

Bericht vom Patiententag der „Heidelberger Myelomtage“ am 23. 10. 2015

Ein Beitrag von Reinhard Busch, Multiples Myelom Austria

Die „Heidelberger Myelomtage“ werden jährlich vom Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Multiples Myelom (Leitung Prof. Hartmut Goldschmidt), sowie dem Myelom Deutschland e.V. (Vorsitzende: Brigitte Reimann) mit 17 regionalen Selbsthilfegruppen in der BRD veranstaltet. Der Patiententag ist dabei eine der größten Informationsveranstaltungen zum Myelom im deutschsprachigen Raum.

Ca. 200 Patienten und Angehörige folgten den 15, zum Teil parallel ablaufenden Vorträgen.

In der Folge werden die besuchten Vorträge ausführlicher zusammengefasst, und bei den anderen Vorträgen wurden die Zusammenfassungen aus den Vortragsunterlagen übernommen.

PROGRAMM:

➤ **Einführung für Erst-Teilnehmer, Grundbegriffe Multiples Myelom;**

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt

- Zur Behandlungsnotwendigkeit werden neben den **C**(Calcium) **R**(Nierenfunktion) **A**(Anämie) **B**(Knochenläsionen)-Kriterien, auch Biomarker (Freie Leichtketten-Konzentration, MRT und KM-Infiltration >60%) herangezogen. SZT erfolgen bis 70/75 Jahren, je nach biologischem Alter.
- Als Prognosefaktoren für den weiteren Verlauf gelten: Albumin/Beta2-Mikroglobulin, CRP, LDH, biologisches Alter, FISH-Zytogenetik, Gen-Expressions-Profilung, Bildgebung (MRT und PET)
- In den Therapien werden dz. im Zentrum ca. ein Dutzend Medikamente und zusätzlich deren Kombinationen eingesetzt. Ca. 20 neue Medikamente stehen im Zulassungsverfahren.
- Im Heidelberger Myelom-Zentrum werden jährlich 350 MM-Neupatienten vorgestellt. Ca. 80% der Patienten befinden sich in den lfd. ca. 30 Diagnostik- und Therapiestudien. Spezielle Programme bestehen für Patienten mit allen Vorformen des MM, für dialysepflichtige Patienten, zur Therapie von Komplikationen, minimalinvasive Wirbelbruch-Behandlungen (Kyphoplastie), etc.

➤ **Selbsthilfe im Wandel der Zeit; Brigitte Reimann,** *Selbsthilfegruppe Kurpfalz; 1. Vorsitzende Myelom BRD*

➤ **Therapie der MM-Knochenerkrankung aus der Sicht des orthopädischen Chirurgen** *Dr. Stefan Hemmer, Med-Uni Heidelberg*

- Die Einschätzung der Gefahr eines drohenden Bruches ist insbesondere an der Wirbelsäule komplex und bedarf sowohl radiologischer und klinischer (Schmerzlokalisation) Untersuchungen, als auch großer orthopädischer Erfahrung (Altersdegeneration versus krankheitsbedingter Schäden)
- Ist ein Wirbelknochen auf die Hälfte reduziert oder sind seine äußeren Elemente angegriffen wird mittels Bestrahlung, Tragen äußerer Stützen, Kyphoplastie oder operativer Stabilisierung eingegriffen. Zentrale Läsionen sind dabei weniger kritisch als Randdestruktionen. HWS-Probleme sind leichter zu behandeln als solche im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule.

- Wichtig für alle Patienten: Jeder Knochen lebt und benötigt dazu viel Bewegung. Häufige, trainingsgemäße Belastung stärkt den Knochen!!

➤ **Strahlentherapie als lokale Behandlungsoption; Dipl.-Phys. Martina Schmaus**

- Bei einem solitären Plasmozytom ist das Therapieziel die vollständige Wiederherstellung der Knochenstruktur. Dazu ist eine ausreichend hohe Gesamtdosis entscheidend.
- Beim Multiplen Myelom ist mittels Strahlentherapie eine effektive Palliation durch Förderung der Re-Kalzifizierung, Reduktion von neurologischen Symptomen und einer anhaltenden Ausschaltung von Schmerzen erzielbar.

Nachfolgende Vorträge fanden in parallelen Foren statt:

➤ **Forum 1: Neue Medikamente; Dr. Elias K. Mai, Med-Uni Heidelberg**

- Neben den Zweit- und Drittgenerationsmedikamenten der etablierten Substanzen zeigt sich durch div. molekular-biologische Techniken eine rasante Entwicklung von neuen Substanzen, sodass alle 6 Monate mit einer neuen, bereits für die Klinik zugelassenen Substanz zu rechnen ist. Damit können rezidivierende und refraktäre Erkrankungen wieder erfolgreich behandelt werden.

Nachfolgend die wichtigsten Substanzgruppen:

- **Immunmodulatoren (IMiDs)** stimulieren die T-Zellen, hemmen die Gefäßneubildung (Nährstoffverbindung der MM-Zellen) und haben auch eine direkte toxische Wirkung auf MM-Zellen.
 - >> Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid (seit 2013 für die Zweitlinienbehandlung zugelassen)
- **Proteasominhibitoren** blockieren den Stoffwechsel in allen Zellen, wodurch es bei schnellwachsenden Zellen zu deren Absterben kommt.
 - >> Bortezomib, Carfilzomib (Zulassung noch 2015), Ixazomib (Zulassung Frühjahr 2016)
- **Monoklonale Antikörper** binden bestimmte Proteine auf der Oberfläche der Krebszellen und veranlassen so das körpereigene Immunsystem diese Zellen zu töten.
 - >> Elotuzumab (CS1) (Zulassung 2016) und Daratumumab (CD38) (Zulassung 2017/18).
 Weitere zelluläre immuntherapeutische Ansätze mit Antigenrezeptoren sind in Erprobung. Insbesondere Therapien mit, außerhalb des Körpers, modifizierten Immunzellen.
- **Histon-Deacetylase (HDAC)-Hemmer** beeinflussen die Aktivität von Enzymen, welche die DNA-Transkription in der Zelle regulieren. HDAC-Hemmer verhindern die, bei Krebszellen extrem häufige Zellteilung und wirken besonders in Verbindung mit dem Wirkstoff Bortezomib
 - >> Panobinostat (Zulassung 06/2015), Quisinostat (oral) in Erprobung.
- **Spindelkinesin-Inhibitoren** hemmen die wesentlich am intrazellulären Transport von biologischen Lasten wie z. B. Biomakromolekülen beteiligten Kinesine
 - >> Filanesib
- **Signalweg-Hemmer** beeinträchtigen die Zellteilung, insbesondere die Chromosomen-Teilung
 - >> LGH447 und BYL719 (dz. in Studien)

➤ **Forum 2: Hochdosistherapie und autologe/allogene Stammzelltransplantation(SZT); Dr. Sandra Sauer / PD Dr. Ute Hegenbart, Med-Uni Heidelberg**

Zusammenfassung aus den Vortragsunterlagen (Besuch nicht möglich da paralleles Forum)

- Die autologe SZT stellt ein Standardverfahren für die Behandlung bis zum 70sten Lebensjahr dar. Mit der autologen SZT lässt sich die Rate an kompletten Remissionen steigern. Sie verbessert das Gesamtüberleben gegenüber der konventionellen Chemotherapie.

- Die allogene SZT ist potentiell (10-15%) heilend. Das Rezidivrisiko liegt bei ca. 30-50%. Durch Dosisreduktion ist, bei leicht erhöhtem Risiko, auch die Behandlung älterer Patienten möglich.

➤ Forum 3: **Molekulare und bildgebende Diagnostik beim MM;**

PD Dr. Dirk Hose / PD Dr. Jens Hillengaß, Med-Uni Heidelberg

Zusammenfassung aus den Vortragsunterlagen (Besuch nicht möglich da paralleles Forum)

- Neue molekulare Untersuchungen wie iFISH - Veränderung bestimmter Erbinformationen ((t(4:14), del 17p) - und GEP Globale Genexpressionsanalysen - Erfassung aller 30.000 RNA's (Baupläne) und deren Veränderungen mittels dem „next generation sequencing“-Verfahren - und bildgebende Untersuchungen ermöglichen ein besseres Verständnis der MM-Zellen.
- Diese Untersuchungen haben bereits (iFISH) oder werden in naher Zukunft (GEP) Einfluss auf Prognosen und Therapieentscheidungen haben und zu risikoadaptierten und personalisierten Therapien (z.B. Aurora-Kinase) führen.
- Röntgen Skelettstatus ist nicht ausreichend (sensitiv erst bei 50%igem Knochenverlust). Low dose CT (2-fache Röntgenstrahlung) ermöglicht klare Stabilitätsbeurteilungen der WS. MRT zeigt in Ergänzung zu CT evtl. Weichteilläsionen, befallenes Knochenmark und Gewebe und die Gesamtmasse bösartiger Zellen, eignet sich aber nicht für Stabilitätsaussagen.

➤ Forum 4: **Rehabilitation beim MM; Dr. Andreas Mumm,**

Zusammenfassung aus den Vortragsunterlagen (Besuch nicht möglich da paralleles Forum)

- Die Reha des MM-Patienten orientiert sich an den individuellen körperlichen, seelischen und sozialen Problemen, sowie den persönlichen Ressourcen, Wünschen und Zielen. Die Einheits-Reha gibt es nicht.
- Die Reha beginnt mit einer multidisziplinären Problemerkennung und der gemeinsamen Festlegung der Reha-Ziele.
- Was kann erwartet werden? Informationsvermittlung und Krankheitsauseinandersetzung, Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Verringerung der Alltagseinschränkungen, Beschwerdenlinderung, Erkennen der persönlichen Möglichkeiten und Grenzen.

➤ Forum 5: **Therapie von Nebenwirkungen der MM-Behandlung; Dr. Merz, Heidelberg**

In den letzten 20 Jahren wurden in Heidelberg ca. 1500 Patienten autolog transplantiert. Die 5-Jahr-Überlebensrate ist in dieser Zeit von 50 auf 80% gestiegen. Die dabei erfolgreich eingesetzten Medikamente (siehe oben) haben aber, insbesondere bei lang andauernder Behandlungen, einige schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich gebracht:

- Kiefernekrose: Hochdosischemotherapie (SZT) und längere Einnahme von Bisphosphonaten
- Thrombosen:
 - MM-Patienten (ca. 18.500) haben im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (ca. 71.000) ein 8-fach höheres Risiko!! Tritt eine Thrombose bereits im ersten Jahr der Behandlung auf, so ist damit eine schlechtere Überlebensprognose verbunden [Kristinsson et al., 2010]
 - Thalidomid verdoppelt im Vergleich zu Bortezomib das Thrombosenrisiko [GMMG-HD3-Studie]
 - Lenalidomid mit hohem Dex. erhöht die Thrombosegefahr um das Doppelte [Rajkumar SV et al]
- Thrombose-Prophylaxe

- IMiDs immer kombiniert mit Low-Dos-Dexametason (max.40 mg/Tg 1,8,15,22) [Hdlbg. SOP]. Bei sehr langer Lenalidomid-Therapie: Dexametason durchgehend mit wesentlich geringerer Dosis. Besser die Dexametason-Dosis reduzieren als die Therapie ganz abubrechen.
 - Bei Lenalidomid mit Dexametation: 3 Monate Heparin-Bauchspritze. Bei guter Thrombose-disposition reicht danach Aspirin 100 mg/Tg auf Dauer [Empfehlung Med.-UNI Heidelberg].
 - Keine EPO-Substitution bei Therapie-induzierter Anämie [Hdlbg. SOP].
 - Polyneuropathie (PNP)
 - Häufigkeit: 40-80 % aller vorbehandelten MM-Patienten [Richardson PG et al. 2010]
 - Bei Auftreten der typischen Symptome (Sensibilität, Motorik, Schmerzen oder Herzrasen, Schwindel und Durchfall) rasche Behandlung, ansonsten tritt häufig eine Manifestation ein.
 - PNP-Diagnose: Anamnese, gezielte Fragebögen, Nervenleitgeschwindigkeit, etc. Selbsttest mittels Stimmgabel am Hand- oder Fußknöchel: Bei kurzem Vibrationsempfinden besteht ein PNP-Risiko.
 - Risikofaktoren: Thalidomid (TiPNP) und Bortezomib (BiPNP). [Richardson PG et al. 2010] Bortezomib in subkutane Gabe reduziert PNP um 30% bei gleicher Wirkung! [Moreau 2008/11] Besserung in über 60% der Fälle wenn BiPN frühzeitig erkannt wird [Richardson PG et al. 2010]
 - Bei rein motorischen und sensiblen Symptomen Physiotherapie anwenden. Bei Schmerzen die Dosis anpassen und vorsichtiger Medikamenteneinsatz (Antidepressiva/-epileptika, Opiode, Cannabioide)
- Mein Literaturhinweis: „PNP, Ursachen und Behandlung für PatientInnen“, Myeloma Euronet Erhältlich bei div. Selbsthilfegruppen oder unter +49 (0)6142/32240, www.myeloma-euronet.org
Oder: „Wohlbefinden trotz neuropathischer Schmerzen“, Astellas Pharma/Wien, 01/8772668

- Forum 6: **Gesprächsforum für Angehörige; B. Reimann, SHG-Verband Myelom BRD**
Zusammenfassung aus den Vortragsunterlagen (Besuch nicht möglich da paralleles Forum)
 - MM-Erkrankte leben in einer, für sie ertragbaren, aber für Gesunde kaum nachvollziehbaren Welt.
 - Angehörige sind zutiefst erschüttert und finden auf viele Fragen keine Antworten. Sie wollen aber Stütze und Halt für die Betroffenen sein. Das kann über Jahre zu körperlicher und seelischer Erschöpfung führen wodurch die eigene Gesundheit gefährdet wird.
 - Hilfe und neue Wege können durch Erfahrungsaustausch, Freunde und Verwandte gefunden werden um Trauer, Mitleid, Verzweiflung und Hoffnungslosigkeit zu bewältigen.
- Forum 7: **Psychologische Aspekte im Krankheitsverlauf; D-Psych. D Tönnessen**
Zusammenfassung aus den Vortragsunterlagen (Besuch nicht möglich da paralleles Forum)
 - Die sogenannte „Krebspersönlichkeit“ gibt es nicht. Vielmehr scheint eine gewisse Flexibilität im Umgang mit den Belastungen günstig. Psychotherapeutische Interventionen haben keinen direkten Einfluss auf Rezidivrate oder Überlebenszeit.
 - Lt. Studien zeigen ca. 30% Patienten mit versch. Krebsarten depressive Episoden und Angststörungen. In etwa ebenso viele wünschen sich professionelle psychotherapeutische Behandlung. Jedoch gibt es keine Psychotherapie gegen Krebs!
- **Einführung zu den Laborwerten; Dr. Elias K. Mai, Med-Uni Heidelberg**
Zusammenfassung:
 - Laborwerte geben dem Patienten neben den klinischen Zeichen Warnhinweise zu Erkrankung.
 - Die Verlaufsbeurteilung sollte für jeden Patienten nachvollziehbar sein und ein Gespräch mit dem Arzt auf Augenhöhe ermöglichen um die Behandlung mittragen zu können.
 - Unabdingbar ist jedoch die ärztliche Einschätzung aufgrund aller vorliegenden Befunde und des persönlichen klinischen Befindens.

Mein Literaturhinweis: „Patientenfibel MM Labor-Diagnostik“ mit verständlichen Informationen;
Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe, +49(0)228/33889200; oder info@leukaemie-hilfe.de

- **Gesprächsrunde zum Thema:** Studien in Klinik und Praxis
- **Zusammenfassung und Schlusswort;** *Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt*

Zum Jahresende werden sämtliche Vorträge im Netz unter www.klinikum.uni-heidelberg.de abrufbar sein.