

# MULTIPLES MYELOM

Wissenswertes rund ums Thema Multiples Myelom



Schweizerische Selbsthilfegruppen  
Multiples Myelom / Plasmozytom

[www.multiples-myelom.ch](http://www.multiples-myelom.ch)

## LIEBE LESERIN, LIEBER LESER

Die Myelom Kontaktgruppe Schweiz (MPS) versucht, durch Informationen, in schriftlichen, telefonischen und persönlichen Kontakten unter Betroffenen und mit Ärzten, das Leben für Patienten mit Multiplem Myelom und ihren Angehörigen zu verbessern.

Wir freuen uns über jede Kontaktaufnahme und sind offen für neue Ideen und Anregungen in Bezug auf unsere Informationen in dieser Broschüre oder auf unserer Homepage [www.multiples-myelom.ch](http://www.multiples-myelom.ch).

### Ihre Myelom Patienten Schweiz (MPS)

Schweizerische Selbsthilfegruppen  
Multiples Myelom / Plasmozytom

**MPS** Myelom Patienten  
Schweiz

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Wer sind wir, die MPS?</b>	<b>4 - 7</b>
Geschichte der MPS	5
Was machen wir?	6
Der Verein und die Regionalen Selbsthilfegruppen	7
Bei der MPS erhältliche Literatur	7
<b>Was ist das Multiple Myelom / Plasmozytom?</b>	<b>8 - 15</b>
Diagnose	9 - 12
Risikofaktoren	13
Das Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters	13
Die wichtigsten Probleme	13 - 14
Prognose	15
<b>Therapie des Multiplen Myeloms</b>	<b>16 - 31</b>
Allgemeines zur Therapie	16 - 21
Chemotherapien	22 - 24
Neue Therapieoptionen	24 - 27
Weitere Therapien	27 - 29
Fragen, die Sie Ihrem Arzt stellen sollten	29 - 31
<b>Klinische Studien – Chancen und Risiken</b>	<b>32 - 38</b>
<b>Adressen ausländischer Myelom-Organisationen</b>	<b>39</b>

## WER SIND WIR – DIE MYELOM PATIENTEN SCHWEIZ (MPS)?

Die Myelom Patienten Schweiz ist ein Zusammenschluss Schweizerischer Selbsthilfegruppen Multiples Myelom/Plasmozytom. Der Verein MKgS, neu MPS, wurde offiziell im November 1999 von Henk Mittendorf, Franz Mosimann, Ruth Bähler und Richard Meier gegründet. Zur Zeit bestehen Selbsthilfegruppen in Basel, Bern, Genève, Ostschweiz-St. Gallen, Zentralschweiz-Luzern, Lausanne und Zürich. Wir fördern und unterstützen die Bildung weiterer Gruppen in anderen Regionen der Schweiz.

Wir sind Mitglied der MPE, Myeloma Patients Europe und der DLH, Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe und arbeiten zusammen mit der IMF, International Myeloma Foundation in Los Angeles.

Wir werden unterstützt von den kantonalen Krebsligen und der Krebsliga Schweiz.

**«Es macht die Wüste schön, dass sie irgendwo einen Brunnen birgt.»**

*Antoine de Saint-Exupéry, «Der kleine Prinz»*



## Geschichte der MPS

Im Mai 1997 wurde bei Henk Mittendorf die Diagnose Multiples Myelom gestellt. Dank intensiver Suche nach Informationen über diese Krankheit lernte er die niederländische Kontaktorganisation für Myelom-Betroffene, CKP – Kontaktgroep Kahler Patienten – kennen. Er vermisste eine entsprechende Selbsthilfeorganisation in der Schweiz und beschloss, zusammen mit weiteren Myelom-Betroffenen eine solche Organisation zu gründen.

Sein Vorhaben wurde durch den Zufall begünstigt, dass am 27. März 1999 die International Myeloma Foundation, Los Angeles, in Zürich ein Patientenseminar durchführte. An dieser Veranstaltung rief Henk Mittendorf Mitbetroffene auf, gemeinsam mit ihm die MKgS – Myelom Kontaktgruppe Schweiz – ins Leben zu rufen und regionale Selbsthilfegruppen zu gründen. Sein Aufruf war erfolgreich. Bereits im 2. Halbjahr 1999 fanden erste Treffen von zwei Selbsthilfegruppen für Myelom Betroffene statt. Zuerst in der Region Zürich und kurz danach in der Ostschweiz. Zurzeit gibt es sechs Selbsthilfegruppen in der deutschsprachigen Schweiz und bei allen finden regelmässig einmal im Monat Treffen statt. Wir sind sehr daran interessiert, dass weitere Gruppen in anderen Regionen der Schweiz entstehen und unterstützen gerne deren Gründung. Melden Sie sich doch bitte bei einer unserer Kontaktpersonen wenn Sie bereit sind, in Ihrer Region eine Selbsthilfegruppe zu gründen.

Henk Mittendorf hat leider seinen Kampf gegen das Multiple Myelom verloren, er verstarb am 4. Februar 2004. Wir sind ihm sehr dankbar für die grosse Arbeit die er für Betroffene und Angehörige geleistet hat und werden sie in seinem Sinne weiterführen.

**«Oft genug wird das Leben länger dauern, als wir meinen.»**

*Henk Mittendorf*

## Was machen wir?

Unsere Selbsthilfegruppen treffen sich jeden Monat zu einem Erfahrungs- und Gedankenaustausch. Dabei vermitteln wir nicht ausschliesslich Informationen über die Krankheit - wir alle sind Patientinnen und Patienten und somit Laien und können gute Gespräche mit Ärzten nicht ersetzen. Wir wollen uns gegenseitig Mut machen, unterstützen und Zuversicht aufbauen. Wir versuchen das Leben mit der Krankheit zu verbessern.

Unsere Gruppenleiter sind für Sie da, für Informationen und Fragen per Telefon, E-Mail oder im persönlichen Gespräch.

- Wir organisieren Patientenseminare mit Fachvorträgen von spezialisierten Mediziner:innen.
- Wir unterstützen Forschungsprojekte für neue Behandlungsmöglichkeiten in der Schweiz.
- Wir leisten unsere Arbeit ehrenamtlich und unentgeltlich und werden durch Spenden finanziert.

### **Unser Spenden- resp. Postkonto lautet:**

IBAN CH16 0900 0000 9075 4194 6

PC 90-754194-6

Myelom Patienten Schweiz

4144 Arlesheim



## Der Verein und die Regionalen Selbsthilfegruppen der MPS

Die Myelom Kontaktgruppe Schweiz (MKgS), neu Myelom Patienten Schweiz (MPS), wurde offiziell als Verein im November 1999 gegründet und ist von sämtlichen Steuern befreit.

Mitglieder des Vereins sind die Leiter unserer regionalen Selbsthilfegruppen. Darüber hinaus kann grundsätzlich jede natürliche und juristische Person (privater oder öffentlicher Art) mit gleicher oder ähnlicher Zielsetzung, Mitglied werden.

Für Fragen, Informationen und Anmeldungen zur Teilnahme in Selbsthilfegruppen stehen Ihnen die Kontaktpersonen der regionalen Selbsthilfegruppen gerne zur Verfügung.

Die vollständige Liste der Kontaktadressen finden Sie auf dem Beilageblatt in dieser Broschüre oder im Internet auf [www.multiples-myelom.ch](http://www.multiples-myelom.ch).

### **Wären Sie bereit, in Ihrer Region eine Selbsthilfegruppe zu gründen?**

**Dann melden Sie sich bei unseren Kontaktpersonen.**

**Wir unterstützen Sie gerne und freuen uns auf Sie.**

## Bei der MPS erhältliche Literatur

### **Bezugsquelle:**

[www.multiples-myelom.ch](http://www.multiples-myelom.ch) unter «Patienteninformationen» oder über die Adresse auf dem Beilageblatt

## WAS IST DAS MULTIPLE MYELOM/PLASMOZYTOM?

Das Multiple Myelom ist eine bösartige Erkrankung der Plasmazellen im Knochenmark. Myelomzellen können auch in Form umschriebener «Tumoren» wachsen, die als Plasmozytome bezeichnet werden. Solche Plasmozytome können entweder im Knochenmark oder Knochen sein (intramedullär) oder sich ausserhalb des Knochens, im Weichgewebe entwickeln (extramedullär). Bei bösartigen Krankheiten sucht man meistens nach Metastasen. Beim Multiplen Myelom geht es dabei um Veränderungen im Knochenmark.

Beim Multiplen Myelom vermehrt sich eine bösartige Art von Plasmazellen (daher der Ausdruck: monoklonal = von einem einzigen Stamm ausgehend). Dadurch wird nur eine Art Abwehrweiss in übergrossen Mengen produziert, welches zudem nicht richtig funktioniert. Dabei werden die gesunden Plasmazellen unterdrückt. In der Folge werden aber auch die weiteren Abwehrweisse in ungenügender Masse produziert. Trifft das krankmachende Abwehrweiss in grosser Menge auf, reden wir von einem Paraprotein, auch M-Protein genannt.

Plasmazellen gehören zur Gruppe der weissen Blutzellen, auch Leukozyten genannt. In unserem Körper besorgen die verschiedenen Leukozyten zusammen die Abwehr gegen Infektionen. Innerhalb dieses Abwehrsystems sind die Plasmazellen verantwortlich für die Produktion von Abwehrweissen, den Immunglobulinen. Im Falle einer Infektion wachsen verschiedene Plasmazellen heran, um Abwehrweisse (Antikörper) zu produzieren und so die Abwehr zu verstärken.

Das klinische Bild beim Myelom wird durch die zunehmende Ansammlung von Myelomzellen im Knochenmark geprägt, woraus folgende Symptome resultieren können:

- Beeinträchtigung der normalen Blutbildung im Knochenmark, was zur Anämie und/oder Abnahme der Leukozyten- oder Thrombozytenanzahl im Blut führt.
- Schädigung des umgebenden Knochens.

- Sekretion eines monoklonalen Proteins (M-Protein) durch die Myelomzellen, das im Blut und/oder im Urin nachgewiesen werden kann und zu vielfältigen Symptomen führen kann.
- Beeinträchtigung des funktionellen Immunsystems mit Erniedrigung der normalen Immunglobuline und erhöhter Anfälligkeit für Infektionen. Infektionen treten ausserdem gehäuft bei niedriger Leukozytenanzahl im Blut auf.

Seltener werden die Eiweissketten nicht vollständig hergestellt, sondern es bildet sich nur ein Fragment (so genanntes Bence Jones-Eiweiss): Leichtketten-Myelom. Noch seltener ist die Form, bei welcher die Plasmazelle zwar wuchert, aber kein Abwehrweiss mehr produziert: nicht-sezernierendes Myelom.

In einigen Fällen vermehren sich die Myelomzellen im Knochenmark nur sehr langsam. Das früheste Stadium einer Plasmazellerkrankung ist die sogenannte monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS). Bei MGUS findet sich eine Infiltration von Plasmazellen im Knochenmark von weniger als 10%. Ein Risiko für die Weiterentwicklung in ein Myelom besteht, dieses ist jedoch sehr niedrig und beträgt etwa 1% pro Jahr. Selbst bei einer Knochenmarksinfiltration von 10-30% kann die Wachstumsrate sehr niedrig sein, dann spricht man von einem smoldering oder asymptomatischen Myelom. In diesen Fällen treten Veränderungen nur sehr langsam auf, eine Behandlung ist oft über Jahre nicht notwendig.

### Diagnose

Um die Diagnose Multiples Myelom stellen zu können, müssen verschiedene Bedingungen erfüllt sein. Der Grund ist der, dass bei vielen älteren Menschen ein Paraprotein gefunden werden kann, ohne dass Plasmazellen wuchern: gutartige Paraproteinämie. Auch gibt es andere Krankheiten, bei denen die Anzahl an Plasmazellen im Knochenmark zum Zweck der natürlichen Abwehr erhöht sein kann.

Zur Diagnosestellung werden die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation WHO angewendet. Es werden folgende Werte einbezogen:

- die Höhe des Eiweissgehaltes (M- oder Paraprotein)
- Anzahl der Myelom-Herde in den Knochen
- die Zahl der Plasmazellen im Knochenmark
- die Anwesenheit von Bence Jones-Eiweiss im Urin
- niedrige Mengen der normalen Abwehreiwisse.

Das Multiple Myelom wird bis anhin nach der Klassifikation von Salmon und Durie in drei Stadien eingeteilt (siehe Tabelle); abhängig von der Höhe des Paraproteingehalts, (nicht)vorhandener Blutarmut und/oder fehlender Blutplättchen, dem Gehalt an Kalzium im Blut und inwieweit Knochen geschädigt sind. Eine Unterteilung in A (gutfunktionierend) und B (schlechtfunktionierend) wird in Abhängigkeit der Nierenfunktion vorgenommen.

Stadium	I	II	III
<b>Kriterien</b>	Alle folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &gt; 100 g/l</li> <li>• Serumkalzium normal</li> <li>• Röntgenologisch untersuchte normale Knochenstruktur oder nur ein solitärer Herd</li> <li>• Niedrige Myelomprotein-konzentration im Serum: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei IgG &lt; 50 g/l</li> <li>- bei IgA &lt; 30 g/l</li> <li>- Bence Jones im Urin &lt; 4 g/24 h</li> </ul> </li> </ul>	weder Stadium I noch Stadium III	ein oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &lt; 85 g/l</li> <li>• Serumkalzium erhöht</li> <li>• Fortgeschrittene Knochenläsion</li> <li>• Hohe Myelomprotein-konzentration im Serum: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei IgG &gt; 70 g/l</li> <li>- bei IgA &gt; 50 g/l</li> <li>- Bence Jones im Urin &gt; 12 g/24 h</li> </ul> </li> </ul>
<b>Tumor-zellmasse</b>	< 0.6 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> der Körperoberfläche	> 0.6 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> der Körperoberfläche	> 1.2 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> der Körperoberfläche
<b>Nieren-funktion</b>	Serum Kreatinin < 2 mg/dl: Stadium A	Serum Kreatinin < 2 mg/dl: Stadium B	

Die Einteilung sagt etwas über die Schwere der Krankheit und die Prognose. Im Stadium IA kann auf eine Therapie noch verzichtet werden. Eine Behandlung ist in diesem Stadium noch nicht nötig und ein Abwarten, bis sich die Situation verschlechtert, schadet nicht. Die Medikamente werden aufgespart für die Zeit, wo sie wirklich gebraucht werden, und der Patient wird nicht frühzeitig belastet mit Nebenwirkungen der Behandlung.

Mit dem internationalen Einteilungssystem ISS (International Staging System) wird zur Zeit die Einführung einer neuen aktualisierten Klassifikation geprüft. Dieses System basiert auf Daten von über 10'000 Myelom-Patienten. Eine wichtige Rolle bei der neuen Klassifikation spielen vorhersagekräftige Faktoren wie der  $\beta$ 2-Microglobulin-Wert und das Serumalbumin.

Internationales Staging System (ISS) (nach www.myeloma.org)	
<b>Stadium I</b>	$\beta$ 2-Microglobulin-Wert < 3,5 Albumin > 3,5
<b>Stadium II</b>	$\beta$ 2-Microglobulin-Wert < 3,5 Albumin < 3,5 oder $\beta$ 2-Microglobulin 3,5-5,5
<b>Stadium III</b>	$\beta$ 2-Microglobulin-Wert > 5,5

*Serum- $\beta$ 2-Microglobulin in mg/l, Serumalbumin in g/dl*

Zudem wurde ein System entwickelt, anhand dessen der Arzt seine Therapie auswahl treffen kann, um den Patienten wirksam zu helfen. Dieses System – auch «CRAB» genannt – orientiert sich an folgenden Kriterien:

- (C) (Calcium elevation) Erhöhung des Kalziumwertes
- (R) (Renal insufficiency) Nierenversagen
- (A) (Anämie) Blutarmut, (zu wenig rote Blutkörperchen)
- (B) (Bone abnormalities) Veränderungen der Knochen



Die International Myeloma Working Group (IMWG) hat 2014 die CRAB-Kriterien aktualisiert und erweitert. Neu hinzugekommen sind – insbesondere für noch beschwerdefreie Patienten – die so genannten «SLiM-Kriterien», manchmal auch als «Biomarker» bezeichnet:

- (S) (Englisch sixty = 60), mehr als 60% klonale Plasmazellen im Knochenmark, d.h. im Knochen
- (Li) (Light chain = Leichtketten), im Serum beträgt das Verhältnis der beteiligten zu den unbeteiligten freien Leichtketten 100 oder mehr.
- (M) (MRI) in der Ganzkörper-Magnetresonanztomografie erkennt man mehr als eine Knochenschädigung, die mindestens 5 mm gross ist.

Eine Behandlung sollte beim Vorliegen eines dieser SLiM-Kriterien eingeleitet werden, unabhängig davon, ob eines der CRAB-Kriterien erfüllt ist.

Die Slim-Kriterien reflektieren folgendes:

≥ 60% klonale Plasmazellen, d.h. im Knochenmark hat es viel Myelombefall.  
≥ 100 Leichtketten Ratio. Dies kommt zustande, wenn die kranken Leichtketten stark vermehrt sind und gleichzeitig die gesunden aber auch vermindert, d.h. die kranken Zellen haben die gesunden Plasmazellen verdrängt.

MRI Läsionen reflektieren beginnenden Knochenbefall der noch nicht so ausgeprägt ist, als dass er beim Röntgen sichtbar geworden wäre (=B im CARB = bone lesion).

Zusammengefasst: Ein Patient der die CRAB-Kriterien nicht erfüllt, hat eine ruhig verlaufende Krankheit. Dies trifft aber nicht immer zu. Auch unter den weniger aggressiven Myelomerkrankungen gibt es Unterschiede. Die Slim-Kriterien helfen dies zu unterscheiden, ruhig verlaufende Krankheit oder schwer verlaufende Krankheit, jedoch noch in einem frühen Stadium.

## Risikofaktoren

Es wurde bisher kein einzelner Faktor identifiziert, welcher unzweifelhaft mit der Entstehung des Multiplen Myeloms verbunden ist. Es konnte allerdings ein erhöhtes Risiko für das Myelom und verwandte Erkrankungen bei Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien festgestellt werden (z.B. Chemikalien, die in der Landwirtschaft eingesetzt wurden). Auch Viren wurden als auslösende Faktoren diskutiert, wie etwa das Humane Immundefizienz Virus (HIV), Hepatitis-Viren, das Humane Herpes Virus 8 (HHV-8) und andere.

Fallkontrollierte Studien aus den USA belegen klar ein erhöhtes Risiko für Familienangehörigen von Betroffenen. Bei Geschwistern von Myelom-Kranken wurde innerhalb von 10 Jahren eine ca. 4x höhere Wahrscheinlichkeit gefunden, auch an einem Myelom zu erkranken.

## Das Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der Diagnosestellung liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Nur 5-10% der Patienten sind unter 40 Jahren alt. Die Erkrankung tritt häufiger bei Männern auf als bei Frauen und eine Häufung wird auch bei bestimmten ethnischen Gruppen festgestellt, wie z.B. Afro-Amerikanern.

## Die wichtigsten Probleme

Die wichtigsten Probleme beim Multiplen Myelom sind:

1. Das Wachstum der Plasmazellen im Knochenmark kann zu Angriffen auf die Knochen führen. Die Folgen sind Knochenschmerzen und sogar spontane Brüche. Berücksichtigt sind in diesem Zusammenhang Probleme in den Wirbeln, die oft einbrechen. Die Angriffe auf die Knochen können zudem auch zu einer Erhöhung des Kalkgehaltes im Blut führen (Hyperkalzämie).

2. Die Verdrängung der gesunden Knochenmarkszellen durch Krebszellen kann die Produktion von normalen roten Blutkörperchen behindern und damit zu einer Anämie (Blutarmut) führen. Auch kann ein Defizit an Thrombozyten entstehen, womit die Gefahr von Blutungen erhöht wird. Die gestörte Produktion von weissen Blutzellen (Leukozyten) führt zu einer Störung im Abwehrsystem. Daher ist die Infektionsgefahr erhöht. Der Patient erholt sich dadurch auch weniger schnell.
3. Das Infektionsrisiko ist nicht nur erhöht wegen der zu geringen Zahl von Abwehrzellen, sondern auch durch das Fehlen von normalen Abwehreiwissen. Die Krebszellen produzieren ja nur eine Art Abwehreiwiss, alle anderen werden nur in ungenügender Zahl produziert.
4. Bei manchen Myelompatienten gibt es Störungen der Nierenfunktion. Verursacht werden diese unter anderem durch das Niederschlagen von Bence Jones-Eiweiss, durch Austrocknung bei einem zu hohen Kalziumgehalt und einem hohen Gehalt an Harnsäure im Blut. Oft treten Kombinationen dieser Faktoren auf, welche die schlechte Nierenfunktion erklären.



## Prognose

Bis die ersten Zytostatika (zelltötende Medikamente) auf den Markt kamen, war die Prognose äusserst schlecht. In den letzten Jahren wurde ausführlich nach Behandlungsmethoden geforscht, und heute ist mit einer ziemlich milden Therapie eine deutliche Verbesserung erreichbar. Die Krankheit ist allerdings immer noch nicht heilbar. Die mittlere Lebenserwartung, vom Augenblick der Diagnose gerechnet, liegt zwischen 4 und 6 Jahren. Dies ist ein statistischer Mittelwert der besagt, dass zu diesem Zeitpunkt noch 50% der Patienten am Leben ist. Wie lange diese dann noch leben, ist damit nicht gesagt. Es gibt Patienten, deren Diagnose 10, 15 oder sogar 20 Jahre zurück liegt.

Um die Lebenserwartung zu erhöhen, wird inzwischen, vor allem bei jüngeren Patienten, eine intensivere Behandlung angewendet. Insbesondere wird in den letzten Jahren intensiv untersucht, welchen Stellenwert die autologe (= vom Patienten selbst) und die allogene (= von einem passenden Fremdspender) Stammzelltransplantation hat. Die Lebenserwartung scheint dabei zuzunehmen, die Chance auf Heilung ist aber immer noch gering. Nur eine kleine Gruppe von jüngeren Patienten kann derart stark therapiert werden. Die neuen Medikamente, die seit einigen Jahren auf dem Markt sind oder vor der Einführung stehen, haben die Prognose deutlich verbessert. Dies geht aus einer kürzlich publizierten Studie hervor, welche ein längeres Überleben bei Patienten zeigt, die während den letzten Jahren behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten aus den frühen 90iger Jahren.

In den letzten Jahren haben sich auch krankheitsbezogene Faktoren als wichtige Prognosehinweise herausgestellt. Veränderungen der Struktur und Zusammensetzung der Chromosomen (Träger der Erbsubstanz) in der Myelomzelle, erlauben eine Voraussage von Therapie-Ansprechen und Überlebenszeit. Besonders ungünstig wirkt sich beispielsweise das Fehlen des Chromosoms 17 oder ein gegenseitiger Austausch von Bruchstücken der Chromosomen 4 und 14 aus. Andere Veränderungen, wie z.B. zusätzliche Chromosomen gehen mit einer günstigeren Prognose einher. Die alleinige Deletion (Verlust) des Chromosoms 13 stellt kein Risiko dar. In zahlreichen Fällen kommt die Deletion des Chromosoms 13 zusammen mit anderen, ungünstigen chromosomalen Anomalien vor.



# THERAPIE DES MULTIPLLEN MYELOMS

## Allgemeines zur Therapie

Sich für eine Therapie zu entschliessen, ist am Anfang die wichtigste Entscheidung. Wie bereits hervorgehoben, sind für diese Entscheidung die Untersuchungen zum Diagnosezeitpunkt, die Stadieneinteilung und die prognostische Klassifikation essentiell. Eine Therapie wird für eine aktive oder symptomatische Erkrankung empfohlen. Die Eile, mit der die Therapie begonnen werden muss, hängt von den genauen und individuellen Problemen des einzelnen Patienten ab. Es kann aber auch sein, dass die Krankheit so wenig ausgeprägt ist, dass am Anfang gar keine Therapie gemacht werden muss und dass eine regelmässige Beobachtung der Krankheit die beste Wahl sein kann.

## Ziele der Myelombehandlung

Art der Behandlung	Ziel	Beispiel	Zeit zum Entscheiden
Supportive Therapien	Lebensbedrohlichen chemischen Stoffwechseleränderungen des Körpers und Immunsystems entgegen zu wirken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmapherese, um das Blut zu verdünnen und einen Schlaganfall zu verhindern</li> <li>• Hämodialyse, wenn die Nierenfunktion geschädigt ist</li> <li>• Medikamente, um eine Hyperkalzämie zu reduzieren (dazu kann eine Chemotherapie gehören)</li> </ul>	Stunden bis Tage
Palliation	Beschwerden lindern und körperliche Funktionen des Patienten bessern	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestrahlung um die Knochenzerstörung aufzuhalten</li> <li>• Erythropoetin um eine Blutarmut zu verbessern</li> <li>• Orthopädische Chirurgie um Knochen zu reparieren/stärken</li> </ul>	Tage bis Monate

Art der Behandlung	Ziel	Beispiel	Zeit zum Entscheiden
Remissions-induktion	Symptome verhindern oder die Erkrankung verlangsamen bzw. aufhalten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie um bösartige Zellen im gesamten Körper zu zerstören</li> <li>• Strahlentherapie um bösartige Zellen an einer bestimmten Stelle zu zerstören</li> </ul>	Wochen bis Monate
Kurative Therapie	Permanente Remission*  Konsolidations-therapie  Erhaltungs-therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarktransplantation um eine Hochdosischemotherapie verabreichen zu können</li> <li>• Konsolidation wird die Chemotherapie genannt, wenn es darum geht, das einmal erreichte Ziel zu befestigen und das erneute Auftreten der Krankheit hinauszuzögern</li> <li>• Erhaltungstherapie ist eine wenig belastende Behandlung mit dem Ziel, das Wiederauftreten der Krankheit hinauszuzögern. Diese kann über viele Monate durchgeführt werden</li> </ul>	Wochen bis Monate

*\* Obwohl das Erreichen einer permanenten Remission bis dato nicht in wissenschaftlich bestätigter Form gelang, bleibt es das Ziel vieler experimenteller Behandlungen.*

Es muss betont werden, dass das Multiple Myelom, obwohl es sich um eine ernste Erkrankung handelt, heute oftmals erfolgreich behandelt werden kann. Fast alle Patienten sprechen zunächst gut auf eine Behandlung an, und selbst bei Patienten mit mehrfachem Krankheitsrückfall können Behandlungserfolge erzielt werden. Die durchschnittliche Lebenserwartung für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom liegt bei 5 Jahren. Mit den neuen Therapien ist aber eine weitere Verbesserung in der Lebenserwartung wahrscheinlich.

Grundsätzlich führen die verschiedenen Therapieansätze zu vorübergehenden Remissionen (Tumorrückbildung), und nach einer (zum Teil jahrelangen) Plateauphase zum Fortschreiten der Krankheit und einer neuen Therapie. Der Verlauf der Erkrankung kann durch Chemotherapie verlangsamt werden. Gleichzeitig wirkt die Chemotherapie möglichen Komplikationen (Niereninsuffizienz, Hyperviskositätsyndrom, Infekten, Knochenfrakturen) entgegen.

Nach der Diagnose des Multiplen Myeloms muss zunächst festgestellt werden, ob eine Therapie zum gegebenen Zeitpunkt notwendig ist. Eine optimale Behandlung erfordert die enge Zusammenarbeit von Hämato-Onkologen, Orthopäden, Nephrologen und Strahlentherapeuten. Die therapeutische Strategie richtet sich im wesentlichen nach folgenden Parametern:

- dem Stadium der Erkrankung
- dem Alter des Patienten
- dem Allgemeinzustand des Patienten (Schmerzen, Symptome)
- dem Therapiewunsch des Patienten
- den Prognostischen Kriterien

Grundsätzlich gilt, dass für Patienten mit smoldering (schwelendem) Myelom und Multiplem Myelom im Stadium I keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Bei engmaschiger Beobachtung und Nachweis von Knochenabbau ist die frühzeitige Gabe von Bisphosphonaten ratsam, welche möglicherweise einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben und Knochenkomplikationen (Frakturen, Knochenschmerz) verringern können.

Eine aktive Behandlung wird empfohlen, wenn es zu einem Anstieg des M-Proteins oder zu klinischen Symptomen (Knochenabbau, Nierenversagen, Blutbildveränderungen, erhöhter Serumkalziumwert, Organ- oder Gewebeschäden, gehäufteten Infektionen) kommt. Bei Patienten im Stadium II und Stadium III sollte in jedem Fall eine Therapie begonnen werden.

Das Behandlungsziel ist immer, die Myelomsymptomatik zu verbessern (Knochenschmerzen, Anämie, eingeschränkte Nierenfunktion, erhöhtes Serumkalzium), das M-Protein zu senken (d.h. eine maximale Remission zu erreichen) und so die Erkrankung zu kontrollieren.

### Mögliche Therapieverfahren

Die Behandlung mit Zytostatika kann entweder im Rahmen einer herkömmlichen Chemotherapie erfolgen oder auch als Hochdosis-Chemotherapie (HDT) mit Stammzelltransplantation (SZT). Die Entscheidung, ob herkömmlich oder hochdosiert chemotherapiert wird, muss frühzeitig getroffen werden, da nach einer konventionellen Chemotherapie – insbesondere mit Melphalan oder Nitrosourestoffen – nicht mehr ausreichend Stammzellen zur Transplantation zur Verfügung stehen.

Für Patienten unter 70 Jahren ohne zusätzliche schwerwiegende Organschädigungen gilt heute primär die Chemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation als Methode der Wahl.

Für die Behandlung des Multiplen Myeloms gibt es eine Reihe wirksamer Substanzen, z.B.:

Substanzklasse	Verbindungen
Alkylanzien	Melphalan / Carmustine / Cyclophosphamide
Anthrazykline	Doxorubicin oder Idarubicin als Kombinationstherapie
Alkaloide	Vincristin, Vinorelbin (im VAD*- oder VID-Schema)
Glukokortikosteroide	Prednison, Dexamethason
Thalidomide und Derivate	Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid
Proteasom-Inhibitor	Bortezomib, Carfilzomib
Zytokine	ggf. Interferon als Erhaltungstherapie

## Übersicht über mögliche Therapieschemata:

Stadium	I oder II ohne Progress	II mit Progress oder III	II mit Progress oder III	II mit Progress oder III
Alter	Alle Altersgruppen	< 50 Jahre	< 65-70 Jahre	> 70 Jahre
Allgemeinzustand		Geeignet für HDT	Geeignet für HDT	Nicht geeignet für HDT
Primärbehandlung	Keine zytostatische Therapie	Velcade / Dex Thal / Dex	Velcade / Dex Thal / Dex	Melphalan / Dex
Hochdosistherapie		HDT und familiäre allogene SZT**	HDT und autologe SZT	Thalidomid (MPT)
Erhaltungstherapie			Thalidomid	
Supportiv bei Osteolysen oder Osteoporose	Bisphosphonate	Bisphosphonate	Bisphosphonate	Bisphosphonate

VAD\* sollte nicht mehr verwendet werden (schlechtes Ansprechen, mehr Nebenwirkungen)

\* Vincristin-Adriamycin® (Doxorubicin)-Dexamethason (VAD)

\*\* Die allogene Stammzelltransplantation nach reduzierter Konditionierung wird bis zum 65. Lebensjahr in Studien geprüft

HDT Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation

SZT Stammzelltransplantation

### Beurteilung des Therapieerfolgs

Der Therapieerfolg wird am Rückgang des M-Proteins im Serum und Urin, an der Normalisierung einer vorbestehenden Anämie und Hypalbuminämie sowie anhand der Osteolysen gemessen. In aktuellen Studien werden die Ansprechraten nach den EBMT-Kriterien (European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation) bewertet:

- stringente CR: komplette Remission in allen Kriterien, einschliesslich Immunfixation und Knochenmarksbefall
- CR- = complete remission (komplette Remission). Gekennzeichnet durch negative Immunfixation, keine Gewebemanifestation, normales Serumkalzium, stabilen Skelettstatus, <5% Plasmazellen im Knochenmark (2 Untersuchungen im Abstand von 6 Wochen)
- CR+ = complete remission (nahezu komplette Remission). Gekennzeichnet durch positive Immunfixation, kein M-Protein nachweisbar in Elektrophorese, normales Serumkalzium, stabilen Skelettstatus
- PR und MR = partial/minimal remission (partiale/minimale Remission). Je nach Anteil des M-Proteins definiert
- SD = stable disease (Krankheitsstabilisierung). Keine Veränderung des M-Proteins
- Progress (Fortschreiten der Erkrankung)

### Kontrolluntersuchungen

Nach einer Therapie werden Blutwerte regelmässig (zunächst ca. alle 4 Wochen) kontrolliert. Bei stabilem Verlauf können die Intervalle verlängert werden.

- Bestimmung der Myelomproteine (M-Proteine) im Serum und/oder Urin
- Kreatinin, Harnstoff und Gesamteiweiss
- Hämoglobin und Serumkalzium

Alle 6-12 Monate ist eine Knochenmarkdiagnostik erforderlich. Bei symptomatischem Antikörpermangel werden Infekte mit Antibiotika und ggf. Immunglobulinsubstitution behandelt. Die freien Leichtketten entstehen, wenn Paraprotein (= Immunglobuline) unvollständig von den Myelomzellen zusammgebaut werden. Bei gut differenzierten Myelomkrankheiten entstehen nur intakte Immunglobuline und keine freien Leichtketten. Die freien Leichtketten eignen sich besonders für die Verlaufsbeurteilung, da sie sehr rasch abgebaut werden, d.h. bei erfolgreicher Behandlung sinken sie schnell, bei Fortschreiten der Krankheit steigen sie rasch an.

## Chemotherapien

### Herkömmliche (konventionelle) Chemotherapie

Die Standardtherapie bei Patienten über 65 Jahre ist eine intermittierende Behandlung (Behandlung mit Unterbrechungen) mit Melphalan und Prednison (MP). Alternativ, oder bei zunehmender Therapieresistenz, werden Kombinationsschemata (z.B. das VAD-Schema: Vincristin, Adriamycin und Dexamethason) eingesetzt. Diese Kombinationstherapien weisen jedoch eine höhere Toxizität auf, ohne die Prognose wesentlich zu verbessern. Steroide sind eine weitere Therapiealternative und kommen z.B. in Form einer hochdosierten Dexamethason-Monotherapie zur Anwendung.

Die Behandlung mit MP oder BP erreicht bei über 65-jährigen Patienten initial eine Ansprechrate von 50-60% und im Median eine Lebensverlängerung um etwa 3 Jahre. Komplettremissionen wurden seltener als in 5% der Fälle gesehen. Kombinationstherapien wie VAD oder ähnliche Regime erzielen eine Remissionsrate von 60-80%; in den meisten Fällen schon nach dem 2. Therapiezyklus. Hier sind Komplettremissionen bis zu 10% belegt – jedoch ist im Vergleich zu MP ein Überlebensvorteil nicht sicher dokumentiert.

### Neue Substanzen

Neben den seit vielen Jahren bekannten Therapien mit Chemotherapeutika und Kortisonpräparaten, sind neue Substanzen entwickelt worden. Das Thalidomid und Abkömmlinge wie Lenalidomid (Revlimid) sowie Proteasominhibitoren wie das Bortezomib (Velcade). Der Vorteil dieser Substanzen ist, dass sie wirksamer sind und weniger Nebenwirkungen verursachen. Das Nebenwirkungsspektrum ist auch anders, insbesondere sind Nervenschmerzen und Verstopfung ein Problem.

### Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Die Hochdosis-Chemotherapie ist eine Therapie mit stark gesteigerter Medikamentendosis, meist hochdosiertem Melphalan. Mit einer Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation (bei Patienten unter 65 Jahre) sind höhere Ansprechraten (24-75% komplette Remission bei Erstlinienbehandlung) und längere Überlebenszeiten (4-5 Jahre) erreichbar. Eine Metaanalyse ergab, dass die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie die Ansprechrate sowie das mediane Überleben signifikant verbessert.

Die Hochdosis-Chemotherapie greift im Gegensatz zu der herkömmlichen Chemotherapie die blutbildenden Stammzellen im Knochenmark stärker an. Da der Körper nach der Hochdosis-Chemotherapie die zerstörten Blutzellen nicht selber bilden kann, ist eine Transplantation von gesunden Stammzellen notwendig. Diese ersetzen dann die körpereigenen blutbildenden Zellen.

Die Stammzellen können vor der Hochdosistherapie vom Patienten selber entnommen werden (autologe Transplantation) oder von einem Fremdspender stammen (allogene Transplantation). Die Spenderzellen bei einer Fremdspende müssen im sogenannten HLA-System identisch mit dem Empfänger sein, damit es nicht zu Abwehrreaktionen kommt. Im Gegensatz zur autologen Transplantation, bei der die behandlungsassoziierte Mortalität (Sterberate) gering ist (unter 5%), stellt die allogene Transplantation eine Therapie mit hohem Risiko dar. Allerdings besteht durch den sogenannten Graft-versus-Myeloma Effekt eine kurative Heilungschance. Das bedeutet, dass das Knochenmark des Spenders gegen die Myelomzellen reagiert und diese vollständig auslöschen kann, somit eine Heilung ermöglicht. Dieser Vorteil muss gegenüber der erhöhten behandlungsassoziierten Mortalität von ca. 15-30% abgewogen werden. Die grösste Gefahr dabei ist das Auftreten der sogenannten Graft-versus-Host Krankheit und das gehäufte Auftreten von schwerwiegenden Infektionen. Seit einigen Jahren ist eine allogene Transplantation mit geringerer Toxizität als weiterer Ansatz möglich («mini-allogene Transplantation»). Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Behandlung mit Zellen einer anderen Person. Sie kann zusätzliche Komplikationen verursachen und wird deshalb nur gezielt eingesetzt.

Heute ist die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation die Standardtherapie bei jüngeren Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom. Bei Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren (speziellen Chromosomenveränderungen, hohes  $\beta$ 2-Microglobulin) sollte zu einem frühen Zeitpunkt die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden.

## Neue und in Entwicklung befindliche Therapieoptionen

### Thalidomid

Thalidomid ist kein Zytostatikum im engeren Sinne, sondern wurde ursprünglich als Schlafmittel entwickelt. 1961 wurde Thalidomid vom Markt genommen, da die Einnahme des Medikamentes während der Frühschwangerschaft zu schweren Missbildungen führte. 1999 wurde erstmals eine Wirkung gegen Myelomzellen belegt, zurzeit wird Thalidomid aufgrund seiner Antitumor-Wirkung bei soliden und hämatologischen Krebserkrankungen intensiv erprobt. Es wird angenommen, dass Thalidomid auf die Krebszellen unter anderem durch die Hemmung der Gefässneubildung und der Zell-zu-Zell-Kontakte wirkt.

Etwa 30% der Patienten sprechen auf eine Thalidomid-Monotherapie an, einige sogar mit einer Komplettremission. Höhere Ansprechraten lassen sich durch die Kombination mit Dexamethason und anderen Zytostatika erzielen. Um Nebenwirkungen, wie z.B. die Schädigung von Föten während einer Schwangerschaft, zu vermeiden, ist die Abgabe von Thalidomid an ein strenges Sicherheitssystem gebunden. Aufgrund der Nebenwirkungen bei hohen Dosierungen wird Thalidomid meist mit reduzierter Dosis eingesetzt. Neue Thalidomidanaloga (ImiDs) sind zurzeit in klinischer Erprobung.

### Lenalidomid (Revlimid®)

Lenalidomid ist eine sogenannte Immunmodulatorische Substanz, welche die Funktion des Immunsystems beeinflussen kann. Die Wirkungen sind vielfach, wobei es unter anderem sowohl zur Wirkung gegen den Tumor, wie auch zu antientzündlichen Effekten kommen kann. Die Immunabwehr wird angeregt, die

Immunzellen aktiviert und entzündliche Reaktionen gehemmt. Auch die Produktion verschiedener Wachstumsfaktoren, Zytokinen und/oder Interleukinen wird beeinflusst. Immunmodulatorische Substanzen regen bestimmte spezialisierte Abwehrzellen an, sogenannte Lymphozyten und Natural-Killer-Zellen (NK), die Tumorzellen angreifen können.

Revlimid® wurde aus der Substanz Thalidomid entwickelt, wobei durch Änderung der Molekülstruktur die Wirksamkeit gegen Tumore verstärkt wurde, andererseits konnte die unerwünschte Wirkung auf Nervengewebe (neurologische Nebenwirkung wie periphere Neuropathie) massgeblich reduziert werden. Als Nebenwirkungen traten Neutropenie, Thrombopenie, Müdigkeit und tiefe Venen thrombose auf.

Revlimid® (Lenalidomid) ist seit September 2007 in der Schweiz zugelassen und ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Myelom-Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, kassenzulässig.

### Bortezomib (VELCADE®)

Mit Bortezomib steht ein Wirkstoff aus der Gruppe der so genannten «Proteasomen-Hemmer» zur Behandlung des Multiplen Myeloms zur Verfügung. Die Substanz wirkt mit einem gezielten Wirkmechanismus auf die Myelomzellen: Sie blockiert bestimmte Stoffwechselfvorgänge, auf die die Myelomzellen angewiesen sind. Die Myelomzellen können diese Störung in ihrem Zellstoffwechsel nicht verkraften und sterben ab. Gesunde Zellen reagieren weniger empfindlich auf die Unterbrechung der Zellvorgänge, so dass sie sich von der Wirkung des Medikaments wieder erholen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Velcade wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. Diese zeigen, dass das Medikament bei zirka 35% stark vorbehandelten Patienten zu einer Abnahme des M-Proteins führt, selbst wenn andere Therapien nicht mehr gewirkt haben. Es können sogar Vollremissionen bei Patienten mit fortgeschrittenem Myelom auftreten. Als häufigste Nebenwirkungen traten eine reversible Verminderung der Thrombozyten, Sensibilitätsstörungen in Händen und Füßen («periphere Neuropathie»), Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung auf.

VELCADE® (Bortezomib) ist seit 2005 zur Behandlung eines rezidivierenden den/refraktären multiplen Myeloms in der Schweiz zugelassen. Seit März 2006 kann VELCADE® als sogenannte «Zweitlinien-Therapie», d.h. nach mindestens einer vorher gegangenen Therapie eingesetzt werden und ist kassenzulässig. Zudem ist VELCADE® in Kombination mit Melphalan und Prednison bei bisher unbehandelten Patienten mit multiplen Myelom kassenzulässig.

### **Pomalidomid (Imnovid®)**

Bei Pomalidomid handelt es sich wie bei Lenalidomid um ein immunmodulierendes Medikament aus der gleichen Substanzklasse. Immunmodulierende Mittel sollen die Aktivität des Immunsystems (die natürliche Abwehr des Körpers) beeinflussen.

Imnovid® wirkt auf unterschiedliche Weise bei der Behandlung des Multiplen Myeloms, ähnlich wie andere immunmodulierende Mittel, wie etwa Lenalidomid. Es soll die Entwicklung von Tumorzellen hemmen, die Bildung von Blutgefässen innerhalb der Tumoren blockieren und einige der spezialisierten Zellen des Immunsystems dazu anregen, die Tumorzellen anzugreifen. Wie bei Lenalidomid gibt es auch für Pomalidomid ein spezielles Schwangerschaftspräventionsprogramm, wo der Patient über Risiken aufgeklärt wird und die Sicherheitsmassnahmen diesbezüglich beschrieben werden.

Imnovid® in Kombination mit Dexamethason ist indiziert zur Behandlung von rezidivierendem und refraktärem Multiplem Myelom (MM) bei Patienten, welche mindestens zwei vorgängige Therapien erhielten (inklusive Lenalidomid und Bortezomib) und welche eine Progredienz zur letzten Therapie gezeigt haben. Dies heisst praktisch umgesetzt, dass der/die Patient/in mit Velcade® (Bortezomib) und Revlimid® (Lenalidomid) vorbehandelt sein muss. Es handelt sich damit um den Einsatz in der dritten Linie. Es soll in Kombination mit Dexamethason gegeben werden.

Imnovid® (Pomalidomid) ist von der Swissmedic zugelassen. Eine Vergütung durch die Krankenkasse via dem BAG (Bundesamt für Gesundheit) ist noch in Verhandlung, so dass auf alle Fälle eine Kostengutsprache eingeholt werden muss.

### **Doxil**

(langwirkendes liposomales Doxorubicin) als Ersatz für Adriamycin-Infusionen

### **Mini-Transplantation (nicht-myeloablative)**

Allogene Transplantation mit reduzierter Konditionierung.

Weitere interessante Substanzen befinden sich in der klinischen Erprobung.

Diese neuen Therapien haben bereits heute zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose geführt und es besteht berechtigte Hoffnung, dass die weitere Entwicklung zu noch grösserem Fortschritt führen wird. Es ist deshalb möglich, dass Ihnen das Mitmachen an einer Studie mit einer dieser neuen Substanzen empfohlen wird. Jede Person muss dabei selber entscheiden, inwieweit sie bei solchen Neuerungen mitmachen will. Für die Gesellschaft ist dies jedoch wichtig, weil nur durch Mitmachen bei Studien der Fortschritt weitergeführt werden kann.

## **Weitere Therapien**

### **Operative Therapie**

Bei instabilen Osteolysen (=Knochenauflösungen) und drohender Fraktur eines Knochens ist eine operative Stabilisierung mittels Fixateur externe oder Blockierung angezeigt. Neuerdings steht im Bereich der Wirbelsäule auch die Möglichkeit einer Vertebroplastie zur Verfügung.

### **Vertebroplastie / Kyphoplastie**

Durch minimal invasive, d.h. schonende Einspritzung eines speziellen Knochenzements werden die von schmerzhaften Brüchen betroffenen Wirbelkörper stabilisiert. Dies führt nachweislich zu einem deutlichen Rückgang der Schmerzen. Bei der Kyphoplastie wird vor dem Einspritzen des Spezialzements PMMA ein aufblasbarer Ballon perkutan (= durch die Haut) in den eingebrochenen Wirbelkörper gebracht und aufgeblasen. Anschliessend wird dann der Zement in den aufgeblasenen Ballon injiziert. Wie bei der Vertebroplastie kann auch hier eine deutliche Reduzierung der Schmerzen und eine Funktionsverbesserung beobachtet werden.



### **Bisphosphonate**

Bisphosphonate sind Substanzen, die den Knochenabbau hemmen. Zudem helfen sie, die Knochendichte und Stärke zu verbessern. Bei Patienten mit Knochenläsionen wird der Einsatz von Bisphosphonaten empfohlen. Diese Behandlung wird oft über viele Monate durchgeführt. Wichtig bei den Bisphosphonaten ist es die Kiefernekrose zu vermeiden. Dabei handelt es sich um Absterben von Knochenteilen im Kiefer. Es ist wichtig, dass man vor Beginn einer solchen Therapie eine genaue zahnärztliche Untersuchung durchführen lässt, da zahnärztliche Eingriffe und kranke Zähne diese Komplikation verstärken.

### **Erhaltungstherapie**

Im Vordergrund steht die Therapie der Osteoporose mittels Bisphosphonaten. Die Erhaltungstherapie hat auch zum Ziel, das Ansprechen auf die Behandlung über einen möglichst grossen Zeitraum zu erhalten. Eine Erhaltungstherapie mit Interferon gilt zurzeit nicht als Standard und kann nicht mehr empfohlen werden. Seit kurzem wird Thalidomid mit viel versprechendem Erfolg in der Erhaltungstherapie eingesetzt. Auch andere innovative Medikamente und Impfstoffe kommen in experimentellen klinischen Studien in der Erhaltungstherapie zum Einsatz.

### **Strahlentherapie**

Myelome sind strahlensensibel, deshalb ist die Bestrahlung eine wichtige Behandlungsoption beim Multiplen Myelom. Die Bestrahlung kann zu deutlichen Verbesserungen von Komplikationen, wie Knochenabbau, Schmerzen und/oder Kompression von Nerven oder Rückenmark, führen. Ein Nachteil der Bestrahlung liegt in der Schädigung gesunder Knochenmarkszellen im Bestrahlungsfeld, weshalb ausgedehnte Bestrahlungsfelder vermieden werden. Gelegentlich wird auch eine Ganzkörperbestrahlung in der Konditionierung vor Transplantationen eingesetzt.

### **Supportive Therapie**

Bei einer ausgeprägten Anämie ist die Transfusion von Blut der einfachste und schnellste Weg, um eine symptomatische Besserung zu erreichen. Alternativ kann eine Anämie mit Erythropoetin behandelt werden. Erythropoetin ist ein menschliches Hormon, das heute gentechnisch hergestellt werden kann. Dieses Hormon ist für die körpereigene Blutbildung notwendig und wird bei Blutarmut eingesetzt. Die Injektion von Erythropoetin führt zu einem häufig starken Anstieg des Hämoglobin-Werts und damit zu einem verbesserten Wohlbefinden des Patienten. Um die Epoetin-Therapie zu optimieren, kann eine zusätzliche Eisengabe sinnvoll sein.

Da Patienten mit Multiplem Myelom häufig einen Mangel an «normalen, funktionstüchtigen» Antikörpern aufweisen, kann die intravenöse Infusion von Immunglobulinpräparaten in regelmässigen Abständen sinnvoll sein. Dies führt zu einer Normalisierung der Antikörper im Blut und kann somit die Infektanfälligkeit deutlich reduzieren.

Antibiotika helfen, Infektionen zu behandeln. Infektionen sind ein häufiges und ernstzunehmendes Problem beim Multiplen Myelom, weshalb eine Antibiotika-Behandlung bei Verdacht auf Infektionen sofort erfolgen sollte. Der Einsatz zur Prävention ist umstritten. Gegen die Prävention spricht eine mögliche Antibiotika-Resistenz, für den präventiven Einsatz spricht eine möglicherweise niedrigere Infektanfälligkeit.

### **Schmerztherapie**

Nicht selten weisen Patienten mit Multiplem Myelom Schmerzen, v.a. im Bereich der Knochen auf. Die adäquate Schmerztherapie orientiert sich an den Richtlinien der WHO.

## Fragen, die Sie Ihrem Arzt stellen sollten

Alle Therapieentscheidungen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensplanung und die Lebensqualität von Myelompatienten. Um überlegte Entscheidungen treffen zu können, muss der Patient alle grundlegenden Fakten kennen. Manche Patienten möchten alle Aspekte ihrer Situation, ihrer Behandlung und ihrer Prognose diskutieren. Andere wollen nur wissen, was als nächstes getan werden muss. Die meisten Ärzte berücksichtigen diese Unterschiede und passen ihre Vorgehensweise den Wünschen der Patienten an.

Wir möchten Sie dazu ermutigen, offen zu sagen, wie tiefgreifend die Therapieentscheidungen diskutiert werden sollen und wie wohl Sie sich bei ihrem Arzt fühlen. Es ist normalerweise empfehlenswert, mehr als eine Meinung einzuholen.

### 1) Besorgen Sie sich eine komplette Beschreibung des Behandlungsplanes

- Wie sieht die genaue Behandlung aus?
- Was sind die Ziele der Behandlung?
- Über welche Zeitspanne wird die Behandlung gehen?
- Was gehört alles zu der Behandlung dazu? Wie oft muss der Patient eine medizinische Einrichtung aufsuchen? Ist eine stationäre Behandlung notwendig oder wahrscheinlich? Was sind die wahrscheinlichen Auswirkungen auf den Alltag des Patienten (Möglichkeit zu arbeiten)
- Welche Nachsorgeprogramme oder Erhaltungstherapien sind notwendig?
- Wie viel wird die Behandlung kosten?
- Wird sie von der Krankenversicherung bezahlt werden.
- Wie viel Erfahrung hat man mit dieser Behandlung? Wie viele Patienten sind damit behandelt worden?
- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit eine komplette oder partielle Remission zu erzielen? Welche Faktoren hängen mit einer höheren oder geringeren Wahrscheinlichkeit zusammen?
- Was sind die Möglichkeiten, wenn es zu einem Rezidiv kommt? (Diese können sich immer wieder ändern).

### 2) Normalerweise gibt es Nebenwirkungen

Manche davon treten während der Behandlung auf, andere können auch einige Zeit nach Ende der Behandlung auftreten.

- Welche Nebenwirkungen wurden bei den Patienten beobachtet, die die Therapie erhalten haben? Wie schwerwiegend sind die Nebenwirkungen? Sind sie schmerzhaft? Bleiben sie für immer?
- Gibt es Behandlungen für diese Nebenwirkungen? Haben die Behandlungen der Nebenwirkungen selbst Nebenwirkungen?

### 3) Es gibt immer Alternativen

- Was sind die Alternativen zur empfohlenen Behandlung?
- Was sind die relativen Vor- und Nachteile dieser Alternativen?
- Was sind die Vor- und Nachteile dieser Alternativen gegenüber keiner Behandlung?

Weil die Krankheit selten ist, gibt es nur eine beschränkte Anzahl Ärzte und Zentren, die sich auf das Myelom spezialisiert haben. Es ist bei Myelompatienten häufig üblich, dass sie eine Zweitmeinung von einem Spezialisten oder einem Forschungszentrum einholen, während sie gleichzeitig beim zuweisenden Hausarzt für die Behandlung und die Kontrollen in Betreuung bleiben.

Auch wenn herkömmliche Medikamente nicht mehr reichen, sollte die Situation an einem Zentrumsspital diskutiert werden. Dort stehen oft Studienmedikamente zur Verfügung, die lange vor der Zulassung einsetzbar sind und auch in schwierigen Situationen helfen können.

Weil es keine sichere Heilung, weil es keine Garantien gibt, weil jeder Patient unterschiedlich ist, hängen letztendlich alle Entscheidungen von den persönlichen Wünschen und Vorstellungen des Patienten ab.

## KLINISCHE STUDIEN – CHANCEN UND RISIKEN

Forschungsprogramme, an welchen Patientinnen oder Patienten teilnehmen, nennt man klinische Studien. Sie dienen dazu, die Behandlung und Betreuung von Krebspatienten besser zu verstehen und entsprechend zu entwickeln.

### Was ist eine klinische Studie?

Die Erkenntnisse in der Medizin und in der klinischen Krebsforschung werden anhand von Untersuchungen (klinische Forschung) am Patienten gewonnen. Die angewandte, klinische Forschung unterscheidet sich von der Grundlagenforschung, das heisst von der Forschung im Labor und im Tiermodell. Der Wille, die Betreuung und Behandlung von Krebspatienten besser zu verstehen, zu verbessern und damit den betroffenen Menschen zu helfen, steht dabei an erster Stelle.

Bevor eine neue Behandlungsmethode am Menschen untersucht wird, muss sie auf sorgfältigste Weise im Labor getestet werden. Einerseits wird damit gewährleistet, dass wirklich nur erfolgsversprechende Behandlungen geprüft werden, andererseits, dass deren Einsatz möglichst wirksam und gefahrlos erfolgt. Nach dieser Phase muss aber eine Therapie auch am Menschen getestet werden. Selbst ein einfaches Medikament wie das Aspirin musste zuerst im Labor geprüft und später mit Hilfe von klinischen Studien an Patienten erprobt werden.

### Welches sind die häufigsten klinischen Studien?

#### Phase-I-Studie

- Dies ist die erste Anwendung eines neuen Medikaments am Menschen. In der Krebsmedizin wird meist nur an Krebspatienten geprüft, denen alle bewährten Behandlungsmöglichkeiten nicht geholfen haben (in anderen medizinischen Bereichen wird an freiwilligen Gesunden getestet). Geprüft wird die Verträglichkeit des Arzneimittels, in welcher Dosierung es wie wirkt und wie es im Körper chemisch reagiert (Aufnahme, Abbau und Ausscheidung).

- Etwa 50-200 Patienten müssen dafür beobachtet werden.
- Diese Phase-I-Studie dauert 1-2 Jahre.

#### Phase-II-Studie

- Ziel der Untersuchung ist es, herauszufinden, wie wirksam die neue Substanz ist, in welcher Dosierung sie am besten wirkt und wie verträglich sie ist.
- Beobachtet werden etwa 100-500 Patienten.
- Diese Phase-II-Studie dauert etwa 2-3 Jahre.

#### Phase-III-Studie

- In dieser Untersuchung soll der Nachweis der Wirksamkeit der neuen Substanz erbracht werden. Ihre Nebenwirkungen werden dokumentiert. Die Substanz wird mit einem Scheinmedikament (Placebo) oder bereits bewährten Medikamenten verglichen. In der Krebsmedizin werden in Studien nur selten Scheinmedikamente eingesetzt.
- Der Vergleich erfolgt meist „randomisiert«, d.h. der Zufall entscheidet, welcher Patient das neue und welcher das Vergleichsmedikament oder ein Scheinmedikament erhält. Patienten mit vergleichbaren Merkmalen in vergleichbaren Krankheitssituationen werden dabei auf zwei oder mehr Gruppen verteilt. Eine erhält das neue Medikament, eine andere das bereits etablierte oder das Scheinmedikament (Placebo).
- Erst nach erfolgreichem Abschluss der Phase-III-Prüfung kann ein Pharmaunternehmen einen Antrag auf Zulassung der geprüften Substanz oder Heilmethode stellen.
- Mehrere hundert Patienten sind notwendig. Diese werden nach vorab festgelegten so genannten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt.
- Eine Phase-III-Studie dauert 2-4 Jahre.

#### Phase-IV-Studie

- Es handelt sich um eine Studie nach der Zulassung, d.h. das Medikament ist bereits auf dem Markt.

- Es geht darum, den Langzeiteffekt der Substanz oder Heilmethode zu beobachten, um Verträglichkeit und Nebenwirkungen, aber auch Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig eingenommenen Medikamenten noch besser einschätzen zu können.
- Diese Untersuchungen finden an bis zu 10.000 Patienten statt.

### Welche Vorteile kann eine Teilnahme bieten?

Es gibt viele Gründe, weshalb Patienten an klinischen Studien teilnehmen. Der wichtigste ist sicherlich die Hoffnung auf eine erfolgreiche Behandlung. Entgegen der allgemeinen Meinung «Versuchskaninchengefahr» ergeben sich für Studienpatienten folgende Vorteile:

- Klinische Studien werden von ethischen und wissenschaftlichen Kommissionen auf ihre Korrektheit hin geprüft.
- Patienten in klinischen Studien werden besonders umfassend, intensiv und kontinuierlich über Behandlungen und Alternativen informiert. Die Information ist eine unabdingbare Voraussetzung zur Durchführung einer Studie.
- Patienten in klinischen Studien profitieren vom neusten Stand der Wissenschaft und zwar bevor die Erkenntnisse in einem grösseren Rahmen zur Verfügung stehen.
- Alle Patienten in Studien werden besonders sorgfältig überwacht und nach Beendigung der Studie weiter begleitet.
- Klinische Studien gewährleisten eine qualitativ hoch stehende Durchführung und Bewertung der Behandlung.
- Klinische Krebsforschung erweitert und vertieft allgemein die Erkenntnisse für die Behandlung zukünftiger Patienten. Als Patienten setzen Sie mit einer Studienteilnahme einen Solidaritätsakt.
- Die klinische Forschung kommt über die Landesgrenzen hinaus zum Tragen. Erfahrungen und Erkenntnisse in den mannigfaltigen Spezialitäten der Krebsmedizin werden weltweit untereinander ausgetauscht. Als Patient profitieren Sie dadurch vom weltweit vorhandenen Fachwissen.

### Gibt es Nachteile bei der Teilnahme an einer klinischen Studie?

Im Rahmen der Behandlungen – auch ausserhalb einer klinischen Studie – können Nebenwirkungen oder andere Probleme auftreten. Diese hängen von der Therapiemassnahme und vom gesundheitlichen Zustand des Erkrankten ab, sie treten unterschiedlich bei den einzelnen Patienten auf.

Die meisten zu erwartenden Nebenwirkungen sind vorübergehender Natur und verschwinden nach Beendigung der Therapie. Gut bekannt sind zum Beispiel Haarverlust und Übelkeit bei bestimmten Medikamenten und Hautrötungen bei der Strahlentherapie. Bei bestimmten Behandlungen kann es auch Spätfolgen geben; diese können lange nach Behandlungsabschluss auftreten und beziehen sich oftmals auf ein spezifisches Organ. Die Ärzte und Forscher sind sich dessen bewusst, ihre Aufmerksamkeit richtet sich deswegen auch darauf, Spätfolgen vorzubeugen.

### Wichtige Fragen über klinische Studien

Falls Sie in Betracht ziehen, an einer klinischen Studie teilzunehmen, gibt es für Sie einige Schlüsselfragen, die Ihnen helfen können, eine Studie genauer zu beurteilen:

- Was ist das Ziel?
- Welche Behandlungen werden in der Studie geprüft? Welche Untersuchungen muss ich in Kauf nehmen?
- Was geschieht mit meiner Krebserkrankung mit oder ohne diese neue Behandlung?
- Was geschieht mit mir, wenn ich auf die neue Behandlung nicht anspreche?
- Welche Alternativen habe ich, welches sind ihre Vor- und Nachteile?
- Wie lange dauert die Studie? Muss ich zusätzliche Zeit investieren?
- Muss ich mit einem Spitalaufenthalt rechnen? Falls ja, wie oft und wie lange?
- Wie werde ich durch die Studie in meinem Alltag beeinträchtigt? Welche Gegenmassnahmen werden getroffen?
- Welche Nachsorgeuntersuchungen werden folgen?
- Was geschieht mit den Studiendaten, wohin gelangen die Informationen?
- Welches sind die Kontaktpersonen, an wen wende ich mich falls...

## Erfüllen Sie die Auswahlkriterien zur Teilnahme an einer klinischen Studie?

Jede Studie richtet sich an PatientInnen mit bestimmten Merkmalen, wie Typ der Krebserkrankung, Krankheitsausdehnung und gut definiertem Gesundheitszustand. Bevor entschieden werden kann, ob Sie im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden können oder nicht, müssen sorgfältige Untersuchungen durchgeführt werden, die diese Merkmale genau bestimmen:

- Diagnose und Ausdehnung der Krankheit (Staging)
- allgemeiner Gesundheitszustand
- Funktion der Organe (Nieren, Leber, Herz, Lunge...)
- andere Krankheiten, bzw. benötigte Medikamente

## Aufklärung und Einwilligung

Die Einwilligung zur Studie erfordert, dass die Patientin/Patient auf verständliche Weise über den Inhalt der Studie, deren Durchführung und Bedeutung informiert wurde und anhand dieses Wissens frei entscheiden kann, daran teilzunehmen oder nicht. Die Aufklärungsarbeit ist Sache des zuständigen Arztes. Sie erhalten zusätzlich schriftliche Erklärungen, lesen Sie diese aufmerksam durch und bewahren Sie sie sorgfältig auf. Fragen Sie so viel und so oft Sie das Bedürfnis danach haben. Ob Sie sich dafür oder gegen eine Teilnahme entscheiden wird sich auf die Qualität Ihrer weiteren Behandlung und Betreuung nicht auswirken. Die Erklärungen über die Behandlung und über die Studie sind natürlich nicht nur auf die Startphase begrenzt. Sie werden laufend neue Informationen erhalten, die gegebenenfalls Ihre weitere Teilnahme beeinflussen könnten. Mit der Einwilligung wird Ihre Entscheidungsfreiheit nicht eingeschränkt: Sie haben das Recht, Ihre Studienteilnahme zu jedem Zeitpunkt abzubrechen.

## Was bedeutet es, Teilnehmer einer klinischen Studie zu sein?

Ob im Rahmen einer klinischen Studie oder nicht, werden Patienten heutzutage mit einer Reihe neuer Begriffe und Abläufe konfrontiert. Für viele tauchen bei Begriff «klinische Studie» Assoziationen wie «Versuchskaninchen» auf. Es ist offensichtlich das Unbekannte, Fremde «Unverstandene», welches diese Angst auslöst. Wenn sie verstehen, was eine klinische Studie beinhaltet, hilft das, Ihre Ängste abzubauen.

Patienten in einer klinischen Studie werden nicht von anderen Patienten abge sondert, sie werden ebenfalls in onkologischen Zentren behandelt. In einer Studie wird Ihr Gesundheitszustand genau überwacht und dokumentiert. Möglicherweise werden mehr Untersuchungen und Tests ausgeführt als die übliche Routine verlangt. Dies geschieht, um den Krankheitsverlauf genau zu beobachten und um möglichst vollständige Antworten zu den in der Studie gestellten wissenschaftlichen Fragen zu erlangen. Der Arzt, der Sie während der klinischen Studie betreut, verpflichtet sich, Sie sorgfältig nach Studienplan zu behandeln und zu überwachen sowie die entsprechenden ethischen und rechtlichen Anforderungen genau zu befolgen.

Als Studienteilnehmer werden Sie aber auch ein Stück weit Verantwortung mitbringen. Sie müssen sich an einen Studienplan halten. Untersuchungen durchführen lassen, evtl. Fragebögen ausfüllen. Mit Ihrer Teilnahme übernehmen Sie eine wichtige Rolle für die Gesellschaft von heute, vor allem aber für die Zukünftige.

## Können Sie jederzeit verlangen, die Teilnahme an der Studie zu beenden?

Mit der gleichen Selbstverständlichkeit, wie Sie ihre Teilnahme verweigern können, ist es Ihr Recht, zu jedem Zeitpunkt auszusteigen. Ihr individuelles Recht zur Selbstbestimmung wird immer respektiert - ungeachtet der Tatsache, ob Sie Studienpatient sind oder nicht. Ein einstweilen gegebenes Einverständnis zur Teilnahme bedeutet nicht, bis zum Schluss der Studie mitmachen zu müssen. Vergessen Sie nicht, immer wieder Fragen zu stellen und Unklarheiten zu beseitigen. Falls Sie beschliessen aus der Studie auszusteigen, werden Alternativen

mit Ihnen besprochen und die weitere Behandlung ist selbstverständlich. Sie erfahren für ihre Entscheidung keinen Nachteil!

### Wie werden klinische Studien geführt – Ablauf einer klinischen Studie

Der zuständige Arzt muss die Studienbehandlung auf sorgfältigste Weise nach einem vorgeschriebenen Plan, einem sog. «Protokoll», durchführen. Darin wird genau beschrieben, was auf welche Weise getan werden muss und weshalb. Die Studien sind so geplant, dass sie mögliche Vorteile für die Patienten auf ein Maximum erhöhen und die möglichen Risiken auf ein Minimum reduzieren, gleichzeitig müssen bedeutsame Forschungsfragen beantwortet werden können.

Die meisten Studien untersuchen eine Behandlungsmethode in einer Patientengruppe. Dabei kann es um die Ermittlung der korrekten Dosierung des Medikaments (bzw. der Behandlungsmassnahme) gehen oder um die Ermittlung der Wirksamkeit einer bestimmten Therapie für eine Patientengruppe. Andere Studien untersuchen zwei oder mehrere mögliche Behandlungen.

Normalerweise wird in diesen Studien die «Standardbehandlung» (die Beste, für eine bestimmte Krankheitssituation, momentan zur Verfügung stehende) mit einer oder mehreren «experimentellen» Therapien (neue wirksame Medikamente oder Behandlungsmassnahmen) verglichen.

### Klinische Studien

Für bestimmte Tumore oder in bestimmten Situationen steht heute noch keine Standardtherapie zur Verfügung. In diesen Fällen erhält eine Patientengruppe z.B. das neue Heilmittel, die andere Gruppe keines (Placebo). Es wird jedoch keinem Patienten eine Behandlung, in diesem Falle ein Medikament, vorenthalten, von dem bewiesen ist, dass es wirksam ist.

Damit sich Studienresultate als eindeutig und unvoreingenommen erweisen, werden die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer der verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt. Dieses Verfahren nennt man auch «Randomisierung».

Es ist wichtig festzuhalten, dass die Ärzte und Pflegepersonen dabei nicht wissen, ob eine der Studienbehandlungen die bessere ist.

## MYELOM-ORGANISATIONEN

Auf dieser Seite finden Sie eine Liste mit Adressen ausländischer Myelom-Organisationen.

### Selbsthilfegruppe Österreich – [www.multiplesmyelom.at](http://www.multiplesmyelom.at) Myelom Hilfe Österreich – [www.myelom.at](http://www.myelom.at)

Unserer zwei Partnerorganisationen in Österreich.

### AMM-online – [www.myelom.org](http://www.myelom.org)

Netzwerk für Patienten und Angehörige

### MPE - Myeloma Patients Europe – [www.mpeurope.org](http://www.mpeurope.org)

Ein Netzwerk von europäischen Myelom Patienten-Organisationen mit Sitz in Belgien. Die MPS ist Mitglied.

### DLH - Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e.V. [www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)

Da das Multiple Myelom zur Familie der Lymphome gehört, finden wir Unterstützung bei der DLH. Die MPS ist Mitglied der DLH.

### IMF - International Myeloma Foundation – [www.myeloma.org](http://www.myeloma.org)

Mit Informationen in mehreren Sprachen, auch auf deutsch. Die International Myeloma Foundation IMF gibt eine Patientenzeitschrift (Myeloma Today) heraus, organisiert Seminare für Patienten und Fachärzte und unterstützt Forschungsprojekte.

### MMRF - Multiple Myeloma Research Foundation [www.multiplemyeloma.org](http://www.multiplemyeloma.org)

Die Multiple Myeloma Research Foundation MMRF beteiligt sich an Kongressen für Fachärzte und unterstützt Forschungsprojekte.

### CKP - Contactgroep Kahler Patienten – [www.kahler.nl](http://www.kahler.nl)

Die Niederländische Selbsthilfe Organisation für Patienten mit Multiplem Myelom.



