

## **An unsere Leser**

Liebe Mitpatienten,  
liebe Angehörige,

Seit der Versendung des letzten Newsletters sind einige Monate vergangen. Die Redaktionsarbeiten werden von Patienten durchgeführt, und wenn die Erkrankung zuschlägt, bleiben manche Dinge unerledigt liegen, auch wenn wir uns immer bemühen, interessante Informationen so schnell wie möglich an unsere Mitglieder weiter zu leiten. Im Zuge der Neugestaltung unseres Internetauftritts wird zukünftig der Newsletter in veränderter Form erscheinen. Wie das aussehen wird, darüber werden wir Sie zu gegebener Zeit informieren.

Die Zeitschrift „Forum Sanitas – Das informative Medizinmagazin“ (Verlag für Public Relations und Printmedien, [www.forum-sanitas.com](http://www.forum-sanitas.com)) hat uns erneut die Erlaubnis erteilt, einen ihrer Artikel in unserem Newsletter zu reproduzieren, wofür wir uns herzlich bedanken. Diesmal ist es ein Beitrag von Frau Prof. Engelhardt aus Freiburg aus der 4. Ausgabe 2011.

Am 17. März findet im Evangelischen Krankenhaus Bielefeld der 3. Bielefelder Myelomtag statt. Das Programm finden Sie weiter unten, ebenso wie die Termine weiterer Veranstaltungen. Insbesondere weisen wir auf unser 29. Patienten- und Angehörigenseminar am 21. April in Schwelm hin. Im Zuge dieser Veranstaltung findet auch die Mitgliederversammlung 2012 statt, bei der der Vorstand neu gewählt werden muss. Mehrere Vorstandsmitglieder stehen zukünftig aus gesundheitlichen Gründen für die Vereinsarbeit nicht mehr zur Verfügung. Für das Fortbestehen der Selbsthilfegruppe ist es deshalb wichtig, dass sich Personen finden, die bereit sind, mitzuarbeiten und Verantwortung zu übernehmen.

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.

Alles Gute wünscht Ihnen

*pmm* SHG NRW  
Der Vorstand

## **Myelom-Workshops in Freiburg am 22.7.2011: Knochenschützende Maßnahmen – über die Anwendung von Bisphosphonaten hinaus – beim Multiplen Myelom und anderen den Knochen erodierenden Tumorerkrankungen**

Das multiple Myelom stellt eine häufige hämatologische Tumorerkrankung dar, die vorwiegend Patienten in der 6. bis 7. Lebensdekade betrifft und durch schmerzhafte, die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome, wie Knochenschmerzen, Organdysfunktion, Anämie und chronische Fatigue gekennzeichnet ist. Beim Multiplen Myelom liegt eine bösartige Entartung von sog. Plasmazellen im Knochenmark vor. Diese Zellen vermehren sich überschießend und reagieren nicht mehr auf die Kontrollmechanismen des Körpers. Die krankhaft veränderten Plasmazellen produzieren Antikörper oder auch nur Bruchstücke von Antikörpern, die Paraproteine genannt werden. Ein Charakteristikum der Myelomzellen ist, dass sie Antikörper (Immunglobuline) einer bestimmten Sorte produzieren: Das Immunglobulin G ist dabei die häufigste entartete Antikörper-Form (60 %), gefolgt vom Immunglobulin A (20 %). Die Immunglobuline D, E und M sind deutlich seltener betroffen; genauso wie sog. Leichtketten-Myelome (Produktion von kappa- oder lambda-Leichtketten allein; in ca. 20 % vorkommend) oder sogenannte asekretorische Myelome (keine Paraproteinsekretion). Entscheidend ist, dass die Paraproteine in der Regel funktionsuntüchtig sind, das heißt sie kommen ihren Aufgaben, der Infektionsabwehr, nicht bzw. unzureichend nach. Der Patient ist daher erhöht infektanfällig. Meist geht der Multiplen Myelomerkrankung ein sog. MGUS (monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz) voraus (Tabelle1).

### **Unspezifische, krankheitsbedingte Beschwerden, wie Knochenschmerzen, werden initial häufig verkannt**

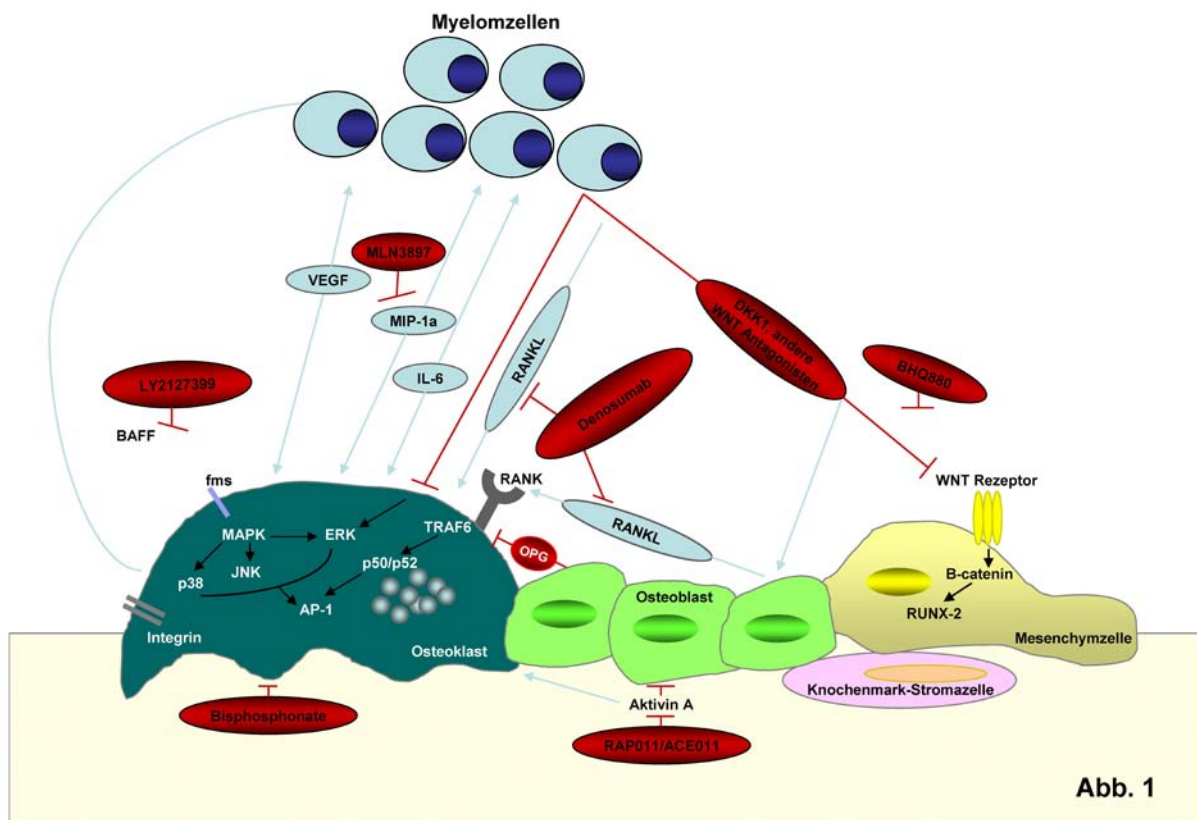
Die Myelom-Diagnose erfolgt daher meist erst im fortgeschrittenen Stadium. Heute werden die frühzeitigere Diagnosestellung, Vermeidung myelombedingter Komplikationen (wie Knochendestruktion oder Niereninsuffizienz) und eine rasch wirksame sowie lang anhaltende Therapie angestrebt. Die Therapie des symptomatischen Myeloms erfolgt nach den sog. CRAB-Kriterien (C = Hyperkalzämie, R = Niereninsuffizienz, A = Anämie, B = Knochendestruktion / Osteolysen), wobei gerade osteolytische Prozesse ein Charakteristikum der Erkrankung darstellen (Tabelle1).

### **Folgen der Erkrankung und Symptome**

Eine Auswirkung der Plasmazell-Vermehrung im Knochenmark ist, dass das Wachstum der gesunden blutbildenden Zellen im Knochenmark gehemmt wird. Bei fortschreitender Erkrankung kommt es so zu einem Mangel an gesunden Erythrozyten und Leukozyten mit den entsprechenden Beschwerden: Müdigkeit, Schwäche und Kopfschmerzen, als Zeichen der Anämie; gesteigerte Infektanfälligkeit durch den Mangel an Leukozyten. Die Plasmazellen bilden außerdem Substanzen, die zu einer Aktivierung der so-genannten Osteoklasten im Knochenmark führen. Osteoklasten sind Zellen, welche die Knochensubstanz abbauen. Durch die hohe Aktivität der Osteoklasten kommt es zur Aufweichung und Ausdünnung des Knochens vor allem in Wirbelsäule, Beckenknochen, Rippen und Schädel. Die Folgen können Knochenbrüche und erhebliche Schmerzen sein.

**Tabelle 1:** Diagnostische Kriterien zur Unterscheidung der Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), des asymptomatischen und symptomatischen Myeloms

MGUS	Asymptomatisches Myelom	Symptomatisches Myelom
M-Protein im Serum < 30 g/l M	M-Protein im Serum 30 g/l	M-Protein im Serum und/oder Urin
Klonale Plasmazellen im Knochenmark < 10%	Klonale Plasmazellen im Knochenmark 10 %	Klonale Plasmazellen im Knochenmark > 10 %
Kein Anhalt für End-Organ-Schädigung	Kein Anhalt für End-Organ Schädigung oder solitäres Plasmozytom	Assoziierte End-Organ-Schädigung (≥ 1): C: Kalziumerhöhung (Serum > 2,75 mmol/l) R: Renale Insuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl) A: Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) B: Lytische Knochenläsion oder Osteoporose



**Abbildung 1:** Die Myelom-Knochenerkrankung ist durch ein Ungleichgewicht zwischen erhöhter Osteoklasten- und verminderter Osteoblastenaktivität gekennzeichnet, wobei von Myelomzellen die Osteoklastenaktivität durch Zytokine wie VEGF, MIP-1a, IL-6 oder RANKL gesteigert wird, während die Aktivität des physiologischen Antagonisten OPG vermindert wird. Myelomzellen können Osteoblasten auch durch verschiedene Faktoren inhibieren, wie durch DKK1. Neue Substanzen gegen die Myelom-Knochenerkrankung stellen Denosumab (RANKL-neutralisierender Antikörper [Ak]), der CCR1-Inhibitor MLN2897, der BAFF-neutralisierende Ak LY2127399, RAP011/ACE011 und BHQ880 als Decoy-Rezeptor-neutralisierendes Actinin A bzw. DKK1-neutralisierender Ak dar

## **Kongresserkenntnisse des Myelom-Workshops in Freiburg vom 22.7.2011**

Um auf die Verbesserungen im Verständnis der Myelomerkrankung, in der Diagnostik und bezüglich prophylaktischer wie therapeutischer Maßnahmen hinzuweisen und die Interdisziplinarität in der Versorgung von Myelompatienten durch Hämatologen/Onkologen, Radiologen/Strahlentherapeuten und Orthopäden zu verdeutlichen, wurde am 22.7.2011 ein internationaler Kongress in Freiburg mit dem Titel: „Challenging the current approaches to multiple myeloma and other cancer-related bone diseases: from bisphosphonates to targeted therapy“ durchgeführt. Dabei wurde die Pathogenese, Diagnosestellung und therapeutische Optionen der Osteopenie, Osteoporose und Osteolysen beim multiplen Myelom und anderen hämatologischen/onkologischen Erkrankungen von renommierten nationalen und internationalen Experten vorgestellt. Einleitend wurde berichtet, dass die Myelom-Knochenerkrankung durch ein Ungleichgewicht zwischen erhöhter Osteoklasten- und verminderter Osteoblastenaktivität gekennzeichnet ist, wobei von Myelomzellen die Osteoklastenaktivität durch Zytokine wie VEGF (vascular endothelial growth factor), MIP-1a (macrophage-inflammatory protein), IL-6 (Interleukin-6) oder RANKL (receptor activator of NFκB ligand) gesteigert wird, während die Aktivität des physiologischen Antagonisten Osteoprotegerin (OPG) vermindert wird (Abbildung 1). Myelomzellen können Osteoblasten durch verschiedene Faktoren auch inhibieren, wie durch DKK1 (Dickkopf [Wnt/s-Catenin signaling antagonist]).

## **Diagnostik**

Zur Diagnostik des Knochenbefalls stehen – neben dem konventionellen Röntgen als Goldstandard – heute genauere radiologische Verfahren, wie CT-, NMR und PET- Untersuchungen zur Verfügung, die eine differenziertere Aussage über das Ausmaß der ossären Beteiligung erlauben. Die CT ist eine akkurate Detektionsdiagnostik, auch bei früher Knochendestruktion, erlaubt eine klarere Einschätzung frakturgefährdeter bzw. instabiler Knochenprozesse und wird zur Bestrahlungs-Planung oder Biopsie eingesetzt. Nachteile sind die höheren Strahlendosen, die Unspezifität für Osteopenie oder Osteoporose und dass die Gabe von Kontrastmittel bezüglich einer Nierenfunktionsverschlechterung berücksichtigt werden muss. Ganzkörper-, „lowdose“- CTs haben ihre Überlegenheit gegenüber Ganzkörper-NMRs gezeigt, sind aber noch nicht überall verfügbar. Vorteile einer NMR-Untersuchung werden in der fehlenden Strahlenbelastung, Darstellung von spinaler Myelomkompression und Abschätzung des Ausmaßes der Knochenmark-Infiltration gesehen. Dabei hat sich sowohl ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit normalem gegenüber fokalem oder diffusem NMR-Befund gezeigt als auch eine kürzere Zeit bis zum Therapiebeginn bei asymptomatischen Myelompatienten mit abnormalem NMR gegenüber normalem NMR von 16 gegenüber 43 Monaten. Ob das NMR zukünftig zur Definition einer symptomatischen Myelomerkrankung genutzt wird, und damit Patienten früher einer Therapie zugeführt werden, wird in weiterführenden Studien geklärt. Nachteile der NMR-Untersuchung (inkl. Ganzkörper-NMR) sind die erheblichen Kosten, die geringe Untersuchungskapazitäten und die uneinheitliche Kostenübernahme durch

die Krankenkassen. Eine F18-Fluorodeoxyglukose-Positron-Emissions-Tomographie (FDGPET/CT) ist ebenfalls deutlich sensitiver als das konventionelle Röntgen, bisher sind aber noch weitere Studien für eine breitere Nutzbarkeit und Empfehlung abzuwarten.

## **Therapie von Osteolysen**

Neben den Bisphosphonaten als zentrale Substanzklasse zur Therapie von Osteolysen sind heute auch andere innovative Anti-Myelom-Medikamente (wie u. a. der Proteasom-inhibitor Bortezomib) in ihrer Bedeutung für die Behandlung von Osteolysen erkannt. Dabei sind viele Therapeutika sowohl gegen die Plasmazelle selbst als auch deren umgebendes Milieu und die gesteigerte Osteoklastenaktivität gerichtet (Abbildung 1). Aktuelle Phase III Studien haben den humanen monoklonalen Antikörper Denosumab (anti-RANKL) im Vergleich zum Bisphosphonat Zoledronat bei Patienten mit fortgeschrittenem soliden Tumor, inkl. wenigen Patienten mit multiplem Myelom, getestet; primärer Endpunkt war die Potenz beider Medikamente zur Verzögerung skelettaler Ereignisse (z. B. Frakturereignisse, Auftreten von neuen Osteolysen oder Notwendigkeit einer Strahlentherapie). Dabei zeigte sich Denosumab äquipotent zu Zoledronsäure und führte zur Zulassung bei fortgeschrittenen soliden Tumorpatienten und wird in seiner Bedeutung bei > 1500 Myelompatienten weiter untersucht. Zentrale Fragen während des Symposiums bezogen sich neben den verschiedenen Darreichungsformen der unterschiedlichen Substanzen (oral verfügbare Bisphosphonate versus i. v. Applikation von Pamidronat oder Zoledronat), Dosis und Anti-Myelom-Effekte, vor allem auf die Häufigkeit des Einsatzes und auf die Therapiedauer. Studienergebnisse aus England haben an 1960 neu diagnostizierten Myelompatienten die Wirksamkeit von Zoledronat gegenüber Clondronat randomisiert untersucht. Für Zoledronat konnte eine signifikante Reduktion des Risikos von skelettalen Ereignissen, unabhängig vom Knochenstatus bei Erstdiagnose des multiplen Myeloms oder Intensität der Anti-Myelomtherapie erreicht werden, gefolgt von anhaltenden Effekten bei der monatlichen Applikation über einen Therapiezeitraum von > 3 Jahren. Zudem konnte für Zoledronat ein Überlebensvorteil von 5,5 Monaten gegenüber Clondronat nachgewiesen werden, der innerhalb der ersten 4 Therapiemonate am deutlichsten ausfiel. Eine skandinavische Studie hat zudem zwei unterschiedliche Pamidronatdosen (30 mg versus 90 mg) bei 504 symptomatischen Myelompatienten verglichen. Die Ergebnisse ergaben hinsichtlich der Inzidenz ossärer Komplikationen oder freier Zeit bis zu diesen keine relevanten Vorteile für die höhere Pamidronatgabe, so dass aktuell auch eine geringere Pamidronatgabe gerechtfertigt erscheint. Diese Ergebnisse werden dazu führen, dass die Leitlinien zur Bisphosphonatgabe neu aufgelegt werden. Obwohl Bisphosphonate als gut verträglich gelten, können Kieferosteonekrosen als gravierende Nebenwirkungen entstehen. Als Ursachen vermutet man eine durch Bisphosphonate-induzierte erhöhte Inhibierung von Osteoklasten und Reduktion des „Knochenremodelings“. Wesentliche Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Kieferosteonekrosen sind, neben einer suffizienten Zahn- und Mundhygiene und regelmäßigen zahnärztlichen Kontrollen, besonders die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Zahnärzten und Onkologen. Im Falle von aufgetretenen Kieferosteonekrosen stehen vor allem die konservative Therapie (z. B. Mundspülungen) und ggf. systemische Antibiotikatherapie im Vordergrund, um eine bestmögliche Heilung zu erreichen.

## **Fazit:**

Das Multiple Myelom ist eine Knochen- bzw. Knochenmarkerkrankung mit Vermehrung klonaler Plasmazellen, welche mit steigender Inzidenz im höheren Lebensalter auftritt. Diese Tatsache – zusammen mit einem generellen Anstieg der Lebenserwartung – führen zu einer größer werdenden Anzahl betroffener älterer Patienten mit dieser Erkrankung. In den letzten

Jahren hat sich die Myelom-Therapie grundlegend, u. a. durch die Einführung innovativer Substanzen, wie Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib, Verbesserungen der autologen (und in Studien der dosisreduzierten allogenen) Stammzelltransplantation und durch ergänzende supportive Maßnahmen, wie Bisphosphonate, Calcium-Vitamin-D3-Substitution, aber auch durch andere Knochen-schützende Medikamente, wie auf dem Kongress diskutiert, verändert. Heute können auch Patienten im fortgeschrittenen Alter effektive, moderne und gut verträgliche Therapien angeboten werden. Dabei gilt, dass diese Therapien dem individuellen körperlichen Allgemeinzustand angepasst durchgeführt werden sollten, so dass – bestmöglich durch den behandelnden Onkologen beurteilt – das Auftreten von Therapietoxizitäten vermieden wird (Tabelle 2).

	<b>65–75 Jahre</b>	<b>&gt; 75 Jahre</b>	<b>Weitere Dosisreduktion*</b>
Dexamethason	40 mg	20 mg	10 mg
Melphalan Tag 1–4	0,25 mg/kg	0,18 mg/kg	0,13 mg/kg
Thalidomid pro Tag	200 mg	100 mg	50 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason Tag 1–21	25 mg	15 mg	10 mg
Lenalidomid in Kombination mit Melphalan+ Prednison Tag 1–21	10 mg	5 mg	5 mg jeden 2. Tag
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> 2x pro Woche	1,3 mg/m <sup>2</sup> pro Woche	1,0 mg/m <sup>2</sup> pro Woche oder 1,3 mg/m <sup>2</sup> 2x Monat

**Tabelle 2:** Altersadaptierte Dosisreduktion



Prof. Dr. med. Monika Engelhardt  
 Sektion Klinische Forschung, GCP und  
 QM (Clinical Cancer Research Group)  
 und Myelomzentrum  
 Universitätsklinikum Freiburg  
 Abteilung Innere Medizin  
 Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg  
 Tel. 0761.270-32460, Fax 270-33180  
[www.oncoconsult.de](http://www.oncoconsult.de)

## Veranstaltungen und Termine

- 17. März 2012**      3. Bielefelder Myelomtag (Einladung siehe unten)
- 21. April 2012**      29. Patienten- und Angehörigenseminar und Mitgliederversammlung der pmm SHG NRW in Schwelm (Einzelheiten folgen)
- 5. Mai 2012**      3. Aachener Patienten- und Angehörigensymposium (Einzelheiten folgen)

Die Zeiten für unsere Patientengesprächsgruppen in Dornap, Essen, Aachen und Düsseldorf entnehmen Sie bitte unserer Website [www.myelom-nrw.de](http://www.myelom-nrw.de).

### 3. Bielefelder Myelomtag 17. März 2012



#### Veranstaltungsort:

Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Kapelle im Johannesstift  
Schildescher Straße 99, 33611 Bielefeld

#### Programm:

- 13:00 – 13:15** Begrüßung  
*PD Dr. Florian Weißfinger*
- 13.20 – 13.50** Neuropathie – woher kommt sie und was kann man dagegen tun?  
*Prof. Dr. med. Wolf-Rüdiger Schübitz*
- 14.00 – 14.30** Kyphoplastie – Anwendungsmöglichkeiten und Vorstellung der Technik  
*Prof. Dr. med. Thomas R. Blattert*
- Pause**
- 14.50 – 15.30** Neue Therapiemöglichkeiten – neue Chancen  
*Prof. Dr. med. Hermann Einsele*
- 15.40 – 16.00** Podiumsdiskussion
- 16.05 – 16.15** Zusammenfassung und Verabschiedung  
*PD Dr. med. Florian Weißfinger*

## Referenten:

### Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Medizinischer Direktor  
Medizinische Klinik und Poliklinik II,  
Universitätsklinikum Würzburg

### Prof. Dr. med. Thomas R. Blattert

Chefarzt  
Orthopädische Fachklinik Schwarzach

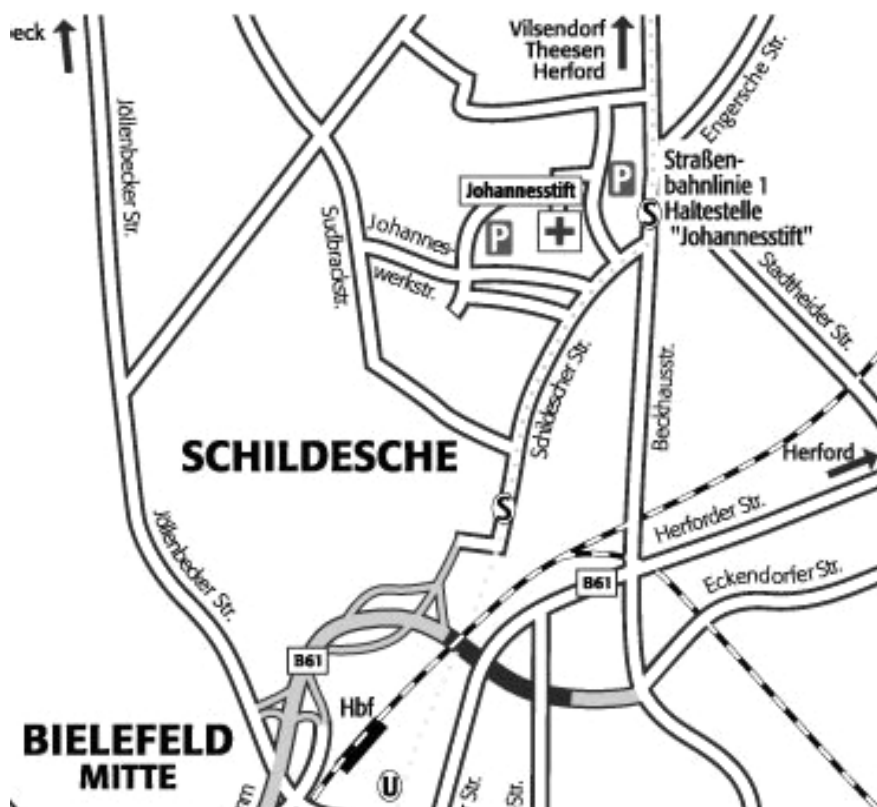
### Prof. Dr. med. Wolf-Rüdiger Schäbitz

Chefarzt  
Klinik für Neurologie  
Evangelisches Krankenhaus Bielefeld

### PD Dr. med. Florian Weißinger

Chefarzt  
Klinik für Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie und Palliativmedizin  
Evangelisches Krankenhaus Bielefeld

## Anfahrt:



Die Teilnahme ist kostenlos. Bitte melden Sie sich dennoch bis zum 10. März 2012 bei uns per Post, per Fax oder per E-Mail an, damit wir aus Organisationsgründen die Teilnehmerzahl abschätzen können.

Plasmozytom / Multiples Myelom SHG NRW e.V.  
Büropark Dornap Haus 1  
Dornaper Straße 18, 42327 Wuppertal

Fax: 02058-78 21 99 7  
E-Mail: [vorstand.gs@myelom-nrw.de](mailto:vorstand.gs@myelom-nrw.de)



# Antrag auf kostenlose Mitgliedschaft

(Bitte in Druckbuchstaben schreiben)

Name .....

Vorname .....

Straße .....

PLZ + Ort .....

Telefon .....

Fax .....

E-Mail .....

Geburtsjahr .....

Erklärung: Hiermit beantrage ich die ordentliche Mitgliedschaft

---

Ort	Datum	Unterschrift des Antragstellers
-----	-------	---------------------------------

Den Antrag auf Mitgliedschaft bitte an folgende Anschrift senden oder faxen:

Plasmozytom / Multiples Myelom SHG NRW e.V.  
Büropark Dornap Haus 1  
Dornaper Straße 18  
42327 Wuppertal  
Fax: (02058) 7821997 oder E-Mail: [vorstand.gs@myelom-nrw.de](mailto:vorstand.gs@myelom-nrw.de)

Spendenkonto:  
Sparkasse Hamm  
Plasmozytom / MM SHG NRW e.V.  
BLZ: 410 500 95  
Kto.-Nr.: 212 227 16

## Impressum

Plasmozytom / Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e.V.  
Dornaper Str. 18, Haus 1, 42327 Wuppertal  
Tel. 02058 8953278, Fax 02058 7821997  
VR 4187 (Amtsgericht Wuppertal)  
Dr. Rolf Pelzing (1. Vorsitzender)  
Ulrich Wolter (2. Vorsitzender)  
Heinz Horstkorte (Schatzmeister)  
Maria Marwedel (Schriftführerin)