ Im 24-Stunden-Sammelurin werden die Ausscheidung von monoklonalen Leichtketten sowie Laborwerte hinsichtlich einer Nierenschädigung untersucht.

3.4. Untersuchungen zur Einschätzung der Prognose

Die beiden wesentlichen myelomspezifischen Parameter, die die Prognose eines Patienten bezüglich des ereignisfreien Überlebens und Gesamtüberlebens bestimmen, sind die Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen) und die molekularen Eigenschaften der Myelomzellen. Beide Parameter sind bis zu einem gewissen Grad voneinander unabhängig.

3.4.1. Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen)

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

- ▶ Direkt durch Knochenmarkpunktion und Bestimmung des Anteils der Plasmazellen im Verhältnis zu allen Zellen im Knochenmark (“Zählen” auf einem sogenannten Knochenmark-Ausstrich). Diese Zahl gilt jedoch nur an dem Ort, an dem die Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde. Aus bildgebenden Untersuchungen wie der MRT (☞ Kap. 3.5.) weiß man, dass Myelomzellen nicht gleichmäßig im Knochenmark verteilt sein müssen, sondern auch “gehäuft” in sogenannten fokalen Läsionen auftreten können.
- ▶ Indirekt über die Folgen, die die Myelomzell-Ansammlung verursacht:
 - Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark (→ Abfall des Hämoglobinwerts im Blut),
 - Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen (→ Anstieg des Kalziumwerts im Blut),
 - Knochenzerstörung (allgemein: Knochenläsionen, speziell: Osteolysen [Knochenlöcher]),
 - Produktion des monoklonalen Proteins (vom Typ “IgG” oder “IgA”) bzw. von Teilen davon (Leichtketten vom Typ “kappa” bzw. “lambda”) durch Myelomzellen, welches im Blut oder Urin nachweisbar ist (☞ Kap. 3.2.). Hier gilt: Je mehr monoklonales Protein nachweisbar ist, desto mehr “produzierende Zellen”, sprich Myelomzellen, müssen vorhanden sein. Grundsätzlich wird das Auftreten der entsprechenden Folgen umso wahrscheinlicher, je mehr Myelomzellen sich angesammelt haben. Im Falle eines Myelomzellgehaltes des Knochenmarkes am Untersuchungsort von $\geq 60\%$ wird dies daher als Grund für die Einleitung einer Therapie gesehen (☞ SLiM-CRAB-Kriterien, Tab. 3.1). Umgekehrt können die Folgen der Myelomzellansammlung auch genutzt werden, um eine quantitative Abschätzung der Myelomzellzahl durchzuführen, wie es die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie versucht (☞ Tab. 3.3). Während diese Abschätzung früher zur Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapieeinleitung verwendet wurde (Therapienotwendigkeit ab Stadium II im Progress oder Stadium III), nutzt man heute einzelne Faktoren i.S. der so genannten CRAB-Kriterien (☞ Tab. 3.1) sowie Biomarker (SLiM-Kriterien). Dies ermöglicht eine indirekte Abschätzung der gesamten Tumormasse im Myelompatienten, ist allerdings im Gegensatz zur direkten Zählung der Plasmazellen auf dem Knochenmark-Ausstrich nicht quantitativ.
- ▶ Indirekt durch Bildgebung (☞ Kap. 3.3.). Methoden wie insbesondere die Ganzkörper-Kernspintomographie und die Positronen-Emissionstomographie (PET) ermöglichen bis zu einem gewissen Maß eine qualitative Aussage über die Myelomzell-Zahl (im ganzen Körper).

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

Die heute gebräuchlichste Methode der Abschätzung der Tumormasse zu prognostischen Zwecken ist die Stadieneinteilung nach dem Internationalen *Staging System* (ISS) (☞ Tab. 3.4). Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine indirekte Abschätzung. Die Höhe des β 2-Mikroglobulins steht im Zusammenhang mit der Anzahl der Myelomzellen (je mehr, desto höher). Sie ist jedoch bis zu einem gewissen Grad auch von molekularen Eigenschaften wie der Proliferationsrate (siehe unten) und der Nierenfunktion des Patienten abhängig. Das Serum-Albumin ist indirekt ebenfalls von der Anzahl und Bösartigkeit der Myelomzellen abhängig: Die im Knochenmark angesammelten Myelomzellen produzieren Botenstoffe (vor allem das sogenannte Interleukin-6), die die Produktion des Albumins in der Leber reduzieren. In Abhängigkeit der molekularen Eigenschaften der Myelomzellen ist der Einfluss auf die Produktion des Albumins dabei unterschiedlich groß. Das ISS spiegelt somit neben der Tumormasse als wesentlichem Faktor auch (in geringerem Maße) molekulare Eigenschaften der Myelomzellen sowie die Nierenfunktion wider. Die Stadieneinteilung nach dem ISS-Stadium findet nur bei Patienten mit behandlungspflichtigem Multiplem Myelom Anwendung.

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

Stadium I	Stadium II	Stadium III
Normale Knochenstruktur oder solitäre Osteolyse	Weder Stadium I noch Stadium III	Fortgeschrittene Knochenläsionen
• IgG < 50 g/l bzw.	• IgG 50-70 g/l bzw.	• IgG > 70 g/l bzw.
• IgA < 30 g/l	• IgA 30-50 g/l	• IgA > 50 g/l
• Leichtketten im Urin < 4 g/24 h	• Leichtketten im Urin 4-12 g/24 h	• Leichtketten im Urin > 12 g/24 h
• Hb > 10 g/dl	• Hb 8,5-10 g/dl	• Hb < 8,5 g/dl
• Kalzium normal	• Kalzium normal bis 3,0 mmol/l (12 mg/dl)	• Kalzium erhöht > 3,0 mmol/l (> 12mg/dl)
A: Serumkreatinin < 2 mg/dl (< 177 μ mol/l) – keine Einschränkung der Nierenfunktion		
B: Serumkreatinin \geq 2 mg/dl (\geq 177 μ mol/l) – Einschränkung der Nierenfunktion		

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

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

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

3.4.2. Molekulare Eigenschaften der Myelomzellen

■ Gewinnung, Aufreinigung und Verwendung von Myelomzellen aus dem Knochenmarkblut

Myelomzellen sind im Wesentlichen im Knochenmark lokalisiert. Um Myelomzellen zu gewinnen, muss eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden. Hierbei wird mit einer Hohlnadel der Knochen punktiert und Knochenmarkblut gesammelt ("herausgesaugt", ☞ Abb. 3.1). Diese Punktion ist zur Diagnose eines Multiplen Myeloms notwendig (☞ Kap. 3.2.). Das so genannte Knochenmarkspirat enthält neben Myelomzellen eine Vielzahl anderer Zellarten (das Knochenmark ist u.a. der Ort, an dem die normale Blutbildung stattfindet).

det), weswegen die Myelomzellen vor einer molekularen Charakterisierung zunächst angereichert werden müssen. Dies bezeichnet man auch als CD138-Aufreinigung; nach einer Oberflächeneigenschaft (einem sogenannten Oberflächenantigen), die spezifisch für Plasmazellen ist: CD138 (☞ Abb. 3.3).

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

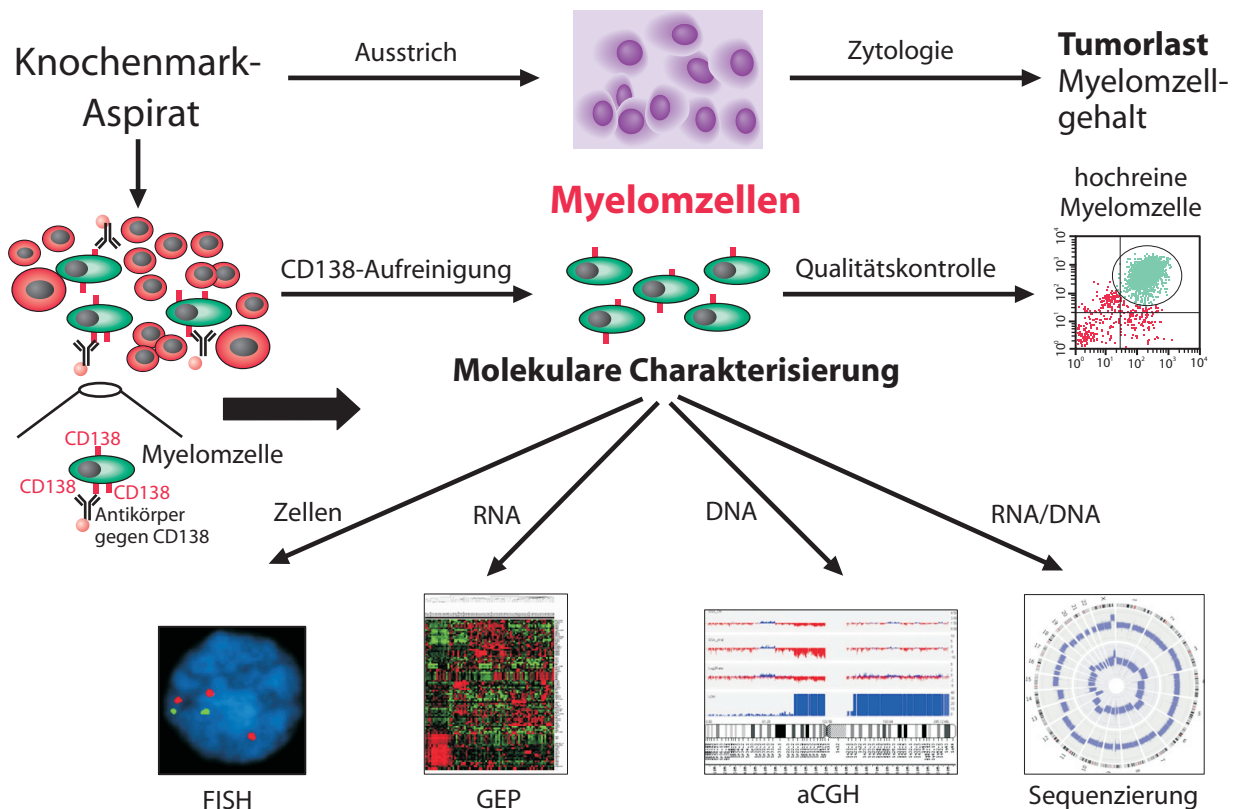


Abb. 3.3: Aufreinigung und Verwendung von gewonnenen Myelomzellen aus dem Knochenmarkblut. Da Myelomzellen i.d.R. nur ca. 1-5 % aller Zellen in der Knochenmarkblutprobe ausmachen, wird das Aspirat mittels "CD138-Sortierung" aufgereinigt, wodurch sich der Anteil an Myelomzellen auf bis zu 99 % steigern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

■ Welche molekularen Eigenschaften von Myelomzellen können erfasst werden?

Nicht alle Myelompatienten haben auf molekularer Ebene die "gleichen" Myelomzellen. Zwar führt bei allen Patienten die Ansammlung von Myelomzellen im Knochenmark zu einem ähnlichen klinischen Bild (z.B. Verdrängung der normalen Blutbildung), das Ansprechen auf Therapien oder die Geschwindigkeit, mit der sich Myelomzellen vermehren (Proliferation), ist jedoch unterschiedlich. Die molekulare Charakterisierung soll zunächst unterschiedliche Gruppen von Myelompatienten (molekulare Subgruppen) erkennen und abgrenzen. Einige dieser Gruppen sind mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Wesentliche Methoden zur Einteilung sind hier die iFISH, die routinemäßig angewendet wird (☞ Abb. 3.4), sowie ggf. globale Genexpressionsanalysen (☞ Kap. 3.5). Experimentelle Methoden, die klinischen Studien vorbehalten sind, sind gegenwärtig die aCGH sowie die Sequenzierung des Genoms.

■ Standardmäßig untersuchte Eigenschaften von Myelomzellen

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

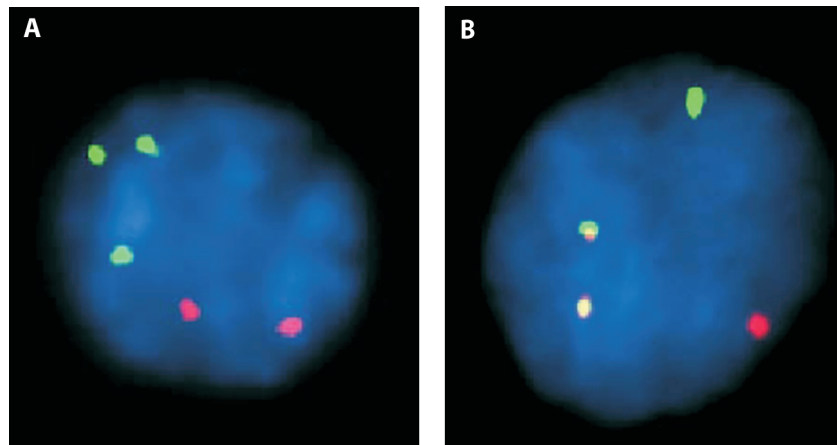


Abb. 3.4: Interphase-Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (iFISH). In normalen Körperzellen ist jedes Chromosom zweimal vorhanden, weshalb man durch den Einsatz spezifischer, farblich-markierter Gensonden zwei Signale erhält, die hier als grüne oder rote Punkte zu sehen sind. In malignen Plasmazellen (Myelomzellen)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

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

3.5. Erweiterte Untersuchungen

Über die oben genannten Routineuntersuchungen hinaus werden am Universitätsklinikum Heidelberg, zum Teil in Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum, weitere Untersuchungsmethoden eingesetzt. Diese ermöglichen eine bessere Charakterisierung der Erkrankung und Prognose.

■ Bildgebende Untersuchungen am Universitätsklinikum Heidelberg

Da das Multiple Myelom das Knochenmark nicht immer gleichmäßig (diffus), sondern herdförmig infiltriert, ist eine Biopsie des Knochenmarks aus dem Beckenkamm nicht immer repräsentativ für das gesamte Knochenmark und damit für die Tumormasse. Eine effektive Methode zur Abschätzung der Tumormasse ist die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT), die durch die Darstellung nahezu des gesamten Organismus sowohl eine Aussage über das Verteilungsmuster des Befalls des Knochenmarks (eher diffus oder eher fokal verteilt) als auch über die Lokalisation und die Menge der Myelom-assoziierten Läsionen ermöglicht

(☞ Abb. 3.5). Das Auftreten von mehr als einer fokalen Läsion wird als “Biomarker” (vgl. SLiM-CRAB-Kriterien) für eine schnelle Progression (Fortschreiten) und damit als Grund für den Beginn einer Behandlung gesehen. Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein weiteres bildgebendes Verfahren, welches aufgrund der prognostischen Bedeutung sowie möglicher zusätzlicher Informationen zur Beurteilung der Tumorlast sowohl initial als auch im Verlauf im Rahmen von Studien in Heidelberg eingesetzt wird. Dieses Verfahren kann insbesondere nach Abschluss der systemischen Behandlung wertvolle Informationen über residuelle (verbleibende) Tumorherde geben, die eventuell die Quelle für das Wiederauftreten der Erkrankung sein könnten.

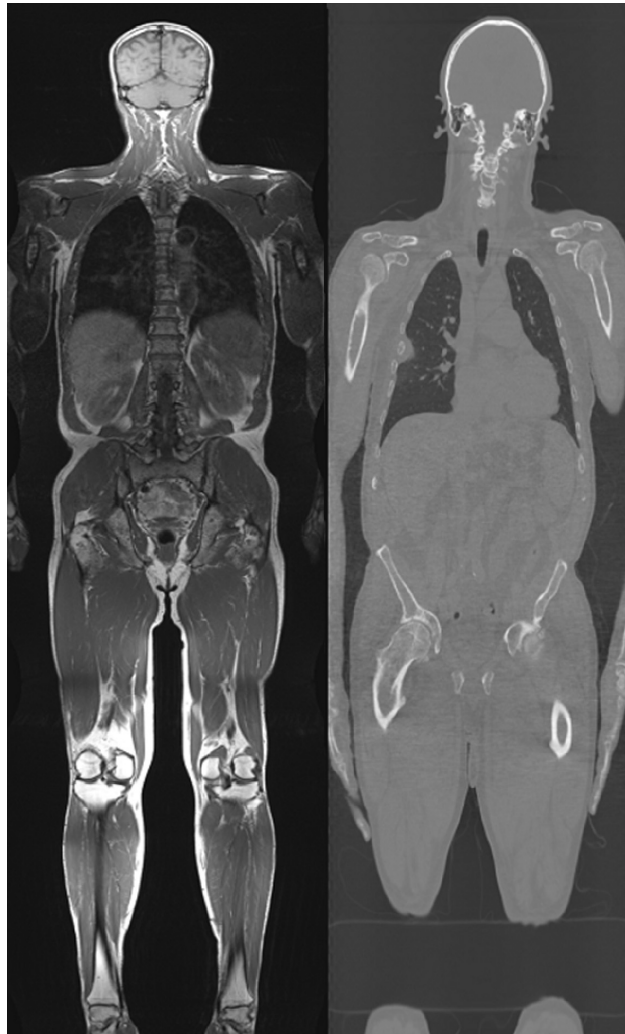


Abb. 3.5: Ganzkörper-Bildgebung zur Abschätzung der Krankheitsaktivität beim Multiplen Myelom: **Links:** Ganzkörper-MRT mit Darstellung vor allem des Knochenmarks und der Weichteile. **Rechts:** Ganzkörper-CT mit exzellenter Darstellung des Knochens. Die Beurteilung der Stabilität des Skelettsystems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

■ Molekulargenetische Untersuchungen am Universitätsklinikum Heidelberg

Neben der iFISH und der Untersuchung des Knochenmark-Ausstrichs besteht an der Universitätsklinik Heidelberg bei Patienten, die eine Knochenmarkpunktion erhalten, die Möglichkeit, aufgereinigte Myelomzellen mittels globaler Genexpressionsanalysen (GEP) im Rahmen von Studien zu untersuchen. Mittels dieser Methode können alle von (Myelom-) Zellen exprimierte Gene, die das Verhalten der (Myelom-) Zellen bestimmen, untersucht werden. Hierzu kommen DNA-Microarrays (sogenannte Chips) (☞ Abb. 3.6), zunehmend jedoch die RNA-Sequenzierung und die Genomsequenzierung zur Anwendung.

Die GEP erlaubt die Abgrenzung unterschiedlicher molekularer Veränderungen bzw. Subgruppen des Myeloms im Sinne einer Veränderung der Zusammensetzung der Boten-RNAs (verantwortlich für die Expression eines Gens), die das Verhalten der Myelomzellen bestimmen. Diese Veränderungen lassen sich in sogenannten “Scores” zusammenfassen, die mit der Prognose oder der Proliferation der Myelomzellen zusammenhängen. Beispiele zur Prognosebestimmung sind der sog. 70 Gen-Score (70 als besonders relevant ausgewählte

Gene) der Universität von Arkansas (USA) sowie der 15 Gen-Score der französischen Studiengruppe IFM. Dies ist grundsätzlich analog der Prognoseabschätzung durch iFISH, bei der z.B. das vermehrte oder verminderte Vorliegen bestimmter DNA-Abschnitte mit der Prognose korreliert (☞ Kap. 3.4.2).

Mittels RNA-Sequenzierung sind die gleichen Untersuchungen wie mittels GEP möglich. Zusätzlich können durch die RNA-Sequenzierung mutierte (inhaltlich veränderte) Boten-RNAs dargestellt werden. Ein Beispiel ist die Veränderung des sogenannten BRAF-Genes (bzw. dessen Transkriptes) in Myelomzellen. Diese liegt bei etwa 4 % der Myelompatienten vor und kann zur gezielten Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor (ein spezifisches Medikament) genutzt werden.

DNA- und RNA-Sequenzierung sowie Genexpressionsanalysen werden gegenwärtig nicht von den Krankenkassen erstattet, die Durchführung ist in Deutschland somit nur im Rahmen von Studien möglich.

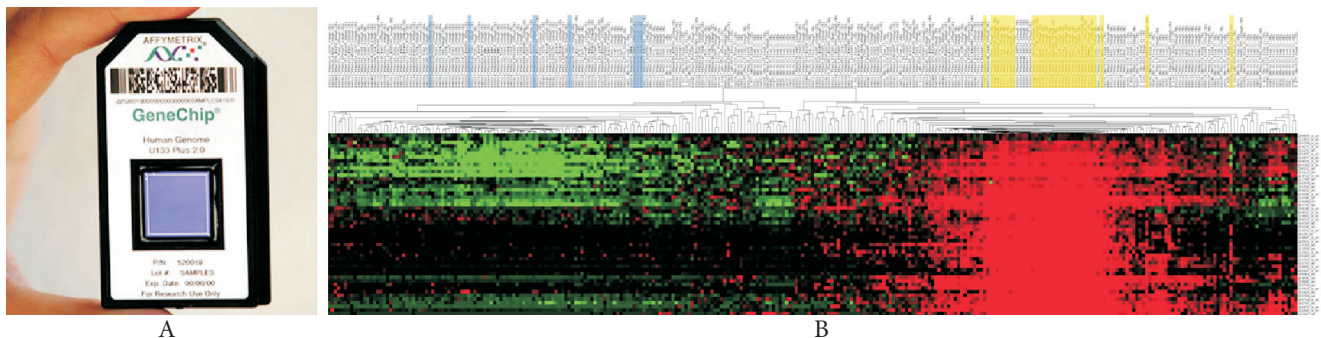


Abb. 3.6: Globale Genexpressionsanalyse (GEP) mittels DNA-Microarrays. Diese Technik ermöglicht die Messung der Expression (fast) aller menschlichen Gene (ca. 25.000) in Zellproben. **(A)** Aussehen eines DNA-Microarrays der Firma Affymetrix. **(B)** Ergebnis einer GEP-Untersuchung. In dem rot-grünen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

■ Molekulare Eigenschaften der Myelomzellen – experimentelle Untersuchungen am Universitätsklinikum Heidelberg

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

▶ Array-Comparative Genomische Hybridisierung (aCGH)

Hierbei wird, analog zur iFISH, ein Zugewinn oder Verlust von Erbinformation (DNA-Stücken) in Myelomzellen erfasst. Allerdings handelt es sich hierbei um die parallele Durchführung von hunderttausenden von iFISH-Untersuchungen auf einem DNA-Microarray (ähnlich aussehend wie der für GEP). Translokationen können methodenbedingt jedoch nicht durch die aCGH erfasst werden. Diese Methode wird jedoch zunehmend durch neue Verfahren wie das der Gesamtgenomsequenzierung abgelöst.

▶ Genom-Sequenzierung

Hierbei wird entweder die gesamte Erbinformation (DNA, Gesamtgenomsequenzierung, “*whole genome sequencing*”) oder aber derjenige Teil der Myelomzellen, der für Proteine (Eiweiße) bzw. Boten-RNA kodiert (“*whole exome sequencing*”, WES), auf Veränderungen im Vergleich zu normalen Körperzellen untersucht. Grundsätzlich können alle Informationen, die mittels iFISH oder aCGH erfassbar sind, mit diesen Methoden gewonnen werden. Zusätzlich können noch wesentlich feinere Veränderungen (sogenannte Punktmutationen) erfasst werden, die das Verhalten von Myelomzellen wie auch die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Medikamenten erklären könnten. Gegenwärtig ist die Genom-Sequenzierung, gerade was die Auswertung der Daten angeht, jedoch so aufwendig, dass sie noch nicht in der klinischen Routine einsetzbar ist.

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

3.6. Untersuchungen im Krankheitsverlauf

■ Ansprechen auf die systemische Therapie

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

Der Therapieerfolg wird zunächst anhand des M-Gradienten in der Elektrophorese und der 24-Stunden-Ausscheidung von Antikörper-Leichtketten im Sammelurin zahlenmäßig erfasst. Ist kein M-Gradient mehr vorhanden oder keine Leichtkettenausscheidung im Urin nachweisbar, so ist die Immunfixation die nächst sensitivere Methode zum Nachweis persistierender monoklonaler Antikörper und somit Myelomzellen. Falls auch die Immunfixation in Serum und Urin negativ ist und eine Knochenmarkpunktion weniger als 5 % Plasmazellen im Knochenmark zeigt, so spricht man von einer kompletten Remission. Von einer stringenter kompletten Remission spricht man, wenn sich zusätzlich im freien Leichtkettentest das Verhältnis von betroffener zu nicht betroffener Leichtkette innerhalb eines bestimmten (normalen) Schwankungsbereiches befindet. Eine Abweichung weist auf verbliebene Tumorzellen hin, die monoklonale Leichtketten produzieren.

Ein noch empfindlicherer Nachweis von verbleibenden Myelomzellen gelingt mit der Durchflusszytometrie (FACS). Myelomzellen unterscheiden sich von normalen Plasmazellen und anderen Zellen des Knochenmarks durch bestimmte Eigenschaften auf ihrer Zell-Oberfläche (☞ Kap. 3.4.2). Mit Hilfe der Durchflusszytometrie können diese Unterschiede detektiert und somit verbleibende bösartige Zellen identifiziert werden. Ihre Nachweisgrenze beträgt bei durchflusszytometrischen Untersuchungen der neuen Generation an spezialisierten Zentren eine bösartige Zelle in 100.000-1.000.000 gesunden Zellen. Falls mittels Durchflusszytometrie keine Myelomzellen mehr nachweisbar sind, kann man eine FACS-negative komplette Remission definieren. Die aktuell sensitivste, aber auch teuerste Methode zum Nachweis persistierender Myelomzellen beruht auf dem *Next Generation Sequencing* (NGS). Der Bereich der Erbinformation, der die von Myelomzellen produzierten Antikörper kodiert, unterscheidet die Myelomzellen von allen normalen Zellen. Das NGS-Ver-

fahren, das diesen Bereich untersucht, kann 1 maligne Zelle unter 1.000.000 normalen Zellen im Knochenmark oder peripheren Blut detektieren. Alle empfindlichen Verfahren zur Bestimmung der Anzahl an Myelomzellen im Knochenmark wie Durchflusszytometrie oder NGS bestimmen diese jedoch nur an der Stelle der Knochenmarkpunktion. Die Untersuchungen müssen also durch entsprechende Verfahren der Bildgebung wie MRT und PET-CT ergänzt werden.

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

■ Wiederauftreten bzw. Zunahme der Krankheitsaktivität

Wird eine erneute Krankheitsaktivität beobachtet, so ist nicht immer sofort die Notwendigkeit für eine erneute Behandlung gegeben. Der Arzt wird mit Ihnen besprechen, inwieweit die Zunahme der Krankheitsaktivität eine Gefahr für Endorgane darstellt (Kap. 4.1). Je nach Symptomen oder klinischen Zeichen kann eine erneute bildgebende Untersuchung mittels CT, MRT und ggf. PET notwendig sein. Bei Zunahme der Krankheitsaktivität wird in der Regel auch das Knochenmark erneut punktiert. Die malignen Zellen können während der Therapie weitere Veränderungen ihrer Erbinformation ansammeln, die zu einer erhöhten Bösartigkeit oder Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika führen, jedoch auch neue Therapiemöglichkeiten eröffnen können. Ein Beispiel stellt eine Veränderung dar, die als BRAF-Mutation bezeichnet wird und bei 4 % der Myelompatienten vorliegt, für die eine gezielte Therapie möglich ist. Hierzu sind jedoch weitere Studien notwendig.

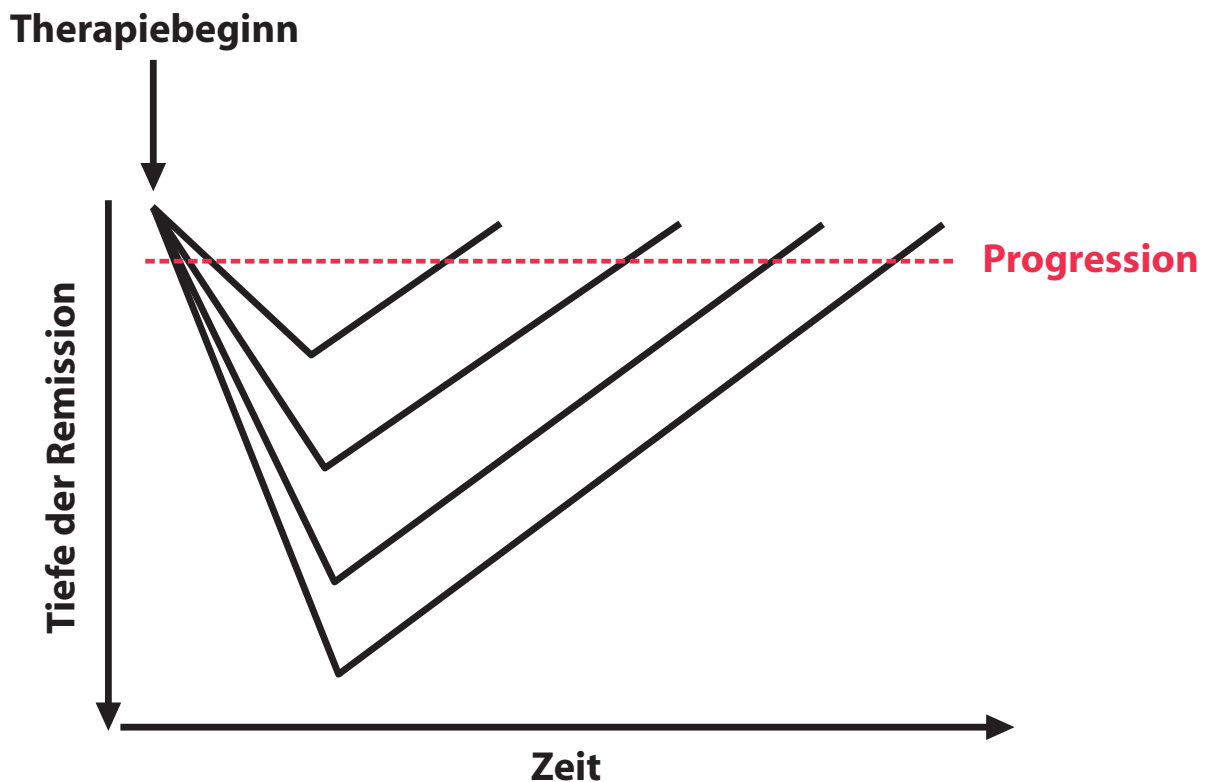


Abb. 3.7: Welche Remissionstiefe ist notwendig? Die Tiefe der Remission ermöglicht einen längeren Zeitraum bis zum Wiederauftreten der Erkrankung und führt zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben.

4. Therapie

4.1. Ab wann ist eine Therapie notwendig?

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

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

Die drei Hochrisikofaktoren (sog. SLiM-Kriterien), für die dies der Fall ist, sind (1) eine Erhöhung des Quotienten der im Serum gemessenen freien Leichtketten auf ≥ 100 , (2) ein Anteil kranker Plasmazellen im Knochenmark von $\geq 60\%$ sowie (3) das Vorhandensein von mehr als einer abgrenzbaren (fokalen) Plasmazellansammlung in der Magnetresonanztomographie.

Das Multiple Myelom ist behandlungspflichtig wenn:
<ul style="list-style-type: none"> • der prozentuale Anteil der monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ beträgt und/oder ein klonaler Plasmazelltumor dokumentiert ist <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Endorganschädigung (CRAB-Kriterien) oder eine aktive biologische Myelomerkrankung (SLiM) vorliegt
CRAB-Kriterien:
<p>C (= <i>Calcium elevation</i>): Kalziumkonzentration im Serum $> 2,75$ mmol/l oder $0,25$ mmol/l über dem Normwert</p> <p>R (= <i>Renal impairment</i>): Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min)</p> <p>A (= <i>Anemia</i>): Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert)</p> <p>B (= <i>Bone disease</i>): Knochenerkrankung (Osteolysen)</p>
SLiM-Kriterien:
<p>S (= <i>Sixty percent clonal bone marrow plasma cells</i>): $\geq 60\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark</p> <p>Li (= <i>Light chains</i>): Ratio der freien Leichtketten im Serum ≥ 100 bei absolutem Wert der betroffenen freien Leichtkette > 100 mg/l</p> <p>M (= <i>Magnetic resonance imaging</i>): > 1 fokale Plasmazellansammlung in der Magnetresonanztomographie (MRT)</p>

Tab. 4.1: Kriterien für das behandlungspflichtige Multiple Myelom.

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

- ▶ “Smoldering” Myelom: Monoklonales Protein ≥ 30 g/l im Serum und/oder ≥ 500 mg monoklonales Protein im 24-Stunden-Sammelurin und/oder mehr als 10% Plasmazellen in der Knochenmarkdiagnostik, keine Endorganschäden nach den CRAB-Kriterien und keine myelomdefinierenden Veränderungen nach den SLiM-Kriterien. Patienten mit “Smoldering” Multiple Myelom sind nicht mit Chemotherapie zu behandeln.

- ▶ Multiples Myelom: Monoklonales Protein im Serum und/oder Urin, im Knochenmark mindestens 10 % Plasmazellen sowie mindestens eine Schädigung eines Endorgans (Anämie, Nierenfunktionsverschlechterung, Kalziumspiegelerhöhung im Blut oder Knochenveränderungen) und/oder mindestens eine myelomdefinierende Veränderung (Leichtkettenratio im Serum ≥ 100 , ≥ 60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark, fokale Veränderungen in der MRT).

Patienten mit Multiplem Myelom mit Nachweis von Endorganschäden sollten frühzeitig nach Diagnosesicherung therapiert werden. Nur in wenigen Ausnahmefällen liegt allerdings 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 Therapiestrategien möglicherweise beeinträchtigen. Grundsätzlich sollte mit dem Patienten über die Zielsetzung der empfohlenen Therapie gesprochen werden.

4.2. Ziele der Behandlung des MM

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

▶ Stabilisierung

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

▶ Symptomlinderung

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

▶ Remission (☞ Abb. 4.1)

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

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

Tab. 4.2: Ziele der Behandlung beim Multiplen Myelom.

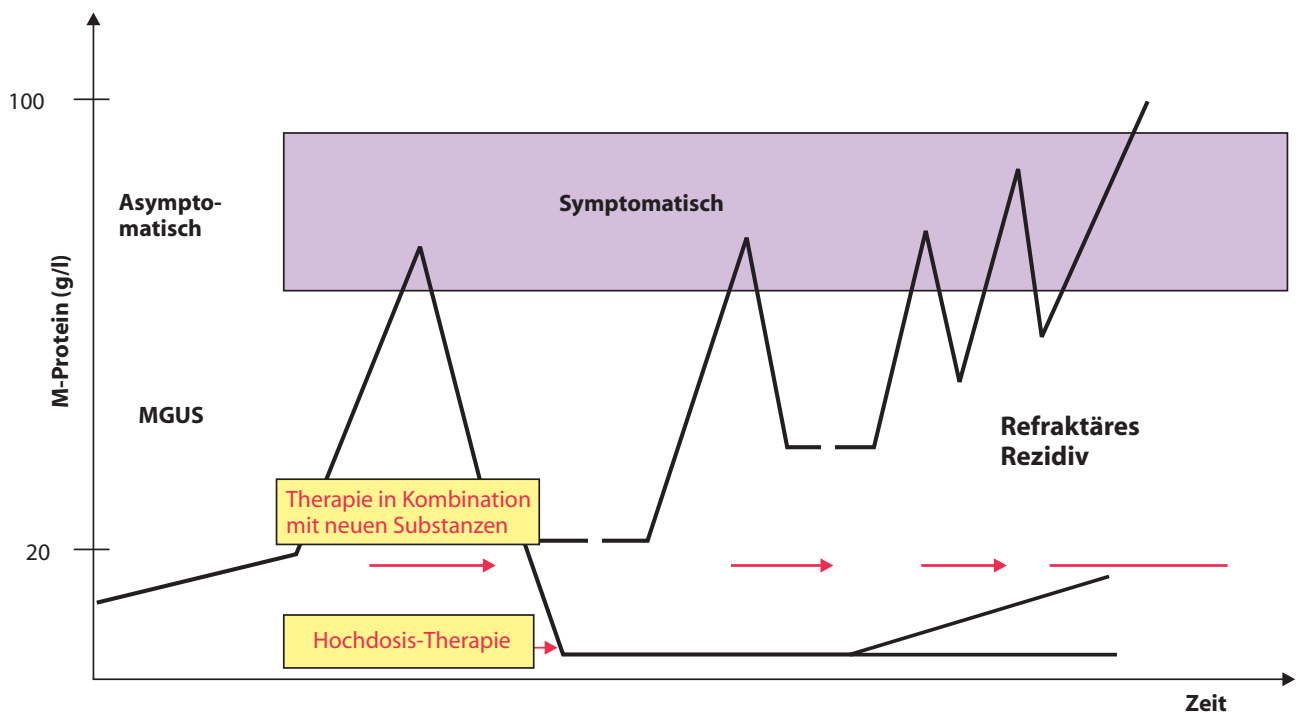


Abb. 4.1: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms.

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

4.3. Behandlungsverfahren

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

Bei den Behandlungsverfahren unterscheidet man:

- ▶ “Chemo”-therapie (inklusive der sogenannten “neuen Substanzen”, die streng genommen keine Chemotherapeutika = Zytostatika sind und daher besser unter dem Begriff der “systemischen Therapie” zusammengefasst werden), d.h. Behandlungen mit Krebszellen abtötenden oder deren Vermehrung hemmenden Medikamenten
- ▶ Hochdosischemotherapie mit autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (s.u.)
- ▶ Bestrahlung

■ Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens

Eine wichtige Rolle bei der Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens (☞ Abb. 4.2) spielen zum einen die Eigenschaften der Myelomerkrankung, sodass Krankheiten mit aggressivem Verlauf möglicherweise anders

behandelt werden als weniger aggressive Varianten. Zum anderen spielen die Voraussetzungen des Patienten selbst eine große Rolle bei der Therapieentscheidung. So entscheiden zum Beispiel das Alter und die Begleiterkrankungen des Patienten über die Durchführbarkeit einer Hochdosischemotherapie. In der Sektion Multiples Myelom am Universitätsklinikum Heidelberg wird ferner das Ziel verfolgt, eine personalisierte Behandlung des MM zu ermöglichen. Daher werden bei jedem Patienten zu Beginn der Therapie krankheitsspezifische Risikofaktoren, wie z.B. genetische Veränderungen in den Myelomzellen erhoben. In Zukunft wird es voraussichtlich möglich sein, durch Erbgutanalysen des Patienten Risikofaktoren zu untersuchen, die z.B. das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorhersagen oder das Auftreten einer bestimmten Medikamentennebenwirkung begünstigen.

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

Für Patienten, für die eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation in Frage kommt, ist gegenwärtig das VCD-(Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason)Schema als Standard-Induktionstherapie in Deutschland anzusehen. In Einzelfällen und im Rahmen von klinischen Studien gewinnt das VRD-(Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason)Schema zunehmend an Bedeutung, ist aber vor einer Hochdosistherapie noch nicht offiziell von den zuständigen Behörden für diese Situation zugelassen worden. Für ältere Patienten, für die eine Hochdosischemotherapie nicht infrage kommt, ist gegenwärtig eine Therapie nach dem RD-(Lenalidomid/Dexamethason), Dara-VMP-(Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Dexamethason) oder auch VRD-(Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason)Schema Standard. Kürzlich wurde für diese Patientengruppe auch die Kombination nach dem VRD-Schema zugelassen.

4.3.1. Systemische Therapie

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

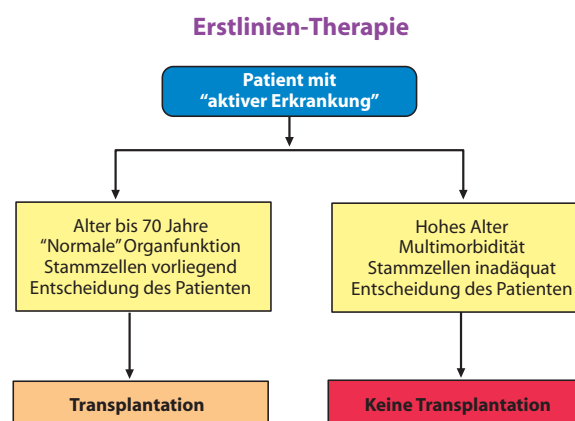


Abb. 4.2: Wahl des Therapieziels beim Multiplen Myelom.

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

Kombination	Namen der Medikamente	Bemerkungen
VCD	Bortezomib = Velcade®, Cyclophosphamid, Dexamethason	Standard der Induktionstherapie vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation.
PAd	PS 341 = Bortezomib = Velcade®, Adriamycin, Dexamethason	Mögliche Induktionstherapie vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation.
VRD	Bortezomib = Velcade®, Lenalidomid = Revlimid®, Dexamethason	Häufig in klinischen Studien vor Hochdosistherapie eingesetzt, bei älteren Patienten bereits zugelassen.
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason	Effektiv zur Stammzellsammlung.
HD-Cy	Hochdosis-Cyclophosphamid	Effektiv zur Stammzellsammlung.
VMP	Velcade®, Melphalan, Prednison	Therapie für die Initialbehandlung bei Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen.
Dara-VMP	Daratumumab = Darzalex®, Velcade®, Melphalan, Prednison	Neue Option für die Initialbehandlung bei Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen.
MP	Melphalan, Prednison	Langjährige Standardtherapie für ältere Patienten. Heute nur noch in Einzelfällen eingesetzt.
D	Dexamethason	Schneller Wirkungseintritt, aber nicht lange anhaltend. Initiale Notfalltherapie.
VD	Bortezomib = Velcade®, Dexamethason	Effektives Schema, meist in Kombination mit Melphalan oder Cyclophosphamid eingesetzt (VCD, VMP).
RD	Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Effektives orales Schema, in Deutschland für Erstlinientherapie nicht transplantationsfähiger Patienten zugelassen.
TD	Thalidomid, Dexamethason	Geringe Schädigung der Blutbildung. Unter Umständen geeignet für Patienten mit schweren Begleiterkrankungen.
PPLD	Bortezomib, pegyliertes liposomales Doxorubicin	Geeignet für Patienten mit vorgeschädigtem Herz.
BP(V)	Bendamustin, Prednison, (Bortezomib = Velcade®)	Mögliche Erstlinientherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

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

■ Zytostatika

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

Trotz der Einführung modernerer Substanzen bei der Therapie des Multiplen Myeloms bildet diese Substanzklasse auch weiterhin einen wesentlichen Baustein und ist Bestandteil vieler etablierter Therapieprotokolle.

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

■ Proteasom-Inhibitoren

Bei Proteasom-Inhibitoren handelt es sich um eine moderne Klasse von Medikamenten, die die sogenannten Proteasomen, die Proteine in Körper- und Tumorzellen abbauen, hemmen und somit zum Absterben von Tumor-/Myelomzellen führen.

Proteasom-Inhibitoren	
Wirkstoffe:	Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
Bortezomib (Velcade®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zugelassen in der Erstlinientherapie in Kombination mit Daratumumab, Melphalan und Prednison für nicht-transplantable Patienten; mit Cyclophosphamid und Dexamethason für die Erstlinientherapie; in Kombination mit Dexamethason, Cyclophosphamid und Dexamethason sowie Daratumumab und Dexamethason für die Rezidivtherapie • Applikation: i.v. oder s.c. • Nebenwirkungen: Verminderung der Blutplättchen, Durchfall, Nervenschäden
Carfilzomib (Kyprolis®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zulassung zur Behandlung der refraktären/rezidierten Myelomkrankung nach mindestens einer Vortherapie, Behandlung in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason • Applikation: i.v. • Nebenwirkungen: Blutarmut, Durchfall, Abgeschlagenheit, selten Einschränkung der Herz- oder Nierenfunktion
Ixazomib (Ninlaro®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zulassung zur Behandlung der refraktären/rezidierten Myelomkrankung nach mindestens einer Vortherapie, Behandlung in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Applikation: p.o. • Nebenwirkungen: Thrombozytopenie, Durchfall, Verstopfung, Nervenschädigung, Übelkeit, Hautreaktionen, Wasseransammlungen (Ödeme)

► Bortezomib (Velcade®)

Bortezomib ist der erste Proteasom-Inhibitor, der zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen wurde (Proteasomen sind in der Zelle für den Abbau von bestimmten Eiweißen verantwortlich). Durch Blockierung des Eiweißabbaus werden Signalwege in der Zelle, die u.a. für Tumorwachstum, Interaktion mit anderen Zellen und Ausbildung der Blutgefäße verantwortlich sind, unterdrückt. Dies resultiert in einem programmierten Zelltod (Apoptose).

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

► Bortezomib in der Kombinationstherapie

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

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

Ebenfalls in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wurde Ende 2015 erstmals ein sog. HDAC-Inhibitor, Panobinostat, zugelassen. Dieser hatte sich insbesondere bei Patienten nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor (z.B. Bortezomib) und einer immunmodulatorischen Substanz (z.B. Lenalidomid), als wirksam und der alleinigen Behandlung mit Bortezomib/Dexamethason als überlegen erwiesen (PANORAMA1-Studie).

Seit 2017 ist Bortezomib zudem in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason als Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie zugelassen. Der Grund für die Zulassung waren Ergebnisse der CASTOR-Studie, in der sich o.g. Dreifachkombination der Therapie mit Bortezomib und Dexamethason als überlegen zeigte.

Eine Zulassung von Bortezomib innerhalb des bekannten VMP-Schemas erweitert durch die Kombination mit Daratumumab wurde 2018 ausgesprochen, basierend auf Ergebnissen der ALCYONE-Studie.

► Hauptnebenwirkungen von Bortezomib

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

► Zusammenfassung Bortezomib

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

► Carfilzomib (Kyprolis®)

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor 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, sog. Polyneuropathien, auftreten. Weiterhin zeigte die ENDEAVOR-Studie, dass die Therapie mit Carfilzomib und Dexamethason wirksamer ist als Bortezomib/Dexamethason bei Patienten mit rezidiertem Multiplen Myelom. In einer weiteren Studie (ASPIRE) wurde eine Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason nachgewiesen.

► Hauptnebenwirkungen von Carfilzomib

Bisherige Nebenwirkungen betreffen überwiegend die Blutbildung und das Allgemeinbefinden, ähnlich wie bei den meisten anderen Therapieformen auch. Als stärker einschränkende aber selten auftretende Nebenwirkungen wurden Atemnot und Herzschwäche sowie Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet.

► **Ixazomib (Ninlaro®)**

Ixazomib ist ein oraler Proteasom-Inhibitor, der seit 2017 für die Rezidivtherapie in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zugelassen ist. In der TOURMALINE-MM1-Studie wurde eine Überlegenheit der Dreifachkombination gegenüber einer Therapie mit Lenalidomid, Dexamethason und Placebo gezeigt. Es traten nur sehr selten schwere Nervenschäden auf.

► **Weitere Proteasom-Inhibitoren**

Derzeit befinden sich eine Reihe weiterer Proteasom-Inhibitoren in der klinischen Entwicklung. Beispiele dafür sind Oprozomib, ein oraler Nachfolger von Carfilzomib, sowie ein neuer Proteasom-Inhibitor, Marizomib.

■ **Immunmodulatoren**

Immunmodulatoren	
Wirkstoffe:	
Thalidomid (Thalidomide®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zugelassen für die Erstlinientherapie in Kombination mit Melphalan und Prednison sowie für die Rezidivtherapie • Applikation: oral • Nebenwirkungen: Nervenschädigungen (periphere Polyneuropathie), Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Thrombose (in Kombination mit Dexamethason oder Chemotherapie), fruchtschädigend für ungeborenes Leben (Teratogenität), Verstopfung, Ödeme
Lenalidomid (Revlimid®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zugelassen für die Erstlinientherapie in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib (Velcade®) und Dexamethason für Patienten, für die eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt; für die Erhaltungstherapie nach einer Stammzelltransplantation als Monotherapie; für die Rezidivtherapie in Kombination mit Dexamethason sowie Carfilzomib und Dexamethason oder Daratumumab und Dexamethason • Applikation: oral • Nebenwirkungen: Blutarmut, allergische Reaktion, Abgeschlagenheit, Thrombose, Müdigkeit, Durchfall, Verstopfung, Teratogenität (Schädigung des ungeborenen Lebens)
Pomalidomid (Imnovid®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zugelassen für die refraktäre/rezidierte Myelomerkrankung in Kombination mit Dexamethason und ggf. Bortezomib (Velcade®) • Applikation: oral • Nebenwirkungen: Blutarmut, allergische Reaktion, Abgeschlagenheit, Thrombose, Müdigkeit, Teratogenität

► **Thalidomid**

Thalidomid gehört zu der Gruppe der Immunmodulatoren (immunomodulatory drugs, IMiDs). Es bindet an und verändert die Funktion des Proteins Cereblon. Cereblon aktiviert normalerweise zwei andere Eiweiße in der Zelle, die unter anderem für Gefäßneubildung und Zellstoffwechsel verantwortlich sind. Durch die Cereblon-Verdrängung werden diese Prozesse verhindert, was zum Absterben von Tumorzellen (Apoptose) führt.

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 nachweisen, bei welchen sich gegenüber der Behandlung mit Zytostatika häufig Resistenzen zeigten. Dabei handelte es sich um vorbehandelte Patienten mit refraktärem oder rezidiertem Multiplen Myelom. Schwere Nebenwirkungen traten in weniger als 10 % auf. Heute wird Thalidomid als alleinige Therapie im Rahmen von Erhaltungsanwendungen nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation oder bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Blutbildung angewandt.

► Thalidomid in der Kombinationstherapie

Die Kombination mit Dexamethason erhöht die 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. Wurde anfänglich eine Thalidomiddosis bis 800 mg täglich angestrebt, so konnte durch Studien in den letzten Jahren gezeigt werden, dass Dosen von 100-200 mg täglich praktikabel und mit akzeptablen Nebenwirkungen verbunden sind. Im Rahmen der Erhaltungstherapie werden sogar geringe Dosierungen von 50 mg täglich geprüft. In der Erhaltungstherapie, insbesondere nach Hochdosis-Chemotherapie, konnte durch die kontinuierliche Gabe von Thalidomid eine Verlängerung des ereignisfreien Intervalls und des Überlebens erreicht werden.

► Nebenwirkungen

Hauptnebenwirkungen des Thalidomids können Schädigungen der Nerven (periphere Polyneuropathien (PNP)), Müdigkeit, Verstopfung und Thrombosen sein. Die dosislimitierende Nebenwirkung von Thalidomid ist in ca. 40 % der Patienten die Polyneuropathie. Auf eine Anwendung von Thalidomid bei einer bestehenden PNP sollte verzichtet werden. Das Auftreten ist in der Regel von der Dosierung des Thalidomids abhängig. Durch eine Dosisreduktion kann eine Zunahme der PNP verhindert werden. Bei einem Drittel der Patienten sind die Beschwerden nach dem Absetzen rückläufig. Eine weitere Nebenwirkung ist das Auftreten von Thrombosen mit den Folgen einer Lungenarterienembolie. Die Zahl der tiefen Beinvenenthrombosen beläuft sich bei der Thalidomid-Monotherapie auf ca. 5 %. Durch die Kombination mit Dexamethason erhöht sich die Rate an Thrombosen auf 10-15 %. In der Kombination mit Anthrazyklinen (z.B. Doxorubicin) steigt diese Nebenwirkungsrate auf bis zu 30 % an. Hier ist eine Thromboseprophylaxe, z.B. mit Aspirin®, niedermolekularem Heparin oder Marcumar® indiziert. Weiterhin muss auf die schädigende Wirkung auf ungeborenes Leben hingewiesen werden, wie aus den Ereignissen um das Medikament Contergan® bekannt ist, welches wirkstoffgleich mit Thalidomid ist.

► Zusammenfassung Thalidomid

Thalidomid ist ein Medikament zur Behandlung von Patienten mit neudiagnostiziertem Myelom. Die Ansprechraten der Monotherapie werden durch eine Kombination mit Dexamethason oder klassischen Zytostatika erhöht. Als Nebenwirkungen der Medikation sind dabei die Polyneuropathie, das Auftreten von Thrombosen und Lungenarterienembolien sowie die Teratogenität 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 zu achten. Diese Prophylaxe wird in der Regel mit niedermolekularen Heparinen (z.B. Clexane®) aber auch mit Marcumar® oder Aspirin®, durchgeführt.

► Lenalidomid (Revlimid®)

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

► Lenalidomid in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms

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

► Kombination von Lenalidomid mit Proteasom-Inhibitoren

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason und Bortezomib wurde in einer Studie mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom untersucht. Erfreulicherweise erreichten alle Patienten mindestens eine partielle Remission. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde die Kombination zur Erstbehandlung von Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zugelassen. Weitere Studien, z.B. in Kombination mit Carfilzomib, bestätigten seither das Potential dieses Therapieprinzips.

► Kombination Lenalidomid/Dexamethason im Rezidiv

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. 60 %, verglichen mit 20 % in der Dexamethason-mono-Gruppe. Unsere eigenen Erfahrungen bei (im Vergleich zur Zulassungsstudie) deutlich stärker vorbehandelten Patienten zeigten eine gute Ansprechrate von 43,5 % (CR, VGPR, PR). Diese Ansprechraten sind auch bei Patienten zu beobachten, die zuvor mit Thalidomid behandelt wurden.

► Kombination Lenalidomid/Carfilzomib/Dexamethason

Diese Kombination ist derzeit als Rezidivtherapie zugelassen. In einer Studie für Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom wurde eine Überlegenheit der Dreifachkombination gegenüber der Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason gezeigt (ASPIRE-Studie).

► Kombination Lenalidomid/Daratumumab/Dexamethason

Dieses Therapieschema ist ebenfalls für Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom zugelassen. In einer Studie (POLLUX) zeigte sich diese Therapie deutlich wirksamer als Lenalidomid/Dexamethason und stellt somit heute eine häufig angewandte Therapiekombination dar.

► Kombination von Lenalidomid mit Ixazomib und Dexamethason

Ein anderes Rezidivtherapieschema wurde zugelassen, nachdem seine Überlegenheit gegenüber einer Therapie mit Lenalidomid, Dexamethason und Plazebo nachgewiesen wurde (TOURMALINE-MM1-Studie). Dies ist eine orale Therapie (alle drei Medikamente werden als Tabletten/Kapseln oral eingenommen).

► Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

Seit 2017 ist auch eine Monotherapie mit Lenalidomid nach der Stammzelltransplantation zugelassen. Diese Behandlung verzögert das Wiederauftreten der Myelomerkrankung. Derzeit wird eine Erhaltungstherapie bis zum Wiederauftreten der Erkrankung empfohlen, wobei die genaue Therapiedauer abhängig vom Krankheitsansprechen noch Gegenstand laufender Studien ist.

► Nebenwirkungen

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 %), Lungenarterienembolien (2-4 %), Thrombozytopenie, Neutrozytopenie, Müdigkeit, Durchfall, Obstipation, allergische Reaktionen (z.B. Hautausschlag) und seltener Polyneuropathie. Wegen der hohen Rate an Thrombosen erhalten alle Patienten, insofern keine Kontraindikationen vorliegen, eine Thromboseprophylaxe mit Heparin oder Aspirin®.

► Zusammenfassung Lenalidomid

Lenalidomid zeigt eine höhere Wirksamkeitspotenz als Thalidomid bei einem veränderten Nebenwirkungsspektrum. Im Rahmen einer Lenalidomid-Therapie in Kombination mit Dexamethason ist unbedingt auf eine Thromboseprophylaxe zu achten. Diese Prophylaxe wird in der Regel mit niedermolekularen Heparinen (z.B. Clexane®), aber auch mit Marcumar® oder Aspirin® durchgeführt. Lenalidomid ist derzeit zugelassen in Kombination mit Dexamethason und ggf. Melphalan oder Bortezomib (Velcade®) für die Primärtherapie bei nicht-transplantablen Patienten sowie für die Rezidivtherapie in Kombination mit Dexamethason, mit Carfilzomib und Dexamethason, Daratumumab und Dexamethason sowie Ixazomib und Dexamethason und für die Erhaltung nach der Stammzelltransplantation als Monotherapie.

► Pomalidomid (Imnovid®)

Pomalidomid ist ein weiterer Abkömmling von Thalidomid und dem Lenalidomid verwandt. Es zeigt eine nochmalige Steigerung der Wirksamkeit und kann bei ca. 1/3 aller Patienten, die gegenüber Lenalidomid resistent sind, ein erneutes Ansprechen bewirken. Eine Kombination mit Dexamethason hat sich der alleinigen Gabe von Pomalidomid als überlegen erwiesen. Im direkten Vergleich zwischen Pomalidomid/Dexamethason und Dexamethason alleine zeigte sich ein klarer Vorteil für die Kombination in Patienten, die sowohl gegenüber Lenalidomid als auch Bortezomib resistent waren. Imnovid® ist in Deutschland für die Rezidivtherapie in Kombination mit Dexamethason zugelassen. Weiterhin zeigte sich dieses Medikament in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten, die bereits auf Lenalidomid (Revlimid®) resistent waren, als sehr wirksam und kann in dieser Situation eingesetzt werden.

► Nebenwirkungen der Therapie mit Pomalidomid

Die häufigsten Nebenwirkungen von Pomalidomid sind Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Müdigkeit, Polyneuropathie, Thrombosen sowie Teratogenität.

Polyneuropathie (PNP)
Die Polyneuropathie ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Plasmazellerkrankungen. Bis zu 20 % aller Myelompatienten weisen bereits bei der Diagnosestellung Symptome einer PNP auf. Ferner verursachen einige der am häufigsten verwendeten Chemotherapien PNP-Beschwerden, sodass im Zuge einer Behandlung bis zu 80 % aller Myelompatienten neuropathische Beschwerden äußern. Daher ist es sehr wichtig, dass Patienten, die unten aufgeführte Symptome bei sich bemerken, sofort ihre Beschwerden mitteilen und der betreuende Arzt aktiv nach einer PNP fragt.
Ursachen der PNP:
<ul style="list-style-type: none"> • bei unbehandelten Patienten sind dies z.B. Immunglobulin (Eiweiß)-Ablagerung um Nerven, eine Amyloidose, Antikörper gegen Nervenstrukturen, Durchblutungsstörungen durch Eiweißvermehrung (Hyperviskosität) oder das sehr seltene POEMS Syndrom • Chemotherapeutika, die eine PNP verursachen, sind v.a. Bortezomib und Thalidomid
Klinische Zeichen/Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilitätsstörungen, z.B. Taubheitsgefühl, Bitzeln, Kribbeln, Ameisenlaufen, Brennen, Stechen • Motorikstörungen, z.B. Kraftminderung, Beeinträchtigung der Feinmotorik (Hemd zuknöpfen) • Muskelkrämpfe (v.a. in den Fingern/Zehen und Waden) • Allgemeinsymptome: Herzrasen, Schwindel, Durchfälle, bei männlichen Patienten auch Potenzstörungen
Diagnostik der PNP
<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese: die wichtigste Maßnahme ist, den Patienten gezielt nach den genannten Beschwerden zu fragen • Fragebögen ermöglichen eine strukturierte und objektivierbare Erhebung der Beschwerden • Eine neurologische Untersuchung inklusive einer Prüfung von Sensibilität, Kraft, Reflexe und Vibrationsempfinden (Stimmgabeltest) • Elektrophysiologie: die apparative Messung der Nervenleitgeschwindigkeit ist der Goldstandard zur Diagnostik der PNP

Fortsetzung des Infokastens auf der nächsten Seite

Therapie der PNP

- Anpassung der Chemotherapie: um die Entwicklung und das Voranschreiten einer PNP zu verhindern, kann die Dosis des auslösenden Medikaments angepasst oder das Medikament ganz gewechselt werden. Im Fall von Bortezomib konnten das Auftreten und die Schwere einer PNP durch die Umstellung von intravenöser (Infusion) auf die subkutane Applikation (Bauchspritze) gelindert werden
- Medikamente zur Behandlung neuropathischer Schmerzen können insbesondere elektrisierende und brennende Schmerzen lindern. Die Standardmedikamente zur Schmerzbehandlung sind nicht sehr wirksam bei neuropathischen Schmerzen. Gute Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen zeigen hingegen Medikamente, die zur Behandlung von Epilepsien (z.B. Pregabalin, Gabapentin, etc.) oder Depressionen (z.B. Amitriptylin, Duloxetin, etc.) eingesetzt werden
- Physiotherapie kann insbesondere bei Störungen der Sensorik und Motorik einen positiven Effekt haben. Am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen besteht daher die Möglichkeit an einer PNP-Sport- und Physiotherapiegruppe teilzunehmen. In Kleingruppen werden hier unter Anleitung von medizinischem Fachpersonal Übungen durchgeführt (Kontakt unter 06221 56 5918 oder unter krebs-sport@nct-heidelberg.de)

Prognose der PNP

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

■ Monoklonale Antikörper

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

Beim Multiplen Myelom findet diese Klasse an Immuntherapeutika nun ebenfalls zunehmend Anwendung. Kürzlich wurden die ersten beiden Vertreter dieser Substanzklasse zur Therapie des vorbehandelten Multiplen Myeloms zugelassen.

Monoklonale Antikörper	
Wirkstoffe:	(Elotuzumab, Daratumumab)
Elotuzumab (Empliciti®)	<ul style="list-style-type: none"> • Zielstruktur: CS1/SLAMF7, Oberflächenmolekül auf Immunzellen, die die Myelomzellen angreifen • Indikation: In Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason nach mindestens einer Vortherapie • Applikation: als Infusion • Nebenwirkungen: Infusionsreaktion, daher Begleitmedikation erforderlich. Verminderung der Lymphozytenzahlen im Blut, Durchfall, Gürtelrose, Pneumonie
Daratumumab	<ul style="list-style-type: none"> • Zielstruktur: CD38, Oberflächenmolekül auf Myelomzellen • Indikation: Als Einzelmedikament sowie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason nach mehrfacher Vortherapie • Applikation: als Infusion • Nebenwirkungen: ausgeprägte Infusionsreaktion bei Erstgabe, daher Begleitmedikation erforderlich. Allergische Reaktion mit Atemnot, insbesondere bei Asthma-/COPD-Patienten, Veränderung der Blutgruppe

► Elotuzumab

Elotuzumab bindet an Oberflächenmarker der Immunzellen, die klonale Plasmazellen angreifen. Das Medikament ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beim rezidierten Myelom zugelassen. Eine Studie (ELOQUENT-2) hat eine Überlegenheit dieser Kombination gegenüber der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason gezeigt. Eine weitere Studie (ELOQUENT-3) hat nun bei Lenalidomid-resistenten Patienten eine sehr gute Wirksamkeit in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason nachweisen können, so dass hier zukünftig ein neues Einsatzgebiet zu erwarten ist.

► Daratumumab

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Anti-CD38-Antikörper mit Antikörper-vermittelter und Komplement-abhängiger Zytotoxizität gegenüber CD38-exprimierenden Myelomzellen. Es ist als Monotherapie für Patienten mit rezidiertem Multiplen Myelom mit mehr als 2 Vortherapielinien zugelassen. Weiterhin konnten Ergebnisse von zwei Studien in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (POLLUX) bzw. Bortezomib/Dexamethason (CASTOR) ein erheblich besseres Krankheitsansprechen im Vergleich zu den Therapien mit Lenalidomid/Dexamethason und Bortezomib/Dexamethason zeigen, was zur Zulassung dieser Kombinationen führte. In der Erstbehandlung des MM nach Diagnosestellung zeigte in zwei weiteren Studien die Hinzunahme von Daratumumab zu der Kombination Lenalidomid/Dexamethason (MAIA) bzw. Bortezomib/Melphalan/Dexamethason (ALCYONE) überlegene Wirksamkeit. Die Zulassung des Therapieschemas der ALCYONE-Studie ist daher inzwischen erfolgt, für das Therapieschema der MAIA-Studie wird diese erwartet.

► Weitere monoklonale Antikörper

Zahlreiche weitere therapeutische Antikörper befinden sich in verschiedenen Entwicklungsphasen.

Es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren eine Reihe von monoklonalen Antikörpern Einzug in die Myelomtherapie halten wird. Derzeit werden in klinischen Studien auch weitere monoklonale anti-CD38-Antikörper geprüft.


■ Andere therapeutische Ansätze

Es werden zahlreiche andere Medikamente gegen das Multiple Myelom erprobt. Einige Beispiele dafür sind Selinexor, ein CRM1-Inhibitor, Venetoclax, ein selektiver BCL-2-Inhibitor, sowie eine Reihe an neuen immuntherapeutischen Ansätzen. Hier sind insbesondere sog. bispezifische Antikörper und die CAR-T Zellen zu erwähnen. Beide Verfahren ermöglichen dem körpereigenen Immunsystem eine zielgerichtete und spezifische Vernichtung von Myelomzellen. Alle diese genannten und viele weitere neue Behandlungsstrategien müssen aber ihre Wirksamkeit noch in großen klinischen Studien unter Beweis stellen.

4.3.2. Hochdosistherapie und Blutstammzelltransplantation


Die Hochdosistherapie gefolgt von der Transplantation von Blutstammzellen wird mit dem Ziel eingesetzt, die bestmögliche Remissionstiefe und die längstmögliche Remissionsdauer zu erreichen. Sie beinhaltet zuerst

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

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

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

■ Autologe periphere Blutstammzelltransplantation (auto-PBSCT)

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

Die Hochdosistherapie, gefolgt von der Transplantation autologer Blutstammzellen, erhöht die Rate und festigt die Tiefe der Remission. Die therapiassoziierte Sterblichkeit der Hochdosistherapie beträgt in größeren Zentren je nach Patientenselektion zwischen 1-3 %.

In den Auswertungen der französischen IFM-Studiengruppe (*Intergroupe Francophone du Myélome*) verbessert eine Doppel (Tandem)transplantation die Prognose bei Patienten, die nach der ersten Transplantation eine VGPR (*“very good partial remission”*) erreicht haben. Die Gruppe des *“Myeloma Institute for Research and Therapy”* in Little Rock, Arkansas, beschreibt bei 25 % der Patienten Langzeitremissionen nach 8 Jahren innerhalb des *“Total Therapy”*-Programms. Ein wesentliches Element dieser Therapie ist die Doppeltransplantation.

Die GMMG-Studiengruppe konnte im Rahmen der GMMG-HD4-Studie zeigen, dass durch den Einsatz von Bortezomib im Rahmen der Induktionstherapie vor Hochdosistherapie die Behandlungsergebnisse weiter verbessert werden können. Im Rahmen der GMMG-HD-4-Studie (in Abstimmung mit der holländischen HOVON-Studiengruppe) hat man den bisherigen Standard VAD mit einer Bortezomib-haltigen Induktionstherapie verglichen. Zusätzlich haben die Patienten im Bortezomib-Arm dieses Medikament auch noch im Rahmen einer Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren nach autologer Transplantation erhalten, während die Patienten im VAD-Arm Thalidomid anstelle von Bortezomib erhalten haben. Es zeigte sich, dass die Patienten im Bortezomib-Arm häufiger eine komplette Remission erreichten, was sich auch in einem verbesserten progressionsfreien Überleben widerspiegelte (35 versus 28 Monate). Aufbauend auf Ergebnissen internationaler Studien und den Ergebnissen der GMMG-HD4-Studie gilt in Deutschland eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie (z.B. VCD-Schema) als Standard vor einer autologen Transplantation, während VAD nicht mehr zu verwenden ist. Interessanterweise zeigen die Ergebnisse der GMMG-HD-4-Studie auch, dass durch die Bortezomib-haltige Chemotherapie bis zu einem gewissen Grad die ungünstige Prognose von bestimmten zytogenetischen Veränderungen verbessert werden kann.

Aktuell wird eine Tandemtransplantation bei allen Patienten empfohlen, die eine zytogenetische Hochrisikokonstellation aufweisen oder nach der ersten Transplantation eine Remission schlechter als nCR (nahezu komplette Remission) erreicht haben. Im Anschluss ist eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zugelassen, um dem Fortschreiten der Erkrankung vorzubeugen.

Grundsätzlich muss zu Beginn der ersten Therapie entschieden werden, ob eine intensive Behandlung im Rahmen eines Hochdosischemotherapie-Konzeptes indiziert ist (→ Abb. 4.3).

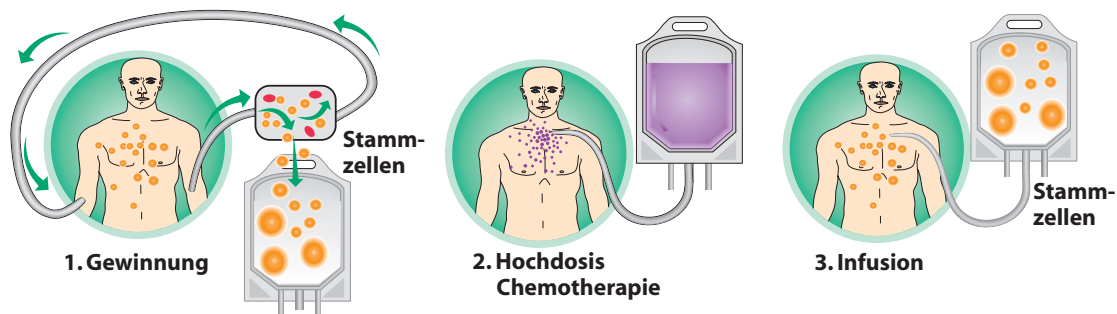


Abb. 4.3: Ablauf einer Stammzelltransplantation mit den Schritten 1) Stammzellensammlung (Leukapherese), 2) Hochdosischemotherapie, 3) Stammzellrückgabe.

■ Allogene periphere Blutstammzelltransplantation (allo-PBSCT)

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

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

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

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

4.3.3. Bestrahlung

Beim Multiplen Myelom handelt es sich um eine "strahlensensible" Krebserkrankung, d.h. Myelomzellen sterben ab, sobald sie radioaktiver Strahlung ausgesetzt werden. Die Bestrahlung wird örtlich dort vorgenommen, wo das Wachstum der Myelomzellen starke Knochenzerstörungen und Knochenschmerzen auslöst bzw. lokale Schmerzen oder neurologische Ausfälle durch Weichteiltumore aufgetreten sind. Bestrahlung wird auch zur Nachbehandlung eines Bereiches eingesetzt, aus dem ein Plasmozytomherd operativ entfernt wurde.

Durch die Bestrahlung werden bösartige Zellen lokal schneller und in der Regel mit weniger systemischen Nebenwirkungen als bei der Chemotherapie zerstört.

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

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

4.3.4. Therapieprinzipien bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung

Trotz intensiver Therapie der neudiagnostizierten Myelomkrankung kommt es bei den meisten Patienten im Laufe der folgenden Jahre zu einer erneuten Krankheitsaktivierung. Wann dieses Ereignis eintritt, lässt sich für den einzelnen Patienten trotz moderner Verfahren zur Prognoseeinschätzung (iFISH, GEP) nur eingeschränkt vorhersagen. Während manche Patienten nur wenige Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie bereits eine neue Krankheitsaktivität (Progress/Rezidiv) erleiden, sind andere nach 15 Jahren weiterhin in einer stabilen Remission. Auch bedeutet nicht jedes Wiederauftreten einer messbaren Krankheitsaktivität automatisch eine Notwendigkeit zur umgehenden Therapie. Diese hängt von vielen Faktoren ab, insbesondere von der Dynamik der Krankheitsaktivität und den Begleitumständen.

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

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

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

Kombination	Namen der Medikamente	Bemerkungen
VD	Velcade® = Bortezomib, Dexamethason	Effektives Schema in der Rezidivtherapie
RD	Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Effektives orales Schema in der Rezidivtherapie
VCD	Velcade® = Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason	Rezidivtherapie, auch als Erstlinientherapie
RAD	Revlimid® = Lenalidomid, Adriamycin, Dexamethason	Rezidivtherapie
RCD	Revlimid® = Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason	Rezidivtherapie
BP	Bendamustin, Prednison	Rezidivtherapie
VBP	Velcade® = Bortezomib, Bendamustin, Prednison	Rezidivtherapie. Keine Anpassung an die Nierenfunktion erforderlich
(T-) CED	Thalidomid, Cyclophosphamid, Etoposid, Dexamethason	Rezidivtherapie
TD	Thalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie, geringe Schädigung der Blutbildung
PPLD	Bortezomib, pegyliertes liposomales Doxorubicin	Rezidivtherapie. V.a. bei vorgeschädigtem Herz
HD-Cy	Hochdosis-Cyclophosphamid	In Einzelfällen eingesetzt, auch zur Stammzellensammlung im Rezidiv
RVD	Revlimid® = Lenalidomid, Bortezomib = Velcade®, Dexamethason	Mögliche Rezidivtherapie. In Deutschland nicht zugelassen
MP	Melphalan, Prednison	Lange Zeit die Standardtherapie für ältere Patienten. Heute nur noch in Einzelfällen eingesetzt
D	Dexamethason	Schneller Wirkungseintritt, jedoch nicht lange anhaltend. Notfalltherapie
PomDex	Pomalidomid (Imnovid®), Dexamethason	Rezidivtherapie. Einsetzbar nach Bortezomib- und Revlimid-Therapie
PVD	Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason	Rezidivtherapie. Einsetzbar bei Lenalidomid-Resistenz
CFZ/Dex	Carfilzomib, Dexamethason	Rezidivtherapie. Einsetzbar nach Bortezomib- und Revlimid-Therapie
FVD	Farydak® = Panobinostat, Velcade® = Bortezomib, Dexamethason	Rezidivtherapie. Einsetzbar nach Bortezomib- und Revlimid-Therapie
KRD	Kyprolis® = Carfilzomib, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie
E-RD	Empliciti® = Elotuzumab, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie
Dara	Darzalex® = Daratumumab	Rezidivtherapie. Einsetzbar nach Bortezomib- und Revlimid-Therapie
DVd	Darzalex® = Daratumumab, Velcade® = Bortezomib, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
DRd	Darzalex® = Daratumumab, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
IRD	Ninlaro® = Ixazomib, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie

Tab. 4.5: Chemotherapieprotokolle beim rezidierten Multiplen Myelom.

4.3.5. Neue Substanzen

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

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

4.4. Behandlung in Studien

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

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

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

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

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

Mögliche Risiken und Nachteile können sein:

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

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

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

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

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

4.5. Unterstützende Behandlung

4.5.1. Behandlung der MM-assoziierten Knochenerkrankung

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

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

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

Seit Anfang 2018 ist ferner der Antikörper Denosumab (Xgeva®) für die Behandlung der Knochenerkrankung beim Multiplen Myelom zugelassen. Auch Denosumab hemmt die Interaktion zwischen Myelomzellen und

Osteoklasten durch Blockade eines Wachstumsfaktors für die Osteoklasten. In einer großen Studie, die Zoledronat mit Denosumab beim Multiplen Myelom verglichen hat, konnte gezeigt werden, dass beide Medikamente gleich effektiv darin sind, die Knochenzerstörung zu verhindern. Erstmals zeigte sich sogar eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, im Vergleich zur mit Zoledronat behandelten Gruppe. Die Rate an Kieferosteonekrosen ist vergleichbar zu den Bisphosphonaten. Patienten mit vorgeschädigter Niere scheinen jedoch weniger Komplikationen zu haben, wenn sie mit Denosumab anstatt mit Zoledronat behandelt werden.

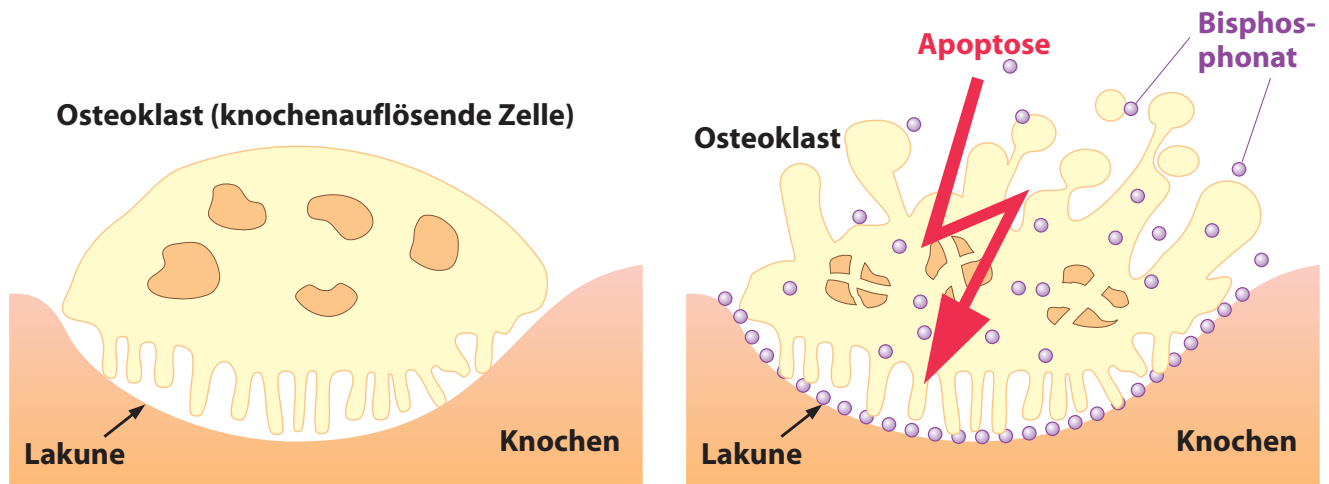


Abb. 4.4: Bisphosphonate bilden eine "Schutzschicht" auf dem Knochen und hemmen die Resorptionsaktivität der Osteoklasten. Die Osteoklasten sterben teilweise durch Apoptose (programmierter Zelltod). Beim Multiplen Myelom werden Bisphosphonate zur Behandlung einer Hyperkalziämie, zur Verringerung des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



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

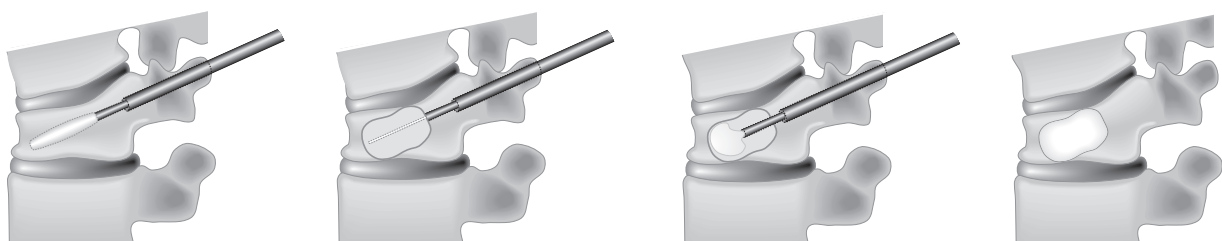


Abb. 4.6: Schematische Darstellung einer Kyphoplastie mit Einbringen eines Ballonkatheters in den geschädigten Wirbelkörper, Schaffung eines Hohlraumes und Ausfüllen des Hohlraumes mit Knochenzement.

4.5.2. Weitere unterstützende Maßnahmen

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

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

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

Vor allem nach Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation kann der Impfschutz gegen einzelne Keime geschwächt sein. Wir empfehlen daher (festgehalten im Arztbrief) eine Auffrischung verschiedener Impfungen ca. 6 Monate und 24 Monate nach Abschluss der Hochdosistherapie.

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

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

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

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

5. AL-Amyloidose - Symptome, Diagnostik und Therapie

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

Unter den systemischen Amyloidosen ist die AL-Amyloidose in Deutschland die häufigste Form. Sie hat eine ungünstige Prognose, wenn ein fortgeschrittener Herzbefall besteht. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 65 Jahre. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, da sie häufiger an monoklonaler Gammopathie erkranken. Wir rechnen damit, dass in Deutschland ca. 800 Menschen jährlich neu an Leichtketten-Amyloidose erkranken; diese Zahl wird aktuell im Rahmen eines Amyloidose-Registers überprüft.

Bei AL-Amyloidose produzieren krankhafte Plasmazellen im Knochenmark strukturell veränderte Antikörper-Leichtketten. Diese zirkulieren im Blut und werden im Verlauf von Monaten bis Jahren in Form von "Amyloid"-Fibrillen im Körper abgelagert, was zu schweren Organschädigungen führen kann. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Niere, Herz, Darm, Leber und Nervensystem.

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

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

■ Bei welchen Symptomen sollte man an eine Amyloidose denken?

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

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

▶ Hochdosis-Chemotherapie

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

▶ Normal-dosierte Chemotherapie

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

▶ Neue Substanzen

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

Kürzlich wurde eine Reihe weiterer Medikamente für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen (Panobinostat, Elotuzumab). Für den Einsatz bei Amyloidose liegen bisher noch keine Erfahrungen vor; ggf. muss mit mehr oder anderen Nebenwirkungen als bei Myelompatienten gerechnet werden. Daratumumab (Darzalex®) ist ein Antikörper, der direkt gegen Plasmazellen gerichtet ist und sollte bei Nichtansprechen der Chemotherapie frühzeitig in die Therapie einbezogen werden.

▶ Supportive (unterstützende) Therapie

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

▶ Medikamente zum Abbau des Amyloids

Die aktuelle Forschung zielt daraufhin, die Amyloid-Bildung und -Ablagerung sowie den Abbau von Amyloid aus dem Gewebe zu beeinflussen. Positive Einzelfallberichte von Patienten zum Einsatz der Grüntee-Substanz Epi-gallo-catechin-gallat (EGCG) nach Abschluss der Chemotherapie liegen vor, allerdings zeigte eine kürzlich abgeschlossene Studie keinen Vorteil für die Einnahme von Grüntee-Kapseln bei Herzamyloidose.

■ Fazit

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

■ Das Amyloidose-Zentrum Heidelberg

Im Oktober 2008 wurde am Universitätsklinikum Heidelberg ein Interdisziplinäres Amyloidose-Zentrum gegründet. In diesem Zentrum arbeiten Vertreter der unterschiedlichen Fachrichtungen eng bei der Diagnose und Therapie der Patienten zusammen (Kontakt über Email Prof. Dr. Stefan Schönland (stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de) und Prof. Dr. Ute Hegenbart (ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de) sowie telefonisch 06221 56 8030 oder 06221 56 0). Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage: www.amyloidose-zentrum.de und bei der Amyloidose-Selbsthilfegruppe: www.amyloidose-selbsthilfe.de.

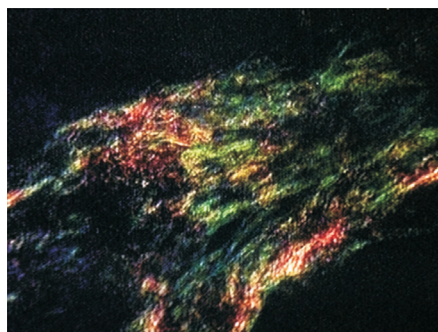


Abb. 5.1: Amyloidnachweis mittels Kongorotfärbung und Nachweis apfelgrüner Doppelbrechung an einem Fettaspirat aus der Bauchhaut (Amyloidose-Ambulanz, Univ. HD).

6. Wichtige Fragen

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

■ Ist das Multiple Myelom erblich?

Wie bereits im ersten Kapitel dieses Heftes beschrieben, handelt es sich beim Multiplen Myelom keinesfalls um eine klassische Erbkrankheit. Man kann also keinen einzelnen Gendefekt an Nachkommen weitervererben, der verantwortlich für das Entstehen der Erkrankung ist. Studien haben jedoch gezeigt, dass das Risiko an einem Multiplen Myelom zu erkranken für Verwandte ersten Grades leicht erhöht ist. In diesem Zusammenhang wurden erbliche Varianten – so genannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) – identifiziert, die das Risiko erhöhen, an einem Myelom zu erkranken. Welche Rolle diese Varianten bei der Entstehung des Multiplen Myeloms spielen, werden zukünftige Untersuchungen zeigen. Eine genetische Testung von Angehörigen wird ausdrücklich nicht empfohlen, da die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, sehr gering ist. Gleichwohl sind wenige Einzelfälle von Familien bekannt, in denen mehr als ein Familienmitglied an einem Multiplen Myelom erkrankt ist. Im Rahmen einer Studie werden diese Familien an unserem Zentrum derzeit näher untersucht. Sollte in Ihrer Familie ein weiterer Fall eines Multiplen Myeloms bekannt sein, so bitten wir Sie, dies bei der nächsten Vorstellung dem Ambulanzarzt mitzuteilen.

■ Wie soll man zwischen den Behandlungsmöglichkeiten wählen?

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

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

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

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 Patienten.

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

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

■ Warum eine Behandlung in klinischen Studien?

Behandlungen in klinischen Studien haben für eine stetige Verbesserung der Behandlung des Multiplen Myeloms in den letzten Jahren gesorgt und konnten somit das Überleben mit der Erkrankung verlängern. Patienten in Studien bekommen oftmals die Möglichkeit mit neuen, eventuell besser wirksamen Therapien behandelt zu werden. Sollte sich die in der Studie geprüfte Therapie als vorteilhaft erweisen, gehören Studienpatienten somit zu den Ersten, die davon profitieren. Selbst wenn Patienten keinen direkten Vorteil von der Studienteilnahme haben sollten, helfen sie anderen, indem sie den Fortschritt in der Behandlung des Multiplen Mye-

loms unterstützen. Alle aktuell zugelassenen Medikamente zur Therapie des Multiplen Myeloms, von denen Patienten heutzutage profitieren, mussten ihre Wirksamkeit zunächst in klinischen Studien unter Beweis stellen. Ohne die Teilnahme von Patienten an klinischen Studien sind somit weitere Fortschritte in der Behandlung des Multiplen Meloms nicht möglich. Darüber hinaus ist die Betreuung in klinischen Studien oft viel intensiver als bei einer normalen Behandlung, was dem Patienten zusätzliche Sicherheit geben kann.

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

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

■ **Wie lange dauert die Behandlung?**

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

■ **Ist das MM heilbar?**

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

7. Begriffe und Definitionen

Alkylantien: Eine Gruppe chemotherapeutischer Wirkstoffe, die häufig 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.

Allogene Stammzelltransplantation (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. Der Haupteffekt dieser Transplantationsart besteht in der Reaktion des Abwehrsystems (Immunsystem) des Spenders gegen das Multiple Myelom des Empfängers. Dabei kann es aber auch zu Reaktionen gegen gesunde Organe des Empfängers kommen (Graft-versus-Host disease), was die Lebensqualität unter Umständen erheblich einschränken bzw. in ausgeprägten Fällen tödlich sein kann.

AL-Amyloidose: Erkrankung, bei der die Leichtketten, die von den Plasmazellen der MGUS oder des MM abgesondert werden, in Organen des Körpers, wie Herz und Nieren, abgelagert werden und diese schädigen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Carfilzomib (Kyprolis®): Neuartiger Proteasom-Inhibitor, der in Kombination mit Revlimid und/oder Dexamethason als KRd bzw. Kd zur Therapie im Rezidiv des MM zugelassen ist.

CAR-T-Zellen (“chimeric antigen receptor T cells”): Genetisch veränderte (=chimäre) Abwehrzellen des Patienten, die zur Therapie des MM im Rahmen von Studien eingesetzt werden. Hierzu werden dem Patienten Abwehrzellen (sog. T-Zellen) entnommen, in einer Prozedur ähnlich der Stammzellsammlung. Diese T-Zellen werden anschließend im Labor mit einem zusätzlichen Eiweißmolekül (hier: Rezeptor oder “antigen receptor”) ausgestattet, welches ihnen die Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen erlaubt. Nach Vorbereitung des Patienten mit einer Chemotherapie werden die so veränderten T-Zellen dem Patienten in großer Anzahl über eine Vene zurückgegeben. Als vielversprechendste Zielstruktur auf der Myelomzelle für CAR-T-Zellen gilt aktuell BCMA (“B-cell maturation antigen”).

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

CRAB-Kriterien: siehe SLiM-CRAB-Kriterien.

Daratumumab (Darzalex®): Therapeutischer monoklonaler Antikörper (siehe unten), der zielgerichtet an das Oberflächenmolekül CD38 auf verschiedenen Zelltypen bindet und diese damit für das körpereigene Immunsystem angreifbar macht. Myelomzellen besitzen überdurchschnittlich viel CD38, aber auch verschiedene Zellen des Immunsystems tragen CD38 auf ihrer Oberfläche, was für die Wirksamkeit von Daratumumab eine Rolle zu spielen scheint. Daratumumab ist als Rezidivtherapie (Einzeltherapie oder Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason oder Bortezomib/Dexamethason) und seit Kurzem auch als Erstlinientherapie für Patienten ohne Transplantationseignung (Kombination mit Bortezomib/Melphalan/Prednison) zugelassen.

Denosumab (Xgeva®): Monoklonaler Antikörper gegen den Knochenabbau-fördernden Botenstoff RANKL. Denosumab ist in seiner Wirksamkeit den Bisphosphonaten vergleichbar, aber bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen besser verträglich. Seit 2018 liegt eine Zulassung zum Einsatz beim MM vor.

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

Elotuzumab (Empliciti®): Therapeutischer monoklonaler Antikörper (siehe unten), der zielgerichtet an das Oberflächenmolekül SLAMF7 (CS1) auf verschiedenen Zelltypen bindet. SLAMF7 findet sich auf Myelomzellen, die durch Elotuzumab für das Immunsystem angreifbar werden. Auch spezielle Immunzellen (sog. NK-Zellen) tragen SLAMF7 und werden durch Elotuzumab – anders als Myelomzellen – aktiviert, woraufhin sie die Immunantwort gegen das MM verstärken. Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason zur Therapie des rezidierten MM zugelassen.

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

Erhaltungstherapie: Begriff zur Beschreibung einer Behandlungsphase, die eine erreichte Remission erhalten soll. Beispiele sind die Gabe von Lenalidomid (Revlimid®), Thalidomid oder Bortezomib (Velcade®, nur in Absprache mit der Krankenkasse).

FISH-Untersuchung (und iFISH): Ein Verfahren, bei dem durch verschiedene, mit einem Farbstoff markierte “Sonden”, Zugewinne, Verluste (Deletionen) oder Verschiebungen (Translokationen) genetischen Materials

nachgewiesen werden können. Bestimmte Veränderungen (z.B. Translokation t(4;14) oder Deletion 17p, Zu-
gewinn 1q21 von mehr als 3 Kopien) gehen dabei mit einer ungünstigen Prognose einher.

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

HLA: HLA (human leucocyte antigen) bezeichnet die bei der Gewebeabgleichung verwendeten Gewebeverträglichkeitsantigene (= Oberflächenantigene). Eine Übereinstimmung von Spender und Empfänger in bestimmten HLA-Antigenen ist Voraussetzung für die allogene Stammzelltransplantation.

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

Hyperkalziämie (Hyperkalziämische Krise): Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut (Serum). Sie kann bei Patienten mit MM auftreten und entsteht hier gewöhnlich durch Knochenabbau, wobei Kalzium in die Blutbahn gelangt. Sie äußert sich durch Müdigkeit, Durst, Erbrechen und Verwirrtheit. Die Hyperkalziämie kann ein Nierenversagen unterstützen, da erhöhte Kalziumspiegel für die Nieren schädlich sind. Des Weiteren können gefährliche Herzrhythmusstörungen auftreten. Aus diesen Gründen wird die Hyperkalziämie als Notfall behandelt, indem Flüssigkeit und Medikamente zur Reduktion des Knochenabbaus (z.B. Bisphosphonate, Dexamethason) verabreicht 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.

Immunmodulatoren (IMiDs): Medikamentenklasse, die zur Therapie des MM eingesetzt wird. Vertreter: Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid. Für nähere Informationen siehe dort.

Immuntherapie: Überbegriff für Therapieformen, die das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) zur Therapie von Tumoren nutzen. Beim MM zählen hierzu neben den monoklonalen Antikörpern (Daratumumab, Elotuzumab) auch die Immunmodulatoren (Lenalidomid, Pomalidomid) und die – allerdings nur selten zum Einsatz kommende – Fremdstammzelltransplantation (allogene Transplantation). Im Rahmen von Studien werden bereits neuere Immuntherapien mit bispezifischen Antikörpern und genetisch modifizierten T-Zellen (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T cells) getestet.

IgG, IgA: Antikörper (Eiweiße), die normalerweise für das Immunsystem wichtig sind. Die zwei häufigsten Typen des MM "G" und "A" beziehen sich auf den von den Plasmazellen produzierten Immunglobulintyp. IgG und IgA bestehen jeweils aus zwei schweren Ketten (vom Typ "G" bzw. "A") und zwei leichten Ketten (lambda oder kappa). Bei einigen Patienten stellen die Myelomzellen ausschließlich Leichtketten her, was zu einem Bence-Jones- oder Leichtketten-MM führt. Die Bezeichnungen "schwer" oder "leicht" beziehen sich auf das Gewicht der Proteine. Da die leichten Ketten auch kleiner sind, gelangen sie in den Urin, was zu Bence-Jones-Protein im Urin führt. Diese Proteine unterscheiden sich deutlich von Nahrungsproteinen, die als Teil der Ernährung erforderlich sind, um normales Körpergewebe wie Muskeln, Haut oder sonstige Körperorgane aufzubauen. Daher bedeutet ein Überschuss an Myelomprotein nicht, dass man eine eiweißarme Ernährung beginnen sollte.

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

Immunfixation: Sensitive Methode zur Erkennung des M-Proteintyps (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, Kappa- und Lambdaleichtketten) und zum Nachweis auch kleinerer M-Proteinmengen.

Induktionstherapie: Dies ist die bei neu diagnostizierten Patienten mit MM angewandte Anfangsbehandlung mit dem Ziel einer Krankheitsremission.

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

ISS-Stadium: (*“Internationales Staging-System”*; internationales System zur Stadieneinteilung; 3 Stadien: 1, 2, 3). Trotz des Namens eigentlich ein prognostischer Faktor, der aus einer Kombination von Serum-Albumin (einem Bluteiweiß) und Beta-2-Mikroglobulin (als Maß für die Tumormasse) berechnet wird. Ein höheres ISS-Stadium geht mit einer ungünstigeren Prognose einher. Eine neuere Version des ISS (sog. Revised ISS, R-ISS) bezieht zusätzlich die Zytogenetik und die Laktatdehydrogenase (LDH) in die Risikobeurteilung ein.

Ixazomib (Ninlaro®): Proteasom-Inhibitor, der in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason als IRd zur Behandlung des rezidierten MM zugelassen ist. Strukturell ist Ixazomib dem Bortezomib eng verwandt, wird aber als Tablette eingenommen.

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

Kreatinin: Ein Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels, das normalerweise von den Nieren ausgeschieden wird. Wenn die Nieren geschädigt sind, steigt der Kreatinin-Serumspiegel. Der Kreatinin-Serumtest ist der am häufigsten verwendete, einfache Test zur Messung der Nierenfunktion.

Leichtketten: Bestandteil der Immunglobuline. Sie können beim MM im Überschuss gebildet werden und treten dann als erhöhte freie Leichtketten im Serum sowie als Leichtkettenausscheidung im Urin in Erscheinung. Es wird zwischen Lambda- und Kappa-Leichtketten unterschieden.

Lenalidomid (Revlimid®): Ein zur Behandlung des MM eingesetztes Thalidomid-ähnliches Medikament aus der Gruppe der Immunmodulatoren. Lenalidomid muss auf einem besonderen Rezept (T-Rezept) verschrieben werden und ist ein sehr wirksames Therapeutikum, das sowohl direkt auf die MM-Zellen als auch auf das Immunsystem wirkt.

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

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

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

Monoklonale Antikörper (therapeutische): Künstlich hergestellte monoklonale Antikörper werden seit Jahren erfolgreich zur Therapie verschiedener Krebserkrankungen eingesetzt. Diese therapeutischen Antikörper binden an Oberflächenmerkmale von Tumorzellen und markieren diese; Immunzellen des Patienten können die so markierten Tumorzellen besser erkennen und zerstören. Seit 2016 sind die monoklonalen Antikörper Daratumumab und Elotuzumab zur Therapie des Multiplen Myeloms zugelassen.

M-Protein/M-Gradient/M-Spitze/M-Peak: Diese Begriffe sind gleichbedeutend mit dem monoklonalen Protein und beziehen sich auf die Antikörper, die von den Myelomzellen produziert werden. Spitze (engl.: peak) bezieht sich auf das scharfe oder spitze Muster, das in der Protein-Elektrophorese erscheint, wenn ein monoklonaler Antikörper vorliegt.

Minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD): Bei Patienten in tiefer Remission nach einer Myelomtherapie kann mit verschiedenen Methoden nach *“Krankheitsresten”* gesucht werden. Da immer empfindlichere Methoden (Durchflusszytometrie, Sequenzierung, PET-CT, MRT) verfügbar werden, mit denen auch bei vielen Patienten in kompletter Remission (CR) noch Myelomzellen nachgewiesen werden können, wurde der Begriff der Minimalen Resterkrankung eingeführt. Patienten, die in einer kompletten Remission (CR) sind und bei denen sich mit den genannten Methoden keine minimale Resterkrankung nachweisen

lässt (MRD negative CR), zeigen statistisch ein längeres Überleben. Die minimale Resterkrankung wird aktuell nur in Studien bestimmt.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pomalidomid (Imnovid®): Immunmodulator, der zur Therapie im Rezidiv des MM zugelassen ist (Kombination mit Dexamethason oder mit Bortezomib/Dexamethason). Weitere Vertreter der Immunmodulatoren sind Lenalidomid und Thalidomid.

R-ISS, revised ISS: siehe ISS.

Remission und Ansprechen (engl. "response"):

MRD-Negativität (siehe Minimale Resterkrankung): Die Bestimmung der Minimalen Resterkrankung als empfindlichster Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt bisher nur im Rahmen von Studien.

Stringente Komplett Remission (sCR): 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. Die Erhebung der sCR hat sich in der klinischen Routine nicht durchgesetzt.

Komplette Remission/Response, Vollremission (CR): Bei einer CR ist kein M-Protein in Serum oder Urin mehr nachweisbar. Die Immunfixation im Serum und Urin muss negativ sein (d.h. keine MM-Aktivität im Blut und Urin mehr nachweisbar). Darüber hinaus darf im Knochenmark keine Myelomzellvermehrung (> 5 % Plasmazellen) mehr nachweisbar sein. Das Erreichen einer CR bedeutet leider nicht, dass nicht noch restliche Myelomzellen im Körper verbleiben können. Diese sind mit noch sensitiveren Testmethoden i.d.R. nachweisbar. Diese zurückbleibenden (persistierenden) Myelomzellen sind die Ursache eines Rezidivs. Erhal-

tungstherapien oder Konsolidierungstherapien (in Studien) können hier den Wiederanstieg der Krankheitsaktivität verlangsamen.

Nahezu komplette Remission/Response (nCR): Bei einer nCR ist kein M-Protein in Serum oder Urin mehr nachweisbar, jedoch kann die Immunfixation weiterhin positiv sein. Ist die Immunfixation negativ, sollte eine Knochenmarkpunktion erfolgen, um herauszufinden, ob dort noch eine Myelomzellvermehrung (> 5 % Plasmazellen) nachweisbar ist. Ist dies der Fall besteht weiterhin eine nCR, falls nicht, liegt eine CR vor.

Partielle Response, Teilremission (PR): Teilremission bedeutet ein niedrigeres Ansprechen als CR, nämlich eine Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum von > 50 % bzw. im Urin von > 90 %. Eine weitere Abstufung (der Qualität der Remission zwischen CR und PR) ist die **sehr gute partielle Remission (very good partial response, VGPR)**. Hier liegt eine Reduktion des M-Proteins im Serum auf > 90 % bzw. im Urin auf < 100 mg/d vor, aber die Kriterien der CR sind nicht erfüllt.

Minimale Remission/Response (MR): Therapieansprechen zwischen partieller Remission (PR) und stabiler Krankheit (SD).

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

Rote Blutkörperchen (Erythrozyten): Der Hauptbestandteil an Zellen des Blutes. Rote Blutkörperchen enthalten Sauerstoff-bindendes Hämoglobin und befördern damit Sauerstoff von der Lunge in alle Teile des Körpers. Einen niedrigen Spiegel roter Blutkörperchen nennt man Anämie. Die Produktion roter Blutkörperchen wird u.a. durch das Hormon Erythropoetin (Epo) 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. Eine häufige Behandlung neben der Myelomtherapie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, besonders in Notfällen.

Schwere Ketten: Bestandteil der Immunglobuline.

SLiM-CRAB-Kriterien: Kriterien, bei deren Erreichen eine Myelomtherapie begonnen wird. Im Jahr 2014 wurden die bis dahin geltenden CRAB-Kriterien zu den sog. SLiM-CRAB-Kriterien erweitert. Hierbei steht "C" für "Hypercalcämie", "R" für "Nierenfunktionsverschlechterung" (engl. renal), "A" für "Anämie" und "B" für "Knochenschäden" (engl. bone). "S" steht für "Sechzig Prozent Plasmazellinfiltration im Knochenmark", "Li" für "Leichtketten-Verhältnis" > 100 (engl. light chain ratio) und "M" für "mind. 2 fokale Läsionen im MRT"). Die Einführung der SLiM-CRAB Kriterien erfolgte, um Patienten möglichst bereits in früheren Krankheitsstadien therapieren zu können. Ziel ist es, Schädigungen des Körpers durch das Multiple Myelom im Sinne der alten CRAB-Kriterien zu vermeiden.

Smoldering Multiples Myelom (SMM): Das SMM ist die asymptomatische, also den Körper noch nicht schädigende Vorstufe des Multiplen Myeloms; "smoldering" bedeutet "schwelend". Im Gegensatz zur Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) sind beim SMM der Anteil der Myelomzellen im Knochenmark und/oder das M-Protein im Serum höher. Das Risiko eines Übergangs des SMM in ein behandlungspflichtiges Multiples Myelom beträgt je nach Risikokategorie 25 % bis 75 % innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose.

Solitäres Plasmozytom: siehe Plasmozytom.

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

Thalidomid: Thalidomid wurde vor 60 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 eingenommen hatten. Darüber hinaus weist Thalidomid aber auch verschiedene hemmende Effekte auf Tumoren auf und wird daher heutzutage zur Therapie des MM eingesetzt. Hauptnebenwirkungen von Thalidomid sind die periphere Polyneuropathie (Kribbeln und Störung des Tastempfindens), Thrombosen, Hautausschläge und Müdigkeit. Die

Abgabe von Thalidomid erfolgt (aufgrund des Fehlbildungspotentials bei ungeborenen Kindern) nur innerhalb eines Sicherheitsprogramms auf sog. T-Rezepten.

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: Siehe autologe und allogene Stammzelltransplantation

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

Velcade® (vgl. Bortezomib)

Weiße 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 Chemotherapien können die neutrophilen Leukozyten auf ein sehr niedriges Niveau absinken; dieser Zustand heißt Neutropenie und erhöht die Infektanfälligkeit. Sie kann durch Anwendung eines synthetischen Hormons (G-CSF) verhindert oder abgeschwächt werden.

■ Gebräuchliche Tests zur Bewertung des Multiplen Myeloms

Blut/Serum: Blutbild; Nieren- und Leberfunktionstests; Elektrophorese; M-Proteinspiegel; freier Leichtkettentest; LDH (Laktatdehydrogenase); 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).

Bildgebung: Knochenstatus zur Erfassung von Osteolysen und Knochenbrüchen (mit Ganzkörper-CT; nur noch selten Röntgenaufnahmen). Der Grad der Plasmazellinfiltration und fokale Herde als Vorläufer der Osteolysen können mittels Ganzkörper-Kernspintomographie (MRT) erfasst werden.

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

■ Sonstige Tests

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

8. Wichtige Adressen und Links

Sektion Multiples Myelom

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

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

GMMG-Studiensekretariat

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 130

Marsilius-Arkaden, Turm West

69120 Heidelberg

www.klinikum.uni-heidelberg.de/Studien.131764.0.html

Krebsinformationsdienst Heidelberg (KID)

Deutsches Krebsforschungszentrum

Im Neuenheimer Feld 280

69120 Heidelberg

www.krebsinformationsdienst.de

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Kuno-Fischer-Straße 8

14057 Berlin

www.krebsgesellschaft.de/deutsche-Krebsgesellschaft.html

Stiftung Deutsche Krebshilfe

Buschstr. 32

53113 Bonn

www.krebshilfe.de

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.

Thomas-Mann-Straße 40

53111 Bonn

www.leukaemie-hilfe.de

Myelom Deutschland e.V.

Hindenburgstr. 9

67433 Neustadt an der Weinstraße

www.myelom-deutschland.de

AMM-Online

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

Myeloma Patients Europe, MPE

www.mpeurope.org

International Myeloma Foundation, IMF

www.myeloma.org

Multiple Myeloma Research Foundation, MMRF

<https://www.themmr.org>

Leitlinie der DGHO

www.dgho-onkopedia.de

