



An unsere Leser

Liebe Mitpatienten,
liebe Angehörige,

vom 24. bis zum 27. Februar 2010 fand in Berlin der 29. Deutsche Krebskongress der Deutschen Krebsgesellschaft statt. Dort wurden (nahezu) alle Krebsarten thematisiert, und auch dem Multiplen Myelom waren einige Vortragssitzungen gewidmet. In dieser Ausgabe des Newsletters werden einige der Vorträge in Form einer Zusammenfassung präsentiert. Dabei steht die Verständlichkeit für Patienten im Vordergrund. Eher „technische“ Ausführungen, die man ohne Abbildung ohnehin nur schwer verstehen kann, wurden weggelassen. Andererseits sollten die Kernaussagen der Vorträge noch sichtbar bleiben. Wir hoffen, dass uns dieser Spagat gelungen ist.

Die Plasmazytom / Multiples Myelom Selbsthilfegruppe Nordrhein-Westfalen wird auch weiterhin ihr Bestes tun, um Sie alle bei der Bewältigung der Erkrankung zu unterstützen. Zögern Sie deshalb nicht, mit uns Kontakt aufzunehmen, wenn Ihnen danach ist. Wir wünschen Ihnen ein schönes Osterfest und einen sonnigen Frühling zum Spaziergehen.

Der Vorstand
pmm SHG NRW

Deutscher Krebskongress 2010

Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation

Prof. Dr. med. H Einsele (Universitätsklinikum Würzburg)

Was führt eigentlich bei einer Hochdosistherapie zu einer Remission? Die Therapieabfolge besteht aus Induktion, Hochdosis und Erhaltung. Der Therapieteil, der bisher zur Remission führte, war die Hochdosis. Induktion und Erhaltungstherapie haben früher wenig zur Remission beigetragen.

Strategien zur Optimierung der Hochdosistherapie beinhalten unter anderem, die neuen Substanzen in die Induktionstherapie einzubauen, und dann nach der Hochdosis auch in die Erhaltungstherapie. Eine französische Studie (IFM 2005-01) zeigt, dass das der richtige Weg ist. Die Induktion mit Velcade und Dexamethason führt zu wesentlich besseren Ergebnissen als das alte VAD-Protokoll („VAD is dead“)

Bringt die verbesserte Induktion auch eine Verbesserung der Rate an vollständigen Remissionen nach der Hochdosistherapie? Eine Studie von Barlogie (Little Rock, Arkansas) zeigt das. Die verbesserten Remissionsraten aus der Induktion lassen sich in höhere Raten vollständiger Remission nach der Stammzelltransplantation transportieren. Eine Induktion mit Bortezomib oder Lenalidomid scheint auch unabhängig von zytogenetischen Risikofaktoren wirksam zu sein.

Bringen dann die neuen Substanzen auch in der Erhaltungstherapie noch eine weitere Verbesserung? Und lässt sich die höhere Remissionsrate auch in ein höheres ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben übertragen? Studien hierzu laufen.

Können Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von der Hochdosis profitieren? Daten zeigen, dass auch hier eine Hochdosistherapie sehr effektiv sein kann. Eine längerfristige Remission ist erreichbar, und es gibt sogar Fälle, bei denen sich die Nierenfunktion nach der Hochdosistherapie verbessert hat. Aber wegen der höheren Toxizität sollte Melphalan mit 140 statt 200 mg / m² gegeben und eine Dialyse nach der Melphalangabe durchgeführt werden

Im Rezidiv nach Hochdosistherapie macht eine erneute Hochdosistherapie Sinn, wenn der Patient einige Zeit nach der ersten progressionsfrei blieb. Richtwerte sind mindestens 18 Monate bei einer Transplantation und 3 Jahre nach einer Tandemtransplantation. Dann besteht eine gute Chance, mittelfristig krankheitsfrei zu bleiben,

Zur Altersgrenze: Die Hochdosis kann auch bei älteren Patienten zu einer guten Remission führen mit Gesamtüberlebenszeiten, die besser sind als bei MPT oder MPR. Aber die Frage ist, ob sie zumutbar ist. Die Mortalität ist deutlich höher, aber sie korreliert mit dem klassischen Mel200-Schema. Mit Mel140 oder Mel100 sinkt sie deutlich, daher die Empfehlung, dass Patienten über 65 Jahre Melphalan mit weniger als 200 mg/m² bekommen sollten. Daten zeigen, dass das Gesamtüberleben auch hier offensichtlich besser ist als bei konventioneller Therapie mit den neuen Substanzen.

Wie kann man die Therapie weiter verbessern? Durch die Gabe von neuen Substanzen auch nach der Hochdosis, um die minimale Resterkrankung weiter zu reduzieren. Eine französische Studie zeigt, dass die Erhaltung mit Thalidomid noch eine Verbesserung bringt, aber die Daten sind begrenzt auf Patienten, die nach der Hochdosis weniger als eine partielle Remission erreichten. Auch Patienten mit zytogenetischen Hochrisikofaktoren hatten keinen Vorteil von der Thalidomid-Erhaltung. Zurzeit wird Velcade als Erhaltungstherapie in mehreren Studien geprüft.

Insgesamt kann man sagen, dass die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in der Regel bis zu einem Alter von 70 Jahren durchführbar ist. In Studien sollte grundsätzlich eine Tandem-Transplantation erfolgen. Außerhalb von Studien sollte eine zweite Transplantation nur erfolgen, wenn nach der ersten keine komplette Remission erreicht wurde. Die neuen Substanzen sollten bereits vor der Hochdosis eingesetzt werden, da sie schon zu höheren Remissionsraten führen. Ob die neuen Substanzen in der Erhaltung und der Konsolidierung zusätzlichen Nutzen bringen, werden die laufenden Studien zeigen. Die allogene Transplantation ist eine Option für Patienten mit Progress nach autologer Transplantation. In der Primärtherapie sollte die allogene Transplantation nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden.

Bildgebende Diagnostik des Multiplen Myeloms

PD Dr. med. M. Horger (Eberhard-Karls-Universität Tübingen)

In der Bildgebung beim Multiplen Myelom gibt es keine einheitlichen Standards. Die International Myeloma Working Group hat sich mit diesem Thema auseinandergesetzt, alle Methoden begutachtet und daraus eine Empfehlung entworfen. Das konventionelle Röntgen (Pariser Schema) war lange Zeit der Goldstandard, ist aber schon längst durch andere Verfahren überholt. Verfügbarkeit und Kostenargumente spielen keine Rolle mehr. CT und MRT sind überall verfügbar, und das CT ist nicht teurer als die konventionelle Röntgentechnik. Was verpasst man beim Pariser Schema? Eine ganze Menge: Man kann den Tumor nicht visualisieren und deshalb nicht überwachen. Es ist keine Aussage bezüglich der Krankheitsaktivität möglich, extramedulläre Tumore entziehen sich komplett dem

Nachweis. Man unterschätzt den Erkrankungsstand bei 20 bis 25 % der Patienten, und man übersieht bis zu 70 % aller Läsionen.

Das CT in niedriger Dosierung ist eine realistische Alternative, es ist extrem schnell und die Methode der Wahl in der Frakturdiagnostik und bei der Entscheidung hinsichtlich Lokalthherapie und Bestrahlung. Es ist die einzige Methode, die medullären und extramedullären Befall zeigt. Nach einer Ganzkörperuntersuchung kann man die Skelettstatik beurteilen und unterscheiden zwischen aktiven und inaktiven Myelommanifestationen. Es ist die Methode mit der höchsten Sensitivität zur Entdeckung von Knochenläsionen und ermöglicht auch eine Verlaufsbeurteilung. Insbesondere unter Bortezomib remineralisiert sich der Knochen gelegentlich, was auch im CT erkennbar ist.

Das MRT hat den Vorteil einer hohen Sensitivität in der Detektion von Knochenmarkveränderungen. Es erzeugt keine Strahlenbelastung. Nachteile sind Kosten und Zeitaufwand. Inaktive Läsionen entziehen sich oft dem Nachweis, vor allem kann man den Knochen nicht direkt visualisieren. Diffuse Infiltrationen entziehen sich ebenfalls dem Nachweis (leider auch bei anderen Verfahren), d.h. man kann sie weder ausschließen noch sichern.

Das PET ist beim Myelom nicht sinnvoll. Nachteile sind Kosten, Zeitaufwand, niedrige Sensitivität (Läsionen unter 1 cm werden nicht abgebildet) und Strahlenexposition.

Das Vorliegen einer kompletten Remission kann durch die Bildgebung nicht gesichert oder ausgeschlossen werden. Das bleibt weiterhin die Domäne der hämatologischen/histologischen Diagnostik.

Therapieoptionen im Rezidiv

Dr. med. M. Kropff (Universitätsklinikum Münster)

Die meisten Patienten werden irgendwann mit der Frage der erneuten Progression konfrontiert: Sollte dann eine Wiederaufnahme der bisherigen Therapie oder Wechsel des Regimes erfolgen? Das hängt ab von den bis dahin eingesetzten Substanzen und deren Effektivität und Toxizität (z.B. im Hinblick auf Neuropathien) und den allgemeinen Lebensumständen. Auch für Patienten im Rezidiv ist es in den vergangenen Jahren zu einer erheblichen Verbesserung bezüglich des Überlebens gekommen, unter anderem durch die Einführung von Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in die Rezidivtherapie.

Die erste Frage ist: Wurde der Patient bereits in der Primärtherapie mit neuen Substanzen behandelt? Wenn nein, sollte das geschehen. Infrage kommen eine Bortezomib-Monotherapie, Bortezomib mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder die Kombination Lenalidomid/Dexamethason. Derzeit befinden sich auch breitere Kombinationen wie Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason oder sogar Vierfachkombinationen in der Überprüfung beim Rezidiv, die zu einer höheren Effektivität führen. Andere Beispiele sind Bortezomib/Dexamethason/Cyclophosphamid und Lenalidomid/Dexamethason/Cyclophosphamid.

Falls die Patienten schon neue Substanzen bekommen haben stellt sich die Frage, ob Polyneuropathien entstanden sind. Wenn nein, dann kommt eine Wiederaufnahme der Primärtherapie infrage, insbesondere bei Patienten mit kurzer Primärtherapie und langer Remission. Bei längerer Primärtherapie und kurzer Remission wird man eher die Substanzklasse wechseln, also von MPV zu Bortezomib/Dexamethason oder PAD oder von MPV zu Lenalidomid/Dexamethason. Wenn bei der Primärtherapie Neuropathien entstanden sind, dann sind die Optionen unter anderem Lenalidomid/Dexamethason, Bendamustin (hierzu liegen allerdings im Rezidiv wenige Daten vor), Cyclophosphamid/Dexamethason oder Bortezomib mit reduzierter Dosis.

Kieferosteonekrose beim Multiplen Myelom

Prof. Dr. Dr. med. A. Kübler (Universitätsklinikum Würzburg)

Über Kiefernekrosen als Folge von Bisphosphonattherapie wurde erstmals 2003 berichtet. Noch liegt kein kausaler Beweis über den Zusammenhang vor, aber epidemiologischer Studien sprechen eine eindeutige Sprache. Eine positive Korrelation zwischen dem Potenzial des Bisphosphonates und dem Risiko ist gegeben, d.h. die Nekroserate ist bei Zometa deutlich höher als bei anderen Substanzen. Das Risiko steigt auch mit der Dauer der Einnahme.

Wann spricht man von einer Kieferosteonekrose? Es müssen Bisphosphonate eingesetzt worden sein. Der Knochen in der Mundhöhle muss mindestens 8 Wochen freigelegt haben – nicht nur kurzfristig. Und es darf keine Bestrahlung im Mundbereich stattgefunden haben – die Wirkungen können die gleichen sein. Die Inzidenzrate wird derzeit auf etwa 10 % geschätzt, aber es gibt Publikationen, die von bis zu 18 % berichten. 10% ist sicher eine realistische Annahme, allerdings nur bei den intravenösen Bisphosphonaten. Bei den oralen Bisphosphonaten ist die Inzidenz deutlich geringer (0,01 – 0,06 %)

Risikofaktoren sind die Substanz, die Anwendungsdauer (bei oralen Bisphosphonaten unter drei Jahren spielen Kieferosteonekrosen keine Rolle) und die Verabreichungsart (intravenös oder oral). Jeder zahnärztliche chirurgische Eingriff erhöht das Risiko ganz dramatisch (50%). Die Osteonekrosen treten signifikant häufiger im Unterkiefer auf als im Oberkiefer, was an der deutlich schlechteren Durchblutung des Unterkiefers liegt. Parodontale Erkrankungen fördern das Risiko noch zusätzlich. Entscheidenden Einfluss haben präventive Maßnahmen, die das Risiko ganz erheblich absenken. Diese Maßnahmen müssen vor, während und nach der Bisphosphonattherapie beibehalten werden. Eine vorherige Prophylaxe und Zahnsanierung senkt das Risiko um 50 bis 70 %. Während der Therapie sollte man halbjährlich zum Zahnarzt gehen, aber keine chirurgischen Maßnahmen vornehmen lassen. Alle halbe Jahre sollte auch eine professionelle Zahnreinigung erfolgen. Auch wenn die Krankenkasse das nicht zahlt, ist es gut angelegtes Geld. Nur so können parodontale Erkrankungen vermieden werden und damit auch Zahnextraktionen, die das größte Risiko für den Patienten darstellen. Die meisten Zahnärzte kennen das Problem der Kieferosteonekrose, aber sie wissen nicht, was im Ernstfall zu tun ist. Kieferchirurgische Eingriffe sollten nur durch erfahrene Ärzte mit entsprechender Fortbildung vorgenommen werden. Wichtig ist, dass man Antibiotika geben muss, und zwar bis zur Nahtentfernung und zur Abheilung, d.h. mindestens 10 bis 14 Tage lang. Über das Absetzen der Bisphosphonattherapie in solchen Fällen besteht keine einheitliche Meinung (von gar nicht bis 6 Monate).

Das Auftreten kann spontan erfolgen, d.h. auch ohne Maßnahmen liegt plötzlich der Knochen frei. Häufig ist auch das Auftreten an Druckstellen von Prothesen. Meistens zeigen sich Osteonekrosen aber nach chirurgischen Maßnahmen wie z.B. Extraktionen, Wurzelbehandlungen und Zahnfleischbehandlungen, oder beim Setzen von Implantaten.

Man unterteilt die Osteonekrosen in Stadien. 1: freiliegender Knochen ohne Infektion. 2: zusätzlich Schmerzen, Rötungen. 3: Frakturen und Fisteln und mehr. Der Patient sollte unbedingt zum Kieferchirurgen geschickt werden, nicht mehr zum Zahnarzt.

Die Therapie richtet sich nach dem Stadium. 1: antiseptische Mundspülungen, Hinweis auf die Bedeutung der Zahnpflege. 2: Gabe von Schmerzmitteln, orale Antibiose. 3: chirurgische Eingriffe, evtl. bis Rekonstruktion des Kiefers – das ist ein erheblicher Aufwand für Ärzte und Patienten und mit hohen Kosten verbunden.

Die Weiterentwicklung einer Osteonekrose ist grundsätzlich unvorhersagbar. Ausheilung oder Abheilung ist selten, der Knochen bleibt freiliegend. Meistens treten dabei keine großen Beschwerden auf, viele Osteonekrosen bleiben zeitlebens in diesem Zustand. Es gibt aber auch Fälle von chronischen Schmerzen, die ebenfalls zeitlebens bleiben. Lokale chirurgische Maßnahmen bringen keinen sicheren Erfolg. Früher hat man sofort operiert, jetzt ist man damit zögerlicher, weil sich gezeigt hat, dass die chirurgische Sanierung relativ wenig bringt. Der langfristige Erfolg von Rekonstruktionsmaßnahmen ist noch unsicher. Entscheidend ist und bleibt momentan die Prophylaxe, vor während und nach der Bisphosphonattherapie. Zahnfüllungen und Kronen sind ungefährlich. „Da wo es blutet“, muss der Patient antibiotisch abgeschirmt werden.

Multiples Myelom und Nierenfunktionsstörungen

Dr. med. K. Lopau (Universitätsklinikum Würzburg)

Mindestens 30 % aller Myelompatienten haben im Verlauf ihrer Erkrankung ein nephrologisches Problem. Patienten mit Nierenbeteiligung sind in der Regel schwerer und fortgeschrittener erkrankt, sprechen schlechter auf die Myelomtherapie an als Patienten ohne Nierenbeteiligung, und haben einen ungünstigeren Krankheitsverlauf. Wenn es gelingt, die Nierenfunktion wiederherzustellen, sind die Aussichten deutlich besser als bei fortdauernder Funktionsstörung.

Unbedingt erforderlich ist immer eine Myelomtherapie. Ohne die ist eine nephrologische Therapie, also die eine Entfernung der Leichtketten, sinnlos. Wenn die Leichtketten entfernt werden, gelingt es häufig auch, die nephrologischen Begleiterscheinungen zu verbessern.

Knochenveränderungen beim Multiplen Myelom

Prof. Dr. med. O. Sezer (Charité-Universitätsmedizin Berlin)

Das Multiple Myelom ist in der Regel mit einer Knochendestruktion verbunden. 80-90 % der Patienten haben bei Diagnose oder später im weiteren Verlauf Osteolysen entwickelt. Darüber hinaus treten bei 50 % der Patienten sogenannte Skelett Ereignisse auf, pathologische Frakturen die zur Notwendigkeit von Bestrahlung oder Operation führen und oft mit Hyperkalzämie und evtl. einem Querschnittssyndrom verbunden sind. Das beeinträchtigt die Lebensqualität ganz erheblich. Untersuchungen an der Charité haben gezeigt, dass die erhöhte Knochenresorption die Lebenserwartung deutlich einschränkt. Die Myelomzellen stimulieren über verschiedene Signalwege den Knochenabbau durch die sogenannten Osteoclasten. Umgekehrt wiederum stimulieren die Osteoclasten das Wachstum der Myelomzellen. Auf der anderen Seite führen die Myelomzellen zu einer Hemmung des Knochenaufbaus. Dadurch entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Knochenresorption und Knochenaufbau. In einer Studie der DSMM wird untersucht, ob es Sinn macht, schon bei Patienten im Stadium I, das ja nicht behandlungsbedürftig ist, Zoledronsäure zu applizieren. Die Daten werden noch analysiert, endgültige Ergebnisse liegen noch nicht vor. Auch bezüglich der Hemmung des Knochenaufbaus gibt es Studien, die die Signalwege in diesem Prozess untersuchen.

Derzeit wird empfohlen, Bisphosphonate zu geben, wenn Knochenprobleme festgestellt werden. Wenn eine Remission erreicht wird, sollte die Gabe nach 2 Jahren beendet werden. Auf Nebenwirkungen (Osteonekrose, Nierenschädigung) ist zu achten. Das Myelom muss systemisch therapiert werden. Bei Bedarf (Brüche oder drohende Brüche) sind orthopädische Maßnahmen (Kyphoplastie, Vertebroplastie) vorzunehmen. Ebenfalls nach Bedarf erfolgen Bestrahlung und Schmerztherapie.

Neue Substanzen beim Multiplen Myelom

Prof. Dr. med. O. Sezer (Charité-Universitätsmedizin Berlin)

Bei der Erstlinientherapie für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen, führen Kombinationen von Melphalan und Prednison (MP) mit den neuen Substanzen zu höheren Remissionsraten und zu mehr kompletten Remissionen: Mit Thalidomid (MPT), Bortezomib (MPV) und Lenalidomid (MPR). Mit MP gab es nur ausnahmsweise vollständiger Remissionen, mit den neuen Substanzen dagegen bei 16 bis 32 % der Patienten. In einer Phase-III-Studie wurde MP gegen MPR und gegen MPR-R (Lenalidomid als Erhaltung in niedriger Dosierung) getestet. Der dritte Arm erwies sich als der effektivste.

Lenalidomid scheint wirksamer als Thalidomid, es erzeugt weniger Polyneuropathien, ist aber hämatotoxisch. Beide führen zu einer erhöhten Thromboembolierate. Eine kürzere Zeitdauer bis zum Krankheitsfortschritt bei der Kombination Lenalidomid/Dexamethason nach Vorbehandlung mit Thalidomid (9 gegenüber 14 Monate) weist auf eine moderate Kreuzresistenz zwischen Thalidomid und Lenalidomid hin. Mit hochdosiertem Dexamethason (RD) führt diese Therapie zu einer höheren Frühmortalität als mit niedrig dosiertem Dexamethason (Rd), was sich statistisch auch auf die Überlebensdauer auswirkt. Die Strategie der Charité ist: Wenn ein Rezidiv nicht sehr aggressiv ist, dann wird Rd eingesetzt, bei schnell verlaufendem Rezidiv RD, um ein schnelleres Ansprechen zu erreichen. Bei Nierenfunktionsstörung muss die Dosis reduziert werden: Bei einer Kreatinin-Clearance von 30-50 auf 10 mg, von unter 30 auf 15 mg alle 2 Tage, bei Dialyse auf 3 x 15 mg pro Woche jeweils nach der Dialyse.

Für Thalidomid oder Lenalidomid empfiehlt die International Myeloma Working Group eine Thromboembolieprophylaxe, die auch von anderen Risikofaktoren abhängt wie z.B. frühere Embolien, Herzinsuffizienz und Diabetes. Bei mehr als einem Risikofaktor sollte immer Heparin mit niedrigem Molekulargewicht eingesetzt werden.

Gegenüber Lenalidomid hat Bortezomib den Vorteil, dass bei Niereninsuffizienz keine Dosisreduzierung erforderlich ist. Und die Wirksamkeit ist bei Niereninsuffizienz genauso hoch wie ohne. Also ist in solchen Fällen Velcade die Therapie der Wahl. Auch für bestimmte genetische Hochrisikokonstellationen sind die Therapieergebnisse ähnlich gut. Dosislimitierende Toxizität ist die Polyneuropathie.

Veranstaltungen

- | | |
|-------------------------|---|
| <u>17 April 2010</u> | Patienten- und Angehörigensymposium des Leukämie- und Lymphom-Hilfe Selbsthilfeverbandes NRW in Aachen (Super C) |
| <u>24. April 2010</u> | 25. Patienten- und Angehörigenseminar der pmm SHG NRW in Mettmann (Programm und Anmeldung siehe unten.) |
| <u>6. November 2010</u> | 26. Patienten- und Angehörigenseminar der pmm SHG NRW in Herne (u.a. mit Prof. Dr. Einsele, Universitätsklinikum Würzburg, und Dr. Nücker, Universitätsklinikum Essen. Die Themen und andere Einzelheiten werden noch bekannt gegeben.) |