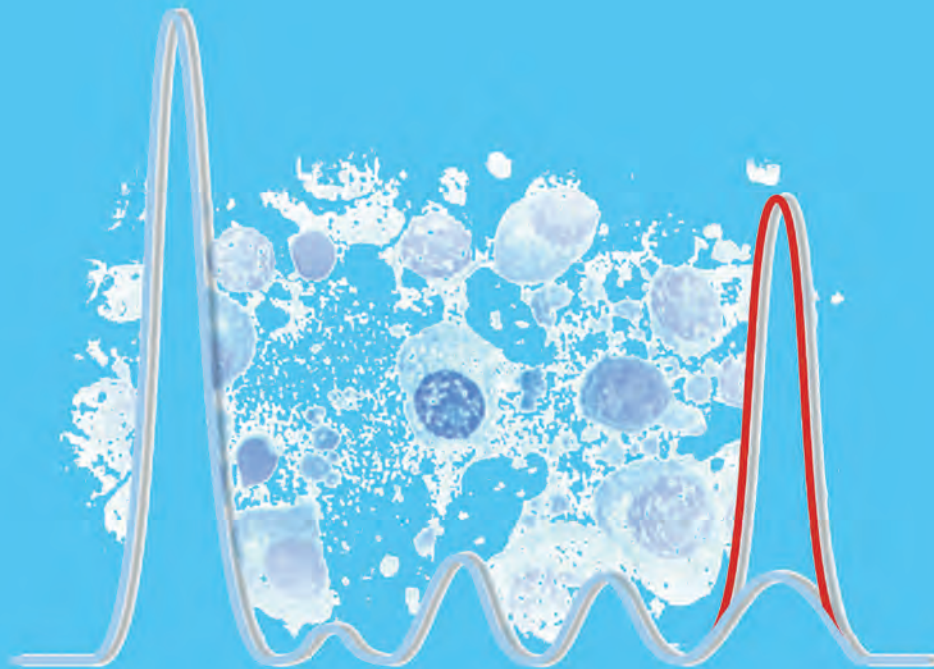


Patienten-Handbuch

Multiplles Myelom

2024



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

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



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



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

Überarbeitete und ergänzte Auflage August 2024 mit Unterstützung der Plasmozytom/Multiples Myelom Selbsthilfe Rhein-Main Wiesbaden, der Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Kurpfalz und der Selbsthilfegruppe Myelom.Online e.V. Diese Ausgabe wurde überarbeitet unter Mithilfe von Frau Dr. Sandra Sauer, Frau PD Dr. Iris Bretkreutz, Frau Prof. Dr. Ute Hegenbart, Herrn Dr. Marc-Andrea Bärtsch, Herrn PD Dr. Elias K. Mai, Frau Laura Schaaf, Frau Dr. Aikaterini Rapi, Herrn Dr. Jan Frenking, Frau Dr. Kaya Veelken, Frau Dr. Lilli-Sophie Sester, Herrn Dr. Niels Weinhold und Herrn Prof. Dr. Marc-Steffen Raab.

Allen bisherigen Autorinnen und Autoren sei an dieser Stelle vielmals gedankt.

Heidelberger Myelomzentrum, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Plasmozytom/Multiples Myelom Selbsthilfe Rhein-Main
c/o Bernd W. Natusch
Bierstadter Höhe 34
65191 Wiesbaden

Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Kurpfalz (gem. Verein)
c/o Brigitte Reimann
Robert-Stolz-Straße 19
67433 Neustadt/Weinstraße

Myelom.Online e.V.
c/o Klaus Eisenbeisz
Sauer Moor 1e
23845 Oering



Kontakt bei Fragen oder Anregungen zum Patientenhandbuch:
Laura Schaaf
Telefon: 06221 56-8009
Mail: laura.schaaf@med.uni-heidelberg.de

Vorworte

Vorwort von Bernd Natusch, 1. Vorsitzender der Plasmozytom/Multiples Myelom 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 liegen unsere Hoffnung und Chance.

Wiesbaden, August 1995

Bernd Natusch

► Zur dreiundzwanzigsten 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. Die Aktualisierung des Patientenhandbuchs wird auch dieses Jahr wieder durch Prof. Dr. Marc-Steffen Raab koordiniert, welcher die Leitung des Heidelberger Myelomzentrums im Oktober 2022 von Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt übernommen hat. Hervorheben möchte ich hier, dass Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt als Leiter der Sektion Multiples Myelom am Universitätsklinikum Heidelberg und Nationalen Centrum für Tumorerkrankung (NCT) schon in den 1990er Jahren gemeinsam mit mir entschieden hat, den Patienten einen stets aktuellen Überblick über die neuesten Behandlungsgrundsätze und Diagnostikmöglichkeiten zu geben und das Patientenhandbuch jährlich zu aktualisieren. Diese Arbeit wird durch Prof. Dr. Marc-Steffen Raab und seinem Team fortgeführt und ich freue mich sehr, dass diese wichtige Arbeit weiterhin einen großen Stellenwert hat!

Die Behandlung des Multiplen Myeloms/Plasmozytoms macht kontinuierlich Fortschritte. In diesem Patientenhandbuch finden Sie Einblicke in Weiterentwicklungen und zum neuesten Stand der Myelomforschung. 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 Multiples Myelom) bin ich mit der Suche und Weitergabe von Informationen über diese Krebserkrankung beschäftigt. Damals ist es sehr schwer gewesen, über die 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 22 Auflagen fanden mit über 50.300 Exemplaren eine große Resonanz und dankbare Leser (1995 erschien die 1. Auflage). Diese überarbeitete 23. Auflage dokumentiert auch wieder die fruchtbare Zusammenarbeit zwischen den PATIENTEN, den SELBSTHILFEGRUPPEN und den MEDIZINERN. 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, Juli 2024

Bernd Natusch

Vorwort von Brigitte Reimann, Vorsitzende der regionalen Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Kurpfalz

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 sind Vertrauen und ein respektvolles Miteinander, besonders im Austausch von gemachten Erfahrungen. Durch die Weitergabe von Informationen (über 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. Ab September 2022 bietet die Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Kurpfalz eine Telefonhotline für Myelombetroffene an. Sie erreichen uns unter der Nummer 0172 / 731 1423.

Ich freue mich über die Möglichkeit, die Überarbeitung und Ergänzung der 23. Auflage des sehr geschätzten Patientenhandbuchs von Seiten der regionalen Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Kurpfalz unterstützen zu können. Wir als Selbsthilfeorganisation empfehlen das Heidelberger Patientenhandbuch uneingeschränkt als die Informationsbroschüre für alle Myelomerkrankten.

Neustadt an der Weinstraße, Juli 2024

Brigitte Reimann

Vorwort von Klaus Eisenbeisz, Vorsitzender der Selbsthilfegruppe Myelom.Online e.V.

Liebe Mitpatientinnen, liebe Mitpatienten, liebe Angehörige,

Myelom.Online e.V. ist eine bundesweit tätige Selbsthilfe- und Patientenorganisation. "Gemeinsam sind wir stärker!" Unter diesem Motto möchten wir Patient:innen und Angehörigen helfen, die Krankheit und den Umgang mit ihr besser zu verstehen. Wir möchten mit unserer Arbeit dazu beitragen, dass Sie gut informiert sind und gemeinsam mit Ihren behandelnden Ärzten die jeweils passende Therapieentscheidung treffen können.

Hierzu bieten wir ein Internetportal sowie verschiedene Social-Media-Kanäle an, über die wir regelmäßig aktuelle Informationen rund um das Multiple Myelom, aber auch zu anderen Themen, die uns für Sie wichtig erscheinen, veröffentlichen.

Aber auch der gegenseitige Austausch untereinander ist uns wichtig. Hierzu bieten wir eine private, geschlossene Facebook-Gruppe mit zwischenzeitlich über 470 Mitgliedern an. Aber der "Online-Austausch" alleine reicht nicht aus. Wichtig ist auch die Möglichkeit, in persönlichen Kontakten (Face-to-Face) miteinander reden zu können. Hier sind die örtlichen Selbsthilfegruppen von großer Bedeutung. Auf unserem Portal finden Sie alle uns derzeit bekannten örtlichen Selbsthilfegruppen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Vielleicht ist ja auch eine in Ihrer Nähe.

Beim Lesen des aktuellen Patientenhandbuchs wünsche ich Ihnen viel Spaß. Es lohnt sich.

Oering, Juli 2024

Klaus Eisenbeisz

Vorwort von Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab, Leiter der Heidelberger Myelomzentrums, Klinik für Innere Medizin V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

in bewährter Weise möchten wir Ihnen auch dieses Jahr eine aktualisierte Ausgabe unseres Patientenhandbuchs zur Verfügung stellen. In der Behandlung des Multiplen Myeloms erleben wir aktuell große Fortschritte, die das Potential haben, den Verlauf der Erkrankung und die Aussichten für Patienten entscheidend zu verbessern. Um Ihnen diese Entwicklungen im Kontext des bestehenden Wissens und der bewährten Informationen darzulegen, haben wieder viele Kolleginnen und Kollegen aus den verschiedenen Bereichen des Heidelberger Myelomzentrums in ihrer Freizeit zum Gelingen dieser aktualisierten Ausgabe beigetragen. Ein herzliches Dankeschön hierfür! Wie bereits in der letztjährigen Ausgabe ausgeführt, entsteht ein solches Werk nicht über

Nacht, es reift vielmehr über Jahre hinweg. Ins Leben gerufen und von der ersten Auflage an über viele Jahre hinweg betreut wurde es von Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, bis Oktober 2022 Leiter des Heidelberger Myelomzentrums. An dieser Stelle sei ihm für den unermüdlichen Einsatz und die großartige Arbeit in den letzten Jahrzehnten vielmals gedankt; er hat das Myelomprogramm in Heidelberg nicht nur vor über 30 Jahren gegründet, sondern es auch zu dem gemacht, was es heute ist – ein international hoch renommiertes Myelomforschungszentrum, das exzellente klinische Patientenversorgung mit wissenschaftlicher Forschung eng verbindet, um unseren Patientinnen und Patienten stets die bestmögliche Beratung, Betreuung und Behandlung zu bieten.

Weiterhin möchte ich in diesem Zusammenhang auch dieses Jahr wieder den großen Beitrag der Dietmar Hopp Stiftung herausheben, die seit vielen Jahren die Entwicklung unseres Zentrums großzügig unterstützt. Dieses Patientenhandbuch und dessen kostenlose Vergabe an alle interessierten Myelompatienten in Deutschland wäre ohne diese großartige Unterstützung nicht möglich. Aber auch Ihnen, liebe Patientinnen und Patienten, möchte ich vielmals danken für Ihre positiven, aber auch konstruktiv-kritischen Rückmeldungen sowie, nicht zuletzt, für Ihre Spenden und Zuwendungen, die eine solche Informationsschrift und auch unsere regelmäßigen Online-Patientenseminare ermöglichen.

Mein Dank gilt auch den Vorsitzenden und Mitgliedern der Selbsthilfegruppen und -vereinigungen für die gute Zusammenarbeit und für die vielfältigen Anregungen, die wir auch weiterhin immer mit einem offenen Ohr aufnehmen werden und uns deren Umsetzung verpflichtet fühlen.

Zum Schluss möchte ich mich im Namen des gesamten Heidelberger Myelomteams bei Ihnen, liebe Patientinnen und Patienten, für das uns entgegengebrachte Vertrauen, jetzt und in der Zukunft, vielmals bedanken und wir hoffen, Ihnen mit unserem Patientenhandbuch die Informationen geben zu können, die Sie benötigen.

Heidelberg, Juli 2024

Marc-Steffen Raab

Inhaltsverzeichnis

1.	Das Multiple Myelom und seine Entstehung	7
1.1.	Beschreibung des Krankheitsbildes	7
1.2.	Arten von Plasmazellerkrankungen	9
2.	Symptome	12
3.	Diagnose des Multiplen Myeloms	14
3.1.	Ziele der Diagnostik	14
3.2.	Diagnosekriterien	14
3.2.1.	Multiples Myelom	15
3.2.2.	Smoldering Multiples Myelom	16
3.2.3.	Solitäres Plasmozytom (einzelner Plasmazelltumor)	16
3.2.4.	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	16
3.3.	Untersuchungen zur Diagnosesicherung	16
3.4.	Untersuchungen zur Einschätzung der Prognose	17
3.4.1.	Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen)	17
3.4.2.	Molekulare Eigenschaften der Myelomzellen	19
3.5.	Erweiterte Untersuchungen	20
3.6.	Untersuchungen im Krankheitsverlauf	22
4.	Therapie	24
4.1.	Ab wann ist eine Therapie notwendig?	24
4.2.	Ziele der Behandlung des Multiplen Myeloms	25
4.3.	Behandlungsverfahren	26
4.3.1.	Systemische Therapie	27
4.3.2.	Hochdosistherapie und Blutstammzelltransplantation	37
4.3.3.	Ambulante autologe Blutstammzelltransplantation	39
4.3.4.	Bestrahlung	40
4.3.5.	Therapieprinzipien bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung	40
4.3.6.	Neue Substanzen	42
4.4.	Behandlung in Studien	42
4.5.	Neuartige Immuntherapien: CAR-T-Zelltherapie & bispezifische Antikörper ...	43
4.6.	Unterstützende Behandlung	46
4.6.1.	Behandlung der Multiples-Myelom-assoziierten Knochenerkrankung	46
4.6.2.	Weitere unterstützende Maßnahmen	47
5.	AL-Amyloidose – Symptome, Diagnostik und Therapie	50
6.	Wichtige Fragen	52
7.	Begriffe und Definitionen	54
8.	Digitale Informationen für Myelompatienten	61
8.1.	Webseiten	61
8.2.	Digitale Apps	62
9.	Wichtige Adressen und Links	63

1. Das Multiple Myelom und seine Entstehung

1.1. Beschreibung des Krankheitsbildes

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung von Zellen der körpereigenen Immunabwehr, den Plasmazellen. Die malignen (bösartigen) Plasmazellen besiedeln in der Regel das Knochenmark, wobei die Besiedlung entweder diffus oder herdförmig sein kann. Das Multiple Myelom ist der häufigste Knochen(mark)krebs in den westlichen Ländern.

Das Multiple Myelom ist eine relativ seltene Krebserkrankung, die in Deutschland etwa 1,3 % aller Krebsneuerkrankungen ausmacht. Im Jahr 2019 gab es in Deutschland 6.670 neue Fälle des Multiplen Myeloms – 3.835 Fälle bei Männern (rohe Rate von 59,4 pro 100.000) und 2.835 Fälle bei Frauen (rohe Rate von 37,3 pro 100.000). Die altersstandardisierten Inzidenzraten betragen 3,9 pro 100.000 für Männer und 2,5 pro 100.000 für Frauen und nehmen mit dem Alter zu. Das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen ist 3:2. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ist ca. 70 Jahre.

Ursächlich für die Symptome des Multiplen Myeloms ist die Ausbreitung der malignen Plasmazellen (Myelomzellen) im Knochenmark (Abb. 1.1). Knochenmark ist im Körper der vorwiegende Aufenthaltsort für Plasmazellen und konzentriert sich im Becken, in der Wirbelsäule und in den Röhrenknochen der Oberarme und Oberschenkel. "Normale" Plasmazellen und Myelom-Plasmazellen (krebsartige Plasmazellen) weisen einige wesentliche Unterschiede auf. Normale Plasmazellen sind Teil des Immunsystems und produzieren Antikörper, um Infektionen zu bekämpfen, wobei sie für verschiedene Infektionen unterschiedliche Antikörper herstellen; dies sind große Zellen, etwa 2-3 Mal so groß wie ein Lymphozyt, mit einem einzelnen exzentrischen Kern, der von reichlich basophilem Zytoplasma verdrängt wird. Auf der anderen Seite sind Myelom-Plasmazellen abnormale (bösartige) Plasmazellen, die sich im Knochenmark ansammeln und Herde bilden. Sie können unreife Merkmale aufweisen wie ein niedriges Kern-Zytoplasma-Verhältnis, größere Größe und lockeres Chromatin (Plasmablasten). Diese Zellen können bizarr, multinukleär oder als "Flammenzellen" mit feurig rotem Zytoplasma erscheinen. Abnormale Plasmazellen, im Gegensatz zu normalen Plasmazellen, produzieren Antikörper, die als Paraproteine oder monoklonale Proteine (M-Protein), also von einer einzigen defekten Zelle (griechisch "mono") ausgehend, bezeichnet werden und nicht ordnungsgemäß funktionieren. Ihr unkontrolliertes Wachstum im Knochenmark führt dazu, dass sie normale Blutzellen verdrängen und zu niedrigen Blutzellzahlen führen. Bei der Immunhistochemie zeigen sie typischerweise das Expressionsmuster von CD56, CD38, CD138, CD319 und fehlen CD19, CD45, was auf eine klonale Kappa- oder Lambda-Leichtketten-Restriktion hinweist. Ein Vergleich der gesunden und kranken Plasmazellausreifung ist in Abb. 1.2 dargestellt.

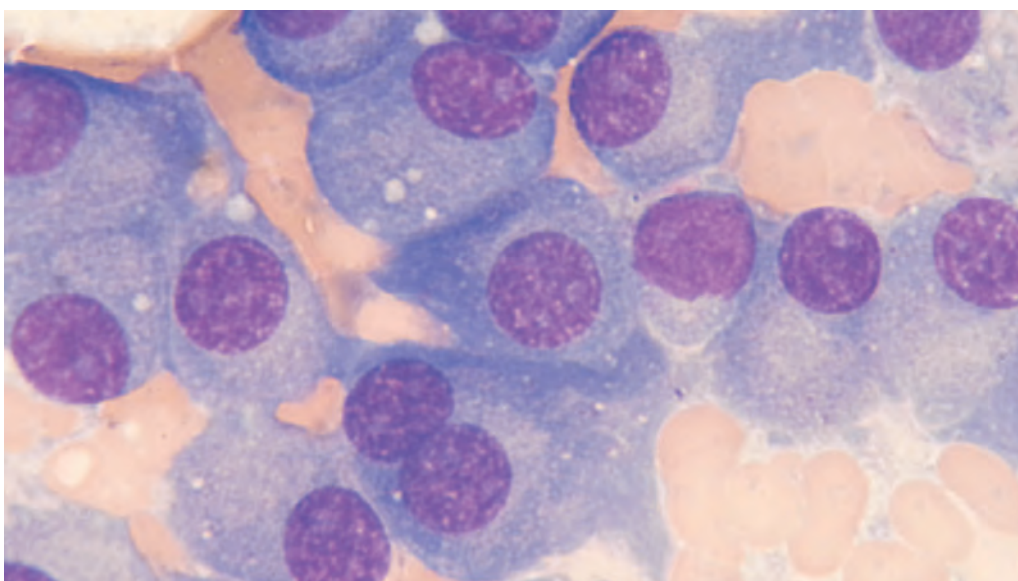


Abb. 1.1: Plasmazellen im Knochenmarkausstrich eines Myelompatienten. Die malignen (bösartigen) Plasmazellen sind bei Patienten mit Multiplem Myelom in der Regel im Knochenmark vermehrt. Die Plasmazellen sind nach einer Färbung bläulich im Mikroskop sichtbar. Der Zellkern liegt nicht in der Mitte der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

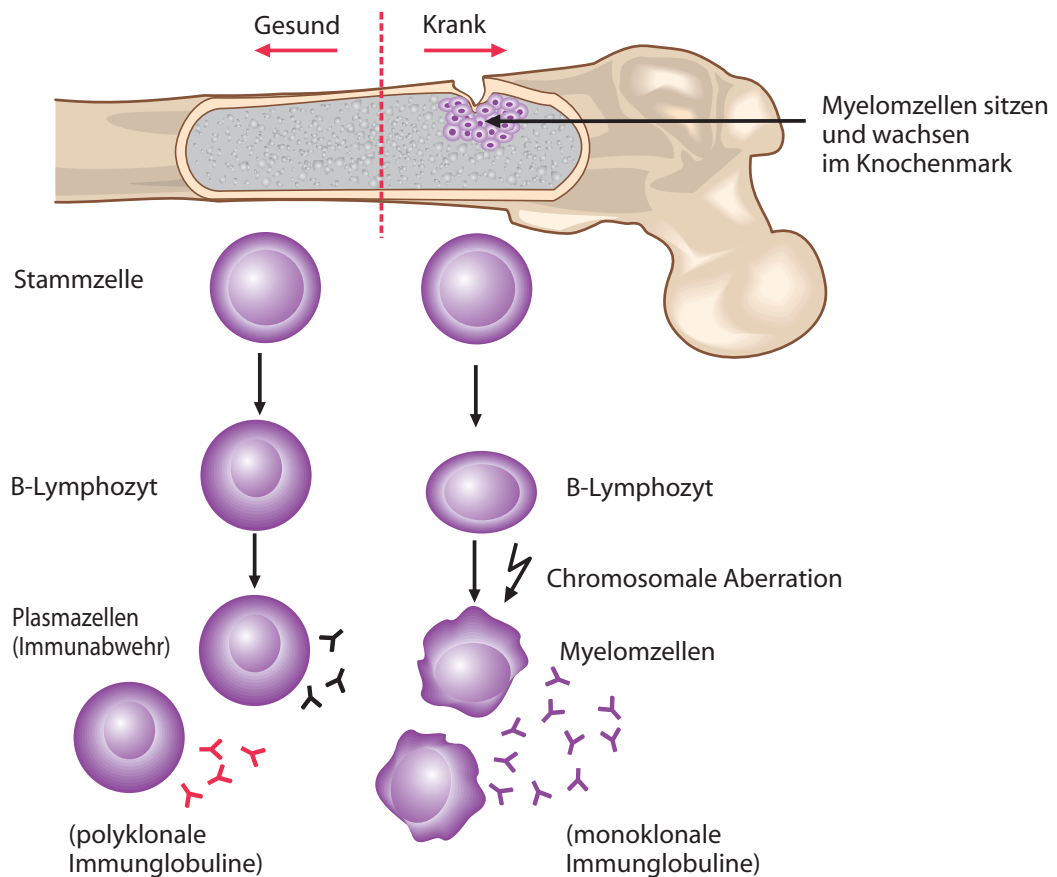


Abb. 1.2: Beim gesunden Menschen entstehen Plasmazellen aus Knochenmarkstammzellen und spezialisieren sich nach dem Kontakt mit potenziellen Krankheitserregern und deren Charakteristika (sog. Antigene). Ist diese Spezialisierung vollzogen, produzieren zahlreiche verschiedene Plasmazellen vielartige (sog. polyklonale) Abwehrkörper (sog. Antikörper oder 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 vollständiges Immunglobulin oder ein Bruchstück von diesem Immunglobulin übermäßig produzieren.

Normalerweise machen Plasmazellen nur einen sehr kleinen Anteil (< 5 %) aller Zellen im Knochenmark aus. Menschen mit Multiplem Myelom weisen jedoch eine unkontrollierte Vermehrung von Plasmazellen und somit einen erhöhten Anteil auf. Deshalb zeigt sich in der Untersuchung des Knochenmarks eine hohe Anzahl maligner Plasmazellen (in der Regel > 10 %, manchmal herdförmig bis zu 100 %).

Die Ursachen für das Multiple Myelom sind noch weitgehend unbekannt. Jedoch scheinen folgende Faktoren eine Rolle zu spielen: 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 des Myeloms nach langjährigem Kontakt mit verschiedenen Umweltfaktoren, wie radioaktive Strahlung oder Pestizide, wird als möglicher Mit-Verursacher diskutiert, ist aber nicht abschließend geklärt. Infektiöse Ursachen wurden hingegen ausgeschlossen.

Verwandte ersten Grades von Myelom-Patienten weisen ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko auf, ebenfalls am Myelom zu erkranken. Es wird angenommen, dass das erhöhte familiäre Risiko auf erblichen Keimbahn-Varianten beruht. Basierend auf dieser Annahme hat Dr. Weinhold vom Myelomzentrum Heidelberg in Zusammenarbeit mit Prof. Hemminki aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) und einer englischen Forscher-Gruppe die Erbinformation von ca. 10.000 Myelom-Patienten untersucht und konnte bisher 23 erbliche Varianten – sogenannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) – identifizieren, die das Risiko erhöhen, am Myelom zu erkranken. Welche Rolle diese SNP-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. An dieser Stelle muss betont werden, dass es sich beim Multiplen Myelom nicht um eine Erbkrankheit im engeren/klassischen Sinne handelt und die bisher identifizierten Risiko-Varianten keine Vorhersage dazu ermöglichen, ob die Erkrankung in Zukunft auftreten wird. Daher werden "Myelomvorsorgeuntersuchungen" von Angehörigen und Kindern von Myelompatienten nicht empfohlen.

Insgesamt sind die Ursachen für die Entstehung eines Multiplen Myeloms sehr komplex. Weder eine einzelne genetische Veränderung noch ein spezifischer Umweltfaktor konnte bisher als alleinige Ursache identifiziert werden.

1.2. Arten von 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 > 5 % Plasmazellen im peripheren Blutausstrich, spricht man von einer Plasmazell-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 keine klinischen Zeichen oder Krankheitssymptome hervorgerufen werden. Eine MGUS tritt bei 1-3 % der über 60-Jährigen auf und ist zunächst als reine Laborwertauffälligkeit einzuordnen. Sie ist beobachtungsbedürftig, da die MGUS mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1 % pro Jahr in ein Multiples Myelom übergehen kann. Die MGUS ist assoziiert mit vermehrten Infektionen, Osteoporose, myeloischen Erkrankungen und einer gesteigerten Rate von Thrombosen. Insgesamt ist die MGUS zwar an sich keine behandlungsbedürftige Erkrankung, erfordert aber eine engmaschige Überwachung aufgrund des Progressionsrisikos zu malignen hämatologischen Neoplasien und assoziierten Komplikationen.

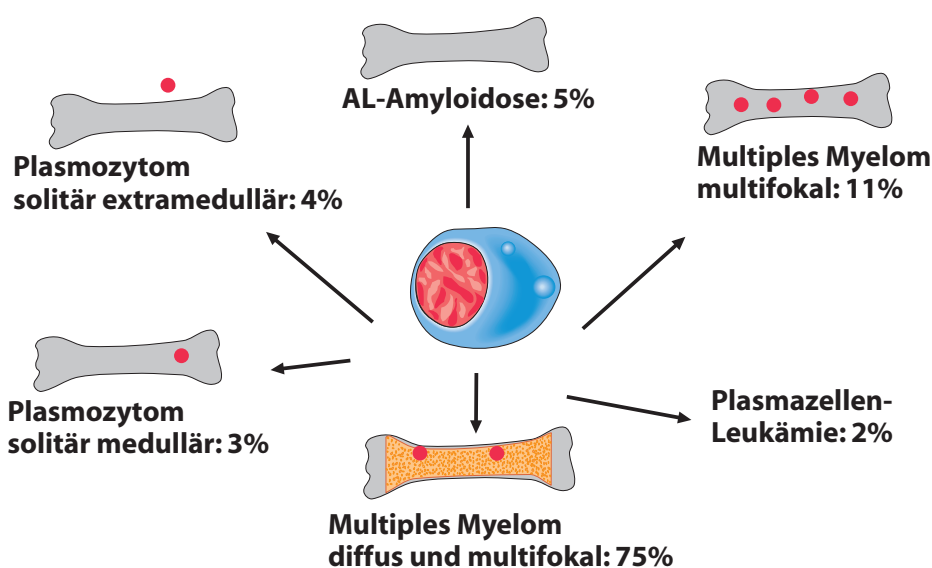


Abb. 1.3: Verschiedene Plasmazellerkrankungen und deren relative Häufigkeit. Obwohl all diesen Erkrankungen eine monoklonale Plasmazellerkrankung zu Grunde liegt, können sie sich ganz unterschiedlich beim Patienten zeigen. Am häufigsten ist das Multiple Myelom, welches für 80 % aller malignen Plasmazellerkrankungen 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 ist im Vergleich zum MGUS durch eine größere Zahl von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark und deren Produkte gekennzeichnet. Im Gegensatz zum symptomatischen Multiplen Myelom (s.u.) sind bei Patienten mit Smoldering Myelom definitionsgemäß keine Endorganschäden und damit zusammenhängende Krankheitssymptome vorhanden. Bei Patienten mit Smoldering Myelom liegt jedoch im Vergleich zur MGUS ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines symptomatischen Multiplen Myeloms vor.

Die aktualisierten Kriterien zur Identifizierung von Patienten mit hochriskantem Smoldering Myelom (High-Risk SMM) sind die Mayo 2018 Kriterien, auch als 20-2-20 Kriterien bekannt:

- Freie Leichtketten-Ratio im Serum >20
- Monoklonales Protein im Serum >2 g/dl
- Klonale Plasmazellen im Knochenmark >20 %

Wenn 2 oder 3 dieser Kriterien erfüllt sind, liegt ein hohes Risiko für eine Progression zu einem multiplen Myelom innerhalb von ca. 2 Jahren vor. Diese Mayo 2018 Kriterien wurden in einer separaten Kohorte durch die International Myeloma Working Group (IMWG) validiert und stellen eine Vereinfachung zur Identifizierung von High-Risk SMM-Patienten dar. Die IMWG-Validierungsstudie liefert zusätzlich ein Scoring-System für eine noch präzisere Prognoseabschätzung. Wichtig ist, dass die Mayo 2018 High-Risk Kriterien auch während der Nachbeobachtung angewendet werden sollten, wenn initial als niedrig-risikoeingestufte SMM-Patienten höhere Werte für M-Protein, freie Leichtketten-Ratio oder Knochenmarkinfiltration entwickeln. Patienten mit Hochrisiko-Smoldering Multiplem Myelom sollen wenn möglich in klinischen Studien überwacht oder mit neuen Medikamenten innerhalb von Studien behandelt werden.

■ Solitäres Plasmozytom

Das solitäre Plasmozytom ist ein isolierter Tumor, der aus monoklonalen Plasmazellen besteht. Isolierte Tumoren können in Einzelfällen durch eine Operation und/oder Bestrahlung geheilt werden. Leider sind jedoch bei mehr als 50 % der Patienten mit Plasmozytom bösartige Plasmazellen bereits im Körper verteilt, so dass diese Patienten trotz Operation oder Bestrahlung später oft an einem Multiplen Myelom erkranken.

■ Symptomatisches Multiples Myelom

Das symptomatische Multiple Myelom manifestiert sich meist über Endorganschäden einhergehend mit Knochenschmerzen, Blutarmut (Anämie), Kalziumerhöhung im Blut oder Nierenfunktionsverschlechterung (sog. CRAB-Kriterien). Symptome der Erkrankung sind in ¹³⁵ Tab. 1.1 aufgeführt. Zudem wurden neue Biomarker für das behandlungspflichtige Multiple Myelom beschrieben. Diese Biomarker (SLiM-Kriterien) 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. Allerdings deuten neue Daten darauf hin, dass bei Patienten mit einer Leichtketten-Ratio > 100 möglicherweise zusätzliche Risikofaktoren wie hohe M-Protein-Werte oder Hochrisiko-Zytogenetik für die Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollten. Aufgrund der Behandlungsindikation für asymptomatische Myelompatienten wurde der Begriff therapiepflichtiges Multiples Myelom eingeführt. Seltene Behandlungsindikationen sind symptomatische Hyperviskosität (das Blut ist aufgrund sehr hoher Antikörperkonzentrationen zu dickflüssig), starke Infektneigung und eine krankhafte Eiweißablagerung, 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. Gegenwärtig steigt die relative Häufigkeit von asymptomatischen Myelompatienten.

■ 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. Die Diagnose der AL-Amyloidose wird durch verbesserte Biomarker wie die Bestimmung der freien Leichtketten und deren Ratio im Serum erleichtert. Diese Fortschritte unterstützen auch die Risikostratifizierung der Erkrankung. Darüber hinaus ermöglichen neue bildgebende Verfahren wie die Cardiac Magnetic Resonance Imaging mit Gadolinium-Kontrastmittel eine präzisere Darstellung von Amyloidablagerungen im Herzen. Für eine genauere Prognoseabschätzung bei kardialer Beteiligung wurden die revidierten Mayo 2012 Kriterien eingeführt, die auf Biomarkern wie Troponin und NT-proBNP sowie der Leichtketten-Ratio basieren. In [Kap. 5.](#) erläutern wir diese Erkrankung ausführlicher.

■ Leichtkettenmyelom und Schwerkettenkrankheit

Plasmazellen sondern Eiweiße ab, sogenannte "Antikörper" (= Immunglobuline). Diese spielen eine Schlüsselrolle bei der körpereigenen Abwehr. 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.

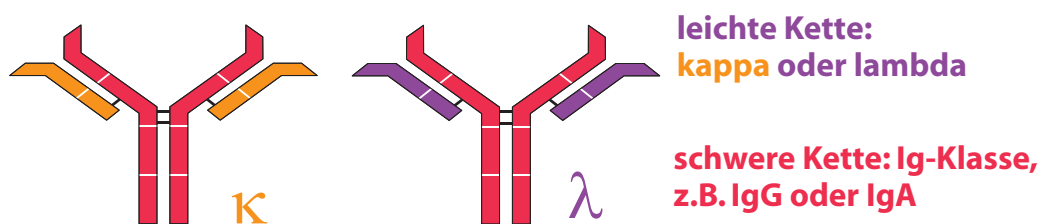


Abb. 1.4: Immunglobuline (Ig) bestehend aus leichten und schweren Ketten. Die schweren Ketten sind namensgebend für die Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Leichte und schwere Ketten werden im Verhältnis 1:1 gebildet. Bei Myelomen vom Bence-Jones-Typ (Leichtkettenmyelom) werden die Leichtketten 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

Das Multiple Myelom kann sich mit verschiedenen klinischen Beschwerden und laborchemischen Veränderungen manifestieren. Die Symptomatik kann z.T. sehr unspezifisch sein (z.B. Müdigkeit, Schwäche) und in einigen Fällen auch ganz fehlen, was ca. 25 % der Patienten bei Diagnosestellung betrifft.

Ein typisches Symptom des Multiplen Myeloms bei Erstmanifestation sind Knochenschmerzen und/oder Knochenbrüche. Myelomzellen produzieren Stoffe, welche knochenabbauende Zellen, die Osteoklasten, stimulieren und die knochenaufbauenden Zellen (Osteoblasten) hemmen. So verursachen sie bei vielen Patienten eine Resorption (Auflösung) der Knochensubstanz. Wenn mehr als 30 % des Knochens diffus abgebaut ist, dann besteht das Bild einer Knochenschwäche. 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 verringern die Knochenstabilität und können zu Knochenbrüchen führen. Bei einer kernspintomographischen Untersuchung (MRT) können sich Myelomherde als sog. fokale Läsionen darstellen, welche der Entstehung einer Osteolyse oft vorausgehen.

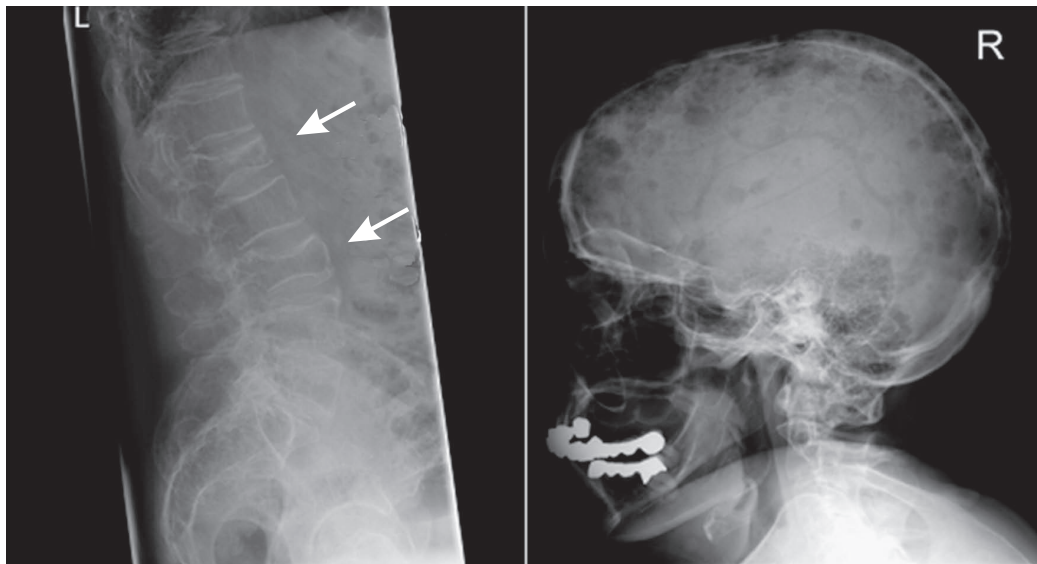


Abb. 2.1: Röntgenaufnahmen des Schädels (rechts) und der Wirbelsäule (links). Zu sehen sind multiple Knochendefekte (Osteolysen). Multiple Schädelosteolysen im Röntgenbild werden auch als Schrottschusschädel bezeichnet. Die dunklen Stellen im Schädel (rechts) entstehen aufgrund der aufgelösten Knochenstruktur.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

Wenn Knochensubstanz aufgelöst wird und die sog. Osteolysen entstehen, kann vermehrt Kalzium aus dem Knochen freigesetzt werden. Daraus können hohe Kalziumkonzentrationen im Blut resultieren (sog. Hyperkalziämie). Eine ausgeprägte Hyperkalziämie ist lebensbedrohlich und kann sich mit generellem Unwohlsein, Verwirrtheit, gastrointestinalen Beschwerden, Nierenfunktionsstörungen, Herzrhythmusstörungen, neurologischen und muskulären Auffälligkeiten bemerkbar machen.

Durch die Vermehrung maligner Plasmazellen im Knochenmark können die blutbildenden Stammzellen, welche rote (Sauerstoffträger) und weiße Blutzellen (Immunzellen) sowie die Blutplättchen (Blutstillung) produzieren, gehemmt oder verdrängt werden. Dies kann zur Blutarmut (Anämie) führen, welche sich mit verstärkter Müdigkeit, reduzierter Belastbarkeit, Herzerassen und Atemnot bemerkbar machen kann. Eine Verminderung von Blutplättchen (Thrombozytopenie) kann in schweren Fällen mit Blutungszeichen (z.B. Haut- und Schleimhautblutungen) und Blutungskomplikationen einhergehen. Das Immunsystem kann durch einen Mangel an gesunden weißen Blutkörperchen (Leukozyten) geschwächt sein (Leukopenie). Zusätzlich finden sich bei fast allen Erkrankten zu wenig gesunde Antikörper (Immunglobuline) im Blut. Dies führt zu einer Infektneigung und langwierigen sowie komplikationsreichen Infektverläufen. Letztendlich wird das Multiple Myelom lebensbedrohlich, wenn die Abwehrkräfte des Patienten so stark geschwächt wurden, dass der Körper einer Infektion – wie z.B. einer Lungenentzündung – eventuell trotz Antibiotikatherapie erliegt.

Die vermehrte Eiweißproduktion kann durch verschiedenste Mechanismen auch zu anderen lebensbedrohlichen Komplikationen und Folgeerkrankungen führen, beispielsweise zu Durchblutungsstörungen, Schlaganfällen, Störungen der Herzfunktion oder einem Nierenversagen.

Die Abb. 2.2 gibt einen zusammenfassenden Überblick über häufige Symptome und ihre Entstehung im Körper.

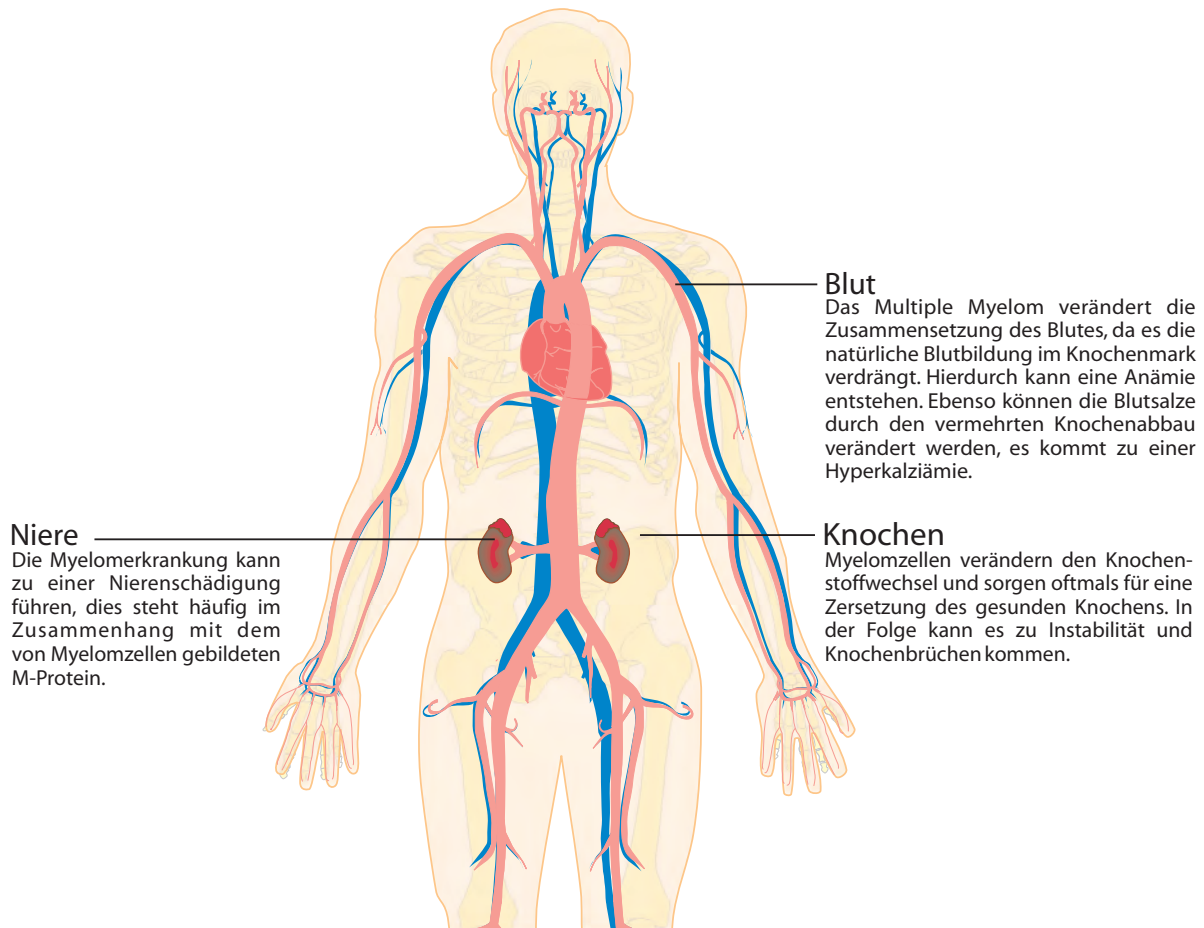


Abb. 2.2: Das Multiple Myelom verursacht an verschiedenen Organen des Körpers Krankheitszeichen. Häufig betroffen sind Blut, Nieren und insbesondere Knochen.

Abgesehen von der Erkrankung selbst, können auch die zur Behandlung eingesetzten Medikamente oder Bestrahlungen zu Nebenwirkungen und Komplikationen führen. Hierüber wird der Arzt vor einer Therapie umfassend und spezifisch aufklären. Insgesamt verbessert die Behandlung jedoch die klinische Situation bei etwa 80-95 % der Patienten mit neudiagnostiziertem Multiplen Myelom.

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. Es kann auch ein Nachweis monoklonaler Plasmazellen in einem Operationspräparat oder eine Biopsie aus einer anderen Körperregion erfolgen.

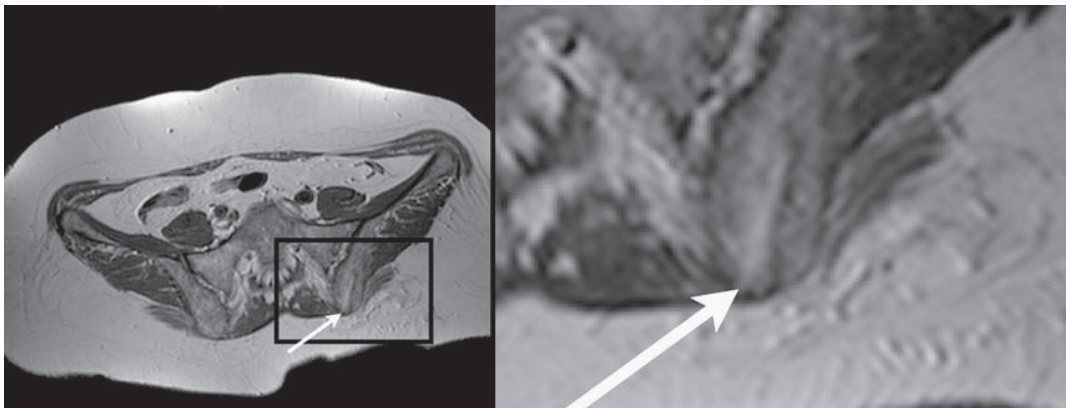


Abb. 3.1: Ausschnitt eines MRT-Bildes nach einer Knochenmarkpunktion des hinteren Beckenkammes. Rechts in starker Vergrößerung. Das entstehende Loch im Knochen ist tatsächlich nur sehr klein und heilt von selbst.

Meist zeigt sich darüber hinaus ein monoklonales Protein (M-Protein) in der Blutprobe oder Leichtketten (Bence-Jones-Proteine) 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. Es existieren auch Fälle, bei denen ausschließlich freie Leichtketten von den Myelomzellen produziert 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.

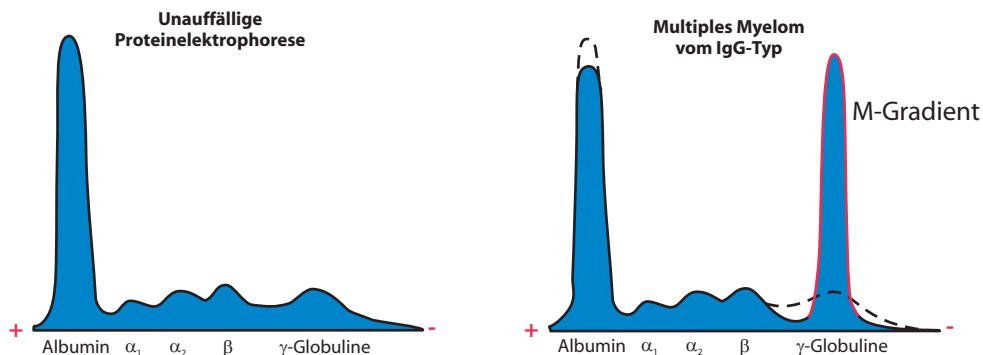


Abb. 3.2: "Protein-Elektrophorese" genanntes Laborverfahren. Links ist die Elektrophorese eines gesunden Menschen. Rechts die Elektrophorese, wenn ein M-Gradient vorhanden ist (krankhaft vermehrtes Eiweiß=Immunglobulin).

3.2.1. Multiples Myelom

Ist das oben genannte Kriterium (mindestens 10 % monoklonale Plasmazellen im Knochenmark) erfüllt oder liegt der Nachweis von monoklonalen Plasmazellen in einem Operationsgebiet oder einer Biopsie vor, ist anhand der sog. SLiM-CRAB-Kriterien zu unterscheiden, ob es sich um ein behandlungspflichtiges (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" (SLiM-Kriterien) davon ausgehen muss, dass "CRAB-Kriterien" innerhalb von zwei Jahren auftreten würden.

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, d.h. niedriger Hämoglobinwert im Blut) zeigt
- ▶ Erhöhung der Kalziumkonzentration im Blut infolge einer Überaktivierung der knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) durch die Myelomzellen
- ▶ Schädigung der Niere, meist durch die monoklonalen Leichtketten im Urin

Definition des behandlungspflichtigen Multiplen Myeloms:
<p>Prozentualer Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder durch Biopsie nachgewiesenes Plasmozytom <i>und</i> mindestens eines der folgenden Myelom-definierenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endorganschäden (CRAB-Kriterien) <ul style="list-style-type: none"> - C = Hyperkalziämie (Kalzium-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-Kriterien) <ul style="list-style-type: none"> - S (= Sixty percent clonal bone marrow plasma cells): $\geq 60\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark - Li (= Light chains): Ratio der freien Leichtketten im Serum ≥ 100 bei absolutem Wert der betroffenen freien Leichtkette $> 100\text{ mg/l}$ - M (= Magnetic resonance imaging): > 1 fokale Plasmazellansammlung in der Magnetresonanztomographie (MRT)

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

Nach den aktuellen Leitlinien sollten Patienten mit Multiplem Myelom nach obiger Definition (SLiM-CRAB-Kriterien) eine Therapie erhalten (☞ Kap. 3.2.2., Tab. 3.1 und Kap. 4.).

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 verlaufskontrolliert 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> $>10\%$ und $<60\%$ monoklonale Plasmazellen im Knochenmark • Keine SLiM-CRAB-Kriterien (☞ Tab. 3.1) • Keine Amyloidose

Tab. 3.2: Neue Definition des Smoldering Multiple Myeloma.

3.2.3. Solitäres Plasmozytom (einzelner 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 Diagnosestellung ebenfalls ein M-Protein im Blut oder Urin aufweisen. Wenn nach Entfernung und/oder Bestrahlung des Tumors kein M-Protein mehr nachweisbar ist, 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 abnorme (monoklonale) Proteinanteile im Blut nachweisbar. Der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark beträgt jedoch $<10\%$ und Organschädigungen durch eine Plasmazellerkrankung (CRAB-Kriterien, ☞ Tab. 3.1) sind nicht nachweisbar. Auch die Myelom-definierenden Biomarker (SLiM-Kriterien, ☞ Tab. 3.1) liegen nicht vor. Dieser Zustand wird MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) genannt und ist nicht behandlungspflichtig. Es sollten aber regelmäßige (meist jährliche) Laborkontrollen erfolgen, weil Menschen mit MGUS ein Risiko von etwa 1 % pro Jahr haben ein Multiples Myelom oder eine andere bösartige Erkrankung weißer Blutkörperchen zu entwickeln.

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 Kalzium, 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 (Osteolysen, d.h. Knochenlöcher),
 - Produktion des monoklonalen Proteins (vom Typ “IgG”, “IgA” oder “IgD”) 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 kann über die Folgen der Myelomzellansammlung auch eine Abschätzung der Myelomzellzahl erfolgen, wie es die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie versucht (☞ Tab. 3.3). 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.

Während das Stadium nach Salmon und Durie früher zur Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapieeinleitung verwendet wurde, nutzt man hierfür heute einzelne Faktoren i.S. der so genannten CRAB-Kriterien (☞ Tab. 3.1) sowie Biomarker (SLiM-Kriterien).
- ▶ 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 Myelomzellzahl (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). Dieser Wert wird jedoch auch durch die Proliferationsrate der Tumorzellen und die Nierenfunktion des Patienten beeinflusst. 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.

2015 wurde der *Revised ISS (R-ISS)* (☞ Tab. 3.5) veröffentlicht, wobei die *International Myeloma Working Group* (IMWG) den ISS um den Parameter Lactatdehydrogenase (LDH) und eine zytogenetische Risikoab-

schätzung ergänzte. Die LDH ist ein wichtiger prognostischer Parameter beim Multiplen Myelom und spiegelt die Geschwindigkeit von Abbau und Neubildung der Myelomzellen wider. Der R-ISS kombiniert daher im Blut bestimmbare Parameter (β 2-Mikroglobulin, Albumin, LDH) mit genetischen Untersuchungen der Myelomzellen (Zytogenetik) aus dem Knochenmark.

2022 wurde der Revised ISS wiederum ergänzt um einen weiteren genetischen Marker der Myelomzellen, für den eine ungünstige Prognose beschrieben wurde. Mit dieser zweiten Revision des ISS (R2-ISS) kann nun eine noch bessere Diskriminierung der Risikogruppen erfolgen und eine verbesserte Prognoseabschätzung wird ermöglicht.

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 (> 12 mg/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) Myelomzellzahl (pro Quadratmeter) von $< 0,6 \times 10^{12}$, Stadium III von $> 1,2 \times 10^{12}$, Stadium II liegt zwischen diesen beiden Werten. Damit ein Stadium I vorliegt, müssen alle in der Tabelle genannten Bedingungen erfüllt sein, zum Vorliegen von Stadium II bzw. III jeweils nur eine. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird durch den Buchstaben B (sonst A) angezeigt, z.B. Stadium IIIB. **Fett gedruckt** sind Parameter, die auch heute noch zur Entscheidung über die Notwendigkeit der Therapieeinleitung herangezogen werden (☞ Tab. 3.1 oder 3.4).

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




Tab. 3.4: Stadieneinteilung nach dem "Internationalen Staging System" (ISS) (zur Erklärung siehe Text).

Stadium	Laborwerte
Stadium I	ISS Stadium I und keine Hoch-Risiko iFISH-Zytogenetik und normale LDH
Stadium II	Weder ISS Stadium I noch III
Stadium III	ISS Stadium III und entweder Hoch-Risiko iFISH-Zytogenetik oder hohe LDH

Tab. 3.5: Stadieneinteilung nach dem "Revised Internationalen Staging System" (R-ISS) (zur Erklärung siehe Text).

3.4.2. Molekulare Eigenschaften der Myelomzellen

■ Gewinnung, Aufreinigung und Verwendung von Myelomzellen aus dem Knochenmarkblut

Um Myelomzellen für molekulare Analysen zu gewinnen, muss eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden. Hierbei wird mit einer Hohlnadel der Knochen punktiert und Knochenmark aspiriert („herausgesaugt“,  Abb. 3.1). Diese Punktion ist zur Diagnose eines Multiplen Myeloms notwendig ( Kap. 3.2.). Das so genannte Knochenmarkaspirat enthält neben Myelomzellen eine Vielzahl anderer Zellarten, weil das Knochenmark der Ort der normalen Blutbildung ist. Daher müssen die Myelomzellen vor einer molekularen Charakterisierung zunächst angereichert werden. Dies bezeichnet man auch als CD138-Aufreinigung und ist nach einem Oberflächenmolekül (einem sogenannten Oberflächenantigen) benannt, das im Knochenmark nur auf Plasmazellen vorkommt ( Abb. 3.3).

Für eine Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierung (iFISH) werden die aufgereinigten Myelomzellen auf einen Objektträger aufgebracht. Boten-RNA (mRNA) und DNA aus Myelomzellen werden z.B. für Sequenzierungen des Genoms und für die Erfassung von Genexpressionsprofilen aufgereinigt.

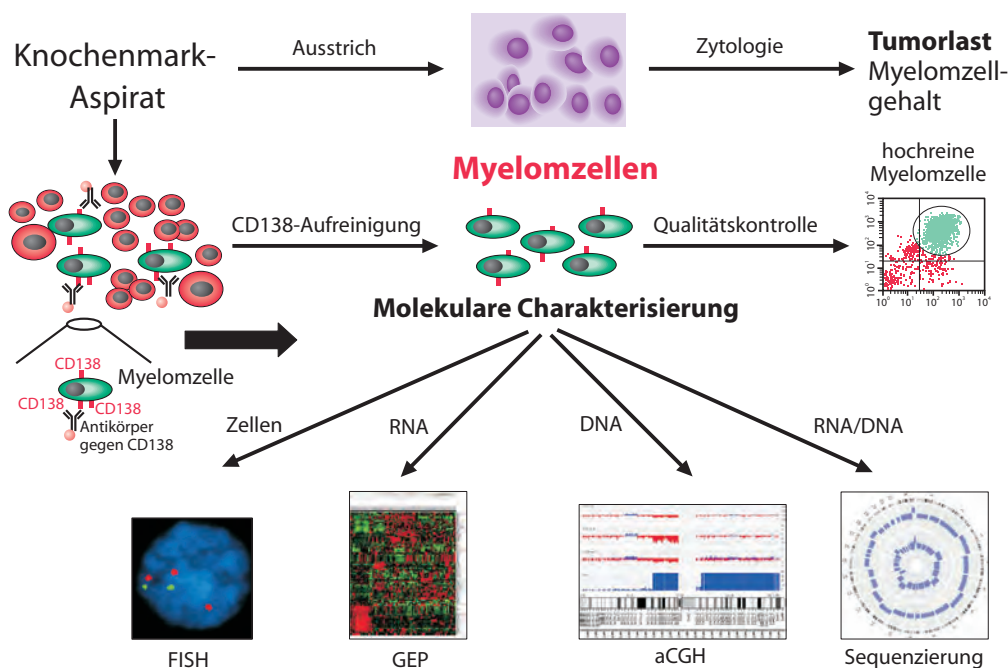



Abb. 3.3: Aufreinigung und Verwendung von gewonnenen Myelomzellen aus dem Knochenmarkblut. Da Myelomzellen i.d.R. nur ca. 1-5 % aller Zellen in der Knochenmarkblutprobe ausmachen, wird das Aspirat mittels „CD138-Sortierung“ aufgereinigt, wodurch sich der Anteil an Myelomzellen auf bis zu 99 % steigern lässt. Aus dem Aspirat wird zunächst die mononukleäre Zellfraktion (einkernige Zellfraktionen) mittels Dichtegradientenzentrifugation (Ficoll) isoliert und aus dieser anschließend Myelomzellen mittels magnetisch- (MACS) bzw. Fluoreszenz-aktivierter 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. Zytogenetik (iFISH) oder Genom-Sequenzierung. Ein Teil des Aspirats wird außerdem auf Glasobjektträgern ausgestrichen (sog. Knochenmark-Ausstrich), die Zellen anschließend angefärbt und unter dem Mikroskop der Myelomzellgehalt bestimmt (Tumorlast).

■ Welche molekularen Eigenschaften von Myelomzellen können erfasst werden?

Auf molekularer Ebene ist das Myelom sehr heterogen. Zwar führt bei allen Patienten die Ansammlung von Myelomzellen im Knochenmark zu einem ähnlichen klinischen Bild, die Geschwindigkeit, mit der sich Myelomzellen vermehren (Proliferation), und auch das Therapieansprechen sind 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. Die wesentliche Methoden zur Einteilung ist die iFISH, die routinemäßig angewendet wird ( Abb. 3.4).

■ Standardmäßig untersuchte Eigenschaften von Myelomzellen

Die häufigste molekulare Charakterisierung, die in Deutschland standardmäßig durchgeführt wird, ist die 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. Als ungünstige chromosomale Veränderungen werden gegenwärtig das Vorliegen einer Deletion am kurzen Arm (franz. petit = klein) von Chromosom 17 (del17p), ein Zugewinn der Chromosomenregion 1q21 sowie die Translokationen t(14;14), t(14;16) und t(14;20) angesehen (☞ Abb. 3.4). Darüber hinaus sind die genannten, prognostisch ungünstigen chromosomalen Veränderungen auch beim Smoldering Myelom von Bedeutung. Liegen sie vor, tritt statistisch gesehen früher ein Progress in ein behandlungspflichtiges Multiples Myelom auf.

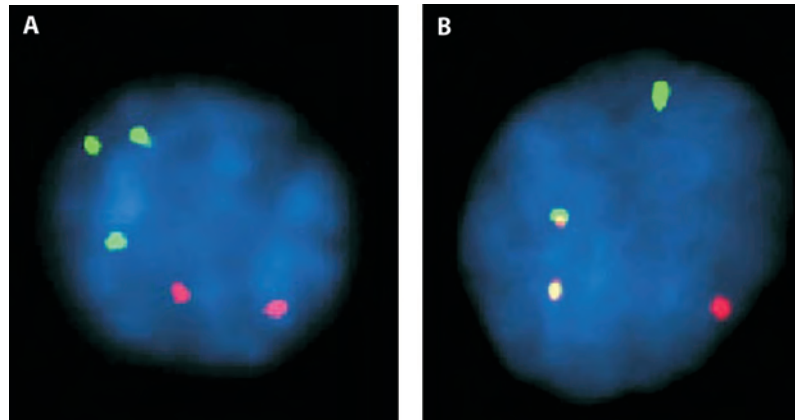


Abb. 3.4: Interphase-Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (iFISH). In normalen Körperzellen ist jedes Chromosom zweimal vorhanden, weshalb man durch den Einsatz spezifischer, farblich-markierter Gensonden zwei Signale erhält, die hier als grüne oder rote Punkte zu sehen sind. In malignen Plasmazellen (Myelomzellen) 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 Identifizierung von chromosomalen Veränderungen in Myelomzellen. Warum manche dieser genetischen Veränderungen die Prognose beeinflussen, ist bisher nur unzureichend verstanden. iFISH-Untersuchungen werden von den Krankenkassen in Deutschland erstattet.

3.5. Erweiterte Untersuchungen

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

■ Bildgebende Untersuchungen an spezialisierten Zentren

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 der Erkrankung als auch über die Lokalisation und die Menge der Myelom-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 Tumormasse, insbesondere bei Patienten mit extramedullären Herden, 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.

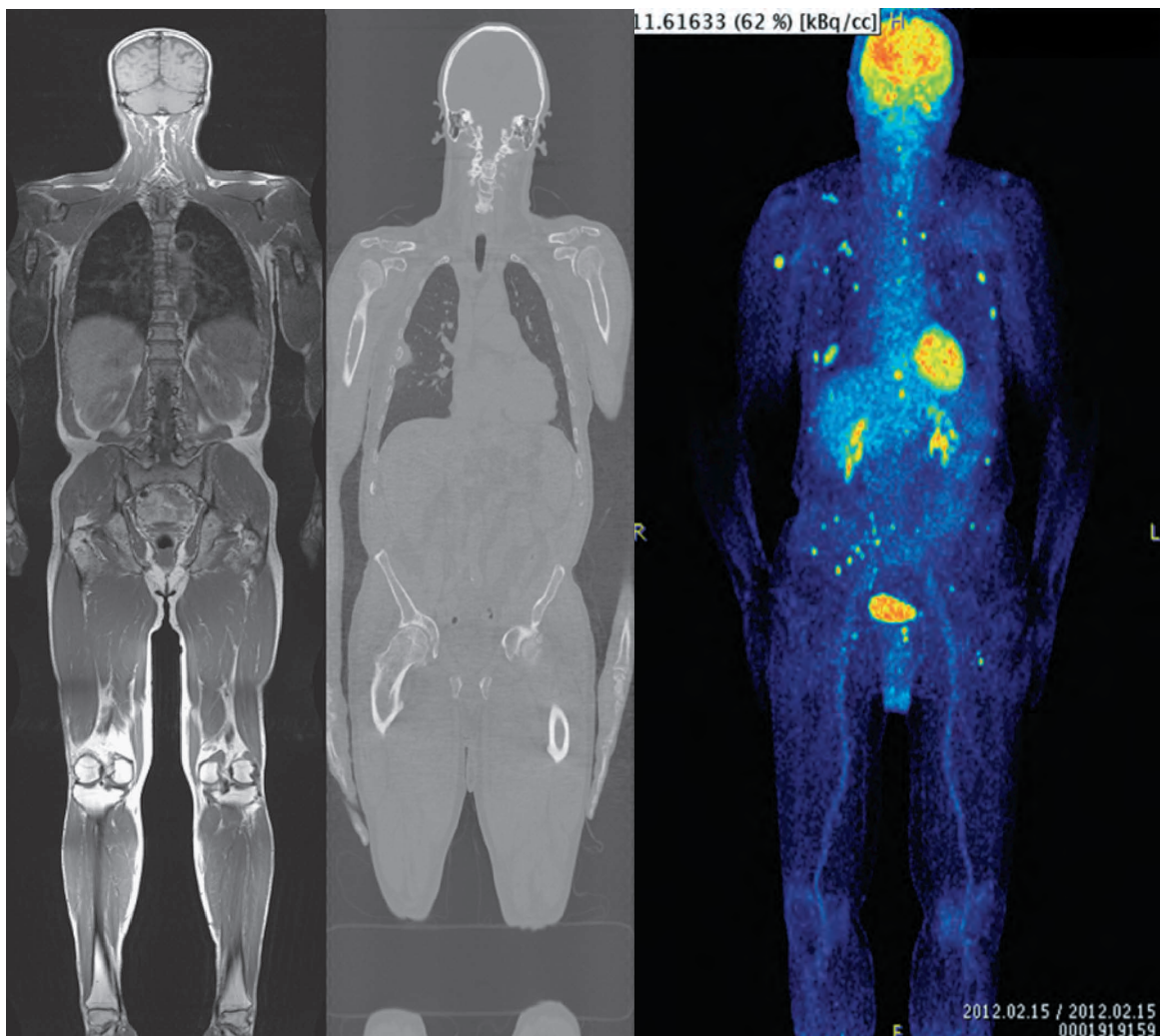


Abb. 3.5: Ganzkörper-Bildgebung zur Abschätzung der Krankheitsaktivität beim Multiplen Myelom: **Links:** Ganzkörper-MRT mit Darstellung vor allem des Knochenmarks und der Weichteile. **Mitte:** Ganzkörper-CT mit exzellenter Darstellung des Knochens. Die Beurteilung der Stabilität des Skelettsystems kann anhand der CT-Untersuchung erfolgen. **Rechts:** PET-CT mit zusätzlicher Information zur Tumoralast insbesondere bei extramedullären Herden sowie zur Beurteilung nach Abschluss der Behandlung.

■ Molekulargenetische Untersuchungen an spezialisierten Zentren

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 Genom- und RNA-Sequenzierung zu untersuchen. Diese Methoden ermöglichen es, alle von (Myelom-) Zellen exprimierten Gene, die das Verhalten der (Myelom-) Zellen bestimmen, zu untersuchen.

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

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.

Eine weitere Methode, die gegenwärtig im Rahmen klinischer Studien getestet wird, ist z.B. die *Genom-Sequenzierung*. Hierbei wird entweder die gesamte Erbinformation (DNA, Gesamtgenom-Sequenzierung, “*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 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 gegen-

über 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 dienen dazu, weitere Einsichten 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. Diese dienen zur Beurteilung der Remission, d.h. des Rückgangs der Erkrankung. Die neu definierten Remissionskriterien korrelieren mit der Prognose. Da die modernen Verfahren jedoch mit hohen Kosten verbunden sind, werden sie nur eingesetzt, wenn mittels herkömmlicher Verfahren keine Tumorzellen bzw. Tumorzellprodukte 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 stringenten 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. Eine detaillierte Auflistung der Remissionskriterien und -tiefen findet sich in Kap. 7. ("Remission und Ansprechen").

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 auch wenige verbleibende bösartige Zellen identifiziert werden (Minimale Resterkrankung = MRD). So kann mit durchflusszytometrischen Untersuchungen der neuen Generation an spezialisierten Zentren eine bösartige Zelle in 100.000-1.000.000 gesunden Zellen erkannt werden (Nachweisgrenze). Falls mittels Durchflusszytometrie keine Myelomzellen mehr nachweisbar sind, kann man eine FACS-negative komplette Remission definieren (MRD negative komplette Remission). Die aktuell sensitivste, aber auch teuerste Methode zum Nachweis persistierender Myelomzellen einer minimalen Resterkrankung 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-Verfahren, das diesen Bereich untersucht, kann 1 bösartige 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 sollten 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. 3.6). In Zukunft könnten die Ergebnisse der vorgestellten Verfahren auch zur Entscheidung beitragen, ob der Patient eine weitere Therapie erhalten muss und wenn ja, welche.

■ Wiederauftreten bzw. Zunahme der Krankheitsaktivität

Wird nach erfolgreicher Therapie 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 maligne

nen 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 die BRAF-Mutation dar, die bei ca. 4 % der Myelompatienten vorliegt und gegen die eine gezielte Therapie eingesetzt werden kann. Hierzu sind jedoch weitere Studien notwendig.

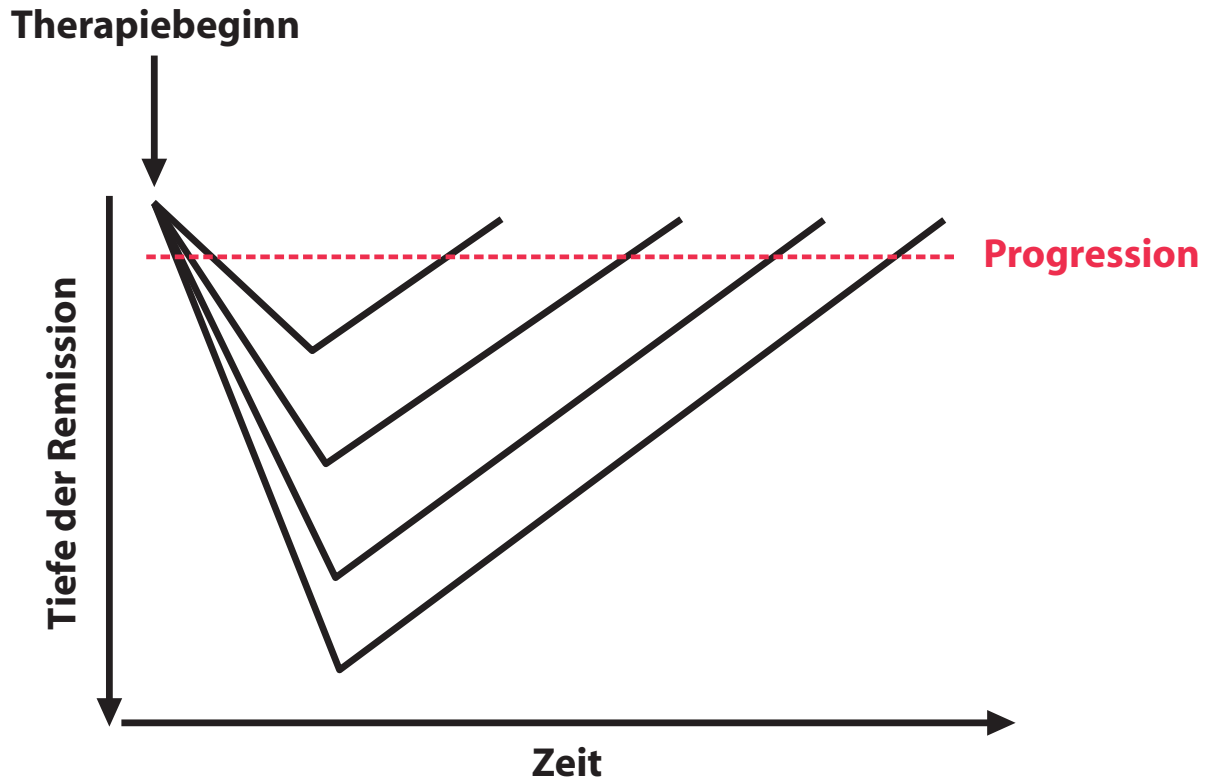


Abb. 3.6: Welche Remissionstiefe ist notwendig? Tiefere Remissionen ermöglichen einen längeren Zeitraum bis zum Wiederauftreten der Erkrankung und führen zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben.

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. Von der “*International Myeloma Working Group (IMWG)*” wird 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. Ergänzend werden drei Risikofaktoren definiert, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit verbunden sind, dass Organschäden innerhalb weniger Jahre entstehen, und ebenfalls als Indikation zur Therapieeinleitung gewertet.

Diese drei Risikofaktoren (sog. SLiM-Kriterien) 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.

Hier sei auch auf die ausführliche Behandlung dieses Themas in Kap. 3.2.1. verwiesen.

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 Myelomerkkrankung (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. Bei Patienten mit “Smoldering” Multiplem Myelom besteht nach aktuellen Leitlinien keine Notwendigkeit zur Therapie.
- ▶ 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 entsprechend der SLiM-Kriterien (Leichtkettenratio im Serum ≥ 100 , $\geq 60\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark, fokale Veränderungen in der MRT).

Patienten mit Multiplen Myelom mit Nachweis von Endorganschäden sollten frühzeitig nach Diagnosesicherung therapiert werden. Nur in 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 immer über die individuelle Zielsetzung der empfohlenen Therapie gesprochen werden.

4.2. Ziele der Behandlung des Multiplen Myeloms

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

► Stabilisierung

Wie bereits erwähnt, kann es im Zuge eines Multiplen Myeloms 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 Multiplen Myelom leiden oft unter vielfältigen Symptomen, wie Knochenschmerzen, Müdigkeit oder einer Infektneigung, die durch ihre Grunderkrankung ausgelöst werden. Ein wichtiges Ziel der Behandlung ist daher die Linderung der Krankheitssymptomatik und eine Verbesserung der Lebensqualität.

► Remission (☞ Abb. 4.1)

Einhergehend mit den ersten beiden Zielen dient die veranlasste Therapie dem Erreichen einer Remission, d.h. einer 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 z.B. der Hochdosis-Chemotherapie kann diese Remission bei immer mehr Patienten sehr lange anhalten. Inwiefern bei Patienten in dieser sog. Langzeitremission von einer Heilung gesprochen werden kann, ist allerdings 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"> • Medikamentöse Therapie zur Zerstörung der bösartigen Zellen im Körper • Bestrahlung zur Zerstörung einzelner Myelomherde im Körper

Tab. 4.2: Ziele der Behandlung beim Multiplen Myelom.

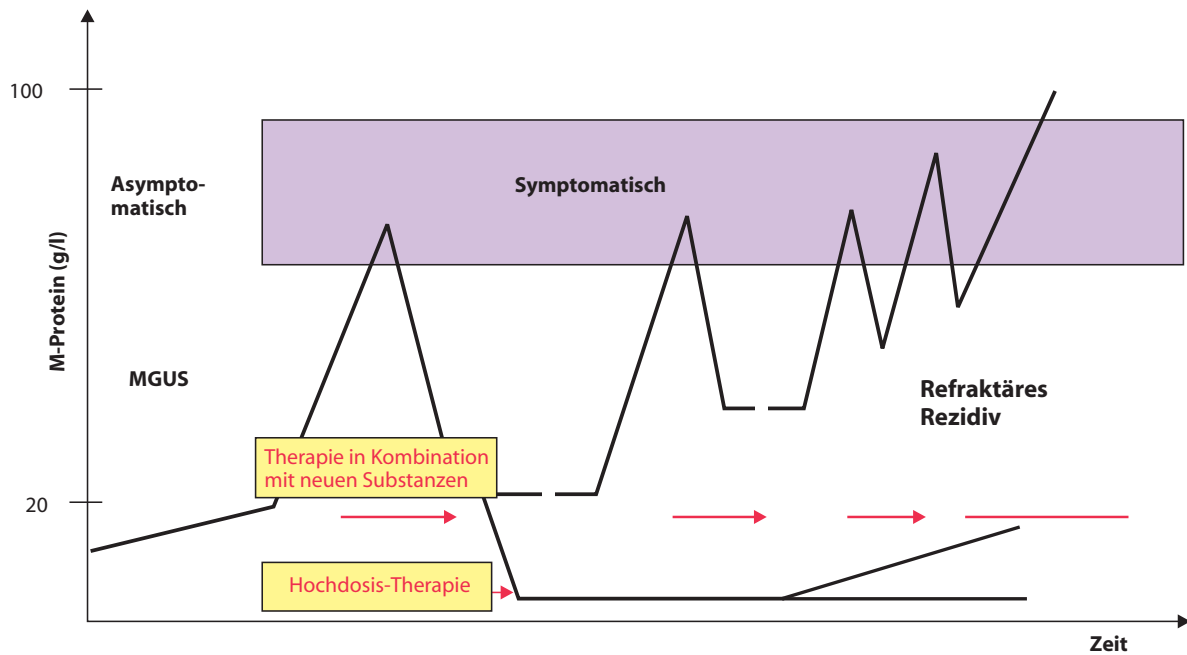


Abb. 4.1: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms.

Wird eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) diagnostiziert, hat der Patient per Definition keine Krankheitssymptome. Infolge der Aktivitätszunahme des Plasmazellklons können sich im Verlauf Symptome entwickeln und der Patient erhält die Diagnose Multiples Myelom. Typische Symptome sind z.B. Knochenschmerzen, Anämie, Hyperkalziämie oder Verschlechterung der Nierenfunktion. Durch die medikamentöse Therapie 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 einer Kombination verschiedener Medikamente und ggf. dem Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgender Blutstammzelltransplantation erzielen. Durch den Einsatz der modernen Substanzen wie Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib sowie Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid, Daratumumab, Isatuximab und Elotuzumab sowie den in letzter Zeit hinzukommenden Immuntherapien wie Teclistamab, Elranatamab, Talquetamab und den CAR-T-Zellverfahren konnte die Prognose der Patienten mit neu diagnostiziertem und rezidiertem (d.h. wieder aufgetretenem) Multiplem Myelom entscheidend verbessert 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 (heutzutage besser “medikamentöse Therapie” oder auch “systemische Therapie” genannt, da die sogenannten “neuen Substanzen” streng genommen keine Chemotherapeutika = Zytostatika sind), d.h. Behandlungen mit Medikamenten, die Krebszellen abtöten oder deren Vermehrung hemmen
- ▶ Hochdosis-Chemotherapie mit autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (s.u.)
- ▶ Bestrahlung
- ▶ Immuntherapien, wie bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapie
- ▶ Supportive Therapien zur Knochenstärkung, Schmerzbehandlung, Infektvermeidung etc.

■ Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens

Eine wichtige Rolle bei der Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens (☞ Abb. 4.2) spielen zum einen die Eigenschaften der Myelomkrankung, sodass Krankheiten mit aggressivem Verlauf in Einzelfällen anders behandelt werden als weniger aggressive Varianten. Zum anderen spielen die Voraussetzungen der Patienten selbst eine große Rolle bei der Therapieentscheidung. So entscheiden zum Beispiel das Alter und die Begleiterkrankungen der Patienten über die Durchführbarkeit einer Hochdosistherapie. Am Heidelberger Myelomzentrum wird ferner das Ziel verfolgt, eine personalisierte Behandlung des Multiplen Myeloms 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 oder Untersuchungen der Immunzellen des Patienten Risikofaktoren zu bestimmen, 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 medikamentösen oder auch systemischen Therapien 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, wird meist das Dara-VTd oder Dara-VRd (Daratumumab/Bortezomib/Thalidomid oder Lenalidomid/Dexamethason)-Schema in der Induktionstherapie (Einleitungstherapie) in Deutschland angewandt. In Einzelfällen hat noch das ältere VCD (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason)-Schema eine Bedeutung, z.B. bei akutem Nierenversagen. Für ältere Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt, ist gegenwärtig eine Therapie nach dem Dara-RD (Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason)- oder auch VRD (Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason)-Schema Standard. Für den individuellen Patienten kann auch der Verzicht auf einzelne Anteile dieser Kombinationen oder die Anwendung älterer Therapieformen sinnvoll sein.

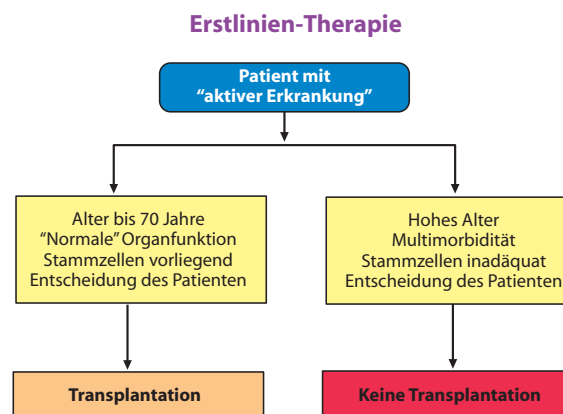


Abb. 4.2: Wahl des Therapieziels beim Multiplen Myelom.

4.3.1. Systemische Therapie

Eine systemische Therapie (auch medikamentöse Therapie genannt) 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 bis Jahre. 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 Plasma-

zellen 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).

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	Bisheriger Standard der Induktionstherapie vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation.
VRD	Bortezomib = Velcade®, Lenalidomid = Revlimid®, Dexamethason	Häufig in klinischen Studien vor Hochdosistherapie eingesetzt, bei älteren Patienten bereits zugelassen.
Dara-VTd	Daratumumab = Darzalex®, Bortezomib = Velcade®, Thalidomid, Dexamethason	Aktueller Standard für die Initialbehandlung bei Patienten, die sich für eine Stammzelltransplantation eignen.
Dara-VRd	Daratumumab = Darzalex®, Bortezomib = Velcade®, Lenalidomid = Revlimid®, Dexamethason	Zukünftiger Standard für die Initialbehandlung bei Patienten, die sich für eine Stammzelltransplantation eignen.
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason	Effektiv zur Stammzellsammlung.
HD-Cy	Hochdosis-Cyclophosphamid	Effektiv zur Stammzellsammlung.
Dara-VMP	Daratumumab = Darzalex®, Velcade®, Melphalan, Prednison	Option für die Initialbehandlung bei Patienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen.
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).
Dara-RD	Daratumumab = Darzalex®, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Standard-Schema für Erstlinientherapie nicht transplantationsfähiger Patienten.

Tab. 4.3: Mögliche Therapieprotokolle 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 auch 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 vermieden werden.

Trotz der Einführung modernerer Substanzen bei der Therapie des Multiplen Myeloms bildet diese Substanzklasse auch weiterhin einen relevanten 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

Proteasomen sind Funktionseinheiten der Zellen, die Proteine in Körper- und Tumorzellen abbauen. Bei Proteasom-Inhibitoren handelt es sich um eine moderne Klasse von Medikamenten, die die Proteasomen hemmen und somit zum Absterben von Tumor-/Myelomzellen führen. Durch die Blockierung des Proteinabbaus werden Signalwege in der Zelle, die u.a. für Tumorzellwachstum, Interaktion mit anderen Zellen und Ausbildung der Blutgefäße verantwortlich sind, unterdrückt. Dies resultiert in einem programmierten Zelltod (Apoptose).

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 sowie in Kombination mit Daratumumab, Thalidomid und Dexamethason für die Erstlinientherapie; in Kombination mit Dexamethason, Cyclophosphamid und Dexamethason sowie Daratumumab und Dexamethason für die Rezidivtherapie • Applikation: s.c. (i.v. sollte aufgrund stärkerer Nebenwirkungen vermieden werden) • 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 oder Daratumumab und Dexamethason oder Isatuximab 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.

► Bortezomib in der Kombinationstherapie

Bortezomib kann mit anderen Therapeutika 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. Zusätzlich werden diese Kombinationen nun häufig durch einen Antikörper, z.B. Daratumumab, ergänzt.

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.

Im Januar 2020 wurde mit der Kombination von Bortezomib mit Daratumumab, Thalidomid und Dexamethason (Dara-VTd) auf Basis der CASSIOPEIA-Daten eine neue Induktions- und Konsolidierungstherapie für transplantationsfite Patienten zugelassen, die ein deutlich verbessertes Ansprechen nach Konsolidierungstherapie gegenüber dem Standard VTd zeigte.

► 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. Der Wechsel auf die subkutane Gabe von Bortezomib (im Vergleich zur intravenösen Gabe) konnte die Häufigkeit einer schweren PNP (=Grad 3) von 16 % auf 6 % reduzieren.

► 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 konnte diese Nebenwirkung signifikant reduzieren. Die Kombination insbesondere mit Glukokortikoiden, Immunmodulatoren 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 ist, 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 rezidiviertem Multiplen Myelom. In einer weiteren Studie (ASPIRE) wurde eine Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason nachgewiesen. Vor wenigen Jahren wurden auf Basis der CANDOR- und der IKEMA-Daten weitere Therapien im Rezidiv in Kombination mit Daratumumab bzw. Isatuximab und Dexamethason zugelassen.

► 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 treten nur sehr selten schwere Nervenschäden auf.

■ **Immunmodulatoren**

Immunmodulatoren	
Wirkstoffe:	
Thalidomid (Thalidomide®)	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation: Zugelassen für die Erstlinientherapie in Kombination mit Melphalan und Prednison sowie mit Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason 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 und Dexamethason sowie mit Daratumumab 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 oder Daratumumab oder Ixazomib • 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 oder Elotuzumab und Dexamethason sowie mit Daratumumab oder Isatuximab und Dexamethason • 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. Heute wird Thalidomid als alleinige Therapie kaum noch 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 der Erhaltungstherapie, insbesondere nach Hochdosis-Chemotherapie, konnte durch die konti-

niuerliche Gabe von Thalidomid eine Verlängerung des ereignisfreien Intervalls und des Überlebens erreicht werden, jedoch hat Lenalidomid mittlerweile Thalidomid in diesem Einsatzgebiet abgelöst.

Aktuell steht nun mit der Kombination von Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason eine neue Kombination zur Induktionstherapie vor Stammzellsammlung und Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation sowie anschließender Konsolidierungstherapie zur Verfügung.

► Nebenwirkungen

Hauptnebenwirkungen des Thalidomids können Schädigungen der Nerven (periphere Polyneuropathien (PNP)), Müdigkeit, Verstopfung und Blutgerinnsel (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 %. 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. Hierbei kommt es in der Kombination mit Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason bei transplantationsgeeigneten Patienten zum Einsatz. Als Nebenwirkungen der Medikation sind dabei die Polyneuropathie und Lungenarterienembolien sowie die Teratogenität von Bedeutung.

Im Rahmen einer Thalidomid-haltigen Kombinationstherapie 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®)

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 die sie umgebenden Zellen im Knochenmark (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, sodass diese Kombination zur Primärtherapie zugelassen wurde.

► Kombination von Lenalidomid mit Proteasom-Inhibitoren

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason und Bortezomib wurde in einer Studie beim neu diagnostizierten 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 von Lenalidomid mit Daratumumab

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason und Daratumumab wurde auf Basis der MAIA-Studie für Patienten zugelassen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Hierbei waren die Ergebnisse dieser dreifachen Kombination einer Behandlung mit lediglich Lenalidomid und Dexamethason klar überlegen. Aktuell erscheint diese Kombination die längste Wirkungsdauer in dieser Patientengruppe zu erreichen und kann daher als Standardtherapie angesehen werden.

► 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 Placebo 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 Wirksamkeit 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. Bortezomib (Velcade®) oder Daratumumab (Darzalex®) 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. Innovid® ist in Deutschland für die Rezidivtherapie in Kombination mit Dexamethason zugelassen. Weitere zugelassene Kombinationen sind Pomalidomid mit Dexamethason und Bortezomib (PvD) und mit den Antikörpern Elotuzumab (Elo-Pd) bzw. Isatuximab (Isa-Pd) oder Daratumumab (Dara-Pd).

► Nebenwirkungen der Therapie mit Pomalidomid

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

Polyneuropathie (PNP)
<p>Nervenschädigungen in Form einer Polyneuropathie sind ein häufiges Symptom bei Patienten mit Plas-mazellerkrankungen. Bis zu 20 % aller Myelompatienten weisen bereits bei der Diagnosestellung Sympto-me einer PNP auf. Ferner verursachen einige der am häufigsten verwendeten Chemotherapien PNP-Beschwerden, sodass im Zuge einer Behandlung bis zu 80 % aller Myelompatienten neuropathische Be-schwerden äußern. Daher ist es sehr wichtig, dass Patienten, die unten aufgeführte Symptome bei sich be-merken, sofort ihre Beschwerden mitteilen und der betreuende Arzt aktiv nach einer PNP fragt.</p>
Ursachen der PNP
<ul style="list-style-type: none"> • bei unbehandelten Patienten sind dies z.B. Immunglobulin (Eiweiß)-Ablagerung um Nerven, eine Amyloidose, Antikörper gegen Nervenstrukturen, Durchblutungsstörungen durch Eiweißvermehrung (Hyperviskosität) oder das sehr seltene POEMS-Syndrom (Akronym für Polyneuropathie, Organo-megalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen (Skin)) • 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 Potenz-störungen
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 Vibra-tionsempfinden (Stimmgabeltest) • Elektrophysiologie: die apparative Messung der Nervenleitgeschwindigkeit ist der Goldstandard zur Diagnostik der PNP
Therapie der PNP
<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Chemotherapie: um die Entwicklung und das Voranschreiten einer PNP zu verhindern, kann die Dosis des auslösenden Medikaments angepasst oder das Medikament ganz gewechselt werden. Im Fall von Bortezomib konnten das Auftreten und die Schwere einer PNP durch die Umstellung von intravenöser (Infusion) auf die 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 auch 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 ha-ben. Am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg besteht daher die Möglichkeit an einer PNP-Sport- und Physiotherapiegruppe teilzunehmen. In Kleingruppen werden hier unter Anlei-tung von medizinischem Fachpersonal Übungen durchgeführt (Kontakt unter 06221 56 5918 oder unter krebssport@nct-heidelberg.de)
Prognose der PNP
<ul style="list-style-type: none"> • Wird die PNP zum Beispiel im Rahmen einer Bortezomib-Therapie früh erkannt und die Chemothera-pie 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 zur Bekämpfung der Krebszellen 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 ist diese Klasse von Immuntherapeutika nun ebenfalls Therapiestandard.

Monoklonale Antikörper	
Wirkstoffe:	Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Belantamab-Mafodotin
Elotuzumab (Empliciti®)	<ul style="list-style-type: none"> • Zielstruktur: CS1/SLAMF7, Oberflächenmolekül auf Immunzellen, die die Myelomzellen angreifen • Indikation: In Kombination mit Lenalidomid bzw. Pomalidomid/Dexamethason nach mindestens einer bzw. zwei Vortherapie(n) • Applikation: als Infusion • Nebenwirkungen: Infusionsreaktion, daher Begleitmedikation erforderlich. Verminderung der Lymphozytenzahlen im Blut, Durchfall, Gürtelrose, Pneumonie
Daratumumab (Darzalex®)	<ul style="list-style-type: none"> • Zielstruktur: CD38, Oberflächenmolekül auf Myelomzellen • Indikation: Als Einzelmedikament mit Dexamethason sowie in Kombination mit Bortezomib bzw. Carfilzomib und Dexamethason oder Thalidomid, Lenalidomid bzw. Pomalidomid und Dexamethason nach mehrfacher Vortherapie • Applikation: als Infusion oder Injektion unter die Haut • Nebenwirkungen: ausgeprägte Infusionsreaktion bei Erstgabe, daher Begleitmedikation erforderlich. Allergische Reaktion mit Atemnot, insbesondere bei Asthma-/COPD-Patienten, Störungen der Blutgruppenserologie
Isatuximab (Sarclisa®)	<ul style="list-style-type: none"> • Zielstruktur: CD38, Oberflächenmolekül auf Myelomzellen • Indikation: In Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib und Dexamethason nach Vortherapie • Applikation: als Infusion • Nebenwirkungen: ausgeprägte Infusionsreaktion bei Erstgabe, daher Begleitmedikation erforderlich. Allergische Reaktion mit Atemnot, insbesondere bei Asthma-/COPD-Patienten, Störungen der Blutgruppenserologie
Belantamab-Mafodotin (Blenrep®)	<ul style="list-style-type: none"> • Zielstruktur: BCMA, Oberflächenmolekül auf Myelomzellen • Indikation: Nach mehrfacher Vortherapie • Applikation: als Infusion • Nebenwirkungen: Verschwommenes Sehen durch Ablagerungen in der Hornhaut des Auges

► Elotuzumab

Elotuzumab bindet an einer Oberflächenstruktur (SLAMF7, oder auch CS1 genannt) von Plasmazellen und zudem auch von speziellen Immunzellen (sog. NK-Zellen). NK-Zellen werden durch Elotuzumab – anders als Myelomzellen – aktiviert, woraufhin sie die Immunantwort gegen das Multiple Myelom verstärken. Dadurch kann dieses Medikament das Immunsystem im Kampf gegen den Tumor unterstützen. Das Medikament ist in Kombination sowohl mit Lenalidomid und Dexamethason als auch mit Pomalidomid 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 bei Lenalidomid-resistenten Patienten eine sehr gute Wirksamkeit in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason nachweisen können.

► Daratumumab

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Anti-CD38-Antikörper. Er bindet an das CD38-Molekül und führt darüber zu einer Zerstörung der Myelomzellen. Es handelt sich um eine Antikörper-vermittelte und Komplement-abhängige Zytotoxizität. Myelomzellen besitzen überdurchschnittlich viel CD38, aber auch verschiedene Zellen des Immunsystems tragen CD38 auf ihrer Oberfläche, was für die Wirksamkeit von Daratumumab eine Rolle spielt. Daratumumab ist als Monotherapie für Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom mit mehr als 2 Vortherapielinien zugelassen. Weiterhin konnten Ergebnisse von drei Studien in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (POLLUX) bzw. Bortezomib/Dexamethason (CASTOR) und Carfilzomib/Dexamethason (CANDOR) ein erheblich besseres Krankheitsansprechen im Vergleich zu diesen Kombinationen ohne Daratumumab zeigen, was zur Zulassung dieser Kombinationen führte. In der Erstbehandlung des Multiplen Myeloms nach Diagnosestellung zeigte in weiteren Studien die Hinzunahme von Daratumumab zu den Kombinationen Lenalidomid/Dexamethason (MAIA) bzw. Bortezomib/Melphalan/Dexamethason (ALCYONE) sowie Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (CASSIOPEIA) eine überlegene Wirksamkeit. Die Zulassung dieser Kombinationen zur Erstbehandlung des Multiplen Myeloms ist in den letzten Jahren erfolgt. Aktuell wurde im Rahmen der PERSEUS Studie nun auch die Überlegenheit der Kombination mit Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason vor und nach der autologen Stammzelltransplantat berichtet, so dass auch dieses Schema in Kürze zugelassen werden wird.

► Isatuximab

Isatuximab ist ebenfalls ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper mit ähnlichem Wirkmechanismus wie Daratumumab. In einer klinischen Studie konnte er in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason eine deutliche bessere Wirksamkeit in Lenalidomid-vorbehandelten Patienten zeigen als Pomalidomid/Dexamethason alleine. Dies führte zur Zulassung in dieser Patientengruppe Mitte 2020. Auf Basis der Daten der IKEMA-Studie wurde eine weitere Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason bei rezidivierten/refraktären Patienten mit mindestens einer Vorlinientherapie im April 2021 zugelassen. Aktuell konnte die IMROZ Studie zeigen, dass auch die Kombination mit Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason bei älteren Patienten vorteilhaft gegenüber dem bisherigen Standard ist, und die Zulassung beantragt werden.

► Belantamab-Mafodotin

Belantamab-Mafodotin ist eine Sonderform eines monoklonalen Anti-BCMA-Antikörpers, da an diesen Antikörper zusätzlich ein Medikament (Mafodotin) konjugiert ist, das nach spezifischer Bindung und Aufnahme des Antikörpers in den Myelomzellen freigesetzt wird. Dadurch wird die Teilung der Myelomzellen gehemmt und der Zelltod eingeleitet. Derzeit ist dieser Antikörper nicht mehr verfügbar, neuere Studien zeigen jedoch eine hohe Wirksamkeit in Kombination mit z.B. Pomalidomid, so dass eine erneute Zulassung wahrscheinlich erscheint. Die wichtigste Nebenwirkung ist eine mögliche Verschlechterung des Sehvermögens durch eine Trübung der Hornhaut des Auges (Cornea). Diese tritt bei etwa jedem vierten Patienten relevant auf und bildet sich nach längerer Pause wieder zurück, kann aber vorübergehend Aktivitäten des täglichen Lebens wie Lesen, Bildschirmarbeit und Autofahren beeinträchtigen. Eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle wird empfohlen und ist vorgesehen.

► Weitere monoklonale Antikörper

Zahlreiche weitere therapeutische Antikörper befinden sich in verschiedenen Entwicklungsphasen.


Es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren eine Reihe weiterer monoklonaler Antikörper Einzug in die Myelomtherapie halten wird.


■ Andere therapeutische Ansätze

Es werden laufend zahlreiche weitere Medikamente gegen das Multiple Myelom erprobt. Ein Beispiel hierfür ist Selinexor, ein CRM1-Inhibitor, der für stark vorbehandelte Patienten und auch in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ab dem ersten Rezidiv zur Verfügung steht. Venetoclax ist ein selektiver BCL-2-Inhibitor, der insbesondere bei Patienten, die eine genetische Veränderung in ihren Myelomzellen ausweisen (Translokation t(11;14), effektiv ist. Eine Reihe an neuen immuntherapeutischen Ansätzen drängt nun in die klinische Versorgung. Hier sind insbesondere sog. bispezifische Antikörper und die CAR-T-Zelltherapien zu erwähnen. Beide Verfahren ermöglichen dem körpereigenen Immunsystem eine zielgerichtete und spezifische Vernichtung von Myelomzellen. Diese werden in Kap. 4.6. gesondert behandelt.

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 Transplantation von Blutstammzellen notwendig. Diese fördert die Regeneration des gesunden Knochenmarks und verkürzt die Zeit, in welcher der Körper keine eigenen Blut- und Abwehrzellen bilden kann (sogenannte Aplasiaphase) erheblich. Das Prinzip besteht darin, dass durch die Zerstörung des Knochenmarks möglichst auch alle bösartigen Myelomzellen vernichtet werden. Die transplantierten Blutstammzellen werden zuvor dem Patienten selbst (autologe Transplantation) oder seltener von einem Familien-/Fremd-Spender (allogene 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 kann bei der Mehrzahl der Patienten eine länger andauernde Remission erreicht werden. Es ist die aggressivste der heute eingesetzten Behandlungsverfahren. Sie ist mit einem größeren Risiko an Nebenwirkungen, aber auch dem besten Ansprechen verbunden.

Die Transplantation von eigenen Stammzellen aus dem Blut erfordert in Deutschland in der Regel einen Krankenhausaufenthalt (ca. 2-3 Wochen), gefolgt von einer Zeit verminderter Aktivität. Am Universitätsklinikum Heidelberg wird dieses Therapieverfahren in der Regel ambulant, d.h. zunächst ohne Krankenhausaufenthalt, durchgeführt ( Kap. 4.3.3.).

■ 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.

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

In den Auswertungen der französischen IFM-Studiengruppe (*Intergroupe Francophone du Myélome*) 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”*-Programmes. 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. Aufbauend auf Ergebnissen internationaler Studien und den Ergebnissen der GMMG-HD4-Studie und der Nachfolgestudie -MM5 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.

Auf Basis der französischen CASSIOPEIA-Studie ist nun auch die Induktionstherapie mit Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason (Dara-VTd) zugelassen, die zunehmend auch in Deutschland eingesetzt wird. Hierbei ist zu beachten, dass 4 Zyklen vor (Induktionstherapie) und 2 Zyklen nach (Konsolidierungstherapie) der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation gegeben werden.

In jüngster Zeit haben die beiden Studien FORTE und DETERMINATION den Stellenwert der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bestätigt, zumindest im Bezug auf die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung.

Aktuell wird eine Tandemtransplantation (zweifache Hochdosistherapie mit autologer Transplantation innerhalb von 3-6 Monaten) bei allen Patienten empfohlen, die eine zytogenetische Hochrisikokonstellation

aufweisen. 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).

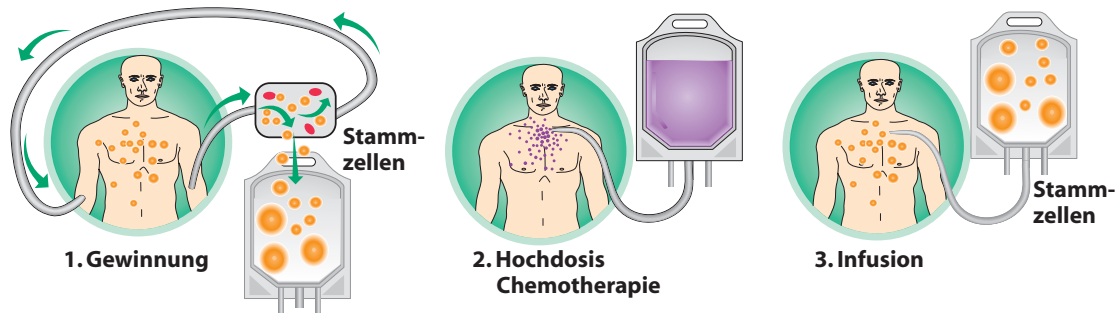


Abb. 4.3: Ablauf einer Stammzelltransplantation mit den Schritten 1) Stammzellsammlung (Leukapherese), 2) Hochdosischemotherapie, 3) Stammzellrückgabe.

■ Allogene periphere Blutstammzelltransplantation (allo-PBSCT)

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

Der Stellenwert der allogenen Transplantation ist beim Multiplen Myelom umstritten. Allogene Transplantationen nach reduzierter Konditionierung haben eine geringere transplantationsassoziierte Sterblichkeit und haben in einer Studie 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 Wiederauftreten der Erkrankung 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"> • Rate der kompletten Remissionen weiter gesteigert • bei Hochrisiko-Multiplem Myelom effektiver • wahrscheinlich bessere Prognose für Patienten mit Verbesserung des Ansprechens nach der ersten 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. Ambulante autologe Blutstammzelltransplantation

Die Durchführung von autologen Blutstammzelltransplantationen ist ein Schwerpunkt an der Medizinischen Klinik V des Universitätsklinikums Heidelberg. Mit über 200 autologen Transplantationen im Jahr ist Heidelberg eines der größten Transplantationszentren Europas.

Normalerweise erfordert eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation einen stationären Aufenthalt von ca. 3 Wochen. In dieser Zeit wird zuerst die Hochdosis-Chemotherapie verabreicht. Nach einem Pausentag werden dann die meist einige Wochen zuvor gesammelten Blutstammzellen des Patienten als Transfusion zurückgegeben. Diesen Vorgang bezeichnet man als autologe Blutstammzelltransplantation. Die Stammzellen sind in der Lage, die komplette Blutbildung des Patienten, die durch die hochdosierte Chemotherapie fast gänzlich zum Erliegen kommt, wieder neu aufzubauen. Es dauert ca. 10-14 Tage vom Zeitpunkt der Stammzellrückgabe bis zu dem Tag, an dem die Leukozyten den kritischen Wert von 1.000/ μ l wieder übersteigen. Den Zeitraum dazwischen nennt man "Aplasiaphase".

Seit mehreren Jahren bieten wir die autologe Stammzelltransplantation auch als ambulantes Verfahren an. Die Patienten werden in unserer Tagesklinik stundenweise betreut und können einen Großteil des Tages über ihre Zeit verfügen. So müssen sie sich keiner Krankenhausroutine anpassen und verbleiben mit ihren Angehörigen oder Freunden. Die ambulante Versorgung steht sowohl für Patienten aus Heidelberg und Umgebung zur Verfügung als auch für Patienten, die unser Gästehaus nutzen.

Eine Voraussetzung für die ambulante Behandlung ist eine durchgehend verfügbare Begleitperson sowie ein intensiver Austausch mit uns, der eine enge Begleitung durch unser Behandlungsteam erst ermöglicht. Für unser erfahrenes Ärzte- und Pflorgeteam steht die Sicherheit unserer Patienten an erster Stelle.

Der Ablauf wird, insoweit es möglich ist, individuell auf Sie und Ihre Lebenssituation abgestimmt. Es liegt uns am Herzen jederzeit für Sie ansprechbar zu sein, um den Heilungsprozess so engmaschig wie möglich zu begleiten.

4.3.4. 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 Bestrahlungsfeldes. Bei ausgedehnter Knochenschädigung, insbesondere der Wirbelsäule, kann ein großes Bestrahlungsfeld zu einer Unterdrückung der Blutbildung führen.

4.3.5. Therapieprinzipien bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung

Trotz intensiver Therapie der neudiagnostizierten Myelomerkrankung kommt es bei den meisten Patienten im Laufe der folgenden Jahre zu einer erneuten Krankheitsaktivierung. Wann dieses Ereignis eintritt, lässt sich für den einzelnen Patienten trotz moderner Verfahren zur Prognoseeinschätzung (iFISH, GEP) nur eingeschränkt vorhersagen. Während manche Patienten nur wenige Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie bereits erneute Krankheitsaktivität zeigen (Progress/Rezidiv), 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 notwendig 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 den Vortherapien 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 (☞ Kap. 4.4.).

Die Tab. 4.5 zeigt häufig angewandte Kombinationen von Medikamenten bei Wiederauftreten der Erkrankung.

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. In Einzelfällen kann diese Option erwogen werden.

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
HD-Cy	Hochdosis-Cyclophosphamid	In Einzelfällen eingesetzt, auch zur Stammzellsammlung im Rezidiv
RVD	Revlimid® = Lenalidomid, Velcade® = Bortezomib, 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
I-RD	Ninlaro® = Ixazomib, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
E-RD	Empliciti® = Elotuzumab, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie
E-PD	Empliciti® = Elotuzumab, Innovid® = Pomalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach Vortherapie mit Lenalidomid
Dara	Darzalex® = Daratumumab	Rezidivtherapie. Einsetzbar nach Bortezomib- und Revlimid-Therapie
DVd	Darzalex® = Daratumumab, Velcade® = Bortezomib, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
DKd	Darzalex® = Daratumumab, Kyprolis® = Carfilzomib, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
DRd	Darzalex® = Daratumumab, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
DPd	Darzalex® = Daratumumab, Innovid® = Pomalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach Vortherapie mit Lenalidomid
S-Pd	Sarclisa® = Isatuximab, Innovid® = Pomalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach Vortherapie mit Lenalidomid
S-Kd	Sarclisa® = Isatuximab, Kyprolis® = Carfilzomib, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
TEC	Tecvaily® = Teclistamab	Rezidivtherapie nach mindestens drei Vortherapien
Ide-Cel	Abecma® = Idecabtagene vicleucel	Rezidivtherapie nach mindestens zwei Vortherapien
Cilta-Cel	Carvykti® = Ciltacabtagene autoleucel	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie

Tab. 4.5: Therapieprotokolle beim rezidivierten Multiplen Myelom.

4.3.6. 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 durch Behörden ermöglichen eine sichere Teilnahme an Studien. Nur durch die Prüfung neuer Medikamente oder Therapieverfahren in klinischen Studien kann ein Fortschritt bei der Therapie des Multiplen Myeloms 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 bestimmte, zumeist neue Verfahren oder Medikamente zur Behandlung einer Erkrankung – seltener auch zur Vorbeugung, Früherkennung oder Diagnostik – verträglich und wirksam sind.

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

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

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

- ▶ es besteht ein früher Zugang zu neuen Behandlungsmöglichkeiten oder diagnostischen Neuerungen, welche außerhalb klinischer Prüfungen noch nicht verfügbar sind.
- ▶ es erfolgt eine engmaschige und intensive Überwachung und ärztliche Betreuung, meist intensiver als in der normalen medizinischen Versorgung.
- ▶ es erfolgt oftmals eine bessere, höher standardisierte Diagnostik und Kontrolle des Behandlungserfolges in Studien
- ▶ 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 Patienten bzw. Probanden) • 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 multizentrisch (Durchführung an mehreren Kliniken) • bei Studien mit neuen Medikamenten meist Grundlage für die Zulassung
Phase IV	<ul style="list-style-type: none"> • Suche nach seltenen Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> • einige Tausend Patienten • nach der Zulassung

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

4.5. Neuartige Immuntherapien: CAR-T-Zelltherapie & bispezifische Antikörper

■ Immuntherapien im Allgemeinen

Immuntherapien nutzen die Zellen der eigenen Immunabwehr, um Krebszellen zu zerstören. Verschiedene Formen der Immuntherapie haben in den letzten Jahren bemerkenswerte Ansprechraten und -tiefen bei ausgewählten soliden und hämatologischen Krebserkrankungen gezeigt. Im Bereich der neuartigen, immuntherapeutischen Behandlungsansätze stehen weiterhin die Zelltherapien und bispezifischen Antikörper im Vordergrund. Diese nutzen häufig die patienteneigenen T-Zellen, um eine Immunantwort gegen die Tumorzellen hervorzurufen. T-Zellen werden auch als T-Lymphozyten bezeichnet und sind Bestandteil des sog. adaptiven (erworbenen) Immunsystems. Die Zellen werden im Knochenmark gebildet und reifen in der Thymusdrüse aus, um im Anschluss im peripheren Blut und in lymphatischen Organen anhand von spezifischen Oberflächeneiweißen ("Antigene") virusinfizierte oder entartete Zellen zu identifizieren.

■ Ablauf und Funktionsweise der CAR-T-Zelltherapie

Die CAR-T-Zelltherapie kann als eine der modernsten Formen der Immuntherapie betrachtet werden. Hierzu werden dem Patienten zunächst mittels Apherese T-Zellen entnommen. Diese werden anschließend im Labor genetisch modifiziert und mit einem sog. chimären Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet. Der äußere Anteil der Rezeptoren ist meist von einem hochspezifischen, monoklonalen Antikörper abgeleitet und ermöglicht eine Bindung an definierte Antigene auf den Tumorzellen, wie beispielsweise das B-Cell Maturation Antigen (BCMA) auf Myelomzellen. Im Zellinneren besitzt der Rezeptor eine stimulatorische Signaldomäne. Durch die Bindung des CARs an das Antigen wird der Signalweg ausgelöst. Dies führt zur Aktivierung der modifizierten T-Zelle und zur Eliminierung der Tumorzelle (☞ Abb. 4.4).

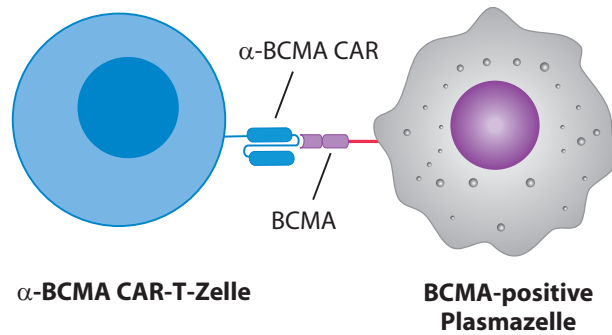


Abb. 4.4: Erkennung und Bindung einer BCMA-positiven Plasmazelle (Tumor) durch eine anti-BCMA CAR-T-Zelle. Nach der Bindung an die T-Zelle wird die Tumorzelle durch die eigene Immunantwort zerstört.

Während die CAR-T-Zellen hergestellt werden, erhalten die Patienten häufig eine Überbrückungstherapie („Bridging-Therapie“), um die Krankheitsaktivität einzudämmen. Wenige Tage vor der Rückgabe der CAR-T-Zellen erfolgt zudem eine sog. lymphodepletierende Chemotherapie (meist eine Kombination aus Fludarabin und Cyclophosphamid). Dies geschieht, um durch eine vorübergehende Schwächung der eigenen Lymphabwehr geeignete Bedingungen für die Expansion, das Überleben und die Aktivität der CAR-T-Zellen zu schaffen. Nach der CAR-T-Zelltherapie sind engmaschige Verlaufskontrollen notwendig, um frühzeitig Nebenwirkungen und Komplikationen erkennen zu können. Diese sind oft Folge von Störungen des Blutbildes und der geschwächten Immunabwehr.

■ Aktuelle Lage der CAR-T-Zelltherapie beim Multiplen Myelom

Die beiden in Europa zugelassenen CAR-T-Konstrukte Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel; Abecma®) und Ciltacabtagen autoleucel (Cilta-Cel; Carvykti®) sind gegen BCMA gerichtet und stellen eine zunehmend etablierte Behandlungsoption bei Myelom-Patienten dar.

Cilta-Cel ist seit April 2024 für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom zugelassen, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten sowie gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Ide-Cel ist in der Behandlung von Myelom-Patienten zugelassen, die zuvor mindestens zwei Therapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors sowie eines Anti-CD38-Antikörpers, und deren Erkrankung sich seit der letzten Behandlung verschlechtert hat.

Für Ide-Cel konnte in der Phase-II-Studie KarMMa eine Gesamtansprechrate von 73 % bei einem adäquaten Sicherheitsprofil erzielt werden. Für Cilta-Cel konnte in der Phase Ib/II-Studie CARTITUDE-1 sogar eine Gesamtansprechrate von 98 % nachgewiesen werden. Es zeigte sich in über 80 % der Fälle ein vollständiges Ansprechen im Sinne einer kompletten Remission. Im klinischen Alltag wird daher mittlerweile das CAR-T-Konstrukt Cilta-Cel bevorzugt eingesetzt.

In der Phase-III-Studie CARTITUDE-4 wurde Cilta-Cel als experimenteller Arm mit verschiedenen Standardtherapien bei Lenalidomid-refraktären Myelom-Patienten mit 1-3 vorangegangenen Therapielinien verglichen. Im Cilta-Cel-Arm konnte das progressionsfreie Überleben signifikant gebessert werden. Dies zeigte sich für alle Patientengruppen, auch für jene mit besonders ungünstigem Krankheitsprofil aufgrund nachgewiesener Hochrisiko-Zytogenetik, extramedullärer Manifestationen und einem hohen R-ISS-Stadium. Die Ergebnisse verdeutlichen die Effektivität dieses Therapieansatzes und weisen auch auf eine vielversprechende Wirkung von Cilta-Cel bereits zu einem früheren Zeitpunkt in der Behandlung des Multiplen Myeloms hin.

Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie gehören Neutropenie, Fieber sowie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), welches ebenfalls mit hohem Fieber und Sepsis-ähnlichem Krankheitsbild einhergeht. Ebenso sind neurologische Ereignisse im Anschluss an die CAR-T-Zelltherapie bekannt, insbesondere das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS). Es ist daher notwendig, Patienten insbesondere auf neurologische Symptome zu sensibilisieren und darauf hinzuweisen, dass in den ersten acht Wochen nach der Therapie keine Kraftfahrzeuge bedient werden dürfen.

■ Entwicklungen im Bereich der CAR-T-Zelltherapie

Während die beiden erwähnten CAR-T-Zellkonstrukte, Ide-Cel und Cilta-Cel, gegen das BCMA-Antigen gerichtet sind, werden derzeit auch weitere Varianten gegen andere Oberflächenmoleküle, wie beispielsweise G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D (GPC5D), entwickelt und klinisch untersucht. Die bisher veröffentlichten Phase-I-Studiendaten von gegen GPRC5D-gerichteten CAR-T-Zellkonstrukten belegten die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Therapieansatzes bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Myelom. Wichtig zu erwähnen ist der hohe Anteil von Patienten, die nach einer Anti-BCMA CAR-T-Zelltherapie einen Rückfall der Myelomkrankung erlitten hatten und bei denen mittels GPRC5D-gerichteter CAR-T-Zelltherapie ein Ansprechen erzielt werden konnte. Darüber hinaus werden auch CAR-T-Zellkonstrukte entwickelt, die gleichzeitig verschiedene Zielstrukturen binden können, was mit einer gesteigerten Spezifität und Effektivität einhergehen könnte. Zudem finden Untersuchungen zur sequentiellen CAR-T-Zelltherapie statt, d.h. zu aufeinanderfolgenden CAR-T-Zellinfusionen, teilweise auch mit verschiedenen Konstrukten. Die Produktionsverfahren werden ebenfalls weiterentwickelt. Es besteht somit die Hoffnung, dass der Zeitraum zwischen T-Zell-Apherese und der Rückgabe der CAR-T-Zellen in Zukunft deutlich verkürzt werden kann. Derzeit beträgt dieser Zeitraum noch ca. 6-8 Wochen, was häufig eine überbrückende Therapie notwendig macht. In der Zukunft könnte die CAR-T-Zelltherapie zudem nicht nur bei Patienten mit mehreren vorangegangenen Therapielinien zur Verfügung stehen, sondern auch in frühen Stadien der Erkrankung bzw. sogar bereits als Option bei neudiagnostiziertem Myelom. Aktuell werden diesbezüglich entsprechende Studien durchgeführt.

■ Funktionsweise von bispezifischen Antikörpern

Die zweite große Gruppe der neuartigen Immuntherapien beim Multiplen Myelom sind die bispezifischen Antikörper (bsAb). Im Gegensatz zu CAR-T-Zellprodukten ist hier kein individueller Herstellungsprozess notwendig, es handelt sich um ein sog. "off-the-shelf" Produkt. Bispezifische Antikörper können über eine Domäne ausgewählte Antigene auf Myelomzellen binden, wie beispielsweise BCMA, und über eine weitere Domäne Immunzellen, wie beispielsweise T-Zellen anhand von CD3. Durch die starke Bindung beider Zellen soll ein bispezifischer Antikörper zum einen T-Zellen "einfangen" und damit zur Anreicherung von T-Zellen führen, zum anderen durch die räumliche Nähe zur Tumorzelle und die Bindung an den T-Zell-aktivierenden Rezeptor eine Antwort dieser T-Zelle auslösen. Wenn eine sogenannte zytotoxische T-Zelle dabei aktiviert wird, schüttet sie spezielle Moleküle aus, die zur Auflösung der Tumorzelle führen (☞ Abb. 4.5).

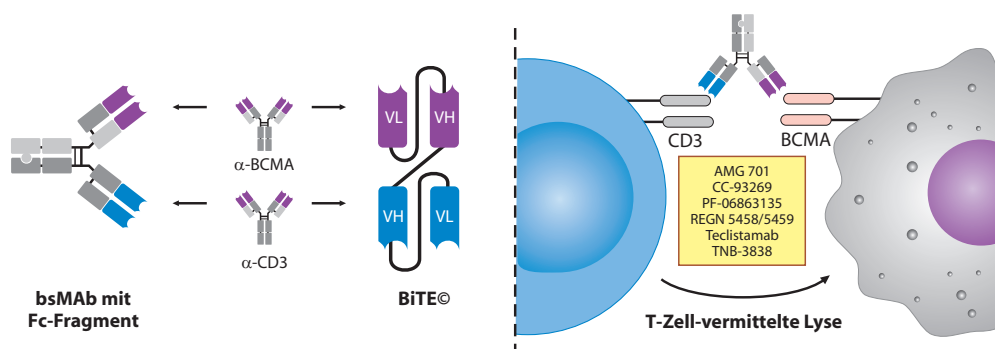


Abb. 4.5: Aufbau und Funktionsweise von bispezifischen Antikörpern. Bispezifische Antikörper verbinden die Antigen-erkennenden Fragmente zweier unterschiedlicher monoklonaler Antikörper miteinander und führen so zu einer Bindung von T-Zellen an Zielstruktur-exprimierende Zellen (hier BCMA-positive Zelle). Die zurzeit klinisch untersuchten anti-BCMA bsAbs sind in der Box aufgelistet. BCMA: B-cell maturation antigen.

■ Aktuelle Lage der Therapie mit bispezifischen Antikörpern beim Multiplen Myelom

Es ist derzeit eine große Zahl an bispezifischen Antikörpern in der klinischen Entwicklung und verschiedene Präparate haben in klinischen Studien bereits hervorragende Ansprechraten und ein akzeptables Nebenwirkungsprofil gezeigt. Der Stellenwert dieser Therapieoption ist daher vergleichbar mit der CAR-T-Zelltherapie. Bispezifische Antikörper mit den Zielstrukturen BCMA auf Myelomzellen und CD3 auf T-Zellen sind beispielsweise Teclistamab, Elranatamab und Alnuctamab.

In der Phase-I/II-Studie MajesTEC-1 konnte mittels Teclistamab ein Therapieansprechen von 63 % trotz intensiver Vorbehandlung (mind. 3 Therapielinien) erzielt werden. Die Gesamtansprechrage lag bei über 60 %,

in mehr als der Hälfte der Fälle konnte mindestens eine sehr gute partielle Remission (VGPR) oder besser erreicht werden. In der Phase-II-Studie MagnetisMM-3 konnte bei intensiv vorbehandelten Patienten für den Einsatz von Elranatamab nach 15 Monaten eine Ansprechrate von 61 % gezeigt werden. Analog der CAR-T-Zelltherapie kommen auch im Bereich der bispezifischen Antikörper alternative Zielstrukturen zum Einsatz. Talquetamab beispielsweise bindet GPRC5D auf Myelomzellen und CD3 auf T-Zellen. In der entsprechenden Phase-I-Studie MonumentAL-1 wurde von Gesamtansprechraten um die 70 % berichtet. Teclistamab, Talquetamab sowie zuletzt auch Elranatamab sind in Europa bereits zugelassen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der bispezifischen Antikörper zählen Veränderungen des Blutbildes sowie ähnlich zum Einsatz der CAR-T-Zellen inflammatorische oder neurotoxische Phänomene wie das CRS oder ICANS. Eine graduelle Aufdosierung bis zum Erreichen der Zieldosis (sogenannte Step-up Phase) kann helfen die Verträglichkeit zu steigern.

■ Entwicklungen im Bereich der bispezifischen Antikörper

Neben BCMA und GPRC5D wurden bereits weitere potentielle Zielstrukturen identifiziert und getestet. Als Beispiel kann in diesem Zusammenhang Cevostamab, ein gegen Fc Receptor-Homolog 5 (FcRH5) und CD3 gerichteter bispezifischer Antikörper aufgeführt werden. Zunehmend werden bispezifische Antikörper nun auch in Kombination mit anderen, gegen das Myelom häufig eingesetzte Medikamente, beispielsweise Daratumumab, in klinischen Studien geprüft. Ebenso wird die Kombination zweier bispezifischer Antikörper wie Teclistamab und Talquetamab untersucht in ihrer Wirksamkeit bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom und ihrer Effektivität, mögliche Resistenzmechanismen der Myelomzellen zu überwinden.

Hier ist die Hoffnung, die bereits sehr gute Effektivität der verschiedenen Therapieansätze zusammenzuführen und potenzieren zu können, insbesondere im Hinblick auf die Dauer des Therapieansprechens. Weitere Studien sollen dazu dienen, den Stellenwert von bispezifischen Antikörpern als Teil einer Kombinationstherapie auch in früheren Therapielinien oder sogar bei neudiagnostizierten Myelom-Patienten zu untersuchen. Als Beispiel sei unsere GMMG-HD10-Studie erwähnt, die eine Teclistamab-haltige Kombinationstherapie während der Induktions- und Erhaltungsphase beinhaltet. Rezente Daten deuten daraufhin hin, dass stark vorbehandelte Patienten, die beispielsweise nach einer CAR-T-Zelltherapie einen Rückfall erleiden, immer noch gute Ergebnisse erzielen können, wenn sie nacheinander mit anderen immunologischen/T-Zellgerichteten Therapeutika, wie unterschiedlichen bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zellen, behandelt werden. Die Frage der geeigneten Abfolge dieser Behandlungen ist von größter Bedeutung, da beide Therapieformen wie bereits erwähnt zunehmend etablierte Optionen bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom darstellen. Unsere eigenen Untersuchungen haben ergeben, dass es experimentelle Möglichkeiten gibt, mittels modernster molekularbiologischer Methoden das Ansprechen von Patienten auf bispezifische Antikörper in Zukunft vorherzusagen.

4.6. Unterstützende Behandlung

4.6.1. Behandlung der Multiples-Myelom-assoziierten Knochenerkrankung

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

Hierbei ist vor allem für Pamidronat (Aredia®), Zoledronat (Zometa®) und Ibandronat (Bondronat®) aus der Substanzgruppe der Bisphosphonate sowie für Denosumab (Xgeva®) die positive Wirkung auf den Knochenaufbau beim Multiplem Myelom belegt. Beim Multiplem Myelom sind die knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) verstärkt aktiviert und zerstören den Knochen (Abb. 4.6). 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 Knochenbrüchen (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 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 "thera-

piert” 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 4.6 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. Bereits ab Diagnosestellung einer therapiepflichtigen Erkrankung, und insbesondere bei Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität, mit oder ohne sichtbare Knochenschädigung (Osteolysen, Frakturen), oder bei Nachweis eines erhöhten Kalziumwertes sollte eine Therapie mit Bisphosphonaten begonnen 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. Dennoch wurde bislang noch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine Therapie mit Denosumab gezeigt. Die Rate an Kieferosteonekrosen ist vergleichbar zu den Bisphosphonaten. Patienten mit vorgeschädigter Niere erhalten häufig Denosumab statt Zoledronat, da hierfür keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei regelmäßiger Gabe von Zoledronat und Denosumab muss die Einnahme eines Kalzium- und Vitamin-D-Präparates erfolgen. Insbesondere bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder Dialysepflicht wurden häufiger schwere, behandlungsbedürftige Kalziummangelzustände beobachtet, sodass der Kalziumspiegel zwingend regelmäßig kontrolliert werden muss. Nach ersatzlosem Absetzen von Denosumab kommt es häufiger zu einem Knochensubstanzverlust durch eine Aktivierung aller bis dahin noch ruhenden knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten).

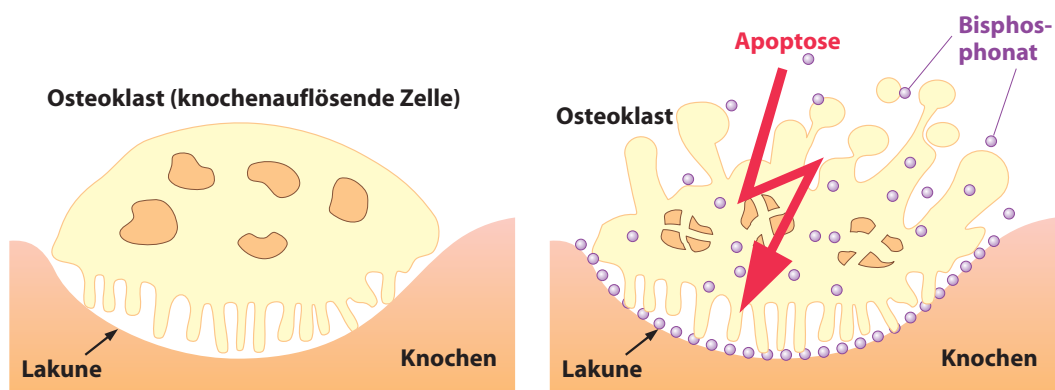


Abb. 4.6: Bisphosphonate bilden eine “Schutzschicht” auf dem Knochen und hemmen die Resorptionsaktivität der Osteoklasten. Die Osteoklasten sterben teilweise durch Apoptose (programmierter Zelltod). Beim Multiplen Myelom werden Bisphosphonate zur Behandlung einer Hyperkalzämie, zur Verringerung des Risikos der Entstehung von Skelettkomplikationen (Frakturen, Osteolysen) und zur Schmerzbehandlung eingesetzt (modifiziert nach Diehl).

4.6.2. 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 jedoch 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 für 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 oder Antikörpern 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. Weiterhin gibt es die Möglichkeit einer Impfung (Shingrix®) zur zusätzlichen Prophylaxe.

Vor allem nach Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation ist davon auszugehen, dass der bisherige Impfschutz seine Wirkung verloren hat. Wir empfehlen daher (im Arztbrief wird ein ausführlicher Impfplan eingefügt) eine Auffrischung verschiedener Impfungen ab ca. 3 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. T-FLEX Korsett und ein "Stiff Neck" zur Stabilisierung bei Befall der Halswirbelsäule (☞ Abb. 4.7). In bestimmten Fällen kann nach Maßgabe der Kollegen der Orthopädie durch eine minimal-invasive Auffüllung von geschädigten und schmerzhaften Wirbelkörpern mittels einer sogenannten Kyphoplastie (☞ Abb. 4.8) eine Schmerzlinderung erreicht werden.



Abb. 4.7: Eine weitere Möglichkeit zur vorübergehenden Stabilisierung ermöglicht ein Stützkorsett/Mieder. Es wird individuell angepasst.

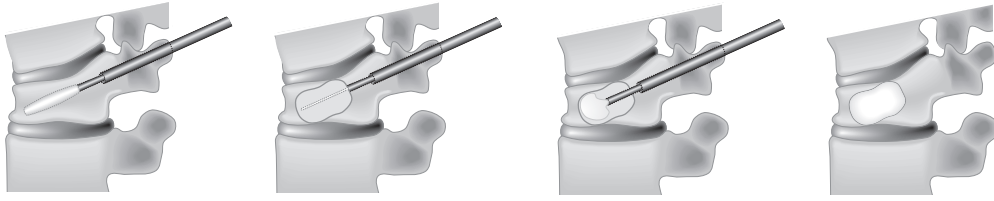


Abb. 4.8: Schematische Darstellung einer Kyphoplastie mit Einbringen eines Ballonkatheters in den geschädigten Wirbelkörper, Schaffung eines Hohlraumes und Ausfüllen des Hohlraumes mit Knochenzement.

Wir empfehlen eine ausgeglichene, sogenannte mediterrane Kost mit viel Obst und Gemüse (Achtung: direkt nach Hochdosischemotherapie 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 hierdurch nachgewiesenermaßen die Wirkung des Medikaments abgeschwächt wird.

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 individuell beurteilt werden, 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 diesen 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 sehr 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 bei Patienten unter 70 Jahren. 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 diagnostiziert werden; 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. Fettgewebe-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 schon vor 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. Falls Patienten auf die Therapie mit Daratumumab-haltiger Chemotherapie in der Primärtherapie eine komplette Remission erreichen, kann ggf. auf die Hochdosistherapie ganz verzichtet werden.

► 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 erfolgversprechende Chemotherapie zu verzichten.

► Gezielte Therapien

Mit Daratumumab (Darzalex®) wurde ein neues Medikament für die Behandlung der Patienten mit Amyloidose in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Daratumumab ist ein Antikörper, der direkt gegen Plasmazellen gerichtet ist und die Bildung von fehlerhaften Eiweißablagerungen verhindert. Durch diese Therapie kann bei 60-80 % der Patienten ein sehr gutes Ansprechen erreicht werden. Venetoclax (Venclyxto®) wird mit großem Erfolg bei Patienten mit der zytogenetischen Aberration Translokation t(11;14) im Rezidiv eingesetzt, allerdings ist dies nur nach Kostenübernahmebestätigung durch die Krankenkasse möglich. Neue Therapieansätze wie bispezifische Antikörper und die CAR-T-Zelltherapie wurden ebenfalls mit sehr gutem Erfolg bei wenigen Patienten mit AL-Amyloidose eingesetzt.

► 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, Schmerztherapeuten und ggf. weiteren Fachärzten erforderlich.

► Medikamente zum Abbau des Amyloids

Die aktuelle Forschung zielt darauf hin, die Amyloid-Bildung und -Ablagerung sowie den Abbau von Amyloid aus dem Gewebe zu beeinflussen. Im Rahmen von Studien werden die Antikörper CAEL-101 und NEOD001, direkt gegen die "Amyloid"-Fibrillen gerichtete Antikörper, hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft.

■ Fazit

In den letzten 20 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 an Prof. Dr. Stefan Schönland (stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de) und an Prof. Dr. Ute Hegenbart (ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de) sowie telefonisch (06221 56 8030 oder 06221 56 8611). Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage: www.amyloidose-zentrum.de und bei der Amyloidose-Selbsthilfegruppe: www.amyloidose-selbsthilfe.de.

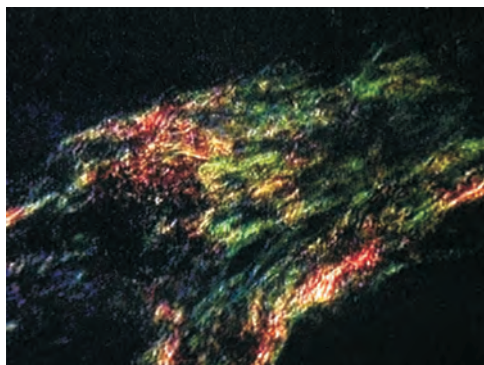


Abb. 5.1: Amyloidnachweis mittels Kongorotfärbung und Nachweis apfelgrüner Doppelbrechung an einem Fettaspirat aus der Bauchhaut (Amyloidose-Ambulanz, Univ. HD).

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.

■ 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 erleichtern, wenn sie deutlich äußern, wie weit sie in die Details der Therapie-Entscheidungsfindung einbezogen werden möchten.

Weil die Krankheit relativ selten ist, gibt es nur eine begrenzte Anzahl von 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 Myeloms 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 Myeloms 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 klassischen 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 Multiple Myelom heilbar?**

Über diese Frage diskutieren 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 Multiplen Myeloms 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 Multiplen Myeloms abgesondert werden, in Organen des Körpers, z.B. Herz und Nieren, abgelagert werden und diese schädigen.

Anämie: Eine Verminderung der roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die i.d.R. mit einem niedrigen Gehalt an rotem 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 Multiplen Myeloms 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 Multiple Myelom.

Belantamab mafodotin (Blenrep®): Erstes zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassenes Antibody-Drug-Conjugate (ADC; Antikörper-Medikamenten-Verbindung). ☞ Kap. 4.3.1. „Monoklonale Antikörper“.

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 Multiplen Myelom vor, gehen mit hoher Krankheitsaktivität (Tumorlast) einher und sind mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Geringe oder normale Mengen sind bei Patienten mit Multiplem Myelom im Frühstadium und/oder weniger aktiver Krankheit vorhanden. Eine reduzierte Nierenleistung kann die Konzentration des Beta2-Mikroglobulin ebenfalls erhöhen.

Bispezifische Antikörper: Neue Form der Immuntherapie. Bispezifische Antikörper sind künstliche Eiweißmoleküle, die – ähnlich einem Adapter – einen Kontakt zwischen Zellen des körpereigenen Abwehrsystems (sog. T-Zellen) und Myelomzellen herstellen. Dieser Kontakt ist ausreichend, um ein Abtöten der Myelomzellen durch die T-Zellen zu erwirken. Im Gegensatz zu CAR-T-Zellen (vgl. dort) ist jedoch keine aufwändige Entnahme und genetische Veränderung der T-Zellen im Labor notwendig, was die Anwendbarkeit vereinfacht. ☞ auch Kap. 4.5.

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. 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®): 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. ☞ Kap. 4.3.1. "Proteasom-Inhibitoren".

Carfilzomib (Kyprolis®): Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation. ☞ Kap. 4.3.1. "Proteasom-Inhibitoren".

CAR-T-Zellen ("chimeric antigen receptor T cells"): Genetisch veränderte (=chimäre) Abwehrzellen des Patienten, die zur Therapie des Multiplen Myeloms 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. ☞ auch Kap. 4.5.

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.

Ciltacabtagene-Autoleucel (Cilta-Cel, Carvykti®): Chimäre (genetisch modifizierte) Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Immuntherapie, die sich gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) auf der Oberfläche von Plasmazellen richtet. ☞ auch Kap. 4.5.

CRAB-Kriterien: siehe SLiM-CRAB-Kriterien.

Daratumumab (Darzalex®): Therapeutischer monoklonaler Antikörper (siehe unten), der gegen das Oberflächenmolekül CD38 gerichtet ist. ☞ Kap. 4.3.1. "Monoklonale Antikörper".

Denosumab (Xgeva®): Monoklonaler Antikörper gegen den Knochenabbau-fördernden Botenstoff RANKL. ☞ Kap. 4.6.1.

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 gegen das Oberflächenmolekül SLAMF7 (CS1) ist. ☞ Kap. 4.3.1. "Monoklonale Antikörper".

Ereignisfreies Überleben: Dauer des Überlebens nach Behandlung des Multiplen Myeloms ohne Rückfall (Rezidiv).

Erhaltungstherapie: Die Behandlungsphase, die eine erreichte Remission erhalten soll. Beispiele sind die Gabe von Lenalidomid (Revlimid®), Thalidomid (früher) 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, Zugewinn 1q21 von mehr als 3 Kopien) gehen dabei mit einer ungünstigen Prognose einher.

Genexpressionsanalysen (GEP): Ein Verfahren, bei dem die Aktivität (Expression) verschiedener Gene in einer Myelomzelle gemessen werden kann. Das Verfahren ermöglicht die Charakterisierung von Subgruppen des Multiplen Myeloms und hilft Rückschlüsse auf den Mechanismus der Entstehung des Multiplen Myeloms 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 immer eine autologe Stammzelltransplantation (vgl. dort), um wieder eine normale Blutbildung zu gewährleisten. ☞ auch Kap. 4.3.2.

Hyperkalziämie (Hyperkalziämische Krise): Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut (Serum). Sie kann bei Patienten mit Multiplem Myelom 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 Multiplen Myeloms.

Idecabtagen-Vicleucel (Ide-Cel, Abecma®): Chimäre (genetisch modifizierte) Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Immuntherapie, die sich gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) auf der Oberfläche von Plasmazellen richtet. ☞ auch Kap. 4.5.

iFISH: siehe FISH.

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

Immunmodulatoren (IMiDs): Medikamentenklasse, die zur Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt wird. Vertreter: Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid. ☞ Kap. 4.3.1. "Immunmodulatoren".

Immuntherapie: Überbegriff für Therapieformen, die das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) zur Therapie von Tumoren nutzen. Beim Multiplen Myelom zählen hierzu neben den Immunmodulatoren, monoklonalen und bispezifischen Antikörpern sowie CAR-T-Zellen auch die – allerdings nur selten zum Einsatz kommende – Fremdstammzelltransplantation (allogene Transplantation). ☞ Kap. 4.5.

IgG, IgA: Antikörper (Eiweiße), die normalerweise für das Immunsystem wichtig sind. Die zwei häufigsten Typen des Multiplen Myeloms "G" und "A" beziehen sich auf den von den Plasmazellen produzierten Immunglobulintyp. IgG und IgA bestehen jeweils aus zwei schweren Ketten (vom Typ "G" bzw. "A") und zwei leichten Ketten (lambda oder kappa). Bei einigen Patienten stellen die Myelomzellen ausschließlich Leichtketten her, was zu einem Bence-Jones- oder Leichtketten-Multiplen Myelom 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.

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

Induktionstherapie: Bei neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom angewandte Anfangsbehandlung mit dem Ziel einer Krankheitsremission.

Isatuximab (Sarclisa®): Therapeutischer monoklonaler Antikörper gegen CD38. ☞ Kap. 4.3.1. "Monoklonale Antikörper".

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®): Orale (als Tablette einzunehmender) Proteasom-Inhibitor. ☞ Kap. 4.3.1. “Proteasom-Inhibitoren”.

Konsolidierungstherapie: 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 Multiplen Myelom 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®): Immunmodulator, der in Kombination mit den meisten anderen Substanzen zur Therapie des Multiplen Myeloms in Erstlinien- und Rezidivtherapie eingesetzt wird. Lenalidomid muss auf einem besonderen Rezept (T-Rezept) verschrieben werden. ☞ Kap. 4.3.1. “Immunmodulatoren”.

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 Multiplen Myelom zu erkranken.

Monoklonal: Ein Begriff zur Beschreibung des charakteristischen Merkmals eines Myelomproteins. Da sich das Multiple Myelom 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 Multiplen Myeloms 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. ☞ Kap. 4.3.1. “Monoklonale Antikörper”.

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 Negativität), zeigen statistisch ein längeres Überleben. Die minimale Resterkrankung wird aktuell nur in Studien bestimmt und ihr Stellenwert in Bezug auf Therapieentscheidungen ist bislang unklar.

Myelomzelle (maligne [=böartige] Plasmazelle): Die Tumorzelle (Krebszelle) beim Multiplen Myelom. Normale Plasmazellen produzieren Antikörper zur Abwehr von Infektionen. Beim Multiplen Myelom produzieren die böartigen Plasmazellen große Mengen von Antikörpern, denen die Fähigkeit, verschiedene Infektionen zu bekämpfen, fehlt. Diese 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 und gehen daher mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Im Gegensatz dazu werden Lymphozyten, die zur Bekämpfung von Virusinfektionen wichtiger sind, nicht so stark von Chemotherapien beeinflusst. Die Neutropenie kann durch Anwendung eines synthetischen Hormons (G-CSF) verhindert oder abgeschwächt werden.

Osteoblast: Eine Zellart, die den Knochen aufbaut. Beim Multiplen Myelom 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 Multiplen Myelom ist die Aktivität der Osteoblasten reduziert. Die Kombination aus beschleunigter Knochenresorption und blockiertem Neubau führt zu osteolytischer Skelettschädigung beim Multiplen Myelom, die auf Röntgen- und Computertomographieaufnahmen zumeist als Knochenlöcher (Osteolysen) erkennbar ist.

Panobinostat (Farydak®): Medikament, das zur Therapie im Rezidiv des Multiplen Myeloms 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 Multiplen Myelom) in Knochenmark bzw. Gewebe. Das isolierte Plasmozytom ist durch Operation oder Bestrahlung in Einzelfällen heilbar.

Pomalidomid (Imnovid®): Immunmodulator. ☞ Kap. 4.3.1. “Immunmodulatoren”.

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 Komplette 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 Multiples-Myelom-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 oft nachweisbar. Diese zurückbleibenden (persistierenden) Myelomzellen sind die Ursache eines Rezidivs. Erhaltungstherapien 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.

Selinexor (Nexpovio®): Erster Vertreter der Medikamentenklasse der selektiven nukleären Export-Inhibitoren. Selinexor verhindert, dass Moleküle, die das Tumorstadium fördern, den Zellkern verlassen und ihre Wirkung entfalten können. ☞ Kap. 4.3.1. "Andere therapeutische Ansätze".

SLiM-CRAB-Kriterien: Kriterien, bei deren Erreichen eine Myelomtherapie begonnen wird. ☞ Tab. 3.1.

Smoldering Multiples Myelom: Das Smoldering Multiple Myelom 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 Smoldering Multiplen Myelom der Anteil der Myelomzellen im Knochenmark und/oder das M-Protein im Serum höher. Das Risiko eines Übergangs des Smoldering Multiplen Myeloms 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.

Teclistamab (Tecvayli®): Bispezifischer Antikörper gegen BCMA (Myelomzelle) und CD3 (T-Zelle). ☞ Kap. 4.5.

Thalidomid: Immunmodulator. ☞ Kap. 4.3.1. "Immunmodulatoren".

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").

Weißer Blutkörperchen (Leukozyten, von griech. "leukos" weiß): Einer der drei wichtigsten Zelltypen des Blutes. Es gibt viele verschiedene Arten von weißen Blutkörperchen, wobei Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten die häufigsten sind. Neutrophile Granulozyten (Kurzform: Neutrophile) sind zur Bekämpfung bakterieller Infektionen erforderlich. Als Folge von Chemotherapien treten häufig Neutropenien auf (siehe dort).

■ **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. Digitale Informationen für Myelompatienten

Außerhalb des Patientenhandbuches und weiterer Printliteratur bietet das Internet Patienten und Angehörigen viele Möglichkeiten sich weiter zu informieren. Hierbei ist es teilweise schwierig einzuschätzen, welche Webseiten qualitativ wertvolle Informationen anbieten und welche verborgenen Interessen (z.B. kommerzielle, paramedizinische) diese verfolgen. Ein Blick in das Impressum kann helfen, dies besser einschätzen zu können, um sich neutral digital beraten zu lassen. In diesem Kapitel möchten wir Sie gerne auf ausgewählte Webseiten aufmerksam machen.

Das Gesundheitswesen wird ebenfalls zunehmend digitalisiert. „*Digital Health*“ ist als Begriff in aller Munde. Es wird sich in den nächsten Jahren zeigen, in welchen Bereichen die Digitalisierung auch die Hämato-/Onkologie erreichen und prägen wird. Ansatzpunkte in die Richtung der computergestützten Diagnosetechniken (z.B. Artificial Intelligence in der Bildgebung) beim Multiplen Myelom werden derzeit erforscht. Denkbar wäre auch der weitere Ausbau digitaler Gesundheitsangebote wie Videosprechstunden (Telemedizin) oder der Einsatz von mobilen Helfern (z.B. Apps) im Bereich der Gesundheitsförderung und Therapie sowie zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten. Die Nutzung von Apps hat sich derzeit beim Multiplen Myelom noch nicht durchgesetzt. Im Folgenden werden wir eine mobile Helfer-App zur Unterstützung der Medikamenteneinnahme mit Tagebuchfunktion näher vorstellen. Weitere Apps, welche wir empfehlen könnten, haben wir jedoch trotz ausführlicher Recherche nicht identifizieren können.

8.1. Webseiten

Im Verein Myelom Heilen e.V. (www.myelom-heilen.de) arbeiten Patientenvertreter, Angehörige, Ärzte und Wissenschaftler gemeinsam an dem Ziel, die Myelomerkrankung zu heilen. Er fördert wissenschaftliche Projekte und innovative Therapien bzw. unterstützt Infrastrukturen, die den Zugang von Patienten zu innovativen klinischen Studien verbessern. Ein großes Anliegen ist es auch die Lebensqualität der Patienten, die am Multiplen Myelom erkrankt sind, zu verbessern. Die Förderung von Sportprojekten steht derzeit im Mittelpunkt von Bestrebungen des Vereins. Wie wichtig eine sportliche Aktivität unter fachkundiger Anleitung für Myelompatienten ist, wurde bereits im Kapitel 4. des Patientenhandbuches vorgestellt: Sport hat sich als wichtiger Hebel herausgestellt, um Störungen der Sensorik und Motorik zu mildern. Gerne können Sie sich auf der Webseite des Vereins über die neuesten Projekte informieren.

Große Errungenschaften bei der Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten, Betreuung und Information von Lymphompatienten können dem Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML, <https://lymphome.de/>), ein gemeinnütziger Forschungsverbund, zugeschrieben werden. Der Verein verfolgt seit über 20 Jahren die Vision Lymphomgruppen zu vernetzen, Synergien in Bezug auf klinische Studien und die Forschung zu schaffen, Ärzte fortzubilden und Patienten Informationsbroschüren (auch zum Multiplen Myelom) zur Verfügung zu stellen. Eine Übersicht zu den klinischen Studien, auch der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) zum Multiplen Myelom wird hier veröffentlicht und stets aktuell gehalten.

Auch das Myelomzentrum der Uniklinik Heidelberg leistet richtungsweisende Arbeit auf dem Gebiet der Myelomerkrankung. Von zentraler Bedeutung ist hier die Einbindung der Patienten in alle Abläufe: Die Forschung kann in enger Abstimmung mit den sich wandelnden Bedürfnissen der Patienten unter innovativen Therapien erfolgen. Die Erkenntnisse und Ergebnisse der Forschung können aber wiederum direkt in neue Studiendesigns einfließen und die Patienten unmittelbar von den Forschungs- und Behandlungskreisläufen profitieren. Der Informationstransfer zu den Patienten wird hier großgeschrieben. Gerne können Sie sich über die Aktivitäten und Events wie Patiententage des Myelomzentrums auf der Homepage der Uniklinik Heidelberg informieren: www.multiples-myelom.com.

Für viele Myelompatienten ist der Austausch mit anderen Betroffenen von großer Wichtigkeit. Auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft Multiples Myelom (AMM) finden Sie wertvolle Informationen sowie ein Online-Netzwerk, in dem sich Betroffene und Angehörige über ihre Erkrankung austauschen können: www.myelom.org.

Für Patienten, die die englische Literatur nicht scheuen, sind folgende Seiten auch einen Besuch wert:

Die Homepage der International Myeloma Foundation: www.myeloma.org. Hier besteht die Möglichkeit die „Myeloma Minute“ zu abonnieren und auf diese Weise Neuigkeiten aus der Forschung und Entwicklung di-

rekt ins E-Mail-Postfach zu erhalten. Des Weiteren findet man hier zahlreiche Videos und einen Blog zu Fokusthemen, die die Myelomwelt derzeit bewegen.

Seit 2008 ist der Myeloma Beacon Online erreichbar und hat sich zu einer vertrauenswürdigen Quelle für Neuigkeiten aus der Myelomforschung entwickelt. Die Erfahrungsberichte anderer Patienten können in einer Patientenkolumne gelesen werden: www.myelomabeacon.org.

Wie in Kapitel 4.4. bereits erwähnt, besteht die Möglichkeit für Patienten an klinischen Studien teilzunehmen. Die German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) ist eine akademisch ausgerichtete Studiengruppe, die stets die neuesten Entwicklungen in der Forschung des Multiplen Myeloms verfolgt bzw. aktiv mitgestaltet und seit 1996 innovative, akademische Phase-II- und Phase-III-Studien entwickelt und initiiert. Die Studiengruppe konnte so stark zum Erkenntnisgewinn bei der Erforschung und Therapieoptimierung des Multiplen Myeloms beitragen. Auf der Webseite www.gmmg.info finden Sie eine Übersicht zu den aktuellen Studienkonzepten. Die Neuigkeiten der GMMG-Studiengruppe (Latest News) werden auf der Home-Seite bzw. im Newsroom aktuell vorgestellt. Die Beiträge der Studiengruppe bei den großen, weltweiten Hämatologiekongressen und die aktuellen Publikationen werden hier dargestellt. Weitere Informationskanäle sind auf dieser Webseite geplant, so dass sich regelmäßige Besuche lohnen.

8.2. Digitale Apps

Im Gesundheitssektor und auch im Bereich Multiples Myelom gibt es derzeit einige Apps, die über die jeweiligen App-Stores verfügbar sind. Hier ist allerdings auch Vorsicht geboten, da diese häufig keinerlei Prüfsiegel besitzen und teilweise völlig unklar ist, wer die App vertreibt, welche Interessen dahinterstehen und wie die Sicherheit der Daten gewährleistet wird. Häufig fehlen einsehbare Datenschutzerklärungen und auf den umsichtigen Umgang mit solchen Apps soll hier aufmerksam gemacht werden. Bei einigen Multiplen Myelom Apps ist völlig unklar, ob diese Daten in irgendeiner Form distribuiert werden oder unbeteiligte Dritte Zugriff auf Ihre persönlichen medizinischen Daten haben.

Die App *“MyTherapy”* unterstützt Patienten bei der Medikamenteneinnahme und bietet ein integriertes Symptomtagebuch an. *“MyTherapy”* erinnert zuverlässig an die Medikamenteneinnahme, anstehende Messungen, Arzttermine oder geplante Gesundheitsanwendungen. Die App ist ein nützliches Hilfsmittel, das bei regelmäßigen Eingaben sehr gute Gesundheitsübersichten und Grafiken erstellen kann, die eine gute Grundlage für Arztgespräche sein können bzw. der eigenen Kontrolle des Therapieverlaufs und Monitoring des Wohlbefindens dienen können. Es ist sicher auch ein gutes Mittel, die Einnahmetreue von Medikamenten, die entscheidend zum Therapieerfolg mit beiträgt, zu verbessern. Die Anwendung wurde vom TÜV Saarland hinsichtlich Datenschutz und Datensicherheit geprüft und wurde von Forschungspartnern aus den bekannten Gesundheitsinstitutionen wie der Berliner Charité und dem Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München im Rahmen von Studien schon genutzt.

Sie können *“MyTherapy”* mit oder ohne Registrierung eines Benutzerkontos nutzen. Wenn Sie kein Konto registrieren, müssen Sie keine personenbezogenen Daten angeben und es werden dementsprechend auch keine personenbezogenen Daten von Ihnen verarbeitet (Stand 02.01.2022). Bitte beachten Sie, dass sich die Datenschutzrichtlinien des Anbieters der App jederzeit ändern können und dieser Artikel im Patientenhandbuch nicht tagesaktuell ist. Bitte studieren Sie daher die Datenschutzhinweise sicherheitshalber vor Anmeldung noch einmal.

9. Wichtige Adressen und Links

Myelomzentrum Heidelberg

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

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

Heidelberger Myelomtage mit Ärztefortbildung und Patiententag, Patientenforum

ausgerichtet durch das Myelomzentrum Heidelberg

Aktuelle Informationen dazu finden Sie unter www.myelomtage.de

Twitter channel des Heidelberger Myelomzentrums

Bekanntmachungen zu Informationsveranstaltungen, Forschungsergebnissen etc.

@HDMyeloma

German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Im Neuenheimer Feld 130.3

Marsilius Arkaden, Turm West

69120 Heidelberg

www.gmmg.info

Studiensekretariat des Heidelberger Myelomzentrums

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 130

Marsilius-Arkaden, Turm West

69120 Heidelberg

Universitätsklinikum Heidelberg: Myelom Studienzentrale / myelom.studien@med.uni-heidelberg.de

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

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.Online e.V.

Sauer Moor 1e
23845 Oering
<https://myelom.online/>

AMM-Online

Hulterkamp 60
47807 Krefeld
Deutschland
www.myelom.org

Myeloma Patients Europe, MPE

Avenue Louise 143/4, 1050 Brussels
Belgium
www.mpeurope.org

International Myeloma Foundation, IMF

4400 Coldwater Canyon Ave., Suite 300
Studio City, CA 91604, USA
www.myeloma.org

Multiple Myeloma Research Foundation, MMRF

383 Main Avenue, 5th Floor
Norwalk, CT 06851, USA
www.themmr.org

Leitlinie der DGHO

Alexanderplatz 1
10178 Berlin
Deutschland
www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines
(→ Hämatologische Erkrankungen → Multiples Myelom)

