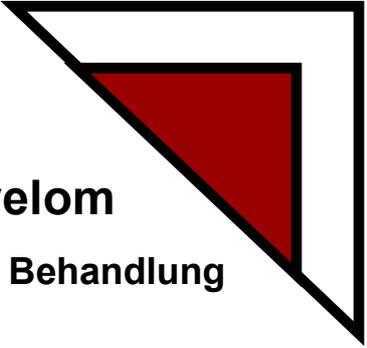




Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe



Multiples Myelom

Definition, Diagnostik, Behandlung

Multiples Myelom – Definition, Diagnostik, Behandlung

Inhalt

- 1. Was ist ein Multiples Myelom? Definition, Epidemiologie, Symptome**
- 2. Diagnostische Verfahren**
- 3. Kriterien für die Wahl der Behandlung und Therapieziele**
- 4. Wann behandeln?**
- 5. Standardtherapie**
- 6. Neue Therapieansätze**



Ein Informationsangebot in Kooperation mit www.myelom.org

Was ist ein Multiples Myelom? – Definition, Epidemiologie, Symptome

Prof. Dr. Christoph Renner, Universitätsspital Basel, christoph.renner@unibas.ch

Was ist ein "Multiples Myelom"?

Mit dem Begriff "**Multiples Myelom**" wird eine bösartige Erkrankung des Immunsystems bezeichnet, die typischerweise im Knochenmark entsteht und auf der Entartung von Lymphzellen, speziell Plasmazellen, beruht. Plasmazellen gehören zu den weißen Blutkörperchen bzw. B-Lymphozyten und sind im Knochenmark, aber auch in anderen Körpergeweben zu finden. Ihre Aufgabe ist die Produktion von Antikörpern (auch als Immunglobuline bezeichnet). Antikörper spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem des Menschen, indem sie an der Abwehr von Viren, Bakterien und anderen Infektionserregern mitwirken. Der Name der Erkrankung beruht auf dem Wachstum von Tumorzellen an **vielen** (multiplen) Stellen des Knochenmarkes. Lässt sich bei einem Patienten lediglich **ein einzelner** Krankheitsherd nachweisen, spricht man von einem **solitären Plasmozytom**. Die Unterscheidung zwischen Plasmozytom und Multiplem Myelom ist vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Behandlung dieser beiden Plasmazellerkrankungen essenziell. Obwohl bei weit fortgeschrittenen Erkrankungsformen auch Tumorzellen in der Blutbahn nachweisbar sein können, ist die Myelomerkrankung keine Leukämie im engeren Sinne. Die Erkrankung wird formal den Lymphomen (Lymphknoten-Krebserkrankungen) zugerechnet, obwohl ein Befall von Lymphknoten nur selten zu beobachten ist.

Wie häufig ist die Erkrankung?

Das Multiple Myelom macht rund 1,5% aller bösartigen Erkrankungen des Menschen aus. Im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen, wie z.B. Brustkrebs, Darmkrebs oder Lungenkrebs, handelt es sich also um eine seltene Erkrankung. In Deutschland erkranken von 100.000 Menschen pro Jahr etwa 7-10 Menschen an einem Multiplen Myelom (Quelle: Robert-Koch-Institut, Berlin).

Wer erkrankt an einem Multiplen Myelom?

Das Multiple Myelom ist typischerweise eine Erkrankung des älteren Menschen. 75% aller Myelompatienten sind bei Diagnosestellung älter als 60 Jahre. Anders als bei anderen Krebserkrankungen (z.B. Lungenkrebs durch Rauchen) gibt es kein sicher bekanntes Risikoverhalten, durch welches eine Myelomerkrankung begünstigt wird. Somit gibt es für bösartige Plasmazellerkrankungen auch keine vorbeugenden Maßnahmen, durch deren Einhaltung die Erkrankung zu vermeiden wäre. Die Frage "Warum gerade ich?", die sich sicherlich die meisten Patienten gerade zu Beginn der Erkrankung stellen, lässt sich also in der Regel nicht eindeutig beantworten. Das Multiple Myelom gilt nicht als Erbkrankheit, obwohl in sehr seltenen Fällen auch mehrere Mitglieder einer Familie betroffen sein können.

Wodurch macht sich ein Multiples Myelom bemerkbar? Symptome der Erkrankung

Beim überwiegenden Teil der Patienten macht sich das Multiple Myelom durch Knochenschmerzen, vor allem im Sinne von Rückenschmerzen, bemerkbar. Es klagen allerdings sehr viele Menschen über Rückenbeschwerden und diese sind nur selten durch eine bösartige Erkrankung mit Beteiligung des Knochens verursacht.

Für die Schmerzen eines Myelom-Patienten werden daher oft zunächst "Verschleißerscheinungen" (degenerative Veränderungen) des Bewegungsapparates verantwortlich gemacht.

Aus diesem Grund vergehen zwischen dem ersten Auftreten von Knochenbeschwerden und der Diagnose einer Myelomerkrankung häufig Wochen bis Monate. Bei vielen Patienten wird zunächst eine Schmerztherapie (Tablettherapie, "Spritzenbehandlung") eingeleitet oder versucht, durch physikalische Maßnahmen (Massagen, "Einrenkung") Linderung zu verschaffen.

Oft wird die Erkrankung erst bei Auftreten weiterer Symptome der Erkrankung erkannt, die z.B. mit einer Schädigung der Nerven, der Nieren oder des Herzens zusammenhängen.

Neben Knochenschmerzen sind weitere mögliche Symptome einer Myelomerkrankung:

- Zeichen einer Blutarmut, wie Abgeschlagenheit, Antriebsarmut, Kurzatmigkeit bei Belastung, Reizbarkeit oder Kopfschmerzen
- Infektanfälligkeit mit häufig wiederkehrenden, hartnäckigen Infektionen
- Zeichen einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung, wie Gewichtszunahme durch Einlagerung von Flüssigkeit in Körpergeweben (Ödeme)
- Zeichen einer Schädigung peripherer Nerven mit Empfindungsstörungen, wie z.B. Kribbeln und Taubheit
- Zeichen einer Kalziumerhöhung im Blut (Hyperkalzämie) mit Verwirrtheit und Muskelschwäche
- Lähmungserscheinungen im Rahmen von Wirbelkörperbrüchen
- Herzmuskelschwäche mit abnehmender Belastbarkeit

Nicht wenige Patienten berichten über auffallend schäumenden Urin. Dies kommt durch eine vermehrte Eiweiß-Ausscheidung im Urin zustande.

Immer wieder gibt es auch Patienten, bei denen die Erkrankung zufällig diagnostiziert wird, z.B. nachdem im Rahmen einer Routine-Blutentnahme auffällige Laborwerte (z.B. beschleunigte Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit) festgestellt wurden.

Diagnostische Verfahren

Welche Untersuchungen sind bei Verdacht auf ein Multiples Myelom notwendig?

Dr. Hans Salwender, Asklepios Klinik Hamburg Altona, E-Mail h.salwender@asklepios.com

Die Diagnostik bei bösartigen Plasmazellerkrankungen fußt neben einer sorgfältigen Erhebung der Vorgeschichte des Patienten (Anamnese) und der körperlichen Untersuchung auf folgenden drei Säulen:

1. Laboruntersuchungen an Blut- und Urinproben
2. Knochenmarkuntersuchungen
 1. MRD
 2. Genetische Untersuchungen an Plasmazellen
3. Bildgebung zur Darstellung des Skelettsystems und des Knochenmarks

Die nachfolgend aufgeführten Untersuchungen sind für Patienten mit Multiplem Myelom besonders wichtig, da:

- auf ihnen die Diagnose einschließlich der Stadieneinteilung beruht
- auf ihnen eine Therapieentscheidung basieren kann
- an ihnen das Ansprechen auf eine Behandlung abgelesen werden kann
- sie die Prognose des Patienten mitbestimmen

Im Einzelfall können weitere Untersuchungen notwendig sein.

1. Laboruntersuchungen an Blut- und Urinproben

Eiweißbestimmung (Proteinbestimmung):

Bei nahezu allen Patienten mit Multiplem Myelom produzieren die Myelomzellen Immunglobuline (Antikörper), die aus schweren und leichten Eiweißketten aufgebaut sind. Mit der Immunfixations-Elektrophorese (kurz "Immunfixation") lässt sich nachweisen, dass ein erhöhter Eiweißwert im Blut auf die Anwesenheit untereinander identischer Plasmazellen - sogenannte "klonale" Zellen, also Tumorzellen - zurückzuführen ist ("positive Immunfixation" mit Nachweis klar umschriebener Banden; Abbildung 1). Dies wird als monoklonale Gammopathie bezeichnet.

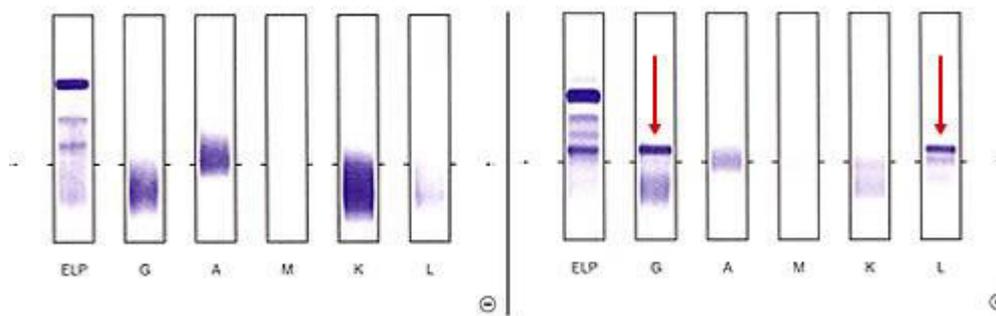


Abbildung 1:

Negative (normale; links) und positive (krankhafte, rechts) Immunfixations-Elektrophorese. Als positiv gilt eine Immunfixation bei Nachweis klar umschriebener Banden (Pfeile). Im vorliegenden Fall existiert ein Paraprotein vom Typ IgG Lambda.

Bei vielen internistischen Erkrankungen (Lebererkrankungen, rheumatischen Erkrankungen) kann es zu einer Erhöhung des Gesamteiweißwertes im Blut kommen, **ohne** dass dies Folge einer Plasmazellerkrankung ist (**polyklonale** Immunglobulinvermehrung).

Bei erstmaligem Nachweis eines monoklonalen Proteins ("Paraprotein") im Labor muss immer eine gutartige oder bösartige Bluterkrankung ausgeschlossen werden. Es gibt unterschiedliche "Paraproteine", wobei die häufigsten die vom Typ IgG und IgA sind. Werden von der Tumorzelle nur leichte Ketten des Immunglobulins gebildet, spricht man von einem Leichtketten-Myelom.

Die Mengenbestimmung (Quantifizierung) des Paraproteins spielt bei der Betreuung von Myelompatienten eine wichtige Rolle, da die Menge des Paraproteins die Aktivität der Erkrankung widerspiegelt (ansteigende Eiweißwerte = zunehmende Krankheitsaktivität, abfallende Eiweißwerte = rückläufige Krankheitsaktivität, z.B. unter erfolgreicher Therapie). Die Paraprotein-Quantifizierung kann mittels einer Serum-Eiweißelektrophorese oder direkt "nephelometrisch" erfolgen (Abbildung 2).

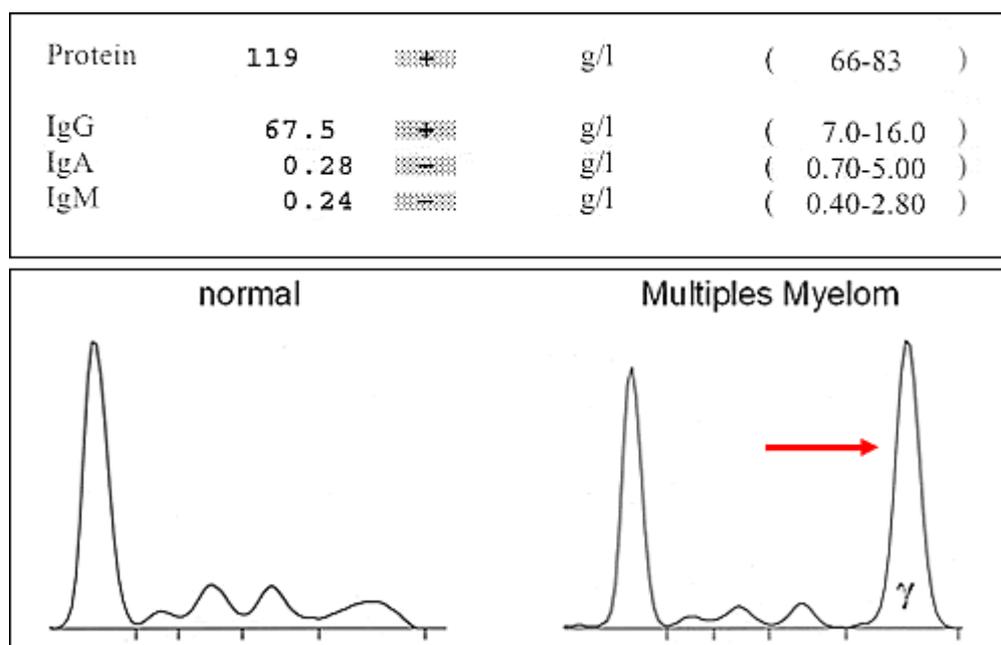


Abbildung 2:

Nephelometrische (oben) und elektrophoretische (unten) Bestimmung der Paraproteinmenge. Häufig ist zunächst eine Vermehrung des Gesamteiweißes im Blut (Protein) auffällig. Im vorliegenden Fall besteht eine ausgeprägte Vermehrung von IgG bei einem IgG-Myelom. Die Immunglobulin-(Gammaglobulin-)Fraktion der Elektrophorese des Patienten ist deutlich erhöht (hohe Zacke rechts; M-Protein).

Bei Leichtketten-Myelomen erfolgte viele Jahre die Bestimmung des Tumoreiweißes nur aus einem 24 Stunden-Sammelurin (Leichtketten können den Nierenfilter überwinden und werden im Urin ausgeschieden). Heutzutage kann die Bestimmung der freien Leichtketten auch im Serum mit dem sogenannten "Freelite"-Test erfolgen. Es wird allerdings empfohlen, beide Verfahren parallel einzusetzen, da die Ergebnisse für verschiedene Fragestellungen herangezogen werden.

Die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum und die Immunfixations-Elektrophorese gelten heute als die empfindlichsten Routine-Messmethoden zum Nachweis monoklonaler Eiweiße. Eine Normalisierung der Werte der freien Leichtketten im Serum (und somit Normalisierung des Leichtketten-Quotienten) sowie eine negative Immunfixations-Elektrophorese zeigen ein sehr weitgehendes Zurückdrängen der Myelomerkrankung an ("komplette Remission").

Blutbild:

Am Blutbild lassen sich Störungen der Blutbildung, v.a. der Produktion roter Blutkörperchen (Anämie) ablesen. Eine Blutarmut ist bei vielen Patienten mit Multiplem Myelom nachweisbar und ist nicht selten Folge verschiedener Probleme, die durch die Myelomerkrankung verursacht werden können (insbesondere Verdrängung/Störung der normalen Blutbildung im Knochenmark durch das Tumorzellwachstum oder die Therapie).

Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff):

Die Nierenfunktion ist bei vielen Myelompatienten eingeschränkt, nicht selten besteht sogar die Notwendigkeit einer Blutwäsche (Dialyse). Die Nieren sind vor allem durch einen erhöhten Anfall von Eiweißen (speziell: Leichtketten) gefährdet, welche einerseits direkt schädigend ("toxisch") wirken, zum anderen regelrecht zu einer Verstopfung von Nierenkanälchen führen können. Darüber hinaus können die Nieren durch einen erhöhten Anfall von Kalzium (siehe unten) und vor allem auch die Verwendung nierenschädigender Medikamente (z.B. bestimmte Schmerzmittel, etwa Diclofenac) geschädigt werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion selbst kann zu einer Vielzahl von Problemen führen.

Kalzium:

Durch einen Knochenabbau im Rahmen der Myelomerkrankung kann es zu einem verstärkten Anfall von Kalzium im Blut (Hyperkalzämie) kommen. Eine Hyperkalzämie kann zu gefährlichen Folgeerscheinungen führen (Verschlechterung der Nierenfunktion, Herzrhythmusstörungen, Störungen des Nervensystems), weshalb eine tumorbedingte Hyperkalzämie auch als internistische Notfallsituation mit Notwendigkeit zur stationären Behandlung angesehen wird.

2. Knochenmarkuntersuchungen

Die Gewinnung von Knochenmarkproben kann prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen:

- durch eine Knochenmark-Aspiration (Entnahme von flüssigem Knochenmarkblut durch eine Punktion des Knochenmarkraumes) unter örtlicher Betäubung. Das flüssige Knochenmark wird auf Glasobjektträger ausgestrichen und gefärbt. Anschließend kann der prozentuale Anteil von Plasmazellen und deren Gestalt unter einem Mikroskop begutachtet werden ("Knochenmark-Aspirationszytologie"; Abbildung 3).

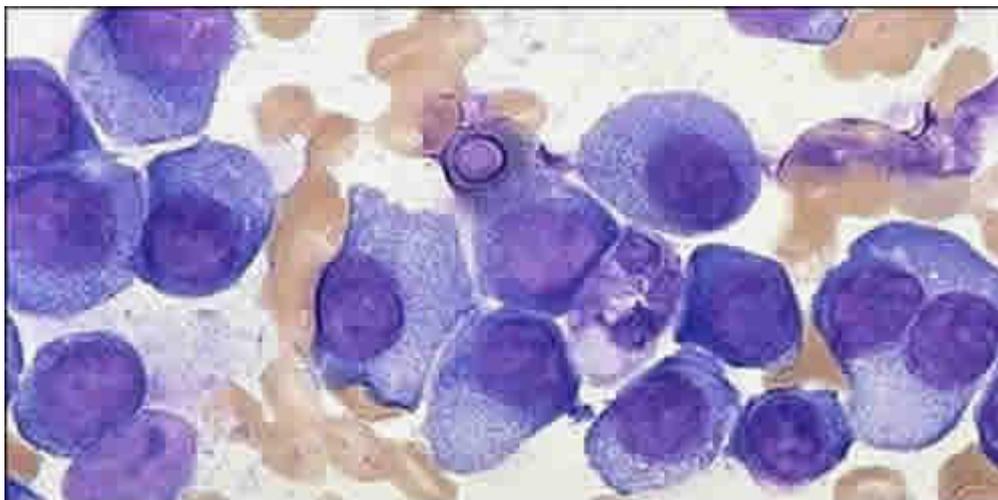


Abbildung 3:

Nachweis einer Plasmazellvermehrung im Knochenmark. Bei Gesunden liegt der Plasmazellanteil im Knochenmark in der Regel bei unter 5%.

- durch eine Knochenstanze (Gewinnung eines Knochenzylinders). Die Knochenstanze wird zunächst in einem mehrtägigen Prozess aufgearbeitet, eingebettet und geschnitten. Die Beurteilung erfolgt häufig durch einen Facharzt für Pathologie. Die Gestalt der einzelnen Zelle kann durch dieses Verfahren im Vergleich zur Knochenmarkzytologie weniger gut beurteilt werden. Es erlaubt jedoch eine bessere Beurteilung der Gesamtzusammensetzung der Blutzellen im Knochenmark und die Durchführung bestimmter Färbungen, die im Einzelfall zur Charakterisierung der Erkrankung notwendig sein können. Um die Diagnose einer bösartigen Plasmazellerkrankung zu stellen, ist in der Regel die Knochenmark-Aspiration ausreichend. Es wird jedoch empfohlen, zumindest bei der Erstuntersuchung beide Verfahren einzusetzen.

Für die Verlaufsbeurteilung ist eine Knochenmarkuntersuchung meist nicht zwingend erforderlich. Im Rahmen von Therapiestudien kann eine Untersuchung des Knochenmarkes gefordert werden, um das Ansprechen auf eine Studienbehandlung möglichst exakt zu bestimmen. Eine Knochenmarkpunktion kann unter Umständen auch zur Gewinnung von Frischmaterial (z.B. zur Durchführung genetischer Analysen) notwendig sein. Die Knochenmarkpunktion ist in der Hand eines erfahrenen Untersuchers und unter lokaler Betäubung ein meist unkompliziertes Verfahren.

2.1. Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD)

Mit der MRD Bestimmung wird versucht ein noch besseres Ansprechen nachzuweisen als mit der bisherigen Bestimmung der kompletten Remission. Das Ziel ist 1. eine bessere Aussage zum Krankheitsverlauf machen zu können als bisher und 2. die Therapie hiermit steuern zu können.

Zu 1.: Studiengruppen gingen davon aus, mit der MRD Bestimmung das Überleben vorhersagen zu können. Grundsätzlich ist es natürlich so, dass es von Vorteil ist, wenn die Erkrankung nach der Therapie verschwunden ist, als wenn sie immer noch nachweisbar ist. Darüber hinaus gibt es aber viele Faktoren, die das Überleben beeinflussen, z.B. genetische Veränderungen oder Nebenwirkungen der Therapie. Des Weiteren gibt es verschiedene Verfahren zur Bestimmung der MRD, die nicht (immer) vergleichbar sind. Da die MRD Bestimmung auch noch eine (zusätzliche) Knochenmarkpunktion erfordert, hat sich diese Untersuchung außerhalb von Studien (noch) nicht durchgesetzt.

Zu 2.: als zweites besteht die Idee, dass man bei Pat. mit einer negativen MRD (also keine krankhafte Plasmazellen mehr unter 100.000 oder 1 Million untersuchten Zellen) die Therapie stoppen kann. Das hat sich aktuell in einer Studie, insbesondere bei Pat. mit einem hohen genetischen Risiko, nicht bestätigt. Weiterhin wird untersucht, ob bei Pat. mit noch nachweisbarer Resterkrankung eine Therapieintensivierung einen Nutzen hat. Entsprechende Studien laufen. Insgesamt erlauben die bisherigen Daten nicht die Therapie anhand der MRD Bestimmung zu steuern, weswegen die MRD Testung weiterhin nur in Studien eingesetzt werden sollte.

2.2 Genetische Analyse der erkrankten Plasmazellen.

Seit vielen Jahren sind bestimmte genetische Veränderungen bekannt, die mit einem rascheren Krankheitsrückfall vergesellschaftet sind, als andere. Hierzu zählen z.B. Deletion del17, Translokation t(4;14) und t(14;16). Darüber hinaus zählen Zugewinne am Chromosom 1, amp 1q21 oder gain 1q21, hinzu. In aktuellen Studien werden auch noch andere Veränderungen aufgezählt. Hierzu gibt es mehrere Probleme: a. das Risiko der Veränderungen ist unterschiedlich. Nicht alle sind gleich „hoch Risiko“. b. das erhöhte Risiko hängt auch von der Therapie ab, d.h. mit einer anderen Therapie ist das Risiko vielleicht gar nicht mehr (so) erhöht. c. die Bestimmung der Veränderungen ist in unterschiedlichen Studien unterschiedlich.

Das bedeutet, dass es zunehmend schwieriger wird, Daten oder Studien zu vergleichen. Das was in der einen Studie „Hochrisiko“ ist, ist in einer anderen Studie Standardrisiko. Dazu kommt, dass bisher kaum therapeutische Konsequenzen aus diesen genetischen Veränderungen gezogen werden. Im Wesentlichen neigt man bei Hochrisikopatienten bei der Erstlinienbehandlung eher zur Durchführung einer Doppeltransplantation. Andere Auswirkungen auf die Therapie (außerhalb von Studien) gibt es derzeit praktisch nicht. Vermutlich wird sich das in Zukunft ändern.

3 Bildgebung zur Darstellung des Skelettsystems und des Knochenmarks

Der Einsatz bildgebender Verfahren dient an erster Stelle dem Nachweis von myelombedingten Knochen- und Knochenmarkveränderungen. Diese treten typischerweise in Form sogenannter Osteolysen (örtlich umschriebener Knochenauflösungszonen; Abbildung 4A) und fokaler Plasmazellansammlungen im Knochenmark auf (Abbildung 4B).



Abbildung 4:

A) Darstellung von Osteolysen (umschriebene Knochenauflösungszonen) in der Wirbelsäule in der Computertomografie (CT)

B) Darstellung von fokalen Läsionen in der Magnetresonanztomografie (MRT) der Wirbelsäule

Ebenfalls häufig zeigt sich aber auch eine Osteoporose (diffuse Verminderung der Knochensubstanz) oder ein diffuser Befall des Knochenmarks.

Klassisches bildgebendes Verfahren war lange Zeit das konventionelle Röntgen zur Darstellung des Schädels, der Wirbelsäule, des Beckens sowie der langen Röhrenknochen (Oberarmknochen, Oberschenkelknochen), auch als "Pariser Schema" bezeichnet. Allerdings ist dieses Verfahren mit einer Reihe von Nachteilen bzw. Einschränkungen behaftet: Es ist relativ aufwendig und hat eine im Vergleich zu anderen Techniken schlechte Sensitivität (Empfindlichkeit). Darüber hinaus wird eine myelombedingte Knochenzerstörung oft erst sichtbar, wenn 30-50% der Knochensubstanz abgebaut ist. Aus diesem Grund kommen andere bildgebende Verfahren beim Multiplen Myelom bevorzugt zum Einsatz. Hierzu zählen die Computertomografie (CT), die sich besonders zur Beurteilung von Knochensubstanz bei Verdacht auf eine Instabilität des Knochens mit drohender Bruchgefahr (z.B. von Wirbelkörpern) eignet und die Magnetresonanztomografie (MRT), die besonders gut die nicht knöchernen Gewebe (z.B. Nervenstränge und Knochenmark) abbildet.

Der Stellenwert der kombinierten PET/CT (PET = Positronenemissionstomografie), siehe Abbildung 5, wird bereits seit mehreren Jahren untersucht. Diese Untersuchungstechnik ist allerdings weiterhin kein Routineverfahren in der Diagnostik des Multiplen Myeloms.

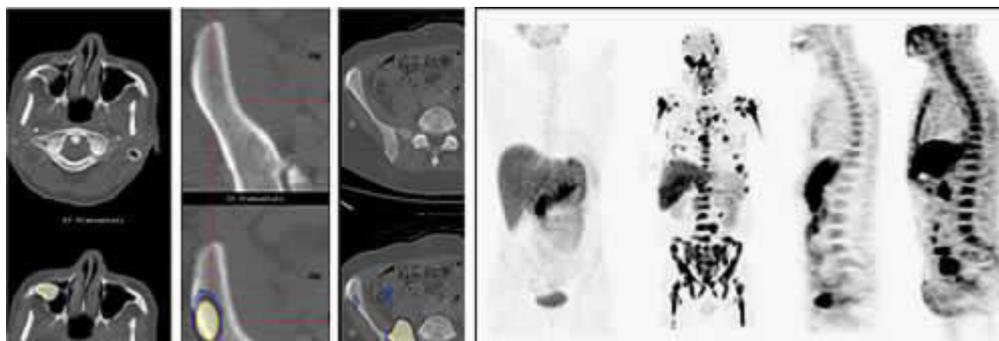


Abbildung 5:

Darstellung von Myelombefall mittels PET/CT. Die PET ist ein Verfahren, welches auf der gesteigerten Stoffwechselaktivität von Tumorzellen beruht (rechts). Kombiniert wird die PET mit einem Verfahren zur Darstellung der Knochensubstanz (CT; links), wodurch eine Abbildung von Myelomherden im Knochenmark und außerhalb des Knochenmarks möglich wird.

Multiples Myelom

(3): Wahl der Behandlung und Therapieziele

In Kooperation mit

Kriterien für die Wahl der Behandlung und Therapieziele

Univ. Prof. Dr. Heinz Ludwig, Wilhelminenkrebsforschungsinstitut Wien, E-Mail
heinz.ludwig@extern.gesundheitsverbund.at

In den letzten 20 Jahren wurden auf dem Gebiet der Myelomforschung und –behandlung bis vor kurzem nicht für möglich gehaltene Fortschritte erzielt. Damit stehen zahlreiche neue Möglichkeiten zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung, die zu einer substanziellen Verbesserung der Behandlungsergebnisse mit einer Verbesserung der Symptomkontrolle und Verlängerung der Überlebenszeit geführt haben. Die sich zunehmend beschleunigende Forschungsaktivität lässt weitere Fortschritte in absehbarer Zukunft erwarten, sodass zunehmend mehr betroffene Menschen mit zunehmend besseren Überlebenschancen rechnen können.

Wahl der Behandlung

Bei der Wahl der Therapie für einen individuellen Patienten werden folgende Informationen berücksichtigt.

- **Situation des Patienten**
 - Alter und allgemeiner Gesundheitszustand
 - Begleiterkrankungen
 - Besondere Umstände (Entfernung vom Therapieort, erforderliche Häufigkeit der Klinik/Ambulanz-Besuche, Therapiedauer, Nebenwirkungen)
- **Biologie der Erkrankung**
 - Zytogenetik bzw. Genexpression, in Zukunft Ergebnisse aus NGS-Untersuchungen
 - Langsam progredient / wenig symptomatisch
 - Aggressiv / symptomatisch
- **Verfügbare Medikamente/Behandlungsansätze**
 - Finanzierung durch Krankenkassen / europäische Zulassung
 - Zugang zu Transplantationseinheiten bzw. Einrichtungen für zelluläre Therapie

Therapieziele

Die Therapieziele orientieren sich an der Situation des individuellen Patienten und, falls zutreffend, an der Vortherapie (Zahl der Therapielinien, eingesetzte Medikamente, Wirksamkeit bzw. Resistenz und Verträglichkeit).

Prinzipiell wird heute ein komplettes Ansprechen (komplette Remission) der Myelomerkrankung angestrebt, sodass mit den heute verfügbaren Nachweismethoden das Vorliegen einer minimalen Resterkrankung ausgeschlossen werden kann (MRD negativ).

Dieses Therapiekonzept beinhaltet die Normalisierung/Beseitigung aller durch die Erkrankung bedingten Symptome (Schmerzen und Müdigkeit, etc.) und Komplikationen wie Nierenfunktionseinschränkung, Skelettschäden, Blutbildungsstörungen.

Damit verbunden sind eine Verbesserung der körperlichen und emotionalen Lebensqualität auf das Niveau einer vergleichbaren nicht-erkrankten Bevölkerungsgruppe, wobei dies eine kontinuierliche Eindämmung der Grunderkrankung voraussetzt.

Gelingt die permanente Kontrolle nicht im gewünschten Maß, was nach wie vor bei einem beträchtlichen Teil der Patienten der Fall ist, so ist es ein erklärtes Therapieziel, eine möglichst lange Dauer der kontrollierten Krankheitsphase anzustreben.

Eine Heilung (Erzielung einer mit Nichtbetroffenen derselben Altersgruppe vergleichbaren Überlebenszeit) der Erkrankung rückt insbesondere bei jüngeren Patienten als Therapieziel in den Vordergrund.



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

Multiples Myelom

(4): Wann behandeln?

In Kooperation mit



Wann behandeln?

Prof. Dr. Roland Fenk, Universitätsklinikum Düsseldorf, E-Mail Fenk@med.uni-duesseldorf.de
In Kooperation mit AMM-Online (www.myelom.org).

Im Anschluss an die Untersuchungen, die bei Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms durchgeführt werden, stellt der Hämatologe aufgrund der erhobenen Befunde eine Diagnose. Dabei sind „Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)“, „Smoldering Myeloma“ und Multiples Myelom die häufigsten Diagnosen. Daher wird im Folgenden näher darauf eingegangen. Darüber hinaus sind aber auch seltene andere Diagnosen denkbar, wie AL-Amyloidose, solitäres Plasmazytom, Leichtkettenablagerungserkrankung (Light-Chain Deposition Disease) oder andere Plasmazellerkrankungen. Nach neuesten Erkenntnissen der iStoppMM-Studie kann man bei der Abklärung eines nur diskret ausgeprägten M-Proteins in bestimmten Fällen auf eine Knochenmarkpunktion verzichten. Ein Kalkulator dazu findet sich unter <https://istoppMM.com/riskmodel/>

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Bei der Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz – oder kurz „MGUS“ – handelt es sich um eine zum aktuellen Zeitpunkt gutartige Veränderung, die keiner Behandlung bedarf. Ein MGUS liegt vor, wenn sich im Knochenmark ein Plasmazellklon zeigt, dessen Größe weniger als 10% der kernhaltigen Zellen ausmacht und dessen Bildung von M-Protein (monoklonalem Protein) zu Werten kleiner als 3 g/dl im Serum und weniger als 500 mg/24h im Sammelurin führt. Gleichzeitig dürfen keine Organschäden oder Biomarker (SLiM-Kriterien) vorliegen (genauere Erläuterungen hierzu siehe Abschnitt „Multiples Myelom“).

Zusammenfassend bedeutet das Vorliegen eines MGUS, dass sich im Knochenmark ein kleiner Klon aus Plasmazellen befindet, der ein monoklonales, sinnloses M-Protein produziert, das im Blut zirkuliert. Der Klon selbst zeigt kein Wachstum. Weder der Zellklon, noch das produzierte M-Protein haben eine schädliche Wirkung auf andere Organe des Körpers. Aus diesem Grund besteht keine Notwendigkeit zur Behandlung.

Es handelt sich hierbei um einen Fehler im Immunsystem, respektive in einer Plasmazelle. Ein solcher Fehler tritt mit zunehmendem Alter in ansteigender Häufigkeit auf. Bei Kindern findet sich dieses Phänomen in weniger als einem Kind pro 10.000. Unter den 50-Jährigen ist bereits jeder 76. betroffen. Im höheren Lebensalter steigt die Zahl weiter. So weist jeder 26. der 70-Jährigen und jeder 13. im Alter von 90 Jahren ein MGUS auf.

Auch wenn es sich um einen harmlosen Fehler handelt, sollte man bei Vorliegen eines MGUS altersentsprechend regelmäßige Kontrollen in Blut und Urin durchführen, um ein mögliches Fortschreiten zu einer bösartigen Erkrankung rechtzeitig zu erkennen.

Das Risiko für eine solches Fortschreiten beträgt generell über alle Personen mit MGUS hinweg gesehen ca. 1% pro Jahr (Abbildung 3). Das individuelle Risiko kann aber auch anhand eines einfachen Scores genauer berechnet werden. Dabei gibt es jeweils einen Punkt für das Vorliegen eines M-Proteins größer als 1,5 g/dl, ein nicht normales Verhältnis (Ratio) der freien Leichtketten oder für das Vorliegen eines Nicht-IgG-Subtyps. Je nach Anzahl der Punkte kann das Risiko für ein Fortschreiten in den nächsten 20 Jahren anhand Tabelle 1 abgelesen werden.

Score für Progress-Risiko MGUS

Risiko-faktoren	Anzahl Patienten	Risiko Progress 20 Jahre
0	449	5 %
1	420	21 %
2	226	37 %
3	53	58 %

- M-Protein > 1.5 g/dl 1
- FLC-Quotient > 1.65 1
- Non-IgG Subtyp 1

Tab. 1 Mithilfe des Scores kann das Risiko für ein Fortschreiten eines MGUS in eine bösartige Erkrankung eingeschätzt werden [„FLC“ steht für Free Light Chain = Freie Leichtkette; Progress = Fortschreiten, Non = Nicht].

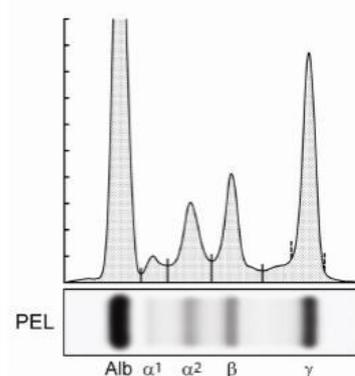
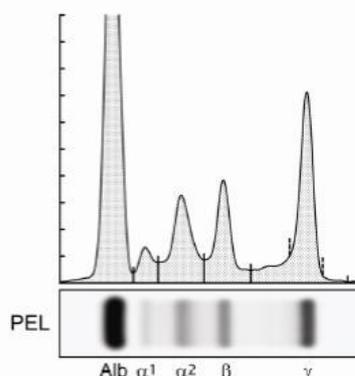
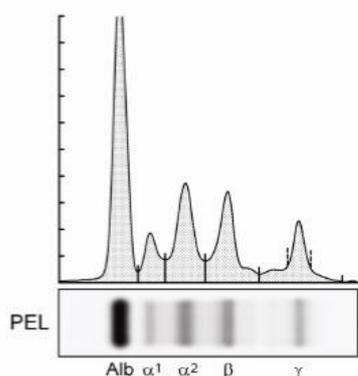
MGUS

smoldering myeloma

Multiples Myelom

M-Protein

Monoklonales Protein in der Serumelektrophorese



Knochenmark
Serum
Urin
Klinik

< 10 % Plasmazellen
< 3 g/dl M-Protein
< 500 mg /24h
keine Organschäden

10-59% Plasmazellen
≥ 3 g/dl M-Protein
≥ 500 mg /24h
keine Organschäden

60% und mehr Plasmazellen

mind. ein CRAB- oder ein SLiM-Kriterium

Therapie

Beobachtung

Beobachtung

Therapie

Abb. 1 Unterscheidungskriterien für MGUS, Smoldering Myeloma und Multiples Myelom

Multiples Myelom

Ein Multiples Myelom liegt dann vor, wenn sich im Knochenmark ein Befall von Plasmazellen zeigt, der mehr als 10% der kernhaltigen Zellen ausmacht und/oder ein M-Protein im Serum und/oder Urin vorhanden ist. Zudem ist zwingend erforderlich, dass zumindest ein Organschaden oder ein Biomarker vorliegen (Abbildung 2). Ist dies der Fall, liegt die Diagnose eines Multiplen Myeloms vor und es besteht damit automatisch eine Behandlungsbedürftigkeit, um ein Fortschreiten bzw. im Fall von Biomarkern das Auftreten von Organschäden zu verhindern.

Diagnosekriterien 2014: SLiM-CRAB

Organschaden		Biomarker	
	> 10% klonale Plasmazellen im KM oder extramedulläres Plasmozytom	[80% Risiko für eine Progression zu CRAB innerhalb von 24 Monaten]	
C	 Hypercalzämie Serum Kalzium >2.75 mmol/l	 Knochemarkinfiltation durch klonale PC ≥ 60%	S (ixty)
R	 Niereninsuffizienz Serum Kreatinin > 2mg/l oder Kreatinin-Clearance <40 mL	 Freie Leichtketten Ratio ≥ 100 (Involviert: Nicht-involviert)	Li (ghtChain)
A	 Anämie Hämoglobin-Wert < 10 g/dl	 ≥ 1 MRT-Läsion (> 5 mm, nicht diffus)	M (RT)
B	 Knochenläsionen Osteolysen im Röntgen-Paris, CT oder PET-CT		

Abb. 2 CRAB- und SLiM-Kriterien beim Multiplen Myelom [KM = Knochenmark, PC = Plasmazellen]

Die Organschäden werden nach den sogenannten CRAB-Kriterien bestimmt. Dabei steht C für ein erhöhtes Kalzium, R für eine Nierenschädigung durch das M-Protein bzw. klonale freie Leichtketten (engl. „renal disease“ = Nierenerkrankung), A für eine Blutarmut (Anämie) aufgrund der im Knochenmark befindlichen Plasmazellen und B für Veränderungen am Knochen (engl. „bone disease“ = Knochenerkrankung). Diese Knochenveränderungen heißen medizinisch „Osteolysen“. Gemeint sind damit „Löcher“ im Knochen, die bei entsprechender Größe und Lokalisation auch zu Knochenbrüchen führen können. Sie werden klassischerweise in einem low-dose CT des Skeletts nachgewiesen.

Neben bereits bestehenden Organschäden gibt es die sogenannten Biomarker, die mit einem sehr hohen Risiko für ein kurzfristiges Entstehen von Organschäden einhergehen. Diese Biomarker wurden in die Diagnosedefinition im Jahr 2014 aufgenommen, da man Patienten bereits behandeln wollte, bevor Organschäden auftreten, so wie man einen Darmpolypen entfernt und nicht erst wartet, bis er die Darmwand als Darmkrebs zerstört hat. Für diesen Zweck eigneten sich die sogenannten SLiM-Kriterien als Biomarker, da für diese vorab gezeigt worden war, dass bei Vorliegen nur eines dieser Kriterien das Risiko, innerhalb von 24 Monaten Organschäden zu entwickeln, bei 80% und höher lag. „S“ steht dabei für „sixty“. Gemeint ist ein Knochenmarkbefall von über 60% Plasmazellen. „Li“ steht für ein Verhältnis der betroffenen freien Leichtkette geteilt durch die nicht-betroffene freie Leichtkette von über 100 und „M“ steht für mehr als eine Veränderung (größer als 5 mm im Durchmesser) im Knochenmarksignal einer Ganzkörper-MRT-Untersuchung.

Nachdem die Diagnose eines Multiplen Myeloms gestellt wurde und damit auch eine Behandlungsbedürftigkeit besteht, ist eine der häufigsten Patientenfragen diejenige nach der Prognose. Im Wissen, dass der Mensch nicht in die Zukunft blicken kann, besteht hier die Möglichkeit, sich an der Stadieneinteilung zu orientieren, die eine Einteilung in niedriges, normales und hohes Risiko erlaubt. Patienten in der Niedrigrisikogruppe sprechen - statistisch gesehen - eher besser und länger auf die Therapien an als Patienten in der Normal- und erst recht in der Hochrisikogruppe.

Das Stadium nach dem „International Staging System“ (ISS) kann sehr leicht anhand von zwei Laborwerten bestimmt werden, die vor Therapiebeginn erhoben werden müssen (Tabelle 2). Eine neuere und verbesserte Einteilung nach R-ISS (R steht für engl. „revised“ = überarbeitet) stützt sich zudem auf den Laborwert „LDH“ und die zytogenetische FISH-Untersuchung, bei der die Chromosomen in den Plasmazellen aus dem Material der Knochenmarkpunktion analysiert werden.

Stadieneinteilung Multiples Myelom

ISS

Stadium	Kriterien
1	$\beta 2$ -Mikroglobulin $< 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl
2	$\beta 2$ -Mikroglobulin $< 3,3$ mg/l und Albumin $< 3,5$ g/dl oder $\beta 2$ -Mikroglobulin 3,5 bis $< 5,5$ mg/l
3	$\beta 2$ -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l

R-ISS

Stadium	Kriterien
1	$\beta 2$ -Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH normwertig
2	Weder Stadium I noch III
3	$\beta 2$ -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH erhöht

Hochrisiko-Zytoeigentik: del 17p, t(4;14) und t (14;16)

Tab. 2 Stadieneinteilung des Multiplen Myelom nach dem International Staging System (ISS) und R-ISS [bestimmte Chromosomenveränderungen in den Myelomzellen definieren eine Hochrisiko-Zytogenetik; liegen diese Veränderungen nicht vor, handelt es sich um ein Standardrisiko].

„Smoldering myeloma“ (vor sich hin köchelndes bzw. schwelendes Myelom)

Schwieriger ist die Frage nach der Behandlung beim Vorliegen eines „Smoldering Myeloma“. In diesem Fall liegt der Grad des Plasmazellbefalls bei 10-59% oder es zeigt sich ein M-Protein im Serum über 3 g/dl oder über 500 mg/24h im Urin. Zudem dürfen weder Organschäden nach CRAB vorliegen noch Biomarker nach SLiM-Kriterien.

In diesem Fall handelt es sich um eine inhomogene Gruppe von Patienten, von denen die Hälfte ein frühes Multiples Myelom hat, die andere Hälfte ein MGUS. Leider können wir diese beiden Gruppen auch im Zeitalter der Gensequenzierung nicht einwandfrei voneinander unterscheiden.

Besteht ein solches „Smoldering Myeloma“ liegt das Risiko für die Entstehung einer bösartigen Krebserkrankung des Knochenmarks bei 10% pro Jahr in den ersten 5 Jahren, in den Folgejahren dann bei 3% pro Jahr und schließlich bei 1% pro Jahr (Abbildung 3). Eine Behandlungsbedürftigkeit besteht im Rahmen der Routineversorgung aktuell nicht, nur die Notwendigkeit für engmaschige Kontrollen im Dreimonatsrhythmus. Bei Patienten mit Hochrisiko-Smoldering Myeloma, d.h. bei Patienten mit einem Risiko von 50% und höher für einen Übergang in ein Multiples Myelom innerhalb von 24 Monaten, kann bei entsprechender Verfügbarkeit in der Region über eine Studienteilnahme nachgedacht werden. Aktuell befinden sich zahlreiche Studien in der Auswertungsphase, wobei unterschiedliche Behandlungsansätze von der milden Immuntherapie bis hin zur Hochdosis-therapie mit autologer Stammzelltransplantation verfolgt werden. Zum aktuellen Zeitpunkt kann durch eine intensive Therapie mit einer 4er-Kombination über 2 Jahre oder gar durch ein Hochdosis-konzept über 3 Jahre bei 98% der behandelten Patienten der Ausbruch einer aktiven Erkrankung verhindert werden. Dies ist bei nicht behandelten Patienten nur bei 20% der Fall. Erst die Zukunft wird zeigen, ob und für welche Patientenuntergruppe dies auch in der Routine empfohlen werden kann. Dazu bedarf es einer ausgewogenen Berücksichtigung und Abwägung der Nebenwirkungen, der Lebensqualität und der Effektivität.

Zur Risikoeinschätzung gibt es den sehr einfachen 2-20-20 Score sowie den etwas komplexeren Score der International Working Group (Tabelle 3). Unter https://qxmd.com/calculate/calculator_847 kann man seine Laborwerte eingeben und erhält daraufhin seine Risikogruppe mit dem dazugehörigen statistischen medianen Überleben zum Stand 2021.

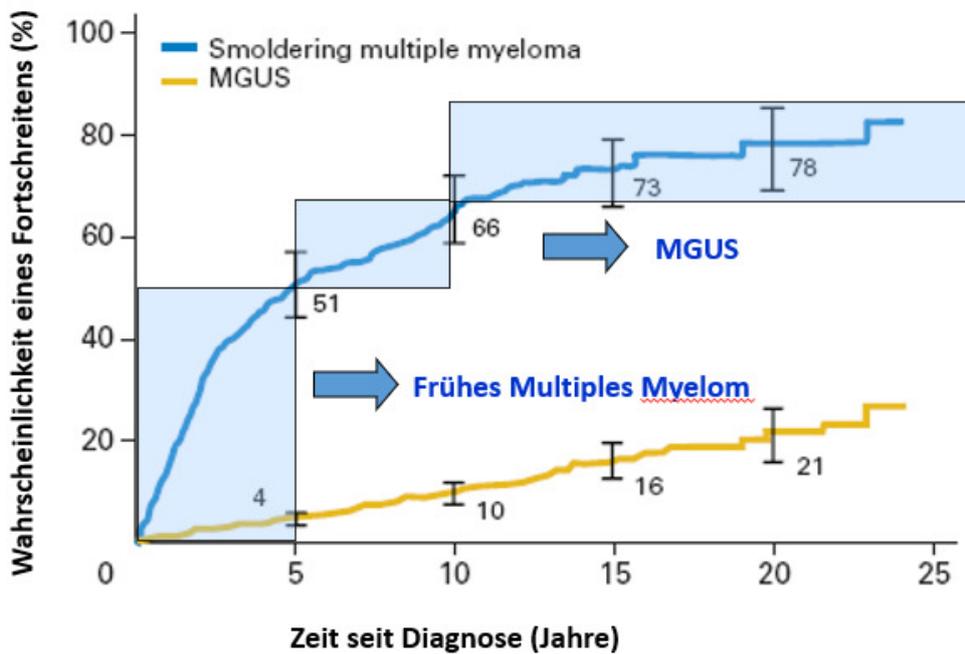


Abb. 3 Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens in eine behandlungsbedürftige Erkrankung, getrennt dargestellt für MGUS und Smoldering Myeloma.

Mayo-2-20-20-Score

smoldering myeloma

IMWG-Score

Risiko-faktoren	Anzahl Patienten	Risiko Progress 2 Jahre
0	424	5 %
1	312	17 %
2-3	415	46 %

M-Protein > 2 g/dl	1
Knochenmarkinfiltration > 20%	1
FLC-Quotient > 20	1

Risiko-faktoren	Anzahl Patienten	Risiko Progress 2 Jahre
0-4	241	4 %
5-8	204	25 %
9-12	120	49 %
> 12	51	73 %

FLC-Quotient >10-25	2
>25-40	3
> 40	5
M-Protein >1.5-3	3
>3	4
Knochenmark >15-20%	2
20-30%	3
30-40%	5
> 40%	6

FISH-Zytogenetik abnormal 2

Tab. 3 Der Mayo-2-20-20-Score und der Smoldering Myeloma IMWG-Score ermöglichen eine bessere Risikoeinschätzung für das Fortschreiten des Smoldering Myeloma in eine behandlungsbedürftige Erkrankung [„FLC“ steht für Free Light Chain = Freie Leichtkette]

Standardtherapie

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Universitätsklinikum Heidelberg, E-Mail hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

Jüngere Patienten:

Für jüngere Patienten, d.h. in Deutschland Patienten bis zum Alter von 70 Jahren, ist eine Hochdosis-therapie (HDT) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation derzeit die Therapie der Wahl.

Die **Induktionstherapie** ist ein wichtiger Teil der Behandlung des Multiplen Myeloms und soll die Aktivität des Multiplen Myeloms reduzieren und ist ein erster Schritt auf dem Weg zu einer erfolgreichen Behandlung. Neuere Kombinationen umfassen in der Regel 4 Substanzen. Eine aktuelle Studie namens „CASSIOPEIA“, die zu einer Zulassung dieses Therapieschemas in Deutschland führte, hat gezeigt, dass eine Vierfachkombination von Medikamenten bestehend aus Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (Dara-VTD) gegenüber einer Dreifachkombination mit VTD die Tiefe der Remission verbessert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert, während die Sicherheit der Therapie akzeptabel bleibt.

Wenn Patienten bereits an einer Polyneuropathie (Nervenschädigung) leiden, oder ein sehr hohes Risiko haben eine Polyneuropathie zu entwickeln oder Sie einen Beruf ausüben, bei dem das Risiko einer Polyneuropathie stark minimiert werden soll (z.B. Klavierspieler), wird Ihr Arzt dafür sorgen, dass Sie die beste Therapie bekommen. Dies könnte zum Beispiel eine Therapie mit Lenalidomid (Dara-VRD) oder Cyclophosphamid (Dara-VCD) anstelle von Thalidomid sein. Gegenwärtig muss eine Kostenübernahme für die Therapie mit Dara-VRD bei der Krankenkasse beantragt werden.

Das Ziel der Induktionstherapie ist ein gutes, möglichst sehr gutes partielles oder sogar komplettes Ansprechen bereits vor der Stammzellmobilisierung, um dann bei guter Krankheitskontrolle die Stammzellsammlung und Stammzelltransplantation durchführen zu können.

Bei Patienten, die nicht auf die Induktionstherapie ansprechen, ist es nicht sinnvoll, eine andere Induktionstherapie durchzuführen. Man sollte dann rasch die **Stammzellmobilisierung und Stammzelltransplantation** anstreben. Dies gilt vor allem für Patienten, die ein begrenztes Ansprechen oder gar kein Ansprechen (aber eine stabile Erkrankung) auf die Induktionstherapie zeigen. Etwas problematischer ist die Situation bei Patienten, bei denen es während der Induktionstherapie zu einer Zunahme der Myelomaktivität kommt. Diese Patienten haben eine sehr ungünstige Prognose und sollten als Kandidaten für eine experimentelle Therapie oder auch eine Kombination aus autologer und allogener Stammzell-Transplantation angesehen werden.

Die Stammzellmobilisierung kann allein mit einem Wachstumsfaktor (eher selten) oder mit einer Chemotherapie plus Wachstumsfaktor erfolgen. Eine mögliche und häufig angewendete Mobilisierungstherapie ist Cyclophosphamid + Doxorubicin + Dexamethason (CAD) mit anschließender Gabe des Wachstumsfaktors GCSF. Gegebenenfalls wird die Intensität der Stammzellmobilisierung um Plerixafor erweitert.

Bei Patienten, bei denen eine ausreichende Zahl von Stammzellen gewonnen wurde, wird die **autologe Stammzelltransplantation** durchgeführt. Es wird angestrebt, ausreichend Zellen für drei Transplantationen zu sammeln, also mehr als 6×10^6 CD34-positive Zellen pro kg Körpergewicht. Patienten bis zu einem Alter von 65 Jahren werden mit einer vollen HDT (Konditionierung), d.h. mit 200mg Melphalan/qm, behandelt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder anderen eingeschränkten Organfunktionen wird meist eine Melphalan-Dosis von 140mg/qm gewählt. Dies hat sich in einer großen Studie bei älteren Patienten als effektiv und gut verträglich erwiesen.

Es gibt mittlerweile sehr effektive Therapieoptionen für das Multiple Myelom, die aus der Kombination von drei oder vier verschiedenen Medikamenten bestehen. Derzeit wird daher über den Stellenwert der Hochdosistherapie (HDT) für ältere Patienten diskutiert. Dies liegt insbesondere an den aktuellen Ergebnissen zur Wirksamkeit und zur Dauer, in der die Krankheit nicht weiter fortschreitet (progressionsfreies Überleben, PFS), der MAIA- Studie, die auch ältere Patienten einbezieht. Diese Studie konnte zeigen, dass ältere Patienten über 65 Jahre von einer Dreifachtherapie mit Dara-RD profitieren, da sie sehr wirksam ist und zu einem langen progressionsfreien Überleben (PFS 44,5 Monate) führt.

Prinzipiell wird die autologe Stammzelltransplantation wiederholt bei Patienten, die kein komplettes Ansprechen nach der ersten Transplantation erreicht haben. Auch bei Patienten, die ungünstige Risikofaktoren aufweisen, wird die Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation wiederholt, da internationale Daten gerade bei dieser Patientengruppe den Vorteil der Doppeltransplantation gezeigt haben.

Die **Konsolidierungstherapie** mit einer Vierfachkombination (meist Dara-VTD) ist ein möglicher Schritt nach einer autologen Stammzelltransplantation bei der Behandlung des Multiplen Myeloms. Diese Therapie hilft dabei, das Myelom weiter unter Kontrolle zu halten und das Risiko eines Rückfalls zu verringern. Meist wird die Konsolidierungstherapie für 2 Zyklen durchgeführt.

Eine **Erhaltungstherapie** mit Lenalidomid ist ein weiterer Bestandteil der Behandlung des Multiplen Myeloms, die auf die Konsolidierungstherapie folgt. Sie hilft dabei, das Multiple Myelom unter Kontrolle zu halten und das Risiko eines Rückfalls zu verringern. Diese Therapie kann über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die Krankheit unter Kontrolle bleibt.

Für **Hochrisikopatienten** (Deletion 17p, extramedullärer Befall, Plasmazell-Leukämie, erhöhte Serum-LDH) kann eine allogene Stammzelltransplantation diskutiert werden. Einige Studien haben gezeigt, dass die allogene Stammzelltransplantation in diesem Zusammenhang eine Behandlungsmöglichkeit darstellen kann. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die allogene Stammzelltransplantation eine komplexe und potentiell riskante Behandlung ist und dass jeder Patient individuell betrachtet werden muss, um die besten Behandlungsmöglichkeiten zu bestimmen. Es ist daher wichtig, dass Hochrisikopatienten in enger Zusammenarbeit mit ihren behandelnden Ärzten und Spezialisten entscheiden, ob eine allogene Stammzelltransplantation für sie eine Option darstellt.

Ältere Patienten:

Für ältere, nicht für eine Transplantation geeignete Patienten gibt es derzeit mehrere Therapieoptionen. Aktuell wird eine Therapie mit Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason (Dara-Rd) am häufigsten empfohlen. Die MAIA-Studie, die zur Zulassung dieses Therapieschemas führte, untersuchte die Behandlung von älteren Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Patienten, die Daratumumab zusammen mit Lenalidomid und Dexamethason (Dara-Rd) erhielten, das Risiko einer Krankheitsprogression oder eines Todes deutlich geringer war als bei Patienten, die nur mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) behandelt wurden. Die Dara-Rd Kombination ist sehr gut verträglich, es wurde beobachtet, dass bei Patienten, die Daratumumab erhielten, eine höhere Häufigkeit von Neutropenie und Pneumonie auftrat. Die Auswahl und Dosierung der Therapie sollten individuell erfolgen.

Behandlung im Rückfall

Jüngere Patienten/Ältere Patienten

Im Rückfall der Erkrankung steht eine Fülle von neuen Substanzen und neuen Kombinationstherapien zur Verfügung. Prinzipiell können bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit (insofern keine Refraktärität auf die entsprechende Substanz vorliegt) auch Medikamente aus der Primärtherapie eingesetzt werden. In den meisten Situationen und insbesondere, wenn eine Refraktärität auf die Präparate der Induktionstherapie vorliegt, werden entweder andere Substanzklassen oder Weiterentwicklungen aus der gleichen Substanzklasse eingesetzt. Beispiele für Weiterentwicklungen innerhalb einer Substanzklasse sind Carfilzomib als Nachfolger von Bortezomib oder Pomalidomid als Nachfolger von Lenalidomid.

Für die Therapieentscheidung im Rückfall sind folgende Faktoren wichtig:

- Schleichend oder schnell fortschreitender Rückfall
- Nebenwirkungen und Effektivität der vorangegangenen Behandlung
- Biologischer Zustand des Patienten
- Begleiterkrankungen

Bei der Rückfalldiagnose unterscheidet man einen laborchemischen Rückfall (Anstieg des monoklonalen Proteins im Serum oder der Leichtkettenwerte im Serum und/oder Urin). Beim Nachweis eines laborchemischen Rückfalls sollte nicht auf das Wiederauftreten der CRAB-Kriterien gewartet werden [zu den CRAB-Kriterien siehe Kapitel „Wann behandeln?“]. Andererseits sind die Nebenwirkungen einer Therapie bei einem Patienten ohne Symptome und Beschwerden zu beachten. Für die Rückfalltherapie sind in Deutschland viele Medikamente und Kombinationen aus Medikamenten sowie eine Rezidiv- Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation zugelassen. Über die Auswahl der Therapie sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Die Therapiemöglichkeiten ändern sich jährlich. Es sollte eine Teilnahme an Therapiestudien geprüft werden.

Neue Therapieansätze

Prof. Dr. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg, E-Mail einsele_h@ukw.de

In der klinischen Entwicklung sind neue immunmodulatorische Substanzen, d.h. Nachfolgesubstanzen von Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid, sogenannte CelMoDs (Iberdomid und CC-92480). Beide Substanzen sind im Reagenzglas und erfreulicherweise auch bei Patienten deutlich wirksamer als z.B. Lenalidomid und Pomalidomid. Auch bei Patienten, die auf Lenalidomid bzw. Pomalidomid nicht mehr ansprechen, ist ein Rückgang der Myelomparameter bei mehr als 25% der Patienten festzustellen.

Neue Anti-CD38-Antikörper (neben Daratumumab)

Isatuximab ist ein weiterer Anti-CD38-Antikörper, der in verschiedenen Kombinationen geprüft wurde. Die Kombinationen von Isatuximab + Carfilzomib/Dexamethason ist z.B. für Patienten interessant, die auf eine Therapie mit Lenalidomid und/oder Pomalidomid nicht (mehr) ansprechen.

Neue Substanzen: Selinexor, Venetoclax

Eine neue, inzwischen zugelassene Substanz ist Selinexor. Dieser Wirkstoff zeigte beim Multiplen Myelom in der Kombination mit Dexamethason auch bei Patienten, bei denen fünf Substanzen nicht mehr wirkten, noch zu 25% ein Ansprechen. Selinexor wird jetzt auch in anderen Kombinationen mit Daratumumab/Bortezomib/Carfilzomib weiterentwickelt. Als Nebenwirkungen traten vor allem Fatigue [chronische Erschöpfung], Appetitlosigkeit, leichte Übelkeit und auch Blutzellverminderungen auf. In der Boston-Studie konnte Selinexor (1 x Selinexor/Woche) in Kombination mit Bortezomib (1 x pro Woche) / Dexamethason (2 x pro Woche) in der 2.-4. Therapielinie im Vergleich zu Bortezomib/Dexamethason ein deutlich längeres PFS (progressionsfreies Überleben, 13.9 vs. 9.4 Monate) zeigen.

Eine weitere Substanz, die in Studien schon verfügbar ist und von den Krankenkassen teilweise für den Einsatz genehmigt wird, ist der BCL2-Hemmer Venetoclax, der vor allem bei Patienten mit Multiplem Myelom, bei denen eine Translokation (11;14) nachgewiesen wird, sehr wirksam ist. Auch diese Substanz kann in verschiedenen Kombinationen eingesetzt werden. Dies wird in Studien derzeit intensiv untersucht. Unter Venetoclax kommt es vor allem zu Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt und zu Blutbildveränderungen im Sinne einer Unterdrückung der Blutbildung.

Neue Immuntherapien: Immuntoxine (an Antikörper gekoppelte Anti-Myelom-Wirkstoffe)

Belantamab Mafodotin ist ein 2020 zugelassenes, neues Immunkonjugat, ein sogenannter ADC (antibody drug conjugate). Dieser gekoppelte Wirkstoff besteht aus einem Antikörper, der das Oberflächenmolekül BCMA bindet und mit einem Verbindungsstück (Linker) eine zytostatische Substanz direkt an die Myelomzelle heranführt. Dadurch wird die Myelomzelle durch den Antikörper, die Antikörper-vermittelte Immunreaktion und das direkt an die Myelomzelle herangeführte Zytostatikum abgetötet. Auch bei stark vorbehandelten Patienten mit drei, vier oder mehr Linien an Vortherapie ist Belantamab Mafodotin sehr wirksam. Selbst bei einer Vorbehandlung noch zusätzlich mit Daratumumab wird ein Ansprechen bei mehr als 25% der Patienten beobachtet. Ohne Daratumumab-Vorbehandlung sind die Ergebnisse noch besser. Die Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung betrug bei einem Teil der Patienten mehr als ein Jahr.

Nebenwirkungen dieser Substanz betreffen vor allem das Auge, d.h. die Patienten haben zum Teil Hornhautschädigungen mit Sehstörungen, Augenbrennen und Lichtempfindlichkeit, die sich aber grundsätzlich vollständig zurückbilden. Trotz dieser Nebenwirkungen und auch bei einem ggf. auftretenden Abfall der Blutplättchen wurde nach Absetzen der Substanz ein langanhaltendes Ansprechen gesehen.

T-Zell-basierte (Immunzell-basierte Therapien)

A. Bispezifische Antikörper

Weitere neue Substanzen, die in Studien geprüft werden, sind sogenannte bispezifische Antikörper. Das sind kleine Moleküle, welche die Immunzellen über Bindung an das CD3 Molekül und zusätzliche Bindung an ein Oberflächenmolekül auf der Tumorzelle, die zum Teil gegen andere Zellen oder Erreger gerichtet sind, direkt an die Myelomzelle heranführen und diese abtöten helfen. Es gibt inzwischen acht verschiedene bispezifische Antikörper, die gegen das Oberflächenmolekül BCMA gerichtet sind, von denen sich die Mehrzahl in sehr fortgeschrittenen klinischen Prüfungen befinden.

In Deutschland bereits für unsere Patienten in der 4. Therapielinie sind verfügbar: Teclistamab über ein named-patient program und Elranatamab über ein extended access program. Hier wird für die zugelassene Dosis ein Gesamtansprechen von mindestens 60% angegeben und bis zu 40% komplette Remissionen, welche zum Teil auch bei den massiv vorbehandelten Patienten schon über ein Jahr anhalten. Vorteil der bispezifischen Antikörper ist die wöchentliche und nach gewisser Vortherapie auch zweiwöchentliche und dann vierwöchentliche Verabreichung. Einige der bispezifischen Antikörper stehen inzwischen für eine Verabreichung alle 3 Wochen zur Verfügung. Teilweise werden die Antikörper infundiert, teilweise ist auch eine Anwendung als Spritze unter die Haut möglich.

Weitere bispezifische Antikörper sind gegen andere Oberflächenmoleküle gerichtet, so zum Beispiel das Molekül FcRH5 oder das Molekül GPRC5D, die ebenfalls fast exklusiv auf Myelomzellen vorkommen und deren Zulassung (Talquetamab-GPRC5D) auch unmittelbar bevorsteht. Die Nebenwirkungen der GPRC5D-gerichteten bispezifischen Antikörper sind etwas unterschiedlich zu den BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zellen. Sie scheinen weniger Infektionen auszulösen, aber im Unterschied zu BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zellen zusätzlich Haut- oder Schleimhautnebenwirkungen auszulösen (z.B. Mundschleimhautentzündungen, Nagelveränderungen, Hautveränderungen, etc.).

Die Hauptnebenwirkungen der bispezifischen Antikörper bestehen in einer überschießenden Entzündungsreaktion (sog. Zytokin-Freisetzungssyndrom) und neurologischen Ausfällen, die aber überwiegend kurzanhaltend und so gering ausgeprägt sind, dass sie keine intensivere Therapie erforderlich machen. Aber zumindest muss bei der Erstanwendung meist in steigender Dosierung die Substanz stationär über Nacht gegeben werden. Ein Problem sind Infektionen, zum Teil mit eher seltenen Erregern, die teilweise auch schwere und sogar tödliche Verläufe nehmen können. Daher sollten die Patienten auf das Auftreten von Infektionen hin untersucht werden und auch vorbeugende Maßnahmen und rasche Behandlungen eingeleitet werden. Es werden auch Blutbildveränderungen im Sinne einer Verminderung von bestimmten weißen Blutkörperchen und von Blutplättchen beschrieben (Neutropenie und Thrombozytopenie).

B. CAR-T-Zellen

Vielfersprechend sind auch sogenannte CAR T-Zellen, also Immunzellen, die genetisch so verändert werden, dass sie Myelomzellen erkennen und vernichten können. Das Produkt Ide-cel wurde in Europa 2021 zugelassen, Cilta-cel 2022. Selbst bei Patienten, die sich in der 6. Linie der Therapie befinden, ist noch ein Gesamtansprechen von 80-100% und ein komplettes Ansprechen von 39-82% in den zugelassenen Dosierungen feststellbar.

Die Nebenwirkungen der CAR T-Zelltherapie sind beim Myelom bisher deutlich geringer ausgeprägt als bei Patienten mit aggressiven Lymphomen oder Akuter Lymphatischer Leukämie. Allerdings treten nichtsdestotrotz bei etwa 3-5% der Patienten schwere, überschießende Entzündungsreaktionen und reversible neurologische Ausfälle auf. In seltenen Fällen können auch Parkinson-ähnliche Symptome auftreten. Es kommt auch zu längerfristigen Blutzellverminderung, wie Neutropenie und Thrombozytopenie, die zum Teil mehrere Monate bei stärkerer Ausprägung anhalten können und mit einem höheren Infektionsrisiko einhergehen. Teilweise wurden hier sogar Stammzellen gegeben, um die Blutbildung zu stabilisieren. Neben Ide-cel und Cilta-cel sind eine Fülle von anderen CAR T-Zellen mit neuen Konstrukten, die gegen das BCMA-Molekül, aber auch GPRC5D gerichtet sind, bereits in fortgeschrittener klinischer Prüfung.