

Bericht vom Patienten- und Angehörigenseminar der International Myeloma Foundation (IMF) am 23. und 24. Februar 2007 in Los Angeles

Dr. rer. nat. Rolf Pelzing
Schriftführer der Plasmozytom / Multiples Myelom Selbsthilfegruppe
Nordrhein- Westfalen
Vice- Chairman der European Myeloma Platform
MM-Diagnose 1998

Am 23. und 24. Februar 2007 fand in Los Angeles wieder ein Patienten- und Angehörigenseminar der International Myeloma Foundation statt. Seminare dieser Art werden mehrfach in jedem Jahr an verschiedenen Orten der USA und inzwischen auch in Europa veranstaltet. Sie sind eine hervorragende Gelegenheit, den neuesten Stand der Myelomforschung aus Patientensicht und auf Patientenniveau kennenzulernen. Im Folgenden berichte ich über einige mir erwähnenswert erscheinende Neuheiten. Der Bericht deckt also nicht alle Aspekte der Myelomforschung und -behandlung ab und ist hinsichtlich der sachlichen Richtigkeit nach bestem Wissen und Gewissen von einem Patienten (Nichtmediziner) verfasst worden.

Die vortragenden Ärzte und Myelomspezialisten des zweitägigen Seminars waren unter anderem

- *Dr. Brian Durie, Cedars- Sinai Outpatient Cancer Center, Los Angeles,*
- *Dr. Morie Gertz, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester,*
- *Dr Robert Vescio, Cedars- Sinai Comprehensive Cancer Center, Los Angeles.*

Der folgende Bericht wurde hauptsächlich aus ihren Beiträgen zusammengestellt.

Neue Medikamente und neue Kombinationen

Derzeit ist eine große Anzahl neuer Medikamente in Entwicklung, u.a. neue Proteasominhibitoren (Nereus, Proteolix) – zum Teil für die orale Einnahme – und Nachfolger von Thalidomid und Revlimid, sogenannte IMiDs wie CC 4047. Neu im Einsatz gegen das Myelom ist auch das Hitzeschockprotein HSP90, das in Kombination mit Velcade getestet wird. Darüber hinaus werden die Wirkungen neuer Kombinationen vorhandener Medikamente in Studien untersucht. Beim VAD-Schema könnte das Ersetzen von Vincristin durch Thalidomid zu einer Erhöhung der Wirksamkeit führen, was jedoch mit einem hohen Thromboserisiko verbunden ist, so dass diese Kombination bisher nicht zu einer Standardbehandlung geworden ist.

Studien in Nordamerika und Europa haben ergeben, dass bei einem Rückfall die Kombination Revlimid (Lenalidomid) plus Dexamethason dreifach wirksamer ist als Dexamethason allein. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Patienten früher einmal eine Stammzelltransplantation erhalten haben oder nicht. Patienten, die noch kein Thalidomid erhalten haben, reagieren etwas besser. Revlimid bringt ein geringes Risiko für Schlaganfälle mit sich, das durch Aspirin gesenkt werden kann. Auch die Kombination von Revlimid und

Velcade bei relapsiertem oder refraktärem Myelom wird in einer Studie untersucht, ebenso wie die Kombination Velcade- Melphalan- Prednison- Thalidomid (VMPT). Bei neudiagnostiziertem Myelom verspricht die Kombination Revlimid- Melphalan- Prednison gute Erfolge. Auch die Kombination Melphalan- Prednison- Thalidomid (MPT) wird in Studien getestet.

Die Gefahr von Blutgerinnseln hat eine Diskussion über die Dosierung von Dexamethason entfacht. In einer Studie wird die Wirksamkeit von Revlimid plus Dexamethason einmal die Woche gegen Revlimid plus Dexamethason viermal die Woche getestet, und es sieht so aus, dass bereits die Gabe einmal pro Woche wirksam ist. Man kann mit 40 mg einmal pro Woche beginnen und die Anzahl erhöhen falls nötig. Es ist aber auch denkbar, dass Dosen von 20 mg bereits ausreichend sind. Selbst 4 mg könnten für eine Aufrechterhaltung des Ansprechens genügen. Die Frage wurde gestellt, wie lange man Dexamethason nehmen kann. Die Wirksamkeit kann über viele Jahre anhalten, beim Absetzen nach mehreren Jahren sollte ein Ausschleichen über 6 Monate erfolgen. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel. Es kann grauer Star entstehen, der chirurgisch behandelt werden muss, außerdem tritt häufig Verlust von Muskelmasse und Gewichtszunahme im Bauchbereich auf. Alternativen sind Prednison und Medrol, die in manchen Fällen besser vertragen werden. Steroide bringen häufig Diabetes zum Vorschein, wenn dafür eine Veranlagung besteht.

Revlimid wirkt auch bei Patienten, die nicht auf Thalidomid ansprechen. Der umgekehrte Fall ist eher selten. Revlimid führt zu einer Absenkung der Blutwerte, was normalerweise durch Medikamente wie EPO (Erythropoietin) oder Procrit behandelt wird. Bei der Einnahme von Revlimid wird jedoch davon abgeraten, da es zu Thrombosen kommen kann. Stattdessen sollte die Revlimid- Dosis gesenkt werden, z.B. von 25 mg auf 10 mg. Das gilt auch bei Erhöhung des Kreatininspiegels. Über die geeignete Dosierung von Revlimid werden derzeit noch Erfahrungen gesammelt.

Insgesamt ist festzustellen, dass durch die neuen und vorhandenen Wirkstoffe eine Vielzahl von Therapieoptionen zur Verfügung steht, und es gibt keine weithin akzeptierte Standardbehandlung mehr. Die Auswahl der Behandlungsart hängt von der individuellen Situation des Patienten ab, z.B. seinen Begleiterkrankungen und hat zum Ziel, eine Remission so lange wie möglich aufrecht zu erhalten. Verschiedene Therapien können nacheinander eingesetzt werden und unnötige Risiken und Toxizitäten vermieden werden. Manche Medikamente und Therapien sollten allerdings nicht kombiniert werden, weil sie verwandt sind oder die gleichen Nebenwirkungen verursachen, z.B. Dexamethason mit Prednison (Steroide), Thalidomid und Revlimid (IMiDs), Velcade und Thalidomid (Neuropathien) oder Chemotherapie und Revlimid (Unterdrückung des Knochenmarks). Bei einem Rückfall sollte auf jeden Fall erwogen werden, eine frühere Behandlung zu wiederholen, falls diese erfolgreich war.

Stammzelltransplantation

Die Bedeutung der autologen Stammzelltransplantation ist nach 20 Jahren immer noch zentral. Die Frage, ob sie in Zukunft durch Kombinationen neuer

und vorhandener Medikamente ersetzt werden wird, kann derzeit nicht beantwortet werden. Kombinationen wie Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) oder insbesondere Revlimid, Mephalan und Prednison (RMP) werden in Studien getestet und könnten bei der Erstbehandlung zu gleicher Wirksamkeit und Remissionsdauer führen. Die Transplantation ist inzwischen bei einem Mortalitätsrisiko von 1 % sehr sicher und wird auch in höherem Alter (über 70 Jahre) je nach Gesundheitszustand noch eingesetzt. Sie zeigt in vielen Fällen gute Ergebnisse auch dann, wenn das Ansprechen auf die vorherige Induktionstherapie nicht so gut ist. Als Induktionstherapie wird auch der Einsatz von Velcade in einer Studie untersucht.

Bei der Stammzellsammlung sollten genügend Zellen für zwei Transplantationen gesammelt werden. Die Frage, ob eine oder zwei Transplantationen besser sind, ist nach Meinung der Experten noch nicht beantwortet. Eine französische Studie zeigte den Vorteil einer Tandem-Transplantation, andere Studien dagegen führten zu gegenteiligen Ergebnissen. Die vorherrschende Meinung ist derzeit, dass bei einer Vollremission nach der ersten Transplantation keine zweite durchgeführt werden sollte. An der Mayo-Klinik wird an dieser Fragestellung weiter geforscht, u.a. werden die französischen Daten neu interpretiert.

Eine Studie in Frankreich hat ergeben, dass eine miniallogene vor eine autologen Stammzelltransplantation nicht zu einem höheren Nutzen für die Patienten führt. Eine italienische Studie zeigt, dass bei erhöhtem chromosomalem Risiko doch ein Vorteil vorhanden sein könnte. Diese Art der Transplantation befindet sich noch ein Bereich der Forschung und wird derzeit nicht als Behandlung empfohlen.

Bisphosphonate

Mittlerweile ist erwiesen, dass Zometa häufiger zu Osteonekrose des Kiefers führt als Aredia. Das Risiko nimmt mit der Behandlungsdauer zu. Die Ursachen sind noch nicht klar. Der Kiefer ist ein Bereich mit hohem Infektionsrisiko, insbesondere nach zahnmedizinischen Eingriffen. Bisphosphonate verhindern den Knochenabbau, und da gerade im Kiefer ein hoher Umsatz an Knochengewebe stattfindet, könnte der reduzierte Knochenabbau dazu führen, dass entzündetes Gewebe nicht schnell genug entfernt wird und Nachbarbereiche infiziert. Vor der Bisphosphonatbehandlung sollte deshalb eine sorgfältige zahnmedizinische Untersuchung erfolgen, und es sollten erst alle notwendigen Eingriffe erfolgen. Während der Bisphosphonatbehandlung müssen kieferchirurgische Eingriffe vermieden werden. Osteonekrosen heilen sehr langsam, meistens nicht vor Ablauf eines Jahres, und auch nur bei aggressiver Behandlung. Dazu ist ein Absetzen der Bisphosphonate erforderlich. Die Mayo-Klinik gibt für Myelompatienten die Empfehlung, Aredia einzusetzen, und die Gabe von Bisphosphonaten nach 2 Jahren einzustellen, wenn die Patienten weiterhin in Remission sind. Falls das Myelom weiterhin behandelt werden muss, sollte die Bisphosphonatgabe dann im Abstand von 3 Monaten erfolgen. Dies ist auch die Meinung der *International Working Group on Multiple Myeloma*, einem losen internationalen Zusammenschluss von etwa 80 Myelomspezialisten.

Die Verweildauer der Bisphosphonate im Körper beträgt mehr als 10 Jahre, so dass es insbesondere in Remission auch aus diesem Grunde nicht sinnvoll erscheint, immer mehr hinzuzufügen. Wichtig ist die korrekte Einhaltung der vorgeschriebenen Infusionszeitdauer, da bei zu schneller Infusion die Gefahr einer Nierenschädigung besteht, die möglicherweise erst mit Verzögerung zum Vorschein kommt – und zwar bei allen Bisphosphonattypen. Glücklicherweise ist der größte Teil dieser Schädigungen reversibel. Falls schon eine Nierenschädigung durch das Myelom besteht, muss die Dosis herabgesetzt werden. Eine direkte Wirkung der Bisphosphonate auf das Myelom konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Bisphosphonate verhindern neue Knochenschädigungen, heilen aber vorhandene Knochenschädigungen nicht. Diese füllen sich mit Narbengewebe. Es sind allerdings Fälle bekannt geworden, in denen beim Einsatz von Velcade eine Heilung aufgetreten ist. Bei 20 % aller Myelompatienten treten keine Knochenschädigungen auf, sie benötigen auch keine Bisphosphonate.

Genetik und Ursachen

Immer mehr Forschungsinteresse gilt den genetischen Aspekten des Myeloms. Verschiedene Behandlungszentren erforschen die Auswirkungen bestimmter genetischer Defekte. Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern wird möglicherweise zukünftig eine größere Rolle spielen. Die Bedeutung der Vorläuferzellen der Myelomzellen wird mehr und mehr erkannt. Eine dauerhafte Wirkung einer Behandlung erscheint nur gewährleistet, wenn auch diese Vorläuferzellen eliminiert werden. Ein „Wunderwirkstoff“ ähnlich wie Glivec bei der Chronischen Myeloischen Leukämie steht noch aus. Die Rolle des Immunsystems bei der Bekämpfung der Myelomzellen wird derzeit intensiv erforscht. Projekte wie „Bank on a Cure“, bei dem die genetischen Profile von Myelompatienten untersucht werden, sollen dazu führen, dass anhand des genetischen Profils Risikofaktoren erkannt und eine „personalisierte“ Behandlung erfolgen kann. Genetische Eigenschaften sind wahrscheinlich die Ursache dafür, dass bestimmte Patienten auf eine Behandlungsform ansprechen, andere dagegen nicht.

Die Ursachen des Myeloms sind weitgehend unbekannt. Klar ist, dass Umwelteinflüsse eine große Rolle spielen. Es könnte sein, dass Plasmazytome vorwiegend in Bereichen auftreten, in denen Umwelteinflüsse in das Körperinnere gelangen können, also z.B. über Mund, Nase und Lunge in den Brustbereich oder über den Ausscheidungstrakt in den Bauch- und Beckenbereich. Ein Plasmazytom kann auch an der Stelle eines Traumas entstehen. Ein Fall ist bekannt, bei dem eine Person von einem Blitz getroffen wurde und später an dieser Stelle ein Plasmazytom entwickelte. Diese Dinge sind Gegenstand laufender Forschungen.

Erhaltungstherapie

Inzwischen wird eine Erhaltungstherapie nicht mehr grundsätzlich als zwingend notwendig angesehen. An der Mayo-Klinik wird keine Erhaltungstherapie außer der Gabe von Bisphosphonaten mehr durchgeführt. Dr. Gertz räumte allerdings ein, dass diese Problematik noch nicht abschließend geklärt ist. Jedenfalls hält er Thalidomid nicht für geeignet. In

Little Rock, Arkansas, wurde Thalidomid als Erhaltungstherapie im Vergleich zum Einsatz von Thalidomid erst unmittelbar bei einem Rückfall untersucht. Die Ergebnisse beider Studienarme sind in etwa gleich. Über den Einsatz von Revlimid als Erhaltungstherapie gibt es noch keine verlässlichen Daten. Wenn sich jedoch eine Erhaltungstherapie als sinnvoll erweisen sollte, dann wird Revlimid als vielversprechender Kandidat angesehen. Über die Langzeitwirkungen von Revlimid gibt es allerdings noch keine Erfahrungen.

Untersuchungsverfahren

Bei den bildgebenden Untersuchungsverfahren setzt sich für das Myelom immer mehr eine Kombination aus PET und CT durch. Beide Verfahren werden von einem Gerät gleichzeitig ausgeführt. Auf diese Weise werden die vorhandenen Schädigungen (CT) und die momentane Aktivität des Myeloms (PET) gleichzeitig erfasst.

Patienten mit nichtsekretorischem Myelom profitieren vom Test auf freie Leichtketten. Früher wurden diesem Myelomtyp etwa 4 % der Patienten zugeordnet. Inzwischen zeigt dieser Test, dass nur einer unter 200 Patienten ein echtes nichtsekretorisches Myelom hat. Bei allen anderen lassen sich jetzt freie Leichtketten nachweisen, deren Menge und Verhältnis (kappa zu lambda) zur Überwachung der Erkrankung verwendet können. Der Test zeigt sehr schnell die Wirkung einer Behandlung und den Beginn eines Rückfalls, auch bei Patienten mit einem anderen Myelomtyp.

Nebenwirkungen und Umfeld

Zur Minderung von Neuropathien durch Thalidomid werden Neurontin und gegen Muskelkrämpfe Alpha-Liponsäure empfohlen. Viele Patienten berichten auch über eine Verringerung von Neuropathien durch Lyrica. Wenn das Myelom die Nieren beeinträchtigt, sollten täglich 2 bis 3 Liter Flüssigkeit getrunken werden. Die Nierenfunktion verschlechtert sich oft schlagartig bei einer außergewöhnlichen Belastung, z.B. bei einer Dehydratisierung an einem heißen Tag.

Den Myelompatienten wird empfohlen, möglichst stressfrei zu leben und ein geeignetes Maß an körperlicher Betätigung aufrecht zu erhalten. Inzwischen wurde nachgewiesen, dass Bestandteile von Schokolade und Rotwein (Resveratrol) eine Antimyelomwirkung haben. Beim Rotwein wurde allerdings bisher keine angemessene Dosierung gefunden. Eine Studie hierzu steht noch aus, so dass noch nicht empfohlen werden kann, Rotwein jetzt fassweise zu bestellen. Hinsichtlich der Ernährung ist eine Umstellung aufgrund der Erkrankung nicht zwingend erforderlich. Wer dennoch etwas ändern möchte, dem empfiehlt Dr. Durie die kohlehydratarme „South Beach Diet“. Grundsätzlich sollte das Motto gelten „Iss nichts, was Deine Großmutter nicht erkennen würde“. Die zusätzliche Einnahme von Vitaminpräparaten kann kontraproduktiv sein. So stimuliert beispielsweise Vitamin C gerade den Signalweg zwischen Zellen, den Velcade blockieren soll.

In einem Vortrag eines Patienten (Michael Katz) wurde dargestellt, wie man ein „guter Patient“ wird. Ein „guter Patient“ passt gut auf sich auf, behandelt sich

selbst, seine Angehörigen und seine Mitpatienten gut und vermeidet Stress. Aber „zu gut“ zu sein kann einen Patienten umbringen, nämlich wenn er

- keine zweite Meinung einholt, weil er denkt, er beleidigt damit seinen Arzt,
- den Arzt oder die Schwester nicht fragt, was in seinem Infusionsbeutel oder der Infusionsflasche ist,
- nicht darüber spricht, wenn es ihm schlecht geht, weil er seinen Arzt nicht belästigen will,
- ein „nein“ akzeptiert, wenn er ein „ja“ braucht, z.B. bei dem Wunsch nach Aushändigung von Unterlagen.

Deshalb seien Sie in diesem Sinne kein zu guter Patient!