

**Multiples Myelom:
Diagnose und Therapie
Fortschritte in den letzten 15 Jahren
Aussicht auf die Zukunft
Personalisierte Therapie
Immuntherapie**

Dr. med. Christian Taverna
Leitender Arzt Onkologie
Kantonsspital Münsterlingen

Vorgehen bei Tumorkrankheiten

- Diagnosestellung
- Festlegen des Krankheitsstadiums
- Behandlungsvorschlag unter Berücksichtigung von
 - Alter
 - Allgemeinzustand
 - Symptomen des Patienten

Multiples Myelom

- Myelo- Mark
 (Knochenmark, Rückenmark)
- -om Tumor
- In der Regel bildet das multiple Myelom keinen Tumor im Sinne eines Knotens.

Was ist ein multiples Myelom?

- Ein Krebs, der von sogenannten Plasmazellen ausgeht.
- Plasmazellen finden sich normalerweise im Knochenmark.

Knochenmark

- Ort der Blutbildung
- Bildung der weissen Blutzellen (Leukozyten)
→ **Infektabwehr**
- Bildung der roten Blutzellen (Erythrozyten)
→ **Sauerstofftransport**
- Bildung der Blutplättchen (Thrombozyten)
→ **Blutgerinnung**

Immunglobuline = Antikörper

- Werden von den Plasmazellen produziert
- Bestehen aus 2 leichten und 2 schweren Eiweiss-Ketten
- Leichte Ketten: kappa oder lambda
- Schwere Ketten: G, A, D, E, M

Abnorme Plasmazelle

- Myelomzelle
- Produziert ein abnormes Immunglobulin oder nur Teile davon (leichte Ketten), sogenanntes **Paraprotein** oder **M-Protein** (M-Gradient).
- Paraprotein kann im Blut und/oder im Urin nachgewiesen werden.

Allgemeines

- Krankheit des älteren Menschen
- Mittleres Alter bei Diagnosestellung: 68 Jahre
- 2% jünger als 40 jährig
- 0,3% jünger als 30 jährig

Häufigkeit

- 1% aller bösartigen Krankheiten
- 10-15% der bösartigen Krankheiten, die das Blutbildungssystem betreffen
- Neue Erkrankungsfälle: ca. 5 pro 100'000 Einwohner pro Jahr
- Männer häufiger als Frauen betroffen (ca. 3:2)

Was sind mögliche Symptome?

- Knochenschmerzen
 - Ca. 2/3 der Betroffenen
 - Am häufigsten mittlere und unter Wirbelsäule, Rippen, Hüfte
- Knochenbrüche ohne nennenswerten äusseren Anlass
 - Am häufigsten im Bereich der Wirbelkörper mit der Gefahr einer Druck-bedingten Schädigung des Rückenmarks und einer möglichen Lähmung

Was sind mögliche Symptome?

- Müdigkeit (Fatigue)
 - Bei 1/3 der Betroffenen
 - Als Folge der Krankheit
 - Als Folge einer Blutarmut (Anämie)
 - Als Folge der Therapie

Blutarmut (Anämie)

- Zu wenig Sauerstoff-Träger im Blut
- Verminderter Hämoglobin-Gehalt im Blut
- Symptome
 - Blässe
 - Allgemeine Schwäche, verminderte Leistungsfähigkeit
 - Atemnot bei Anstrengung
 - Konzentrationsschwäche
 - Pulsieren in den Ohren

Infektionen

- Gehäuftes Auftreten von bakteriellen Infektionen
- In erster Linie durch einen **Antikörper-Mangel** bedingt
- Am häufigsten Lungenentzündungen und Infektionen im Bereich der Harnwege (z.B. Nierenbeckenentzündung)

Eingeschränkte Nierenfunktion

- Häufigste Ursache
 - Schädigung der Nieren durch die leichten Ketten des Paraproteins
- Symptome
 - Zu Beginn meist keine wesentlichen Symptome
 - Rasche Ermüdbarkeit
 - Übelkeit
 - Schläfrigkeit
 - Verminderte Urinproduktion
 - „Überwässerung“
 - Erhöhter Kalium-Spiegel im Blut (Hyperkaliämie)

Erhöhter Kalzium-Spiegel im Blut

- Hyperkalzämie
- Kalzium wird aus dem Knochen herausgelöst.
- Symptome
 - Vermehrtes Wasser lösen
 - Verstärkter Durst
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Verstopfung
 - Allgemeine Schwäche, Lethargie
 - Depression
 - Verwirrung

Sogenannter Endorgan-Schaden

- Knochen
- Niere
- Knochenmark

- „CRAB“
- Calcium
- Renal
- Anemia
- Bone

Welche Untersuchungen sind notwendig?

- Laboruntersuchungen
 - Messung des Paraproteins im Blut und im Urin
 - Eiweiss-Elektrophorese, Immunfixation
 - Blutbild
 - Anzahl weisser Blutzellen
 - Hämoglobin (rote Blutzellen)
 - Anzahl Blutplättchen
 - Nierenfunktion
 - Kreatinin
 - Kalzium
 - Eiweiss und Albumin
 - Quantitatives Immunglobulin (IgG, IgA, IgM)
 - Freie Leichtketten im Serum
 - Beta-2-Mikroglobulin

Röntgen-Untersuchungen

- Normales Röntgen
- Computertomogramm (CT)
- Magnet-Resonanz (MRI)
- Ev. PET-CT

Stadieneinteilung

- Alt, 70 iger Jahre
 - 3 Stadien: I, II, III
 - Hämoglobin
 - Calcium
 - Knochenveränderungen
 - Menge des Para-proteins
 - Zusätzlich A, B:
Nierenfunktion
- Neu, 2005: **ISS**
 - 3 Stadien: **I, II, III**
 - Beta-2-Mikroglobulin
 - Albumin

Risiko-Einteilung 2013

	Niedriges Risiko	Standard Risiko	Hohes Risiko
ISS	I / II	weder low noch high	II / III
FISH (Zytogenetik)	Keine t(4;14) Keine del 17p13 Keine +1q21	weder low noch high	t(4;14) oder del 17p13
Alter	< 55 Jahre		
Anteil Patienten	20%	60%	20%

Behandlungsmöglichkeiten

- Medikamentöse Therapie, hauptsächlich Chemotherapie
- Bestrahlung (Radiotherapie)
- Sehr selten Operation, v.a. bei Knochen-brüchen

Therapie-Algorithmus

Patient mit neu diagnostiziertem
multiplen Myelom

Erste Frage?

Kandidat für eine autologe
Stammzelltransplantation?

JA

NEIN

Behandlung von Knochenschmerzen

- Bisphosphonate (Zometa = Zoledronat, Aredia = Pamidronat, Bondronat etc.) als Infusion einmal pro Monat
 - Verhindern den weiteren Knochenabbau
 - Hemmen die Zellen, die den Knochen abbauen
 - Nebenwirkungen:
 - Grippe-ähnliche Symptome, Fieber
 - Müdigkeit
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Sehr selten: „Absterben“ von Teilen des Kieferknochens (Osteonekrose des Kiefers)

Behandlung von Infektionen

- Antibiotika
- Durch die erfolgreiche Behandlung des multiplen Myelom kann die Infektneigung vermindert werden.
- Ev. Verabreichung von Immunglobulinen („Antikörper“) als Infusion
- Ev. Antibiotika-Prophylaxe

Behandlung bei verminderter Nierenfunktion

- Behandlung des multiplen Myeloms, d.h. der Ursache
- Ev. Nierenersatzverfahren (Dialyse, „Blutwäsche“)

Behandlung eines erhöhten Kalzium-Spiegels im Blut

- Bisphosphonate (Zometa, Aredia, etc.)
- Ev. Flüssigkeitszufuhr
- Behandlung des multiplen Myeloms, d.h. der Ursache

Prognose

- Die Langzeitprognose hat sich in den letzten Jahren eindeutig verbessert.
- Der Gewinn an Lebenszeit ist bei einer relativ guten Lebensqualität erreichbar.

Immuntherapie

- Zum Beispiel monoklonale Antikörper
- Erkennen bestimmte Eiweisse an der Oberfläche von Krebszellen
- Vielversprechende Studienergebnisse mit der Kombination von monoklonalen Antikörpern und bisheriger Standard-Therapie

Aussichten

- Zahlreiche neue Medikamente in Erprobung bzw. vor der Zulassung
- Neue Kombinationstherapien
- Intensive internationale Studententätigkeit