



H N H C P
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



Multiple Myelom Lernprogramm

Lieber Kollege, liebe Kollegin,

es freut uns sehr, Ihnen das neue Lernprogramm **“Eine Einführung in das multiple Myelom: Eine Informationsquelle für medizinisches Fachpersonal”** von der Gruppe Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal der Hämatologie, vorzustellen.

Ein Lehrerkollegium von Fachpflegekräften aus dem Gebiet der Hämatologie/Onkologie, Hämatologen und Onkologen und Patientenanwälte hat gemeinsam dieses Programm, welches dem Lernen über das multiple Myelom gewidmet ist, entwickelt.

Dieses Programm beinhaltet aus Sicht des multidisziplinären Teams maßgebliche Themen für die Pflege von Patienten mit multiple Myelom und für deren Angehörigen. Pflegepersonal, weiteres assoziiertes medizinisches Fachpersonal und Patientenorganisationen spielen eine wichtige Rolle in diesem Prozess und die Gruppe freut sich sehr, mit Ihnen die aktuellen Informationen und Empfehlungen auf dem neusten Stand hinsichtlich des Langzeitmanagements der Bedürfnisse der Patienten zu teilen.

Das Multiple Myelom-Lernprogramm wurde durch eine Förderung von Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen Pharmaceutical Companies, Novartis Oncology und der Takeda Pharma AG Schweiz ermöglicht.

Seitens der Gruppe Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal der Hämatologie, die diese Informationsquelle ausgearbeitet hat, hoffen wir, dass das Multiple Myelom-Lernprogramm bei der Pflege von Patienten mit multiple Myelom wertvoll sein wird.

Hochachtungsvoll,

Erik Aerts

Präsident

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group (HNHCP)

Die Gruppe Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal der Hämatologie dankt den folgenden Personen für ihre Durchsicht und Beiträge zu diesem Lernprogramm.

Lehrkörper:

Erik Aerts (CH)

Ruth Bähler (CH)

Corien Eeltink (NL)

Andrea Guy (UK)

Sarah Liptrott (IT)

Matthias Nägele (DE)

Panagiotis Samaras (CH)

Korrektoren:

Niccolò Frungillo (IT)

Nicolaus Kröger (DE)

Mairéad Ni Chonghaile (IRL)

Markus Rubeli (CH)

Danksagung

Die Vervollständigung des Multiple Myelom-Lernprogrammes, wäre nicht ohne die redaktionelle Betreuung von Carol Krcmar möglich gewesen.

Das Multiple Myelom-Lernprogramm ist auch online verfügbar, unter www.hemcare.org

Inhalt

Vorwort	3
Modul I: Multiples Myelom verstehen	7
Modul II: Multiples Myelom: Diagnose und Stadien	19
Modul III: Behandlung des Multiplen Myeloms	29
Modul IV: Umfassendes Managment von Patienten mit Multiplem Myelom	47
Das Multiple Myelom-Lernprogramm - Glossar	63



Fakten im Überblick

- Das multiple Myelom ist eine unheilbare, bösartige Krankheit, die von der reifsten Art von Plasmazellen ausgeht, den B-Lymphozyten
- B-Lymphozyten, eine Zellenart des Immunsystems, reifen im Knochenmark und werden in einer späteren Phase zu Plasmazellen; Abnormitäten in der Mikroumgebung des Knochenmarks führen zu einer unkontrollierten Ausbreitung von klonalen Plasmazellen, das Kennzeichen des Myeloms
- Dem Myelom geht typischerweise eine asymptomatische, prämaligne Phase voran, welche, wenn sie erkannt wird, entweder als Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Schwelendes Multiples Myelom (SMM) bezeichnet wird, abhängig von dem Ausmaß der Betroffenheit des Knochenmarks und der monoklonalen Proteinwerte
- Durch angeborene (nicht spezifische, natürliche oder eigene Immunität) und erworbene Immunität (adaptive Immunität) erkennt und eliminiert das Immunsystem Krankheitserreger
- Das Myelom wird selten vor dem Alter von 40 Jahren diagnostiziert, wobei das Auftreten im Alter stark zunimmt und den Höhepunkt im Alter von 84 Jahren erreicht. Die Mehrheit der Patienten ist zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 70
- Die Einordnung der molekularen Subgruppen des multiplen Myeloms kann wertvolle Informationen liefern, um die Behandlungsergebnisse der Patienten zu verbessern

Modul I: Multiples Myelom verstehen

A. Multiples Myelom verstehen

1. Übersicht des Immunsystems und der Immunantworten

- a. Angeborene Immunität
- b. Erworbene Immunität
- c. Humorale und zelluläre Immunität

B. Pathophysiologie und Epidemiologie

1. Die Pathophysiologie des multiplen Myeloms

- a. Die Rolle der Genetik

2. Ätiologie

- a. Risikofaktoren

3. Epidemiologie

4. Zukunftsaussichten

C. Quellen

D. Prüfungsfragen

E. Literaturnachweise

Multiples Myelom verstehen

Das multiple Myelom, oder Myelom, ist eine Krebsart, die von der reifsten Art von Plasmazellen ausgeht, den B-Lymphozyten (siehe Abbildung 1 und 2, Tabelle 1). Das Myelom gehört zu einer Gruppe von verwandten Paraprotein-Anämien, die durch eine abnorme klonale Plasmazellen-Infiltrierung in das Knochenmark charakterisiert sind (Morgan 2012). Der erste Fall von multiple Myelom wurde bereits 1844 registriert. Der Entdeckung des Ersatzes von Knochenmark mit einer roten Substanz folgte die Identifizierung des Bence-Jones Proteins im Urin von Patienten mit Myelom.

Dieser typische Krankheitsverlauf beim multiplen Myelom charakterisiert sich durch Perioden von aktiver Krankheit, in denen der Patient einer Behandlung bedarf, gefolgt von Perioden der Remission und letztendlich Rückfall. Dieses Muster wiederholt sich, bis die Remissionen zunehmend kürzer werden und die Krankheit letztendlich nicht mehr auf Behandlungen anspricht (NCCN 2016).

Drei klassische Merkmale bei der Diagnose des multiplen Myeloms sind:

- Monoklonale Plasmazellen
- Monoklonales Protein
- Vom Myelom betroffenes Organ und Gewebeschädigungen, einschließlich Knochenverletzungen (Durie 2003).

Die am häufigsten auftretenden Symptome sind:

- Müdigkeit
- Knochenschmerzen
- Häufige Infektionen
- Niereninsuffizienz

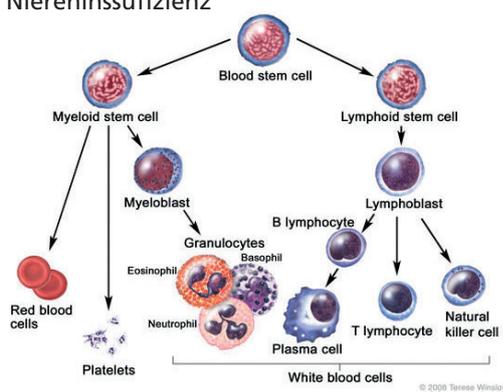


Abbildung 1. Entwicklung der Blutkörperchen. Eine Stammzelle durchläuft mehrere Phasen, bevor sie entweder ein rotes Blutkörperchen, ein weißes Blutkörperchen oder ein Blutplättchen wird. Beim multiplen Myelom deregulieren Mutationen die Entwicklung der Plasmazellen und bewirken eine abnorme Ausbreitung von Plasmazellen im Knochenmark.

Das multiple Myelom ist für rund 0,8 % aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen weltweit verantwortlich. Die weltweite Häufigkeit beläuft sich auf rund 120.000 Fälle pro Jahr. Da das durchschnittliche Alter bei der Diagnose 70 Jahre ist, wird die Häufigkeit des multiplen Myeloms bis zum Jahr 2050 wesentlich ansteigen – auf etwa 350.000 Fälle pro Jahr (Ludwig 2013). Bei der Untersuchung von 1.027 Patienten mit multiplen Myelom waren 38 % zum Zeitpunkt der Diagnose 70 Jahre oder älter, während 2 % 40 Jahre oder jünger waren (Kyle 2003). Die Zahl der neuen Fälle von Myeloma ist in den letzten 10 Jahren im Durchschnitt um 0,8 % pro Jahr gestiegen. Im Gegensatz dazu, sind die Todesraten pro Jahr im Zeitraum 2004 bis 2013 im Durchschnitt um 0,8 % gesunken. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können therapeutische Maßnahmen noch keine Heilung für das Myelom bieten. Fortschritte bezüglich des Verständnisses der Ätiologie des multiplen Myeloms, einschließlich des Wissens um die genetischen Abnormitäten, die dem Myelom zugrunde liegen, und die Verfügbarkeit von effektiveren therapeutischen Methoden für die Patienten, haben zu einer verbesserten Überlebensfähigkeit der Patienten geführt. Die Patienten sterben jetzt mit ihrer Krankheit, anstatt an ihrer Krankheit. Neue therapeutische Möglichkeiten mit einmaligen Aktionsmechanismen und Einwirkung auf den Krankheitsverlauf haben auch dazu beigetragen, die Lebensqualität der Patienten mit Myelom zu verbessern.

Übersicht des Immunsystems und der Immunantworten

Die primäre Funktion des Immunsystems ist es, den Körper gegen krankheitserregende Mikroorganismen zu schützen. Diese Organismen können etwa infektiöse Mikroben, wie Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen und Parasiten, oder harmlose Umweltsubstanzen, wie etwa Pollen oder Nahrungsmittel sein. Das Immunsystem unterscheidet eigene Substanzen von fremden. Fremde Substanzen werden als solche erkannt und agieren als Stimulant zur Auslösung der Immunantwort.

Es gibt zwei Mechanismen, die das Immunsystem verwendet, um Krankheitserreger zu erkennen und zu eliminieren:

- Angeborene Immunität (auch bekannt als nicht-spezifische, natürliche oder eigene Immunität): sie umfasst primitivere Elemente des Immunsystems, einschließlich Makrophagen, natürliche Killerzellen (NK) und antigenpräsentierende Zellen (APC)
- Erworbene Immunität (oder adaptive Immunität): sie umfasst T- und B-Lymphozyten

Angeborene Immunität

Das angeborene Immunsystem wird sofort oder innerhalb von Stunden aktiviert, nachdem die Präsenz eines

Modul I: Multiples Myelom verstehen

eindringenden Krankheitserregers festgestellt worden ist. Sie ist die erste Verteidigungsstufe des Körpers. Die angeborene Immunantwort ist ein antigenunabhängiger (nicht-spezifischer) Verteidigungsmechanismus. Als solcher ist sie unfähig, denselben Krankheitserreger wiederzuerkennen oder in "Erinnerung zu rufen" wenn eine zweite Belastung stattfindet. Kürzlich haben Wissenschaftler dargelegt, dass die angeborene Immunantwort adaptive Charakteristika miteinschließt, die mit einem immunologischen Gedächtnis vergleichbar sind.

Die primäre Funktion des angeborenen Immunsystems ist es, mittels Produktion von Zytokinen (kleinen Proteinen, die an der Zelle-zu-Zelle Kommunikation beteiligt sind), Immunzellen zu infizierten oder entzündeten Stellen zu senden. Innerhalb der Immunität gibt es mehrere Kategorien von Zytokinen, die für das Wachstum, die Aktivierung und die Funktion von Immunzellen bedeutsam sind.

Kategorien von Zytokinen

Koloniestimulierende Faktoren (CSF): bedeutsam für die Entwicklung und Unterscheidung der Zellen

Interferone: notwendig für die Aktivierung von Immunzellen. Typ-I-Interferone vermitteln Antivirus-Immunantworten; Typ-II-Interferone sind wichtig für antibakterielle Antworten

Interleukine: bieten kontextspezifische Anweisungen mit aktivierenden oder hemmenden Antworten

Chemokine: produziert an spezifischen Stellen des Körpers oder am Ort einer Infektion, um Immunzellen anzuziehen. Unterschiedliche Chemokine senden unterschiedliche Immunzellen zur infizierten Stelle

Tumor-Nekrose-Faktor (TNF): Familie von Zytokinen, stimuliert Immunzellen Wachstum und Aktivierung; bedeutsam für die Aktivierung von antiinflammatorischen Antworten

Die Produktion von Zytokinen bewirkt die Freisetzung von Antikörpern oder anderen Proteinen und Glycoproteinen, die dann das gesamte System aktivieren; quasi ein biochemischer Wasserfall, dessen Funktion es ist, fremde Antikörper zu identifizieren und einzuhüllen (opsonieren). Sie werden dadurch empfänglich für die Phagozytose (Warrington 2011).

Angeborener Immunitätsschutz schließt sowohl Zellen hämopoetischer als auch anhämoetischer Herkunft mit ein. Hämoetische Zellen umfassen Makrophagen, dendritische Zellen, Mastzellen, Neutrophilen und dendritischen Zellen, Eosinophilen, natürliche Killerzellen (NK) und natürliche T-Killerzellen (Tabelle 1, Abbildung 1) (Turvey 2010). Anhämopoetische Zellen umfassen Epithelzellen der Haut, der Atemwege und des Verdauungstrakts.

Erworbene Immunität

Adaptive, oder erworbene Immunität ist, im Gegensatz zur angeborenen Immunität, eine langsamere Antwort auf Krankheitserreger und produziert langlebige Gedächtniszellen, die in einem ruhenden Zustand weiter existieren, bis die fremde Substanz wieder hinzugeführt wird. Erworbene Immunität entwickelt sich, wenn die angeborene Immunität bei der Eliminierung von Krankheitserregern ineffizient ist und eine Infektion besteht (Warrington 2011). Die primären Funktionen der erworbenen Immunität sind:

- Spezifische, "nicht eigene" Antigene zu erkennen
- Krankheitserreger-spezifische, immunologische Effekte zu generieren, um einen spezifischen Krankheitserreger oder pathogen-infizierte Zellen zu eliminieren
- ein Immungedächtnis zu entwickeln, um spezifische Krankheitserreger zu eliminieren (Bonilla 2010)

Teil der Zellen des erworbenen Immunsystems sind: T und B-Zellen (oder Lymphozyten) (Tabelle 1, Abbildung 2). T-Zellen stammen von hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark ab und reifen im Thymus heran. Sie stimulieren zelluläre Immunantworten. Ihre Hauptrolle bei der Immunantwort ist es, infizierte Zellen zu entdecken und zu zerstören. T-Zellen haben einen einzigartigen Antigen-bindenden Rezeptor auf ihrer Membran, bekannt als TCR (T-Zellen-Rezeptor). Er bedarf einer Aktivierung durch APCs um ein spezifisches Antigen erkennen zu können. APCs befinden sich im Epithel der Haut, im Verdauungstrakt und in den Atemwegen. APCs sind wesentlich, um spezifische Antigene zu erkennen.

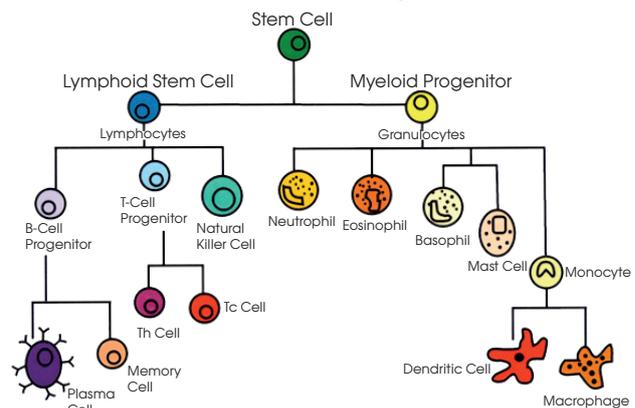


Abbildung 2. Zellen des Immunsystems. Alle Zellen werden von einer multipotenten Stammzelle im Knochenmark abgeleitet.

Die Oberfläche von APCs haben Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC). MHC (oder

Modul I: Multiples Myelom verstehen

menschliche Leukozyten Antigene [HLA]) Proteine haben zwei allgemeine Funktionen:

- MHC Proteine fungieren als Träger, um Antigene auf der Zelloberfläche darzustellen. MHC Typ- I-Proteine sind wesentlich, um virale Antigene zu übermitteln und treten bei nahezu allen Zelltypen auf, außer bei roten Blutkörperchen. MHC Typ-II-Proteine sind wichtig, um Antigene an T-Helferzellen (auch bekannt als CD4 Zellen) zu übermitteln.
- MHC Proteine zeigen auch an, ob eine Zelle eine Wirtszelle oder eine fremde Zelle ist. Bei Organtransplantationen werden MHC Proteine angepasst, um das Abstoßungsrisiko zu senken.

T-Zellen werden aktiviert, wenn sie auf eine von Antigenen befallene APC treffen und zeigen an MHC-Moleküle gebundene Antigen-Fragmente an (Warrington 2011). Sobald sie aktiviert wurde, scheidet die T-Zelle Zytokine aus, was wiederum die T-Zelle dazu stimuliert, sich in zytotoxische T- oder T-Helferzellen zu differenzieren. Die Hauptrolle der T-Zellen ist es, von Viren befallene Zellen, intrazelluläre Bakterien oder intrazelluläre Parasiten zu erkennen und zu zerstören (Chaplin 2010).

B-Zellen entwickeln sich aus hämatopoetischen

Stammzellen im Knochenmark. Sobald sie reif sind, verlassen sie das Knochenmark und bilden einen einzigartigen Antigen-bindenden Rezeptor auf ihrer Membran (Warrington 2011). Rund 1 % der B-Zellen entwickelt sich zu Plasmazellen; eine aktivierte B-Zelle kann bis zu 4.000 Plasmazellen generieren. B-Zellen-Wachstum und -Differenzierung hin zu Antikörper-ausscheidenden Plasmazellen wird durch fremde Antikörper aktiviert. B-Zellen helfen auch bei der Aktivierung, der Anergie (Deaktivierung von T-Zellen-Antworten nach dem Auftreffen auf ein Antigen), der Differenzierung und bei der Verbreitung von T-Zellen (Noonan 2015). Aktivierte B-Lymphozyten produzieren anti-inflammatorische Zytokine, wie IL-1 und IL-6, Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF).

Humorale und zelluläre Immunität

Wie oben erwähnt, liegt die Hauptaufgabe der B-Zellen in der Produktion von Antikörpern gegen fremde Antigene: humorale oder antikörper-vermittelte Immunität ist jener Zweig der erworbenen Immunität, der von B-Zellen bei der Antikörperproduktion vermittelt wird. T-Lymphozyten und andere Zellen, so wie dendritische Zellen, vermitteln die Produktion von Antikörpern durch Plasmazellen,

Tabelle 1. Überblick Merkmale von Zellen des Immunsystems

Zelltyp	Herkunft	Funktion
B Zellen	Reifen im Knochenmark; an der humoralen Immunantwort beteiligt, wesentliche Komponente des erworbenen Immunsystems	Werden zu Plasmazellen; Plasmazelle produziert und sondert nach Antigen-Belastung Antikörper ab, bringt Antigen zu T-Zellen
T Zellen	Reifen im Thymus; an der zellvermittelten Immunität beteiligt, Komponente des erworbenen Immunsystems	Unterteilt in Helfer- und zytotoxischen T-Zellen; Helferzellen geben Zytokine frei, um Abwehr gegen spezifisches Antigen zu stimulieren; zytotoxische T-Zellen haben TCR-Rezeptoren auf der Oberfläche, die virale Zellen töten wenn der Rezeptor auf ein virales Antigen trifft
Natürliche Killer (NK) T Zellen	Teils des erworbenen & angeborenen Immunsystems; spezialisierte Population der T-Zellen	Teilen Merkmale der NK Zellen, produzieren große Mengen an Zytokinen bei Stimulierung; tragen zur antibakteriellen und antiviralen Immunantwort bei; begünstigen Tumor-bezogene Immunüberwachung
Natürliche Killer (NK) Zellen	Entwickeln sich im Knochenmark; Komponente des erworbenen Immunsystems	Bieten schnelle Antwort auf viral infizierte Zellen und antworten auf Tumorzellen bei der erworbenen Immunantwort; führen zu Zelltod durch Apoptose. Können bei Abwesenheit von Antikörpern und MHC gestresste Zellen erkennen, wobei die Toleranz gegenüber normaler, gesunder Zellen erhalten bleibt
Antigen-aufweisende Zellen (APC) Dendritische Zellen	Abgeleitet von den Knochenmark-ähnlichen Zellen; Komponente des erworbenen und des angeborenen Immunsystems	Fangen und verarbeiten Antigene, um T- und B-Zellen-Rezeptoren zu helfen. Wichtige Antigen-aufweisende Zellen; entstehen aus Monozyten. Produzieren hohe Level an Typ-I-Interferon und spielen eine Rolle bei antiviralen Wirtsabwehr und Autoimmunität
Makrophagen	Komponente des erworbenen und des angeborenen Immunsystems	Bieten schnelle und umfassende Antwort auf Krankheitserreger; wichtig für Wirtsabwehr
MHC, Haupthistokompatibilitätskomplexe; TCR, T-Zellen-Rezeptor		Basierend auf Noonan 2015; Warrington 2012

Modul I: Multiples Myelom verstehen

die sich aus B-Zellen entwickelt haben. Antikörper, die im Serum und in Schleimhautflüssigkeiten gefunden werden, erkennen extrazelluläre mikrobielle Antigene und neutralisieren und eliminieren Mikroben. B-Zellen produzieren fünf Typen von Antikörpern: Immunglobulin A (IgA), IgD, IgE, IgG und IgM. Jeder dieser Antikörper hat unterschiedliche biologische Funktionen und jeder erkennt und neutralisiert spezifische Krankheitserreger (Warrington 2011).

Zellvermittelte Immunität umfasst keine Antikörper, sondern bietet vielmehr Schutz durch:

die Aktivierung von Antigen-spezifischen zytotoxischen T-Zellen

die Aktivierung von Makrophagen und NK-Zellen

die Anregung der Zytokin-Produktion, die die Immunantwort vermittelt

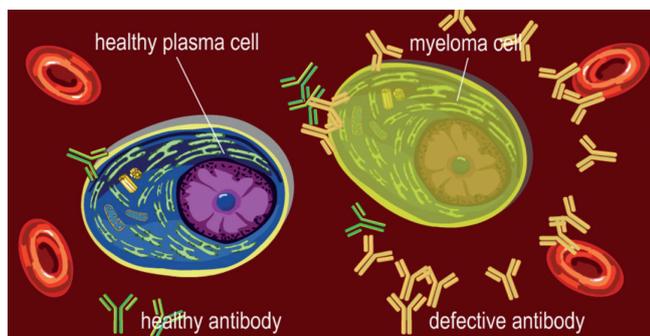
Zellvermittelte Immunität ist die Hauptfunktion der T-Lymphozyten, die den Körper gegen Mikroben wie Viren schützt (Noonan 2015).

Das angeborene und erworbene Immunsystem sind nicht separate Mechanismen, sondern arbeiten vielmehr in Synergie; viele erworbene Immunantworten basieren auf der angeborenen Immunität. Beispielsweise die Fähigkeit der Neutrophile, Bakterien zu töten wird gesteigert, wenn die Bakterien zuerst von T- und B-Zellen produzierten Antikörpern opsoniert wird. Antigen-vorweisende Zellen (APC) des angeborenen Immunsystems, so wie dendritische Zellen, unterstützen die Aktivierung von T- und B-Zellen des erworbenen Immunsystems.

Pathophysiologie und Epidemiologie

Die Pathophysiologie des multiplen Myeloms

Multiple myeloma is a malignancy of plasma cells that Das multiple Myelom ist eine Malignität von Plasmazellen, die zu einer Überproduktion von leichten und schweren monoklonalen Immunglobulinen führt. Die Krankheit ist häufig gekennzeichnet durch Plasmazytose im Knochenmark, Produktion von monoklonalen Proteinen, osteolytische Knochenläsionen, Nierenerkrankungen, Anämie, Hyperkalzämie und/oder Immunschwäche.



Während die Pathophysiologie des multiplen Myeloms ein komplizierter Prozess ist, ist sie gleichzeitig gut organisiert, bestehend aus aufeinanderfolgenden Interaktionen. Dem symptomatischen Myelom geht typischerweise eine asymptomatische, prä-maligne Phase voran, welche, wenn sie erkannt wird, entweder als Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder schwelendes multiples Myelom (SMM) bezeichnet wird, abhängig von dem Ausmaß der Betroffenheit des Knochenmarks und des monoklonalen Proteinwerts (Morgan 2012; Rajkumar 2013). SMM ist ein Zwischenstadium zwischen MGUS und Myelom. Das Risiko eines Fortschreitens von MGUS zum Myelom beläuft sich auf 1 % pro Jahr, und das Risiko eines Fortschreitens zum Myelom von SMM auf etwa 10 % pro Jahr (Abbildung 4). Die Krankheit beginnt mit dem Auftreten einer kleinen Anzahl von monoklonalen Plasmazellen.

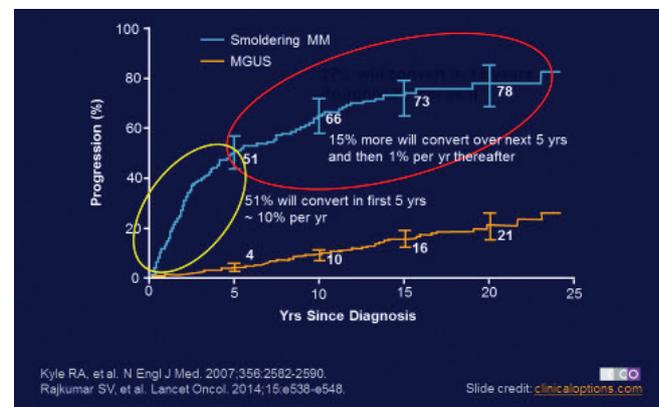


Abbildung 4. Fortschritt zum symptomatischen multiplen Myelom. Eine Strategie, um verbesserte Behandlungsergebnisse der Patienten zu erlangen ist es, Patienten mit hohem Risiko eines Fortschreitens zu erkennen und frühe Behandlung einzuleiten, bevor Organschädigung eintritt.

Die pathophysiologischen Veränderungen beim multiplen Myelom beziehen sich auf Abnormitäten innerhalb der Knochenmark-Mikroumgebung, Knochenmark-Stroma-Zellen und zytokine Interaktionen, die einen Krankheitsfortschritt und Behandlungsresistenz verursachen (Noonan 2015). Normalerweise nehmen Plasmazellen circa 4 % der Zusammensetzung des Knochenmarks ein: beim Myelom kann die Plasmazellen-Konzentration größer als 10 % sein. Die grundlegende Prämisse, die dem Fortschreiten zum Myelom zugrunde liegt ist, dass multiple Mutationen auf unterschiedlichen Wegen die Biologie der Plasmazellen deregulieren und somit Änderungen hervorrufen, die zur Bildung der Merkmale des Myeloms führen. Während viele Genen und Wege, die dieser Veränderung unterliegen, charakterisiert wurden, scheint dieser Prozess keiner einzigen genetischen Veränderung zu unterliegen, die durch eine Therapie behandelt werden kann (Morgan 2012).

Abbildung 3. Darstellung einer gesunden Plasmazelle und einer Myelom-Zelle

Modul I: Multiples Myelom verstehen

Im späteren Krankheitsverlauf, beschränken sich Myelom-Plasmazellen nicht mehr auf das Knochenmark und können an extramedullären Orten und als zirkulierende Leukämiezellen gefunden werden. Es scheint, dass dieser Übergang unterschiedlicher Zustände den Erwerb genetischer Abnormitäten bedingt, die zur Entwicklung der biologischen Merkmale des Myeloms führen (Abbildung 5).

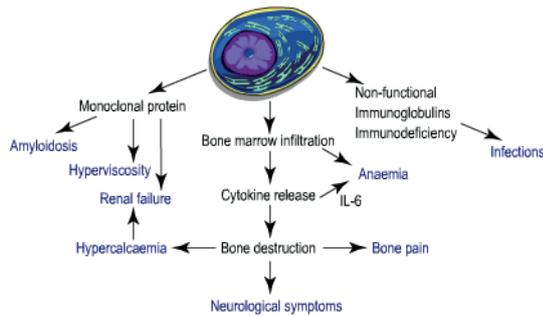


Abbildung 5. Die Wirkung auf den Körper, die die Verschiebung von Knochenmark hervorruft: biologische Merkmale des Myeloms.

Die Rolle der Genetik beim multiplen Myelom

Es ist bekannt, dass chromosomatische Abnormitäten extrem häufig sind und beim multiplen Myelom früh auftreten (Fonesca 2004). In einer Studie mit 1.064 Patienten, wurden chromosomatische Abnormitäten bei 90 % festgestellt (Avet-Loiseau 2007). Chromosomale Abnormitäten bei neu diagnostizierten Patienten mit Myelom wurden mittels Fluoreszenz in situ Hybridisierung untersucht (FISH oder iFISH). Bei Verwendung dieser Methode, konnten mehrere sich deckende und sich nicht deckende genetische Abnormitäten bei Patienten mit Myelom identifiziert werden. Es wurde zwischen hypodiploidem (nicht-hyperdiploidem) und hyperdiploidem Myelom unterschieden.

Hypodiploid	Eine Verlagerung des IgH Locus auf Chromosom 14 und eine wiederkehrende Verlagerung auf Chromosom 4, 6, 11, 16 und/oder 20
Hyperdiploid	Trisomie auf 1 oder mehreren der Chromosomen mit ungerader Zahl 3, 7, 9, 11, 15 oder 17

Während viele der hypodiploiden Abnormitäten mit einer wesentlich verkürzten Lebensdauer neu diagnostizierter Patienten assoziiert werden, wird Hyperdiploidie mit einer besseren Überlebenschance verbunden (Kumar 2012). Es wird angenommen, dass genetische Abnormitäten der Hauptgrund für die Heterogenität hinsichtlich der klinischen Eigenschaften, des Behandlungserfolgs und des Überlebens des Myeloms sind.

Ätiologie

Die Ätiologie des multiplen Myeloms ist wenig erforscht, was zum Teil am geringen Auftreten der Krankheit liegt. Die bekannten Risikofaktoren des multiplen Myeloms umfassen steigendes Alter, Familiengeschichte, persönliche Geschichte von MGUS und afro-amerikanische Abstammung. Die Faktoren, die zu einem Fortschreiten von MGUS zum Myelom beitragen, sind unklar.

Risikofaktoren

Die Vererbbarkeit des multiplen Myeloms konnte weder bestätigt noch bestritten werden. In einer breit angelegten Studie hatten 42 % der Myelom-Patienten andere Krebsformen als Myelom in ihrer Familiengeschichte bei Verwandten ersten Grades (Kyle 2003). Mehrere den Lebensstil betreffende Faktoren wurden als Risikofaktoren für Myelom ausgewertet (Tabelle 2). Übergewicht wurde durchweg mit einem erhöhten Risiko für ein multiples Myelom assoziiert (Alexander 2007; Becker 2011). Eine Ernährung, basierend auf viel grünem Gemüse und Fisch, wurde dagegen mit einem sinkenden Risiko verbunden. Die Beziehung zwischen Tabak und Myelom

Tabelle 2. Zusammenfassung der Zusammenhänge zwischen anerkannten und vermuteten Risikofaktoren und multiplem Myelom			
Anerkannte Risikofaktoren	Mögliche Risikofaktoren	Widersprüchliche epidemiologische Daten	Kein verbundenes Risiko
Steigendes Alter Männliches Geschlecht Afrikanische Abstammung Positive Familiengeschichte MGUS	Übergewicht Geringer Fischkonsum Geringer Konsum von grünem Gemüse AIDS Herpes Zoster/Gürtelrose	Tabak Verwendung von Haarfärbemittel Landwirtschaftliche Betätigung Chronische Immunstimulations-erkrankungen Autoimmunerkrankungen	Alkohol Pestizide Organische Lösungsmittel Strahlung Asbest Allergische Erkrankungen Hormone
Nach Alexander 2007; Becker 2011 AIDS = Acquired Immunodeficiency Syndrome; MGUS = Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance			

Modul I: Multiples Myelom verstehen

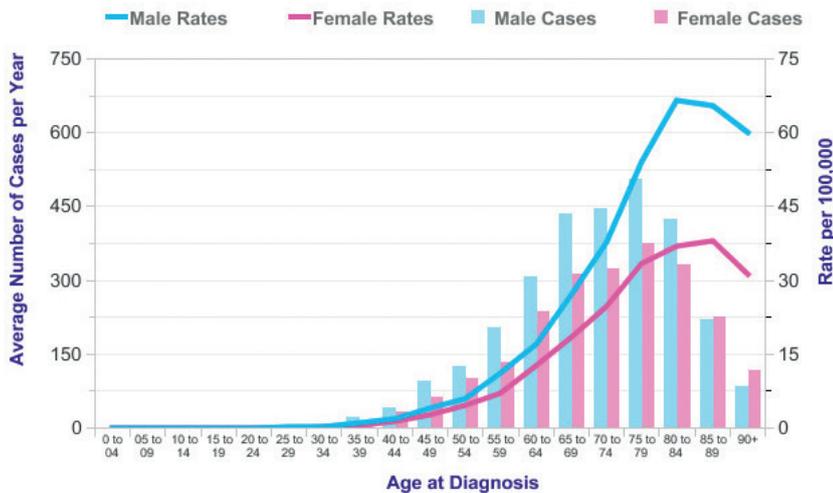


Abbildung 6. Durchschnittliche Anzahl neuer Fälle von multiples Myelom pro Jahr und nach altersspezifischen Raten, GB, 2011-2013
Quelle: Cancer Research UK, www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One

ist widersprüchlich; die Latenzzeit zwischen Tabakkonsum und dem Ausbruch von Blutkreberkrankungen könnte zu lang sein, um einen Zusammenhang nachzuweisen (Becker 2011). Berichte zur Bestimmung des multiplen Myelom-Risikos und Befalls haben widersprüchliche Ergebnisse geliefert, da viele Studien auf kleinen Bevölkerungsgruppen basierten. Es war daher schwierig, definitive Schlussfolgerungen zu den Risikofaktoren zu treffen.

Epidemiologie

Die Häufigkeit des multiplen Myeloms ist global ungleich verteilt. Das höchste Vorkommen besteht in den industrialisierten Regionen Australiens/Neuseelands, Europas und Nord Amerikas.

Schätzungen der amerikanischen Krebsgesellschaft (American Cancer Society) für multiples Myelom in den US 2016 sind wie folgt:

- Das Myelom wird 1,8 % der neuen Krebserkrankungen darstellen und 2,1-% aller Krebstode
- Ca. 30.330 neue Fälle werden diagnostiziert werden (17.900 bei Männern und 12.430 bei Frauen)
- Ca. 12.650 Todesfälle werden erwartungsgemäß eintreten (6.430 bei Männern und 6.220 bei Frauen) (ACS 2016)

Das Myelom wird selten vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert, wobei das Auftreten im Alter stark zunimmt und den Höhepunkt im Alter von 84 Jahren erreicht (Alexander 2007). Gemäß US-Statistiken ist das Durchschnittsalter bei der Diagnose 70 Jahre, nur 15 % der Patienten sind im Alter von 60 Jahren und jünger (Bird 2011). Gemäß Berichten aus Großbritannien steigt die Rate im Alter von 55 bis 59 stark an, die höchste Rate findet man bei Männern im Alter von 80 bis 84 Jahren und bei Frauen im Alter von 85 bis 89 Jahren, mit einem Abfall der Raten ab dem von 89 Lebensjahr.

In Europa wurde 2012 das höchste Auftreten bei Männern und Frauen in Norwegen gefunden und das niedrigste

in Albanien bei Männern und Bosnien-Herzegowina bei Frauen (Abbildung 7).

Das relative 5-Jahres-Überleben (2006-2012) für Patienten mit Myelom war gemäß dem Überwachungs-, Epidemiologie-, und Endresultatsprogramm des Nationalen Krebsinstituts 48,5 % (SEER 2016). Interessanterweise stieg die Überlebensrate bei Myelom zwischen 1975 und 1977 und 2005 und 2011 in den USA wesentlich (Siegel 2016). Die Prozentrate der Todesfälle beim Myelom ist bei Patienten im Alter von 75 bis 84 Jahren am höchsten.

Künftige Aussichten

Das multiple Myelom geht bekannterweise mit verschiedenen zytogenetischen Abnormitäten einher (Fonesca 2004). Das Zusammenwirken von Genen und Proteinen wurde mit der Pathogenese des Myeloms assoziiert. Die Prognose von Patienten mit multiples Myelom hängt zu einem großen Teil von der genetischen Zusammensetzung der Myelom-Zelle ab. Schwierigkeiten bei der Erforschung der malignen Plasmazelle haben es jedoch erschwert, die genetischen Aspekte des Myeloms vollständig zu erforschen (Zhang 2015). Glücklicherweise machen es neuere molekulare Techniken einfacher, die genomischen Anlässe zu analysieren, die ein Myelom auslösen.

Aktuellere Methoden zur Identifizierung der Risikofaktoren der Patienten beziehen zytogenetische Merkmale des Myeloms mit ein, so wie das Auftreten von Onkogen-aktivierenden chromosomalen Verschiebungen und molekulare Krankheitsmerkmalen. Expressionsanalysen von Genen hat wesentlich zum besseren Verständnis der Biologie, die dem Myelom zu Grunde liegt, beigetragen und zu besseren Schätzungen der klinischen Resultate geführt (Chng 2016). Die Entdeckung von genetischen Abnormitäten bei Patienten mit Myelom, könnte die Entwicklung von gezielten Behandlungen erleichtern. Es wurden Studien zur Aufdeckung der potentiellen Regulierungsmechanismen der Gene, die die Prognose und mögliche Prävention des Myeloms bedingen, durchgeführt (Zhang 2015). Hierbei

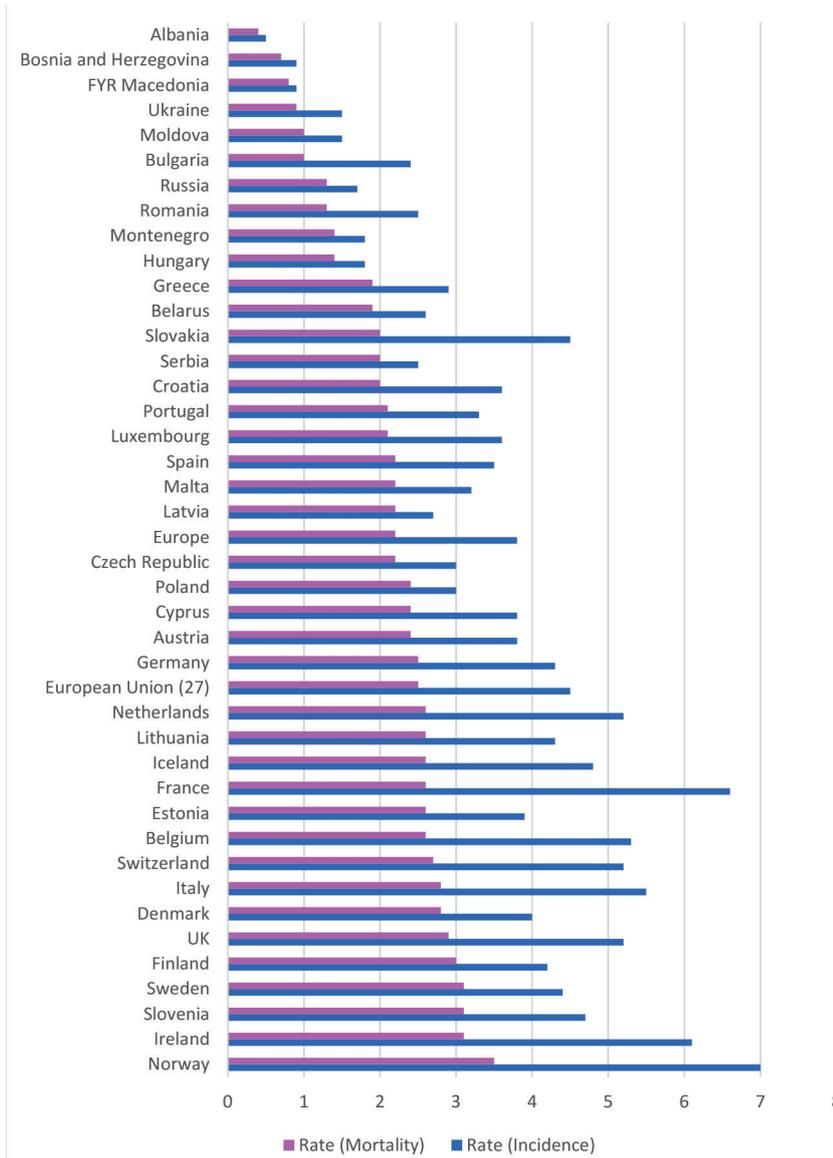


Abbildung 7. Geschätzte Auftretens- und Todesrate bei multiplen Myelom und immunproliferativen Krankheiten bei beiden Geschlechtern in Europa nach Auftretensrang, 2012. Altersstandardisierte Rate (europäisch) je 100.000. EUCAN. <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=39>. Abgerufen, Juni 2016

wurde zum Beispiel herausgefunden, dass FOXM1, ein bei Karzinomen auftretendes Onkogen, ein Hochrisiko-Gen für das Myelom ist (Gu 2016).

Obwohl bei den meisten Patienten Knochenschädigungen auftreten, treten bei einigen keine auf. Der Grund dafür ist nicht vollständig erforscht. Aktuelle Forschungen, die genetische Ursachen für diese Unterschiede verantwortlich machen, könnten Nachweise für künftige Prävention von Knochenerkrankungen bei Myelom bringen, indem Patienten identifiziert werden, die das Risiko von Knochenschädigung aufweisen (Johnson 2016).

Die Diagnose des multiplen Myeloms basiert auf offensichtlichen, schweren klinischen Anzeichen wie osteolytischer Läsionen und Nierenversagen.

Im Vergleich zu anderen Malignitäten wird die Behandlung daher relativ spät im Krankheitsverlauf begonnen. Sowohl die Behandlungsmöglichkeiten als auch die Diagnose

des Myeloms haben sich verbessert. Mikro-RNAs, die als zirkulierende Moleküle in Körperflüssigkeiten auftreten, könnten als neue starke und minimal eingriffsintensive Diagnose- und Prognose-Biomarker für Myelom verwendet werden. Forschungen, die zur Identifizierung von Mikro-RNAs durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass Mikro-RNAs bei neuen Diagnosen und MGUS-Patienten im Vergleich zu Patienten, die die Krankheit nicht haben, unterschiedlich sind (Kuibiczikova 2013; Jones 2012).

Aktuell werden Debatten zur Behandlung des schwelenden multiplen Myeloms als frühe Prävention anstelle der reinen Beobachtung solcher Patienten geführt. Da ein großer Teil der Patienten frei von einem Fortschritt der Krankheit bleibt, müsste ein Vorteil eines Übergangs von Behandlung statt Beobachtung nachgewiesen werden, so wie längeres Überleben, Medikamentsicherheit oder Einschränkung der Entwicklung von resistenten Plasma-Zellklonen (Salem 2015).

Modul I: Multiples Myelom verstehen

Quellen	
American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Nationale, gemeinnützige Organisation, die online Krebsinformationen und Community Services anbietet
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) www.asbmt.org	Internationale Berufsvereinigung zur Förderung der Bildung, der klinischen Standards und Forschung
European Myeloma Network (EMN) myeloma-europe.org.linux9.curanetserver.dk/index.php?index	Unterstützt die Entwicklung von neuen Diagnosen und Therapien für multiples Myelom
European Oncology Nursing Society (ONS) www.cancernurse.eu	Pan-Europäische Organisation zur Unterstützung und Entwicklung von Krebskrankenpflegern
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) www.ebmt.org	Europäische Berufsvereinigung zur Förderung aller Aspekte von Transplantationen von hämatopoetischen Stammzellen
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Section www.ebmt.org/Contents/Nursing/Pages/default.aspx	Fördert erstklassige Blutspenden und Knochenmarkstransplantationen und Hämatologie-Versorgung
International Myeloma Foundation (IMF) www.myeloma.org	Information zum Myelom, zur Behandlung, Forschung, Unterstützung in verschiedenen Sprachen
International Myeloma Working Group (IMWG) myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=125&portalPageId=8	Eine Branche des IMF. Führt Grundlagenforschung, klinische Forschung und translationale Forschung durch, um die Behandlungsergebnisse bei Myelom zu verbessern
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) www.themmrf.org	Informationen zum Myelom, Forschungsbemühungen und Unterstützung
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Berufs- und Patienteninformationen; berufliche Ausbildung
National Cancer Institute www.cancer.gov	Informationen zu Krankheitstypen und Forschung

Prüfungsfragen

1. Merkmale des multiplen Myelom sind:

- A. das Auftreten von abnormen T-Zellen im peripheren Blut
- B. abnorme klonale Plasmazellen-Infiltration des Knochenmarks
- C. das Auftreten von B-Zellen-Infiltrationen in der Leber
- D. die Produktion von Zytokinen durch natürliche Killerzellen

2. Richtig oder falsch:

Bei der erworbenen oder adaptiven Immunität existieren Gedächtniszellen im ruhenden Zustand, bis eine fremde Substanz dem Körper erneut zugeführt wird.

- A. Richtig
- B. Falsch

3. Zellvermittelte Immunität bietet Schutz durch:

- A. die Produktion von kolonie-stimulierenden Faktoren
- B. die Aktivierung von antigen-spezifischen zytotoxischen T-Zellen
- C. die Aktivierung von Makrophagen und NK Zellen
- D. die Stimulierung der Zytokin-Produktion

4. Nach einer Antigen-Belastung produzieren B-Zellen

- A. Zytokine
- B. Pathogene
- C. Antikörper
- D. Immunglobuline

5. Anerkannte Risikofaktoren für multiples Myelom sind:

- A. Tabak, Alkohol, Asbest
- B. allergische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Tabak
- C. Pestizide, Autoimmunerkrankungen, Strahlenbelastung
- D. MGUS, steigendes Alter, positive Familiengeschichte

6. Richtig oder falsch:

Die Entdeckung von genetischen Abnormitäten bei Patienten mit multipltem Myelom kann die Entwicklung von gezielten Behandlungen verbessern.

- A. Richtig
- B. Falsch

Antworten online verfügbar unter www.hemcare.org

Literaturnachweise

Alexander DD, Mink PJ, Adam H-O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International Journal of Cancer* 2007; 120: 40-61

American Cancer Society (ACS). *Cancer Facts & Figures* 2016. Atlanta: American Cancer Society 2016

Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007; 109: 3489-3495

Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 2011; 183: 25-35

Bird JM, Owen RG, Snowden JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 32-75

Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl 2): S33-40

Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One>. Accessed June 2016

Chaplin DD. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl 2): S3-S23

Chng WJ, Chung T-H, Kumar S, et al. Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients. *Leukemia* 2016; 30: 1071-1078

Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the scientific advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003; 4: 379-398.

Fonesca R, Barloque B, Bataile R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Research* 2004; 64: 1546-1558

Gu C, Yang Y, Sompallae R, et al. FOXM1 is a therapeutic target for high-risk multiple myeloma. *Leukemia* 2016; 30: 873-882

Johnson DC, Weinhold N, Mitchen J, et al. Genetic factors influencing the risk of multiple myeloma bone disease. *Leukemia* 2016; 30: 883-888

Jones CI, Zabolotskaya MV, King AJ, Stewart HJS, Horne GA, Chevassut TJ, Newbury SF. Identification of circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for use in multiple myeloma. *British Journal of Cancer* 2012; 107:1987-1996

Kubiczkova L, Kryukov F, Slaby O, et al. Circulating serum microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers for multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Journal of the European Hematology Association* 2013; [haematol.2013.093500](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.093500); Doi:10.3324/haematol.2013.093500

Kumar S, Fonesca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood* 2012; 119: 2100-2105

Kyle RA, Remstein ED, Themeau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 2282-2290

Kyle, RA, Gertz, MA, Witzig, TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 2003; 78: 21-33

Ludwig H, Miquel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2013; 1-12

Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12: 335-348

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1.2017: Multiple Myeloma. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Accessed October 2016

Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Science Translational Medicine* 2015; 7(288):288ra78

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014; 15: e538-e548

Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 1738-1744

Salem KZ, Ghobrial IM. The road to cure in multiple myeloma starts with smoldering disease. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2015; 3: 653-661

SEER Cancer Statistics Factsheets: Myeloma. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed June 2016

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016; CA: A Cancer Journal for Clinicians 2016; 66: 7-30

Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *Journal of Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl. 2): S24-S32

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2011; 7(Suppl. 1): S1

Zhang K, Xu Z, Sun Z. Identification of the key genes connected with plasma cells of multiple myeloma using expression profiles. *Onco Targets and Therapy* 2015; 8: 1795-1803

Fakten im Überblick

- Die typischen klinischen Merkmale des Myeloms, bekannt als CRAB-Symptome sind: erhöhtes Serumkalzium (**C**alcium); Niereninsuffizienz (**R**enal insufficiency); Anämie (**A**nemia); Knochenerkrankungen (**B**one disease).
- Viele klinische Merkmale des multiplen Myeloms stehen in Zusammenhang mit der Ausbreitung von Plasmazellen im Knochenmark
- Bei ca. 15 % der Patienten tritt Hyperkalzämie auf, Anzeichen und Symptome dafür umfassen Verwirrung, Muskelschwäche, Verstopfung, Durst
- Die Häufigkeit, bei ca. 80-90 % der Patienten, des Auftretens von Knochenläsionen beim multiplen Myelom ist einzigartig innerhalb der hämatologischen Malignitäten
- Zytogenetische Abnormitäten werden zunehmend wichtiger als Faktor zur Einordnung der unterschiedlichen Kategorien innerhalb des multiplen Myeloms

- A. Einführung
- B. Darstellung und körperliche Befunde
 - 1. Labor
 - 2. Röntgenaufnahmen und Bildgebungsstudien
 - 3. Biopsien
 - 4. Differenzialdiagnose
- C. Stadien und Überleben
- D. Prognosefaktoren
- E. Klinische Merkmale des multiplen Myeloms bei der Diagnose und Folgeerkrankungen
 - 1. Erhöhtes Blutkalzium
 - 2. Niereninsuffizienz
 - 3. Anämie
 - 4. Knochenläsionen
- F. Quellen
- F. Prüfungsfragen
- G. Literaturnachweise

Einführung

Eines der klassischen Symptome bei Myelom neben Anämie und Knochenzerstörung mit Osteolyse, ist die Ausbreitung von Plasmazellen im Knochenmark. Maligne Plasmazellen produzieren Osteoklasten-aktivierende Faktoren, so wie den Tumor-Nekrose-Faktor und Interleukin-6, die die Osteoklastenaktivität fördern. Dies wiederum fördert die Knochenauflösung, die zu Hyperkalzämie führt. Die hohe Anzahl von Immunglobulinen, die von malignen Plasmazellen produziert werden, überlasten die Nieren mit Proteinen, die nicht resorbiert oder gefiltert werden können, was zu tubulären Schädigungen, Proteinurie und möglichen Nierenversagen führt (Dvorak 2006). Die typischen klinischen Merkmale des multiplen Myeloms werden mit den CRAB-Symptomen zusammengefasst (auch bekannt als Myelom-definierende Faktoren):

- erhöhtes Kalziumlevel (Calcium)
- Nierendysfunktion (Renal dysfunction)
- Anämie (Anemia)
- zerstörerische Knochenläsionen (destructive Bone lesions)

Typischerweise geht dem Myelom eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) mit asymptomatischem Zustand voran. Ähnlich dazu bergen das schwelende Myelom (SMM) oder das asymptomatische

multiple Myelom ein hohes Risiko, symptomatisch oder zu einem multiplen Myelom zu werden. Man geht nunmehr davon aus, dass Patienten mit einem hohen Risiko des Fortschreitens zur symptomatischen Krankheit von einer Therapie profitieren können. Die Überlebenszeit steigt, wenn die Behandlung beginnt, bevor ernste Organschädigungen eintreten. Um Patienten mit einem Risiko eine symptomatische oder aktive Krankheit zu identifizieren, hat die internationale Myelom-Arbeitsgruppe (International Myeloma Working Group (IMWG)) nun vorgeschlagen, den etablierten Myelom-definierenden CRAB-Merkmalen drei Biomarker hinzuzufügen. Das Auftreten von zumindest einem dieser Marker wird als ausreichend für eine multiple Myelom-Diagnose anerkannt, unabhängig vom Auftreten oder der Abwesenheit von Symptomen oder der CRAB-Merkmale (Abbildung 1). Jeder dieser Marker wird mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 80 % oder höherem Risiko auf Erleiden eines Myelom-bezogenen Organschadens innerhalb der nächsten zwei Jahre, in Verbindung gebracht.

Darstellung und körperliche Befunde

Anfängliche Untersuchungen bei Patienten mit Myelom-Verdacht (Tabelle 1) werden durchgeführt, um nach der Krankheit zu suchen, eine Diagnose zu stellen und die

IMWG Definition des multiplen Myeloms:

Klonale Knochenmarksplasmazellen ≥ 10 % oder mittels Biopsie nachgewiesene knochen- oder extrameduläre Plasmazytome sowie eines oder mehrere der folgenden Myelom-definierenden Vorkommnisse:

Myelom-definierende Vorkommnisse: Nachweise von Endorganschädigung hervorgerufen durch die zugrundeliegende Plasmazellenwachstumsstörung, auch charakterisiert durch die Abkürzung CRAB:

- Hyperkalzämie: Serum Kalzium $> 0,25$ mmol/L (>1 mg/dl) höher als das gewöhnliche oberste Limit des Normalzustandes oder $> 2,75$ mmol/L (>11 mg/dl)
- Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance <40 mL/min oder Serum Kreatinin >177 μ mol/L (>2 mg/dL)
- Anämie: Hämoglobin von >20 g/L unter dem unteren Normlimit oder Hämoglobin <100 g/L
- Knochenschädigung: ≥ 1 osteolytische Läsion auf Radiographien des Skeletts, CT oder PET-CT

Einer oder mehrere der folgenden Biomarker für Malignität:

- ≥ 60 % klonale Plasmazellen bei Knochenmarksuntersuchungen
- Beteiligte:Unbeteiligte Serum-freie Leichtketten Ratio-Prüfung ≥ 100
- > 1 fokale Läsion am MRT, die mindestens 5 mm oder größer ist

CT, Computer Tomographie; PET, PET, Positronen-Emissions-Tomographie; MRT, Magnetresonanztomographie

Angepasst aus: Rajkumar 2014

Abbildung 1. Überarbeitete Kriterien der Internationalen Myelom-Arbeitsgruppe (IMWG) zur Diagnose von multiplen Myelom

Modul II: Multiples Myelom: Diagnose und Stadien

Tumorbelastung und Prognose einzuschätzen sowie um Myelom-bezogene Organbeeinträchtigung zu beurteilen (Bird 2014).

Die Beurteilung der Anamnese sollte Informationen über komorbide Störungen enthalten, so wie koronare Herzkrankheiten, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Nieren- und Leberstörungen und Lungenkrankheiten, da diese Zustände die Behandlungsoptionen beeinträchtigen könnten. Der Patient sollte nach Verwandten ersten Grades mit hämatologischen Malignitätsdiagnosen gefragt werden, insbesondere nach Lymphom, chronischer lymphozytischer Leukämie und Plasmazellen-Dyskrasie (Dimopoulos 2011).

Die klinischen Befunde werden von völlig asymptomatischen Vorstellungen, bei Patienten bei denen die Krankheit am Beginn entdeckt wurde, bis zu lebensbedrohlichen Symptomen variieren. Das multiple Myelom sollte bei älteren Patienten mit Rückenschmerzen (Rücken oder Rippen) und konstitutionellen Symptomen wie Schwitzen und Gewichtsverlust vermutet werden.

Nicht von CRAB umfasste Ausdrücke des Myeloms sind extrem unterschiedlicher Natur (Talamo 2010). Das häufigste Nicht-CRAB Merkmal sind Rückenschmerzen. Da multiples Myelom vom Knochenmark ausgeht, leiten sich viele klinische Manifestationen von Folgendem ab:

- Ausbreitung der Plasmazellen im Knochenmark, die Anämie verursachen, Leukopenie, Thrombozytopenie und deren assoziierte Symptome
- Makroskopische Zerstörung der Knochen verursacht durch lytische Läsionen, Hyperkalzämie
- Mechanischer Druck von Tumormasse auf die Knochen, der zu Quetschungen des Rückenmarks und Nervenwurzelkompressionen führt (Talamo 2010)

Bei neu diagnostizierten Patienten sind Abnormitäten der Knochenstruktur bei 60 % bis 80 % der Patienten bei herkömmlichen Röntgenuntersuchungen sichtbar. Anämie tritt bei 70 %, Hyperkalzämie bei 15 % und erhöhtes Serum Kreatinin bei 20 % auf. Makroskopische Zerstörung der Knochen ist häufig bei Vorstellung sichtbar; die am meisten betroffenen Stellen sind Rücken, Rippen und Hüften. Etwa 25 % der Patienten werden ohne Symptome vorstellig und können zu Beginn durch Laborergebnisse identifiziert werden, so wie erhöhtes Protein, die bei Routineuntersuchungen oder Untersuchung anderer gesundheitlicher Probleme gefunden werden (Katzel 2007).

Labor

Das Kennzeichen des Myeloms ist das Auftreten von monoklonalem Protein (M-Protein) das von den

abnormen Plasmazellen produziert wird und im Blut und/ oder Urin gefunden werden kann. Daher werden Blut und Urin untersucht, um monoklonales Immunglobulin zu finden und zu charakterisieren. Eine Blut Protein-Elektrophorese, eine Urin Protein-Elektrophorese einer 24-Stunden Urinprobe um das Bence-Jones Protein zu finden, und Immunofixation im Blut und Urin, um Serum-freie Leichtketten und deren Ratio festzulegen, sollte durchgeführt werden (Tabelle 1).

Um das Ausmaß und das Aktivitätslevel des Myeloms zu bewerten, wird Albumin und 2-Mikroglobulin für das International Staging System (ISS) benötigt. Weitere Analysen des großen Blutbildes, Kalzium, Kreatinin und Laktatdehydrogenase-Level sowie zytogenetische Tests auf Hochrisikofaktoren wie del17p werden empfohlen. Wenn eine Infektion vermutet wird, ist die Festlegung des C-reaktiven Protein-Levels hilfreich.

Röntgenaufnahmen und Bildgebungsstudien

Standarduntersuchungen für das multiple Myelom umfassen eine komplette Röntgenuntersuchung des Skeletts, einschließlich einer Radiographie der Wirbelsäule, der Schultern, des Brustkorbs, des Beckens und der Arm- und Beinröhrenknochen. Eine komplette Röntgenuntersuchung der Knochen ist immer noch der Gold-Standard beim Myelom aber man ist sich auf internationaler Ebene einig, zur Knochenuntersuchung statt herkömmlichem Röntgen, eine Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (GK-MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder eine niedrig dosierte Computer Tomographie (CT) durchzuführen, um den positiven Schätzwert von Knochenkrankheiten zu verbessern (Harousseau 2010). Pathologische Brüche von Röhrenknochen sind bei neu diagnostizierten Patienten, die Corticosteroide einnehmen, besonders häufig und diese sind oft der Grund, weshalb der Patient ärztliche Hilfe aufsucht (Melton 2005).

Biopsien

Monoclonal plasma cell proliferation is detected via bone Die Ausbreitung von monoklonalen Plasmazellen wird durch Knochenmarksentnahme und/oder Knochenmarksbiopsie festgestellt (Ludwig 2014). Eine Knochenmarksentnahme und Biopsie ist wesentlich für die Diagnose von multiplem Myelom (Bird 2014).

Differenzialdiagnose

Eine Differenzialdiagnose sollte zwischen schwelendem und aktivem multiplen Myelom gemacht werden. Beide der folgenden Kriterien müssen erfüllt werden, um die Diagnose schwelendes (asymptomatisches) multiples Myelom zu stellen:

Tabelle 1. Diagnoseverfahren für multiples Myelom

Untersuchter Parameter	Bereitgestellte Information
Monoklonale Plasmazellen	
Unilaterale Knochenmarksentnahme und/oder Knochenbiopsie	BMPC-Infiltration, ermöglicht FISH-Zytogenetik, Immunphänotypisierung, Immunzytochemie, konventionelle Gen-Arrays
Monoklonales Protein	
Blut Protein-Elektrophorese (SPEP)	M-Komponente, mögliche Unterdrückung von nicht-Paraprotein Immunglobulinen, Entstehung einer neuen M-Komponente (selten)
Urin Protein-Elektrophorese (UPEP) (24-Stunden Urin)	M-Komponente, indiziert glomeruläre Schäden wenn Albumin auftritt (Amyloidose)
Nephelometrie von Blutimmunglobulin s	Messung des IgA, überbewertet die M-Komponentenkonzentration bei Patienten mit IgG- und IgM-Myelom. Bietet Informationen über Unterdrückung und Nicht-Einbeziehung von Immunglobulinen
Immunfixation Elektrophorese	Identifiziert Isotyp und Leichtketten-Typ, bestätigt CR bei einer Blut- und Urin-Erstuntersuchung bei Fällen von Proteinurie
Serum-freie Leichtkettenmessung (Serum)	Stellt leicht erhöhte Level von freien Leichtketten fest, was das Vorkommen von abnormem monoklonalen Protein (M-Protein) indiziert; unterstützt Krankheitsbeobachtung und Antwort auf Behandlung; größere Sensibilität als SPEP oder UPEP
Für Myelom-spezifische Knochenverletzungen	
Knochenuntersuchung durch konventionelles Röntgen	Bewertung des Ausmaßes von Knochenerkrankungen und Fortschreiten von Knochenerkrankungen
CT, MRT, PET, PET/CT, PET/MRT	Höhere Sensibilität für Myelom-spezifische Knochenverletzungen, Bewertung von extramedulären Krankheiten, PET bietet Informationen über die Aktivität der Krankheit
Zusätzliche Laborparameter	
Albumin, β_2 -Mikroglobulin, Laktatdehydrogenase (LDH), CRP, großes Blutbild und differenzierter, peripherer Blutausschlag Bluttest (mit Kalzium und Kreatinin)	Bieten Informationen über Organfunktion und Aggressivität der Krankheit (LDH), bakterielle Infektionen (CRP)
BMPC, Bone Marrow Plasma Cell; CT, Computer Tomographie; CR, Complete Response; CRP, C-reaktives Protein; FISH, Interphase Fluorescence In Situ Hybridization; FU, follow-up; LDH, Laktatdehydrogenase; MRT, Magnetresonanztomographie; PD, Progressive Disease; PET, Positronen-Emissions-Tomographie Angepasst aus: Ludwig 2014; Dimopoulos 2011	

- Monoklonales Protein im Blut (IgG oder IgA) ≥ 30 g/L oder monoklonales Protein im Urin ≥ 500 mg per 24 h und/oder klonale Knochenmarksplasmazellen 10 % bis 60 %
- Abwesenheit von Myelom-definierenden Merkmalen oder Amyloidose
- Abwesenheit von Endorganschädigungen wie Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (CRAB-Kriterien)
- Klonale Blutplasmazellen < 10 %
- Serum monoklonales Protein (IgM und nicht-IgM) < 30 % (Rajkumar 2014)

Es ist ferner wichtig, zwischen MGUS und aktivem multiplen Myelom zu unterscheiden. Einige klinische Befunde, die MGUS indizieren, umfassen Folgendes:

Andere Krankheiten mit ähnlichen klinischen Befunden wie multiples Myelom umfassen solitäres Plasmozytom und andere lymphoproliferative B-Zellen-Störungen.

Modul II: Multiples Myelom: Diagnose und Stadien

Stadien und Überleben

Das internationale Stadien-System (International Staging System (ISS)) ist ein einfacher Risikostratifizierungsalgorithmus, basierend auf den

das Vorkommen von Tumormasse hin. Das IMWG Stadien-System berücksichtigt ISS, chromosomale Abnormitäten und LDH Daten, um Subgruppen von Patienten mit unterschiedlichen Prognosen zu definieren (Tabelle 2) (Palumbo 2015).

Tabelle 2. Stadien-System für multiples Myelom

International Staging System (ISS)		Überarbeitetes (Revised) ISS (R-ISS)	
Stadium I	$\beta_2M < 3.5 \text{ mg/L}$ und Serum Albumin $> 3.5 \text{ g/dL}$	R-ISS Stadium I	ISS Stadium I und Standardrisiko CA durch iFISHa und Serum LDH $<$ oberstes Limit des Normbereichs
Stadium II	$\beta_2M < 3.5 \text{ mg/L}$ und Serum Albumin $> 3.5 \text{ g/dL}$ oder $\beta_2M 3.5\text{-}5.5 \text{ mg/L}$	R-ISS Stadium II	Nicht R-ISS Stadium I oder III
Stadium III	$\beta_2M > 5.5 \text{ mg/L}$	R-ISS Stadium III	ISS Stadium III und entweder hohes Risiko CA durch iFISH oder Serum LDH $>$ oberes Limit des Normbereichs

β_2M , β_2 -Mikroglobulin; iFISH, Interphase Fluorescent In Situ Hybridization
a Standard-Risiko, kein hohes Risiko für chromosomale Abnormitäten. Hohes Risiko: Vorkommen von del(17p) und/oder Verschiebung t(4;14) und/oder t(14;16)
Angepasst aus: Palumbo 2015; NCCN 201

wichtigen biologischen Parametern Serum Beta2-Mikroglobulin (β_2M) und Serum Albumin (Greipp 2005). Der Wert, der aus dem ISS hervorgeht, unterscheidet drei Patientengruppen mit unterschiedlichen Prognosen (Tabelle 2).

Biomarker, so wie zytogenetische Abnormitäten, werden zunehmend wichtiger als Faktor, um die unterschiedlichen Kategorien innerhalb des multiplen Myeloms einzuordnen. Chromosomale Abnormitäten, die mittels FISH festgestellt werden, sind von zentraler Bedeutung, um die biologischen Merkmale des Myeloms zu definieren und prognostische und prädiktive Informationen zu liefern (Ross 2012). Serum Laktatdehydrogenase (LDH) ist ebenfalls ein relevanter Blutmarker beim Myelom. Erhöhtes LDH indiziert eine steigende Aggressivität der Krankheit und deutet auf eine höhere Ausbreitungsrate der Plasmazellen und/oder

Prognosefaktoren

Das Überleben des Patienten hängt vom Stadium der Krankheit ab. Man ist sich jedoch allgemein einig, dass das Stadium zwar prognostische Information liefert, für therapeutische Entscheidungen hingegen nicht dienlich ist. Patienten mit Verdacht auf Myelom müssen dringend zu einem Onkologie-Spezialisten überwiesen werden. Wirbelsäulenquetschungen, Hyperkalzämie und Nierenversagen sind medizinische Notfälle, die sofortige Untersuchung und Behandlung bedürfen (Bird 2014).

Es wurde herausgefunden, dass diverse zytogenetische und molekulargenetische Abnormitäten die Behandlungsergebnisse beim multiplen Myelom beeinflussen (Tabelle 3).

Tabelle 3. Faktoren die mit Standardrisiko und höherem Risiko und schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert werden

Faktoren die mit Standardrisiko assoziiert werden	Faktoren die mit höherem Risiko/schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert werden
Vorkommen von Hyperdiploidie, t(11;14), t(6;14) Normales Level an Serum β_2 -Mikroglobulin Normales Level an Laktatdehydrogenase Normaler Karyotyp Keiner der Hochrisikofaktoren	Jede chromosomale Abnormität die bei zytogenetischen Standardanalysen gefunden wird Immunglobulin schwere Ketten Gentranslokationen t(4;14), t(14;16) und t(14;20), oder 17p13 Verlust oder Chromosom 1 Abnormitäten Hohe Level an Serum β_2 -Mikroglobulin Hohe Level Laktatdehydrogenase Internationales Staging System Stadium III

Angepasst aus: Rajkumar 2011; Bird 2014

Klinische Erscheinungsformen des Myeloms bei Erstpräsentation: Folgeerkrankungen und Management

Because multiple myeloma is a cancer of the bone, many of Da das multiple Myelom ein Knochenkrebs ist, leiten sich viele seiner klinischen Erscheinungsformen von mikroskopisch diffusen Infiltrationen des Knochenmarks, makroskopischen Zerstörungen der Knochen und mechanischem Druck ausgehend von Tumormassen ab (Talamo 2010). Nachweis von Gewebe- oder Organstörungen ist ein wesentliches Kriterium, um zu entscheiden, ob mit einer Behandlung begonnen werden sollte. Die häufigsten klinischen Merkmale einer Myelom-bezogenen Organ- oder Gewebestörung, charakterisiert durch die Abkürzung CRAB, werden in Abbildung 1 dargestellt.

Maligne Plasmazellen scheiden Paraproteine aus, die für eine Anzahl von Erscheinungsformen unmittelbar verantwortlich sind. Andere klinische Erscheinungsformen des Myeloms bei Diagnose sind: symptomatische Hyperviskosität (selten), Amyloidose, häufige Infektionen, neurologische Störungen aus Wirbelsäulenquetschungen, periphere Neuropathie und extrameduläre Plasmozytome (Blade 2010; Talamo 2010).

Erhöhtes Blutkalzium

Etwa 15 % der Patienten werden mit Hyperkalzämie vorstellig (Katzel 2007), die meistens im Kontext der symptomatischen Krankheit auftritt. Anzeichen und Symptome der Hyperkalzämie Folgendes umfassen:

- Störungen des Nervensystems (Verwirrung, Koma und Bewusstseinsstörungen)
- Muskelschwäche
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Verstopfung
- Durst
- Polyurie
- Verkürzung des Q-T-Intervalls am Elektrokardiogramm
- akute Niereninsuffizienz

Die Behandlung des Myeloms sollte unmittelbar, nachdem der Patient mit Hyperkalzämie vorstellig wurde, beginnen. Aktive Behandlung von Hyperkalzämie sollte eingeleitet werden, um Langzeitnierenschäden zu minimieren (Bird 2014).

Leichte Hyperkalzämie (berichtigtes Kalzium 2,6-

2,9 mmol/l) kann durch orale und/oder intravenöse Rehydratation behandelt werden. Gemäßigte oder schwere Hyperkalzämie (berichtigtes Kalzium $\geq 2,9$ mmol/l) sollte intravenös mittel Zufuhr von normaler Kochsalzlösung behandelt werden. Adäquater Urinausfluss sollte durch die Gabe eines Schleifendiuretikums sichergestellt werden, um eine Volumenüberlastung zu verhindern und die renale Ausscheidung von Kalzium zu fördern.

Der Umgang mit Hyperkalzämie wird in Modul IV behandelt.

Niereninsuffizienz

Nierenfunktionsstörungen sind eine häufige und potentiell gefährliche Komplikation des Myeloms. Etwa 20 % bis 25 % der Patienten werden mit Niereninsuffizienz vorstellig (Bird 2014). Die Symptome können bei den meisten Patienten im Laufe der Krankheit rückgängig gemacht werden. Die verbleibenden Patienten haben ein gewisses Maß an permanenten Nierenfunktionsstörungen, die eine Nierenersatztherapie notwendig machen können. Nierenversagen tritt aufgrund von Schädigungen, die durch freie leichte Ketten an den Nierenkanälchen entstehen (bekannt als Cast-Nephropathie oder "Myelomniere"), ein. Weitere physiologische Probleme, wie Dehydrierung, Hyperkalzämie und Infektionen können zu Nierenstörungen beitragen. Patienten, die mit Niereninsuffizienz vorstellig werden, haben ein höheres Risiko eines früheren Todes.

Frühe Diagnose von sowohl neuen als auch rezidierten Myelomen hilft bei frühzeitiger Behandlung von Nierenfunktionsstörungen und kann weitere Nierenschäden vorbeugen. Hydratation mit mindestens 3 Liter/Tag kann die Nierenfunktion verbessern; die Patienten sollten über die Wichtigkeit einer erhöhten Flüssigkeitseinnahme während des gesamten Krankheitsverlaufes informiert werden.

Der Umgang mit und die Folgeerkrankungen von Nierendysfunktion werden in Modul IV behandelt.

Anämie

Anämie tritt bei 70 % der neu diagnostizierten Patienten auf (Katzel 2007) und tritt bei fast allen Myelom-Patienten im Laufe der Erkrankung ein. Bei der Diagnose ist Anämie oft Folge von osteolytischer Unterdrückung der Erythropoese durch Tumor-bezogene Zytokine, Niereninsuffizienz und/oder Vitamin- und Eisenmangel (Katzel 2007). Bei Vorstellung kann der Patient Symptome von Anämie haben wie Atemnot, Müdigkeit oder Schwindel. Die Behandlung des Myeloms verbessert oft die Erythropoese. Symptomatische Anämie wird oft durch die Gabe von körperfremden Erythropetin verbessert.

Der Umgang mit Anämie wird in Modul IV behandelt.

Modul II: Multiples Myelom: Diagnose und Stadien

Knochenläsionen

Die Häufigkeit von Knochenläsionen bei Myelom ist einzigartig innerhalb der hämatologischen Malignitäten, sie tritt bei 80 % bis 90 % der Patienten auf. Entgegen anderer Malignitäten, wo auf Knochenzerstörung neue Knochenbildung folgt, sind Myelom-Knochenläsionen rein osteolytisch (Silbermann 2010). Knochenkrankheiten aufgrund von lytischen Knochenverletzungen können entweder fokal oder diffus sein und können Schmerzen, pathologische Frakturen/Wirbelsäulenkompressionen und Hyperkalzämie verursachen. Knochenschmerzen treten bei 60 % der Patienten bei Auftreten der Krankheit auf und pathologische Frakturen ereignen sich bei 60 % der

Patienten während des Krankheitsverlaufs (Melton 2005). Knochenläsionen und deren Folgeerkrankungen können die Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität einschränken (Roodman 2009).

Knochenläsionen im Bereich der Wirbelsäule, des Beckens, des Femurs oder Humeros unterwerfen den Patienten einem Risiko für Knochenbrüche. Knochenbrüche bedürften Stabilisierung und anschließender Strahlentherapie: Strahlentherapie ist hilfreich bei der Schmerzlinderung und unterstützt die Heilung (Bird 2014).

Der Umgang mit und die Folgeerkrankungen von Knochenläsionen werden in Modul IV behandelt.

Resources

American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	National non-profit organization providing cancer resources online and community services
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) www.asbmt.org	International professional association promoting education, clinical standards and research
European Myeloma Network (EMN) myeloma-europe.org.linux9.curanetserver.dk/index.php?index	Support the development of novel diagnostics and therapies for multiple myeloma
European Oncology Nursing Society (ONS) www.cancernurse.eu	Pan-European organization dedicated to the support and development of cancer nurses
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) www.ebmt.org	European professional association involved in promoting all aspects of transplantation of hematopoietic stem cells
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Section www.ebmt.org/Contents/Nursing/Pages/default.aspx	Promote excellence in the provision of blood and marrow transplantation and hematology care
International Myeloma Foundation (IMF) www.myeloma.org	Information about myeloma, treatment, research efforts, support available in several languages
International Myeloma Working Group (IMWG) myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=125&portalPageId=8	A division of IMF. Conduct basic, clinical and translational research to improve outcomes in myeloma
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) www.themmr.org	Information about myeloma, research efforts, support
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Professional and patient information, professional education
National Cancer Institute www.cancer.gov	Information on disease types and research

Prüfungsfragen

- Häufige klinische Merkmale des multiplen Myeloms zum Zeitpunkt der Diagnose umfassen:**
 - Leberfunktionsstörung
 - Anämie
 - Niereninsuffizienz
 - Hyperkalzämie
- Zu den klinischen Merkmalen des multiplen Myeloms zählen im Allgemeinen die Ausbreitung von Plasmazellen im Knochenmark**
 - Richtig
 - Falsch
- Faktoren, die mit einem höheren Risiko und schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert werden umfassen:**
 - Normaler Karyotyp
 - Chromosomale Abnormalität
 - Stufe I des ISS
 - Hohe Konzentration von Serum 2-Mikroglobulin
 - Hohe Konzentration von Laktatdehydrogenase
- Innerhalb der hämatologischen Malignitäten, ist das multiple Myelom durch die Häufigkeit welches Symptoms zum Zeitpunkt der Diagnose einzigartig?**
 - Hyperkalzämie
 - Niereninsuffizienz
 - Thrombozytopenie
 - Knochenläsionen
- Anämie, die bei ca. 70 % aller neu diagnostizierten Patienten mit Myelom auftritt, wird durch welches der folgenden drei Symptome charakterisiert?**
 - Müdigkeit
 - Schwindel
 - Blutungen
 - Atemnot

Antworten online verfügbar unter www.hemcare.org

Literaturnachweise

- Bird, JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. Available at: http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf. Accessed: July 2016
- Blade J, Cibeira MT, de Larrea CF, Rosinol L. Multiple myeloma. *Ann Onc* 2010; 21(Suppl 7): vii 313-vii319
- Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117: 4701-4705
- Dvorak C. Common complaints, difficult diagnosis: multiple myeloma. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2006; 18: 190-194
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 3412-3420
- Harousseau J-L, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl 5): v155-v157
- Katzel JA, Parameswaran H, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. *CA A Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57: 301-318
- Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014; 28: 981-992
- Melton III LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 487-493
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2016: Multiple Myeloma
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 2863-2869
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2014; 15: e538-548
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 2011; 86: 57-65
- Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 2009; 23: 435-441.
- Ross, FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2012; 97: 1272-1277
- Silbermann R, Roodman GD. Clinical Presentation of Myeloma Bone Disease. In: Roodman GD (Ed): *Myeloma Bone Disease*. Humana Press, Pittsburgh, USA 2010
- Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP, Epner E. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2010; 10: 464-468

Fakten im Überblick

- Unabhängig davon, ob ein Patient für eine autologe Stammzellentransplantation geeignet oder ungeeignet ist, sollte der Zugang zur Behandlung immer auf individuellen Faktoren basieren wie: Krankheitsmerkmale, Alter des Patienten, Vorkommen von Begleiterkrankungen und persönliche Präferenzen.
- Vor dem Beginn einer autologen Stammzellentransplantation (ASCT) sollten Angelegenheiten der unterstützenden Pflege bedacht werden, um frühe Komplikationen, die den therapeutischen Erfolg gefährden können zu verhindern.
- Höheres Alter mit gleichzeitigen Erkrankungen erhöht die Anfälligkeit und senkt den Widerstand gegenüber stressauslösenden Faktoren wie das Myelom und dessen Behandlung, die dadurch eine niedrigere Behandlungseffizienz und Verträglichkeit hat.
- Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Medikamenten kann bekannte Nebenwirkungen eines einzelnen Medikamentes verschlimmern oder Wechselwirkungen hervorrufen.
- Neuere Wirkstoffe bieten bessere Krankheitskontrolle, werden aber auch mit höherer Toxizität assoziiert, die häufig nach Beendigung der Behandlung bestehen bleibt.

A. Behandlung

1. Autologe Stammzellentransplantation für neu diagnostizierte, für die Transplantation geeignete Patienten
 - a. Autologer Transplantationsprozess
 - b. Stärkung und Erhaltungstherapie
 - c. Behandlung von rezidierten und therapieresistenten Myelom
2. Allogene Stammzellentransplantation für neu diagnostizierte, für die Transplantation geeignete Patienten
3. Behandlung von neu diagnostizierten, für die Transplantation ungeeignete Patienten
 - a. Erhaltungstherapie
4. Behandlung der rezidierten Krankheit
5. Rolle der Strahlentherapie beim multiplen Myelom
6. Behandlung von speziellen Patientengruppen
 - a. Ältere und gebrechliche Patienten
 - b. Patienten mit Begleiterkrankungen
 - c. Während der Schwangerschaft
7. Pflegemaßnahmen in Bezug auf häufig verwendete Medikamente bei der multiplen Myelom-Behandlung
8. Komplementäre Therapien
9. Künftige Behandlungsaussichten

B. Quellen

C. Prüfungsfragen

D. Literaturnachweise

Behandlung für das multiple Myelom

Obwohl die Einführung von neuen, effektiveren und weniger toxischen Behandlungen das Überleben beim multiplen Myelom verbessert hat, bleibt die Heilung ein kaum zu realisierendes Ziel. Viele Patienten entwickeln eine Medikamentenresistenz und eine Wiedererkrankung. Ein besseres Verständnis der Mikroumgebung des Knochenmarks, hat zu der Verwendung neuer Kombinationen von Therapien und der Entwicklung von neuen Medikamenten geführt.

Da Myelom-Zellen für ihr Wachstum und Überleben von der Mikroumgebung des Knochenmarks abhängig sind, kann eine Störung dieser Mikroumgebung bei der Eindämmung der Krankheit effektiv sein. Neue Mittel zielen nicht nur auf das Myelom selbst ab, sondern auch auf mehrere unterstützende Mechanismen innerhalb der Mikroumgebung des Knochenmarks. Da unterschiedliche Mittel unterschiedliche molekulare Ziele haben, kann die Verwendung von Mitteln mit unterschiedlichen Aktionsmechanismen in einer Kombination einen Synergieeffekt erzeugen und eine bessere Antwort auf die Behandlung herbeiführen.

Die neuen Medikamente Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid (Immunmodulatoren - immunomodulatory drugs [IMiDs]) und Bortezomib und Carfilzomib (Proteasomeninhibitoren) hatten einen wesentlichen Effekt bei der direkten Therapie des Myeloms. In einer Studie mit älteren Erwachsenen mit Myelom, hat die anfängliche Therapie mit IMiDs das Überleben verbessert und die frühere Todesrate gesenkt. Dies wird der Verwendung von neuen Wirkstoffen mit verringerter Toxizität zugeschrieben, die eine schneller, frühere Kontrolle der Krankheit ermöglichten (Kumar 2014a).

Patienten mit multiplem Myelom werden präventiv mit konventioneller Strahlentherapie behandelt. Verschiedene Studien indizieren nun eine Verlängerung des fortschrittsfreien Überlebens (progression-free survival (PFS)) und des Gesamtüberlebens (overall survival (OS)) unter Patienten, die neu mit Myelom diagnostiziert wurden und mit Hochdosis-Therapie (HDT) plus autologer Stammzellentransplantation (autologous stem cell transplant (ASCT)) behandelt wurden, im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie. Das fortschrittsfreie Überleben konnte bei Patienten die HDT plus ASCT erhalten haben, im Vergleich zur konventionellen Therapie wesentlich verlängert werden (73 % vs 54 %) obwohl das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei beiden Gruppen ähnlich war (90 % vs 87 %) (Palumbo 2011). In einer aktuellen Studie, in der Patienten ≤ 65 Jahren Hochdosis-Melphalan Therapie plus ASCT erhalten haben, hatten diese ein fortschrittsfreies Überleben von 43 Monaten und ein

4-Jahres-Gesamtüberleben von 82 % (Palumbo 2014).

Unabhängig davon, ob ein Patient für autologe Stammzellentransplantation geeignet oder ungeeignet ist, sollte die Auswahl der Behandlung immer auf individuellen Faktoren basieren, wie: Krankheitsmerkmale, Alter des Patienten, Vorkommen von Begleiterkrankungen und persönliche Präferenzen. Die anfängliche Myelom-Therapie sollte:

schnelle Krankheitskontrolle und Rückgang von krankheitsbezogenen Komplikationen wie Nierendysfunktion bieten

eine Erweiterung der Krankheitskontrolle bieten

gut verträglich sein, mit minimaler und überschaubarer Toxizität

das Risiko eines frühzeitigen Todes senken

die Lebensqualität erhalten

eine erfolgreiche Sammlung von Stammzellen erlauben, wenn ASCT eine therapeutische Option ist (Kumar 2010).

(Vergleiche Tabelle 1: Seite 36, für Begriffsdefinitionen, die bei ASCT häufig verwendet werden.)

Autologe Stammzellentransplantation für neu diagnostizierte, für die Transplantation geeignete Patienten

Stammzellentransplantation ist eine Methode, die zur Behandlung mehrerer Krebstypen eingesetzt wird, bei der hämatopoietische Stammzellen aus dem Blut gesammelt werden. Diese Zellen werden nach einem Konditionsregime unter der Verwendung von Chemotherapie, mit oder ohne Strahlentherapie, infundiert. Eine ASCT verwendet Stammzellen, die aus dem eigenen peripheren Blut des Patienten stammen. Die Stammzellen werden nach mehreren Chemotherapie-Zyklen intravenös infundiert.

Nach der Beendigung der diagnostischen Abklärung und vor Beginn einer jeden Behandlung, werden alle Patienten auf ihre Eignung für hämatopoietische Stammzellentransplantation untersucht (Abbildung 1). Es gibt zwei Hauptgründe, weshalb es wichtig ist, die Transplantationseignungsprüfung nach der Myelom-Diagnose durchzuführen:

- HDT bietet eine zusätzliche therapeutische Behandlungsoption und kann die Remission bei den meisten Patienten verlängern
- Die ASCT-Eignung muss vor Beginn einer jeden Behandlung festgelegt werden, die die pluri-potenten Knochenmarksstammzellen beeinträchtigen könnte; zum Beispiel alkylierenden Wirkstoffe (z. B. Melphalan) können die Stammzellenmobilität beeinträchtigen (Eberhardt 2014; Kumar 2014b)

Modul III: Behandlung des multiplen Myeloms

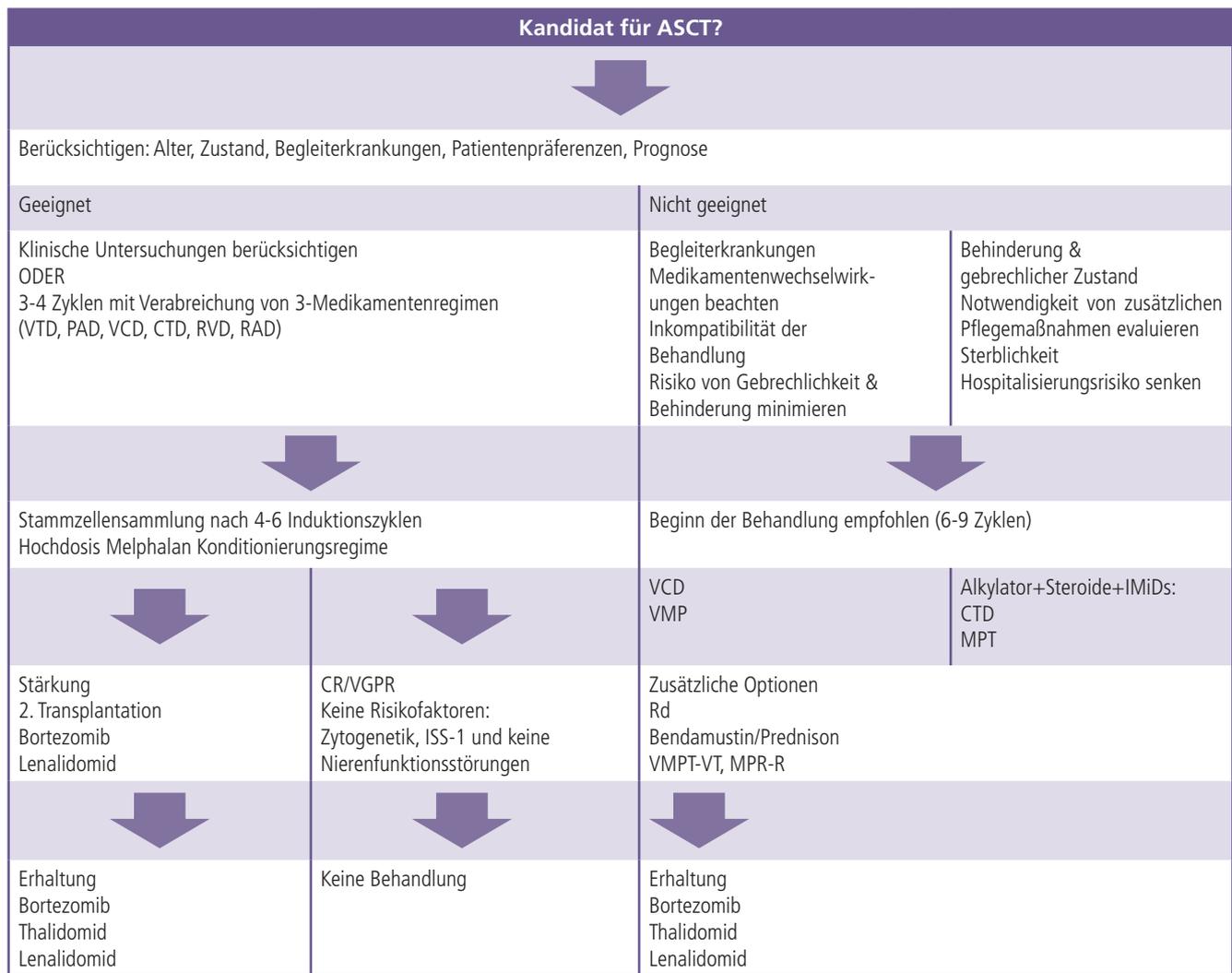


Abbildung 1. Behandlungsüberlegungen, Algorithmus bei neudiagnostizierten Patienten

Vollständige Antwort (CR, Complete Response); CTD, Cyclophosphamid, Thalidomid, Dexamethason; IMiDs, Immunomodulator; ISS, International Staging System; MPR-R, Melphalan, Prednison, Lenalidomid gefolgt von Erhaltung durch Lenalidomid; MPT, Melphalan, Prednison, Thalidomid; PAD, Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason; RAD, Lenalidomid, Doxorubicin, Dexamethason; Rd, Lenalidomid, niedrig dosiertes Dexamethason; RVD, Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason; VCD, Bortezomib, Cyclophosphamid, dexamethasone; VGPR, sehr gute teilweise Antwort (very good partial response); VMP, Bortezomib, Melphalan, Prednison; VMP-VT, Bortezomib, Melphalan, Prednison, Bortezomib, Thalidomid ; VTD, Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason

Angepasst aus: Engelhardt 2014

HDT unterstützte Stammzellentransplantation ist eine etablierte und anerkannte Behandlung bei Myelom und ist seit Mitte der 1990iger die Standardtherapie bei allen Patienten mit normaler Nierenfunktion (Harusseau 2009) (Abbildung 2).

Patienten mit Myelom, die als geeignet für die Transplantation betrachtet werden, können entweder eine einzige ASCT durchführen oder eine Tandem-ASCT. Tandem oder doppelte autologe Transplantationen werden bereits seit zwei Dekaden erfolgreich eingesetzt und bezeichnen einen zweiten Durchlauf an HDT und ASCT innerhalb von 6 Monaten nach der ersten. Erwartungsgemäß haben

Tandem-Transplantationen größere Nebenwirkungen und ein höheres Morbiditätsrisiko. Patienten, die weniger als eine sehr gute teilweise Antwort (Very Good Partial Response, VGPR) erzielen, aber Anzeichen einer Behandlungsantwort zeigen und die erste Transplantation mit überschaubarer Toxizität und einem zufriedenstellenden Zustand überstanden haben, können gute Kandidaten für eine zweite Transplantation sein (Cavo 2011; Moreau 2011; Bladé 2010).

Transplantationsprozess Schritt 1: Beurteilung vor der Transplantation

Die Entscheidung, eine ASCT als geeignete und am

Modul III: Behandlung des multiplen Myeloms

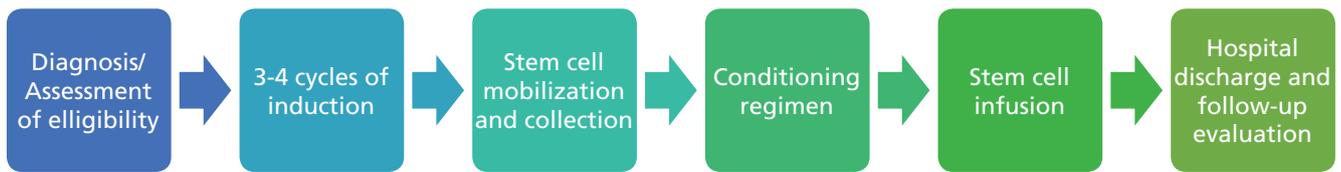


Abbildung 2. Phasen der autologen Stammzellentransplantation (ASCT). ASCT ist ein mehrstufiger Prozess. Nachdem die Eignung des Patienten festgelegt wird, bekommt der Patient eine Induktionstherapie. Um die Bewegung der Stammzellen vom Knochenmark ins periphere Blut anzuregen, können einfache oder kombinierte Wirkstoffe verabreicht werden. Die Stammzellensammlung kann 4-6 Stunden dauern und kann mehrere Apherese-Sitzungen beinhalten, um eine ausreichende Anzahl von Zellen zu Erlangen. Melphalan ist der meist gewählte Wirkstoff für die Chemotherapie, er wird verwendet, um die vor der ASCT zugrunde liegenden Krankheiten zu behandeln. Die Blutwerte sind etwa 5-10 Tagen nach der Transplantation an ihrem Tiefpunkt (Nadir). Anzeichen einer Anwachsung (Engraftment) werden für gewöhnlich 10-14 Tage nach der Transplantation sichtbar. Die Myelom-Behandlung nach der Transplantation kann aus einer weiteren Transplantation bestehen oder aus einer Erhaltungstherapie, je nach Reaktion. Angepasst aus: Miceli 2013

besten verträgliche Behandlung zu verwenden bedarf der Beurteilung mehrere Faktoren einschließlic:

- Gesamtgesundheitszustand des Patienten
- Leistungszustand
- Herz- und Lungengesundheit
- Nierenfunktion
- Myelom-Risikofaktoren
- Behinderung und Gebrechlichkeit (Engelhardt 2014)

Ein schlechter Leistungszustand und Organdysfunktion vor der Transplantation werden mit schlechteren Ergebnissen assoziiert. Der wichtigste Punkt, um zu entscheiden, ob ein Patient geeignet ist, ist jedoch, ob die ASCT sicher durchgeführt werden kann: Alter, Leistungszustand und Nierenfunktion alleine sind keine Ausschlusskriterien für sichere Transplantationen (Gertz 2014). Obwohl ältere Patienten früher oft ausgeschlossen wurden, haben neuere Studien ein verbessertes Überleben älterer Patienten gezeigt, wenn neue Wirkstoffe für den Transplantationsprozess verwendet werden (Kumar 2014a; Wijermans 2010; Hulin 2009).

Vor Beginn der ASCT, sollten Angelegenheiten in Bezug auf unterstützende Pflegemaßnahmen in Betracht gezogen werden, um frühe Komplikationen, die das Behandlungsergebnis beeinträchtigen könnten, zu vermeiden. Begleiterscheinungen wie Hyperkalzämie, Hyperviskosität und Koagulation/Thrombose sollten mit entsprechenden zusätzlichen Maßnahmen behandelt werden, bevor der Transplantationsprozess begonnen wird (NCCN 2016).

Transplantationsprozess Schritt 2: Induktionstherapie

Für geeignete Patienten folgt auf die erste Phase der Behandlung eine Induktionstherapie, gefolgt von Stammzellensammlung und HDT, danach kommt die Stärkung und Erhaltungstherapie. Die Induktionstherapie wird begonnen, sobald die Diagnose des symptomatischen multiplen Myeloms gestellt und der Patient als für ASCT geeignet erklärt wurde. Es konnte nachgewiesen werden, dass durch ein Fortsetzen mit HDT und

Stammzellentransplantation unmittelbar nach der Induktionstherapie im Vergleich zum Warten mit der ASCT auf eine Salvage-Therapie, das fortschreitungsfree Überleben verlängert werden kann, obwohl das Gesamtüberleben bei beiden Verfahren ähnlich ist (NCCN 2016).

Frühere, vor dem Einsatz von ASCT waren Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (VAD) das am häufigsten verwendete Induktionsregime und wurde als Pflegestandard angesehen. Die Einführung von neuen Wirkstoffen hat das Transplantationsszenario auf zwei Arten verändert:

1. Das Hinzufügen dieser Wirkstoffe zur HDT entweder vor oder nach der ASCT scheint die Antwort auf die Behandlung zu erhöhen und die Zeit bis zur ersten Remission zu verlängern.
2. Die Verabreichung von neuen Wirkstoffen in Kombination mit Dexamethason oder alkylierenden Wirkstoffen im Vorfeld der Behandlung, bringt komplette Remission und fortschreitungsfree Überlebensraten vergleichbar mit denen, die mit HDT erzielt werden konnten (Moreau 2011).

Neue Wirkstoffe, gefolgt von ASCT, werden aktuell von der NCCN (2016) und dem Europäischen Myelom Netzwerk (Eberhardt 2014) als Teil der Erstbehandlungsstrategie bei neu diagnostizierten Patienten unter 65 Jahren, empfohlen.

Die Ziele der Induktion sind:

- Reduktion der Myelom-Belastung
- Verbesserung der Symptome
- Konditionen für eine erfolgreiche Stammzellensammlung zu schaffen

Das Induktionsregime umfasst generell 3 bis 4 Arten von Medikamenten, und 3 oder 4 Induktionszyklen werden verabreicht, gefolgt von der Stammzellensammlung und ASCT (Engelhardt 2014). Kombinationen aus vier Medikamenten haben fortschreitungsfree Überleben und ein Gesamtüberleben vergleichbar mit Kombinationen aus drei Medikamenten erzielt, werden

Modul III: Behandlung des multiplen Myeloms

Induktionsregime bei Patienten die für die Transplantation geeignet sind		Medikamententoxizität die bei >10 % der Patienten auftritt
PAD	Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason	Periphere Neuropathie, Infektion
VTD	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason	Periphere Neuropathie, Infektion, gastrointestinale Beschwerden
VCD	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie
RVD	Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason	Lymphopenie
Rd	Lenalidomid, niedrig dosiertes Dexamethason	Neutropenie, venöse Thrombose

Angepasst aus: Engelhardt 2014

aber mit mehr Nebenwirkungen assoziiert. Die Induktion unter Verwendung von drei Medikamentenregimen wird daher in der klinischen Praxis am häufigsten verwendet (Kumar 2012). Während hinsichtlich der "korrekten" Induktionstherapie vor der ASCT kein Übereinkommen herrscht, ist man sich weitgehend einig, dass das Regime einen neuen Wirkstoff enthalten soll (Gertz 2014). Das Ziel der Verwendung neuer Wirkstoffe in Kombination mit ASCT ist es, die Qualität der Antwort zu verbessern, das fortschreitungs freie Überleben zu verlängern und das Gesamtüberleben zu verlängern (Moreau 2013a).

Transplantationsprozess Schritt 3: Stammzellensammlung

Die Mobilisierung der Stammzellen ist ein Prozess, bei dem Medikamente wie Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)) eingesetzt werden können, um die Bewegung der Stammzellen vom Knochenmark in das Blut anzuregen und somit die periphere Stammzellensammlung zu erleichtern. Die Mobilisierung der Stammzellen unter Verwendung von Chemotherapie, oft gemeinsam mit Zytokinen, war nicht eindeutig erfolgreicher als die alleinige Verwendung des Faktors. Langzeit Aufbewahrung von Stammzellen ist bei Salvage-Transplantationen möglich (Gertz 2014).

Zur Sammlung von Blutstammzellen aus dem peripheren Blut wird eine Apherese durchgeführt. Sie wird normalerweise 4 bis 5 Tage oder 2 bis 4 Wochen, nach nachdem die Medikamente zur Mobilisierung verabreicht wurden, begonnen. Während der Apherese, wird mittels einer Maschine Blut vom Patienten entnommen und bei hoher Geschwindigkeit in einer Zentrifugationskammer geschleudert wobei die Stammzellen vom Blut getrennt werden. Die verbleibenden Blutkomponenten werden retransfundiert. Zur Erlangung einer ausreichenden Menge an Stammzellen können mehrere Apherese-Sitzungen notwendig sein. Die gesammelten Stammzellen

können für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden (vergleiche den EBMT Haematopoietic Stem Cell Mobilisation and Apheresis Guide für weitere Informationen).

Transplantationsprozess Schritt 4: Stärkungsregime

Stärkung ("Konditionierung") bezieht sich auf eine Behandlung, die unmittelbar vor der Stammzelleninfusion einsetzt. Diese Behandlung bereitet die Knochenmark-Mikroumgebung darauf vor, die Stammzellen anzunehmen (Garcia 2015). Hoch dosiertes Melphalan (200 mg/m²) ist nach wie vor Standard bei dem Stärkungsregime für multiples Myelom (Roussel 2010). Es wird allerdings mit schwerer Mukositis, möglicher Kardiotoxizität und in seltenen Fällen Enzephalopathie assoziiert. Die Melphalan-Dosis kann auf 100 mg/m²-140 mg/m² reduziert werden, wenn der Patient gebrechlich ist, Begleiterkrankungen hat, oder das Serum Kreatinin ≥ 2 mg/dL beträgt.

Neue Wirkstoffe könnten in der Zukunft zum Stärkungsregime hinzugefügt werden, sobald mehr klinische Nachweise gesammelt werden konnten.

Transplantationsprozess Schritt 5: Stammzelleninfusion

Die Infusion von Stammzellen erfolgt allgemein 24 bis 48 Stunden nach der Gabe von Melphalan, um die komplette Eliminierung der Chemotherapie aus dem Körper zu ermöglichen und eine Zytotoxizität der infundierten Stammzellen zu vermeiden. Die gesammelten Stammzellen werden ähnlich einer Bluttransfusion infundiert.

Transplantationsprozess Schritt 6: Anwachsung

Anwachsung oder Blutwertgenesung ist die Zeit, die die hämatopoietischen (blutbildenden) Stammzellen benötigen, um vom peripheren Blut zum Knochenmark zu migrieren und sich im Knochenmark wieder anzusiedeln. Die Anwachsung erfolgt für gewöhnlich 10 Tage nach

der Stammzelleninfusion und wird als erster der 3 Tage mit einem Neutrophil-Stand von $>0.5 \times 10^9/L$ und Blutplättchen-Stand von $>20 \times 10^9/L$ (ohne Transfusionen) definiert (Ruutu 2011).

Follow-up

Die von der Internationale Myelom-Arbeitsgruppe (The International Myeloma Working Group (IMWG)) einheitlich festgelegten Antwortkriterien sind die bevorzugten Kriterien, um die Antwort auf die Behandlung zu messen (Kyle 2009). Die Beurteilung der Behandlungsreaktion erfolgt normalerweise jeweils 3 bis 4 Monate nach der Behandlung. Die Untersuchungen die als Follow-Up durchgeführt werden umfassen meist

- Analyse des Bluts und des Urins auf M-Protein
- Serum-freier Leichtkettentest
- Knochenmarksbiopsie bei Patienten ohne messbare Krankheit
- Beurteilung kleinster Reste der Krankheit unter Verwendung multiparametrischer Durchflusszytometrie, um Patienten mit Risiko auf schlechtere Ergebnisse zu identifizieren (Engelhardt 2014; Shah 2015)

Konsolidierung und Erhaltungstherapie

Der oben dargestellte Zugang, um eine förderliche Antwort mittels der ersten ASCT zu erhalten wurde gemacht, um eine zweite oder ein Tandem-Transplantation durchzuführen. Nachweise aus diesbezüglichen Versuchen und Meta-Analysen der Vorteile einer Tandem-ASCT zur Verminderung der Rückfälle und Verlängerung des Überlebens sind widersprüchlich (Shah 2015). Neue Wirkstoffe werden nun kurz nach der ASCT verabreicht, um die Quantität und die Qualität der Antwort zu verbessern (Moreau 2011).

Konsolidierung wird als geplanter Verlauf eines vollen oder mittleren Dosis-Zyklus definiert (Shah 2015), der darauf abzielt, die Quantität und Tiefe der Antwort die mit HDT und ASCT erlangt wird, zu verbessern (Moreau 2013a). Die amerikanische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarkstransplantation (American Society for Blood and Marrow Transplantation) empfiehlt, die Konsolidierung nicht routinemäßig durchzuführen, sondern sie als Teil klinischer Versuche zu betrachten (Shah 2015). Die ESMO-Richtlinien sind ambivalent bezüglich der Konsolidierung nach einer ASCT (Harousseau 2010). Das Europäische Myelom-Netzwerk empfiehlt eine zweite Transplantation gefolgt von der Verabreichung von Bortezomib und Lenalidomid (Eberhardt 2014).

Zur Verbesserung der Antwort nach der ASCT wurden mehrere Strategien durchgeführt. Trotz der Annahme dieser Strategien, bleibt die Rolle der Erhaltungstherapie beim Myelom umstritten (Blade 2010).

Die Ziele der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie sind:

- einen Krankheitsrückfall verhindern
- die Zeit bis zur Remission nach der ASCT verlängern
- das Gesamtüberleben verlängern
- die Lebensqualität erhalten (Matsui, 2012; Moreau 2011)

Mehrere Regime für Erhaltungstherapien verwenden Corticosteroide, Thalidomid und Interferon- wurden mit gemischten oder nicht zufriedenstellenden Resultaten eingesetzt. Die Erhaltung mit Thalidomid wird mit einem verbesserten Gesamtüberleben (overall survival (OS)) assoziiert (Attal 2006), aber auch mit höherer Toxizität und geringer Lebensqualität (Stewart 2013). Erhaltung mit Lenalidomid hat ein verbessertes fortschreitungs-freies Überleben gezeigt (progression-free survival (PFS)) aber einige Versuche haben einen Anstieg zweiter Erstmaligntäten bei Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, gezeigt (Shah 2015). Mehrere Versuche verwenden Bortezomib und Bortezomib plus Thalidomid oder Bortezomib plus Prednison. Das europäische Myelom-Netzwerk empfiehlt die Erhaltung mit Thalidomid oder Lenalidomid nach der ASCT, da diese Wirkstoffe die PFS erhöhen und möglicherweise das OS; sowie ein auf Bortezomib basierendes Regime für Patienten, die keine VGPR oder vollständige Antwort (complete response (CR)) nach der ASCT hatten (Engelhardt 2014).

Für das Langzeit-Management des Myelom nach der ASCT wird eine Bisphosphonat-Therapie und eine prophylaktische Antikoagulation oder Plättchenhemmungstherapie bei Patienten, die eine Thalidomid oder Lenalidomid-Therapie erhalten, empfohlen. Die Patienten sollten gut überwacht werden, da das Risiko einer zweiten Maligntät nach einer Lenalidomid-Therapie besteht (Shah 2015).

Behandlung der rezidierten und therapieresistenten Krankheit

Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrückfalls nach einer konventionellen Chemotherapie und ASCT. Obwohl klinische Nachweise bezüglich der Ergebnisse unvollständig und Empfehlungen von Berufsorganisationen widersprüchlich sind, kann eine zweite ASCT (auch bekannt als Salvage-ASCT) eine gute Option für rezidierte und therapieresistente Krankheiten sein (für Patienten mit weniger als einer teilweisen Antwort auf die Induktionstherapie) (Shah 2015).

Das NCCN empfiehlt, die ASCT bei rezidivierter Krankheit abhängig vom Intervall zwischen der vorhergehenden ASCT und dem dokumentierten Krankheitsfortschritt zu wiederholen. Die NCCN schlägt auf Nachweisen basierend vor, 2 bis 3 Jahre als Mindestzeit der Remission anzunehmen, bevor eine zweite ASCT für die Wiedererkrankung in Betracht gezogen wird (NCCN 2016).

Modul III: Behandlung des multiplen Myeloms

Tabelle 1. Definition von Begriffen, die für Stammzellentransplantationen bei multiplen Myelom oft verwendet werden

Allogene Transplantation	Ein Verfahren, bei dem Knochenmarks- oder periphere Blutstammzellen von einem Spender (normalerweise ein Verwandter) gesammelt, gespeichert und dem Empfänger nach einer hoch dosierten Chemotherapie und/oder Strahlentherapie infusiert werden.
Autologe Transplantation	Ein Verfahren, bei dem das eigene Knochenmark oder periphere Blutstammzellen des Patienten gesammelt und infusiert werden.
Sammlung	Sammlung oder Ernte von Stammzellen durch Apherese. Eine Sitzung kann 4 bis 6 Stunden dauern, die Anzahl der benötigten Sitzungen, um eine spezifische Menge von Stammzellen zu sammeln, variiert. Gesammelte Stammzellen werden in DMSO kryokonserviert, um einen Zellzusammenbruch zu vermeiden. Die Zellen können für einen unbestimmten Zeitraum aufbewahrt werden. Die Dosis der peripheren Blutstammzellen, die infusiert wird, ist wichtig für den Erfolg und den hämatopoietischen Wiederaufbau nach der Transplantation.
Konditionierung/ Stärkung	Chemotherapeutisches Regime, das verabreicht wird um die zugrundeliegenden Krankheiten vor der ASCT zu behandeln und die Mikroumgebung des Knochenmarks darauf vorzubereiten, die Stammzellen zu akzeptieren. Für Myelom wird üblicherweise Melphalan 200 mg/m ² verwendet.
Anwachsung	Erholung der Blutwerte, oft 10 Tage nach der Stammzelleninfusion erstmals sichtbar. Definiert als die ersten 3 Tage mit einem Neutrophil-Stand von > 0.5 x 10 ⁹ /L, Blutplättchen > 20 x 10 ⁹ /L (ohne Transfusion).
hämatopoietische (blutbildende) Stammzellen	Eine unreife Zelle, die sich in alle Arten von Blutzellen entwickeln kann, einschließlich weißer Blutzellen, roter Blutzellen und Blutplättchen. Hämatopoietische Stammzellen können im peripheren Blut und im Knochenmark gefunden werden. Sie werden auch blutbildende Stammzellen genannt.
Induktion	Behandlung, die begonnen wird, sobald die multiple Myelom-Diagnose bestätigt wird.
Nadir (Tiefpunkt)	Der niedrigste Punkt oder niedrigste Wert des Blutzellenwertes; kommt für unterschiedliche Zellen an unterschiedlichen Zeitpunkten vor, aber für gewöhnlich zwischen Tag +5 und Tag +10 nach der ASCT.
Stammzelleninfusion	Infusion oder Transplantation nach der Sammlung von Stammzellen. Die Infusionszeit variiert abhängig von der Anzahl der Stammzellen. Das DMSO-Konservierungsmittel führt dazu, dass Patienten einen anderen Geruch aus dem Mund oder der Haut ausströmen.
Stammzellen- Mobilisierung	Stimulierung und Bewegung der Stammzellen vom Knochenmark ins periphere Blut. Wirkstoffe, einschließlich G-CSF, Chemotherapiewirkstoffe oder Plerixafor werden alleine oder in Kombination verwendet, um die Stammzellenmobilisierung zu verbessern. Kann vom Wirkstoff abhängig, 1-2 Wochen dauern.

ASCT, Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzellentransplantation); DMSO, Dimethyl Sulfoxide; G-CSF, Granulocyte-Colony-Stimulating Factor

Duarte 2011; Faiman 2013; Ruutu 2016

Allogene Stammzellentransplantation für neu diagnostizierte, für die Transplantation geeignete Patienten

Die Rolle der allogenen hämatopoietischen Stammzellentransplantation (allo-SCT) ist weiterhin kontrovers und wird nicht routinemäßig empfohlen. Allo-SCT können für jüngere Patienten mit Hochrisiko-Myelom in Betracht kommen, wenn diese bereit sind, die behandlungsbezogenen Nebeneffekte dieser Prozedur in Kauf zu nehmen (Eberhardt 2014).

Behandlung von neu diagnostizierten, für die Transplantation ungeeigneten Patienten

Während die Behandlungsoptionen für Patienten, die als ungeeignet für eine Transplantation erklärt

wurden, vor einigen Jahren noch eher limitiert waren, gibt es mittlerweile zahlreiche Behandlungen, die zur Verfügung stehen und eine zunehmend bessere Medikamentenreaktion herbei führen.

Das Behandlungsschema für Patienten mit symptomatischem Myelom, die ungeeignet für ASCT sind, enthält für gewöhnlich eine Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie, Beobachtung und falls nötig einer Salvage-Therapie (Mehta 2010). Das europäische Myelom-Netzwerk empfiehlt die Induktion entweder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Melphalan, Prednison und Thalidomid (Engelhardt 2014). Die Vorteile einer wöchentlichen Verabreichung von Bortezomib, insbesondere für gebrechliche Patienten, sind bessere Verträglichkeit, geringeres Risiko einer schweren Polyneuropathie und längere Behandlungsdauer (Engelhardt 2014).

Modul III: Behandlung des multiplen Myeloms

Induktionsregime bei Patienten, die für eine Transplantation ungeeignet sind		Medikamententoxizität die bei >10 % der Patienten auftritt
VMP	Bortezomib, Melphalan, Prednison	Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Periphere Neuropathie
MPT	Melphalan, Prednison, Thalidomid	Neutropenie, venöse Thrombose, Periphere Neuropathie, Infektion
MPR	Melphalan, Prednison, Lenalidomid	Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektion

Angepasst aus: Engelhardt 2014

In Europa werden Melphalan-Prednison-Thalidomid (MPT) und Melphalan-Prednison-Bortezomib (VMP) als Standardbehandlung für Patienten, die älter als 65 Jahre und nicht für ASCT geeignet sind, betrachtet. Aktuelle lange Phase-3-Versuche, haben die Vorteile eines Lenalidomid-haltigen Regimes gegenüber des Standardregimes gezeigt (Palumbo 2012; Benboubker 2014).

Erhaltungstherapie

Die Rolle der Erhaltungstherapie bei neu diagnostizierten Patienten ist kontrovers. Während das Ziel der Therapie nach der Induktion die Erhaltung eines günstigen Ergebnisses ist, besteht kein klarer Konsens bezüglich der Länge der Therapie. Der Bedarf für und die Art der Erhaltungstherapie hängt von der individuellen Antwort des Patienten auf die Induktionstherapie ab.

(ESMO)) empfiehlt Thalidomide in Kombination mit Dexamethason und/oder Chemotherapie zur Behandlung von rezidiviertem/resistentem Myelom (Harousseau 2010). Andere Medikamentenregime, die die ESMO empfiehlt, umfassen: Bortezomib, entweder alleine oder in Kombination mit Dexamethason oder mit Chemotherapie; Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Kürzlich wurden Panobinostat (ein HDAC-Hemmer) und Daratumumab und Elotuzumab (monoklonale Antikörper) von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency) zur Verwendung bei Patienten die zuvor behandelt wurden und deren Myelom wiedergekehrt ist oder therapieresistent wurde, zugelassen, um die Behandlung zu verbessern. Diese drei Wirkstoffe werden aktuell im Rahmen klinischer Studien als einzelne Wirkstoffe und in Kombination untersucht.

Strahlungsfeld	Mögliche Nebenwirkungen
Haut	Rötung, Irritation, Schwellung, Blasenbildung, Verfärbung, Trockenheit, Juckreiz, Schälern
Kopf & Nacken	Mundtrockenheit, Schwierigkeiten beim Schlucken
Mittelfellraum	Übelkeit, Appetitverlust, Schmerz beim Schlucken
Jeder Bereich	Müdigkeit

Angepasst von: Brigle 2015

Behandlung der rezidierten Krankheit

Die Wahl der Therapie bei rezidierten Myelom hängt von mehreren Parametern ab, darunter Alter, Leistungsstand, Begleiterkrankungen, Typ, Effizienz und Toleranz vorheriger Behandlungen, die Anzahl der vorherigen Behandlungen, die noch zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen und die Intervalle seit der letzten Therapie (Moreau 2013b). Die Verwendung von identischen Regimen wie bei der anfänglichen Behandlung kann zu einer zweiten Remission führen, wenn der Rückfall nach der Therapie passiert (Harousseau 2010). Die Europäische Gesellschaft für internistische Onkologen (European Society of Medical Oncologists

Rolle der Strahlentherapie beim Myelom

Plasmazellen sind generell sensibel gegenüber der Wirkung von Strahlen. Zwei Drittel der Patienten werden daher an irgendeinem Punkt ihrer Krankheit Strahlentherapie benötigen (Tabelle 2). Die traditionellen Indikatoren für Strahlentherapie bei Myelom sind Schmerzkontrolle bei Röhrenknochenläsionen, prophylaktische Behandlung von pathologischen Brüchen, Schmerz nach Brüchen, Wirbelsäulenquetschungen und Behandlung von extramedullären Krankheiten (Talamo 2015). Strahlen können Patienten die keine Kandidaten für systematische Behandlung sind zugeführt werden oder als Zusatz zur systematischen Behandlung (Palumbo 2014).

Modul III: Behandlung des multiplen Myeloms

Bei Patienten mit therapieresistenter Krankheit, die Kandidaten für eine zweite ASCT sind, sollte die Erhaltung des Knochenmarks bedacht werden, wenn eine Strahlentherapie geplant wird. Eine aktuelle Studie hat allerdings gezeigt, dass bei einer vorherigen Strahlentherapie der Wirbelsäule und des Beckens kein signifikanter Abfall der durchschnittlichen Anzahl der peripheren Blutstammzellen, die für autologe Transplantation gesammelt wurden, stattfand (Talamo 2015). Diese Studie hat auch dargelegt, dass trotz der weiten Verbreitung neuer Wirkstoffe, Strahlentherapie mit 34 % die häufigste Therapieform der Patienten, die an der Studie teilnahmen, war (Talamo 2015).

Behandlung von speziellen Patientengruppen

Ältere und gebrechliche Patienten

Obwohl neue Wirkstoffe und Fortschritte der Pflegemaßnahmen die Resultate bei Myelom verbessert haben, haben Patienten die ≥ 75 Jahre alt sind immer noch niedrigere Überlebensraten (Larocca 2015) und werden als besonders verletzte Patientengruppe gesehen (Mehta 2010). In den meisten klinischen Konstellationen ist fortgeschrittenes Alter jedoch kein absoluter Ausschlussgrund für ASCT (NCCN 2016).

Ältere Patienten, die für ASCT geeignet sind, sollten ein Induktionsregime erhalten, das entweder eine reduzierte Dosis an Melphalan enthält oder ein Regime, welches die Verwendung von Melphalan ausschließt, um irreversible Zellschäden zu vermeiden. Zum Beispiel 2 bis 3 neue Wirkstoffe in Kombination mit Corticosteroiden mit oder ohne einen zytotoxischen Wirkstoff, oder zwei neue Wirkstoffe in Kombination mit Corticosteroiden (Mehta 2010). Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid können

als Konsolidierungs-/Erhaltungstherapie einzeln oder in Kombination verwendet werden (Mehta 2010).

Es gibt mehrere Zugänge zur Behandlung von älteren Patienten mit multiplen Myelom, die nicht für HDT mit ASCT geeignet sind. In einer nordischen Studie, wurde ein Induktionsregime das Thalidomide enthält, zur Standardtherapie mit Melphalan plus Prednisolon bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, hinzugefügt. Dies hat einen wesentlichen Anti-Myelom Effekt im Sinne von qualitativ hochwertigen Antworten gebracht, hatte aber keinen signifikanten Effekt auf das fortschreitungs-freie Überleben oder Gesamtüberleben (Waage 2010). Eine Absetzung von Thalidomid war häufig und signifikant mehr Patienten, die Thalidomin einnahmen, berichten über Verstopfungen 3. oder 4. Grades, Neuropathie, nicht-neuropathische neurologische Toxizität (Ataxia, Verwirrung, Erstickten und Übelkeit), Exantheme (Hautausschlag) und nicht-hämatologische Nebenwirkungen, gegenüber denen, die Placebos verabreicht bekamen.

Die Ergebnisse einer retrospektiven Studie ergeben, dass die Effizienz (eine höhere vollständige Antwort), und Machbarkeit (wöchentliche Verabreichung von Bortezomib, niedrig dosiertes Thalidomid) wesentlich sind, um die Ergebnisse bei gebrechlichen und sehr alten (älter als 75 Jahre) Patienten zu verbessern (Gay 2011). In einer neueren Studie, haben Gay und Kollegen einen intensitätsreduzierten Transplantationszugang bei älteren Patienten verwendet und herausgefunden, dass während das Regime effizient war, es gleichzeitig mit höheren Todesraten assoziiert wurde, bezogen auf Nebenwirkungen bei Patienten die ≥ 70 Jahre alt waren. Sie folgern daraus, dass die Patienten sorgfältig ausgewählt werden müssen (Gay 2013). Bei älteren Personen (≥ 80 Jahre), die andere schwere Nebenerkrankungen haben,

Tabelle 3. Vorsichtsmaßnahmen bei Bestehen von häufigen Begleiterkrankungen

Begleiterkrankung	Vorsichtsmaßnahmen
Diabetes	Behandlungen, die Steroide beinhalten, setzten Patienten dem Risiko einer Hyperglykämie aus: Blutzuckerwerte beobachten, Hyperglykämie-Medikamente der Steroide-Verabreichung anpassen; hoch dosierte Steroide mit extremer Vorsicht verabreichen, wenn überhaupt; bei Patienten mit diabetischer Neuropathie sorgfältig Vorteile von neuropathischen Wirkstoffen evaluieren
Herzerkrankungen	Bei Patienten mit kongestiven Herzkrankheiten oder Herzrhythmie Flüssigkeits- und Elektrolydbalance sorgfältig beobachten; bei Patienten mit Abnahme der Ejektionsfraktion, Anthrazykline vermeiden; bei Patienten mit Bradykardie, Thalidomid vermeiden, seltene aber schwere Herznebenwirkungen wurden bei Bortezomib gemeldet
Lungenerkrankungen	Seltene aber potentiell schwere Lungennebenwirkungen (so wie Pneumonitis, interstitielle Pneumonie, Lungeninfiltration und akutes Atemnotsyndrom) wurden bei der Verwendung von Bortezomib berichtet. Beobachtung auf Husten, Atemnot, Atemschwierigkeiten und Änderungen des Sauerstoffstatus. Schwere Atemnot dem medizinischen Team berichten

Angepasst aus: Gay 2010

kann Palliativtherapie eine sinnvolle Option sein. Bei diesen Patienten kann die Verwendung von Corticosteroiden sowie für einige auch Zytoreduktion, für die Palliation effektiv sein (Mehta 2010).

Etwa ein Drittel der Patienten mit Myelom kann als gebrechlich eingestuft werden. Gebrechlichkeit in Folge von Begleiterkrankungen erhöhte die Verletzlichkeit und mindert die Resistenz gegen Stressoren wie das Myelom und seine Behandlung. Folge davon ist geringere Behandlungseffektivität und Verträglichkeit (Larocca 2015). Wenige Behandlungsregime sind speziell auf gebrechliche Patienten abgestimmt, diese Patienten bekommen Regime, die an fitten älteren Patienten getestet wurde. Für sie hingegen können sie zu toxisch sein und zu einem frühen Abbruch der Behandlung, niedriger Effizienz und geringerer Lebensqualität führen.

In einer Sub-Analyse basierend auf dem Grad der Gebrechlichkeit, war die hämatologische Toxizität in drei unterschiedlichen dreifach- und doppelten Regimen die Lenalidomid enthalten, bei Patienten ≥ 65 Jahren ähnlich, während Gebrechlichkeit das Risiko von nicht-hämatologischer Toxizität, Medikamentenabbruch und behandlungsbezogene Todesfälle erhöht hat (Magarotto 2016).

Bei der Behandlung von gebrechlichen Patienten sollten effektive Behandlungen maßgeschneidert sein, um die Krankheit zu kontrollieren, wobei die Toxizität und Behandlungsunterbrechungen minimiert werden sollten: Das Ziel der Therapie sollte es sein, die Patienten so lange wie möglich asymptomatisch zu erhalten, den Funktionszustand und ihre Unabhängigkeit zu erhalten sowie ihre Lebensqualität zu verbessern (Larocca 2015; Mehta 2010).

Patienten mit Begleiterkrankungen

Das Bestehen einer oder mehrerer Krankheiten gleichzeitig mit dem Myelom kann Behandlungsentscheidungen und – Ergebnisse beeinflussen. Aufgrund der Wechselwirkungen zwischen den gleichzeitig bestehenden Krankheiten, kann sich die Krankheit verschlechtern und mehrere Vorsichtsmaßnahmen sollten eingehalten werden (Tabelle 3). Mediziner der Universität Freiburg haben einen Begleiterkrankungsindex ausgearbeitet, um die Prognose und möglichen Therapie-assoziierten Risiken für Patienten mit Myelom einschätzen zu können. Diese einfach verständliche Beurteilung ist abrufbar unter: www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html

Während der Schwangerschaft

Multiplres Myelom, eine gewöhnlich mit höherem Alter in Verbindung gebrachte Krankheit, ist kürzlich öfter bei Frauen im gebärfähigen Alter in der Schwangerschaft entdeckt worden. Vermutlich ist dies auf das steigende Alter bei Schwangerschaften zurückzuführen (Mahmoud

2016; Lavi 2014). Grundsätzlich werden Stanzbiopsien oder Exzisionsbiopsie und Knochenmarksbiopsien während der Schwangerschaft als sichere Prozeduren anerkannt. Computer Tomographie (CT) Scans und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Scans werden aufgrund der Strahlenbelastung des Fetus nicht empfohlen. Bei adäquater Abschirmung des Abdomen, kann ein reines Bruströntgen hingegen durchgeführt werden. Der Effekt einer MRT Belastung in der pränatalen Periode wurde nicht vollständig untersucht und sollte daher im ersten Trimester vermutlich vermieden werden.

Eine schnelle Therapie ist bei schwangeren Patientinnen angebracht (Mahmoud 2016). Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid können zu Geburtsfehlern führen und sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht verwendet werden. Aufgrund fehlender Daten zu der Verwendung von Bortezomib in der Schwangerschaft, sollte dieses nicht verwendet werden. Corticosteroide sind die sicherste Therapie und können bei Frauen mit leichten Symptomen als Monotherapie bis zur Geburt verabreicht werden. Sollte aufgrund der aggressiven Krankheitsbedingungen eine intensivere Therapie notwendig werden, kann Frauen dazu geraten werden, die Schwangerschaft zu beenden, wenn sie sich im ersten Trimester befinden, um eine intensive Kombinationstherapie durchzuführen. Bei schnell fortschreitenden Fällen, ist in der späteren Schwangerschaft eine Chemotherapie ratsam, obwohl der Pflegestandard noch nicht erstellt werden konnte (Lavi 2014). Die normalen physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft können die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der chemotherapeutischen Wirkstoffe beeinflussen.

Pflegemaßnahmen in Bezug auf häufig verwendete Medikamente bei der multiplen Myelom-Behandlung

Häufig werden einzelne Wirkstoffe verwendet, um das Myelom zu behandeln. Die Gabe von mehreren Medikamenten in Kombination, kann bekannte Nebeneffekte einzelner Medikamente verschlimmern oder Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten verursachen. Außerdem bieten neue Wirkstoffe zwar eine bessere Eindämmung der Krankheit, keiner von ihnen ist aber frei von signifikanter Toxizität, die häufig nach Beendigung der Behandlung weiter fortbesteht (Boland 2013). Bezüglich absolut aller Medikamente und chemotherapeutischen Wirkstoffe die verabreicht werden, sollten sowohl Patienten als auch deren Betreuungspersonen Informationen erhalten bezüglich:

- Wirkungsmechanismus
- Verabreichungshäufigkeit und -Dauer
- mögliche und erwartete Nebeneffekte
- Eigenschutzmaßnahmen

Modul III: Behandlung des multiplen Myeloms

Tabelle 4. Pflegeimplikationen von Wirkstoffen die häufig für die Behandlung von multiplen Myelom verwendet werden

Medikament/Klasse/ Verabreichung	Potentielle Nebeneffekte	Management
Bisphosphonat (Pamidronat) ^a IV	Transient pyrexia; Hyperalbuminurie; Osteonekrose des Kiefers	Ärztliche Untersuchung der Zähne vor Behandlungsbeginn, möglicherweise Aussetzung von Bisphosphonate vor Zahnbehandlungen, reguläre Zahnhygiene
Bisphosphonat (Zoledronsäure) ^b IV	Schwindel; Verstopfung; Erbrechen; Müdigkeit; Anämie; Knochenschmerzen; Pyrexie; Atemnot; Nierennebenwirkungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen; Osteonekrose des Kiefers	Untersuchung der Zähne vor Behandlungsbeginn, reguläre Zahnhygiene, GI-Status beobachten
Bortezomib (Velcade) ^c Proteasom Hemmer IV oder SQ	Myelosuppression; periphere Neuropathie, Neuralgie; Übelkeit, Durchfall; Verstopfung; Irritation/Erythem an der Injektionsstelle; Varizellen, Zoster Virus Aktivierung, Schlaflosigkeit	CBC überwachen; Symptome für Myelosuppression & periphere Neuropathie überwachen; GI-Status überwachen, SQ-Verabreichung besser verträglich mit ähnlicher Effizienz von IV; SQ-Injektionsstellen rotieren, erhöhtes Risiko einer Varizellen Zoster Virus Aktivierung; prophylaktische Verabreichung von Acyclovir oder Valacyclovir empfohlen
Carfilzomib (Kyprolis) ^d Proteasom Hemmer IV	Anämie, Müdigkeit; Durchfall; Atemnot; Neutropenie; Thrombozytopenie; Pyrexie; Kopfschmerzen; Infektion der oberen Atemwege; Hyperkalämie; akutes Nierenversagen; Infusionsreaktionen; Tumor-Lyse-Syndrom	CBC überwachen; Symptome für Myelosuppression; ausreichende Hydratation sicherstellen; Patienten über Risiken und Symptome der Infusionsreaktion informieren und Pflegepersonal informieren, wenn solche auftreten; Medikation vorbereiten, um Schwere zu reduzieren; erhöhtes Risiko einer Varizellen Zoster Virus Aktivierung; prophylaktische Verabreichung von Acyclovir oder Valacyclovir empfohlen
Corticosteroide (Dexamethason, Prednison)	Müdigkeit, dünner werden der Haut; Nebenniereninsuffizienz; Hyperglykämie; erhöhtes Infektionsrisiko; Leukozytose; Knochenverdünnung; Osteoporose; Stimmungsschwankungen; Persönlichkeitsveränderungen; Gewichtszunahme, verminderte Libido	Auf Hyperglykämie und Hypoglykämie untersuchen; Patienten über die Nebenwirkungen informieren, einschließlich des erhöhten Infektionsrisikos, Anzeichen/Symptome einer Infektion und bei Kontakt mit dem Pflegepersonal
Doxorubicin Anthracyclin IV	Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit; , Haarausfall; Mundgeschwüre; Sensibilität gegenüber Sonnenlicht, wässrige Augen, Fertilitätsverlust	Patienten über Nebeneffekte aufklären, Verabreichung von Medikamenten zur Vorbeugung von Übelkeit/Erbrechen (Benzodiazepine), für akute Übelkeit/akutes Erbrechen (5-HT ₃ Rezeptor Antagonist, Dexamethason, Aprepitant, Benzodiazepin); Während der Verabreichung Eiswürfel an die Wangen halten oder an Eis lutschen, an Fertilitätsspezialisten überweisen
G-CSF/Filgrastim (Neupogen) ^e Zytokin SQ	Gelenk- und Knochenschmerzen; erhöhter WBC, Pyrexie, erhöhtes Serum Alkalin, Kopfschmerzen	Bezüglich Schmerz/Unwohlsein beraten und behandeln
Lenalidomid (Revlimid) ^f Immunmodulator	Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, Anämie, Müdigkeit; Neutropenie; Thrombozytopenie; periphere Ödeme; Schlaflosigkeit; Muskelkrämpfe; Spasmen; Rückenschmerzen; Pyrexie; Infektionen der oberen Atemwege; Hautausschläge; Atemnot; Benommenheit; Tremor; thromboembolische Ereignisse in Verbindung mit Steroiden	CBC überwachen; Symptome für Myelosuppression überwachen; GI-Status überwachen; Thromboembolieprophylaxe; Hautausschlag; Infektionsrisiko
Melphalan (Alkeran) ^g Alkyltischer Wirkstoff IV oder orale Gabe	Myelosuppression; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; Mundgeschwüre; Haarausfall; Niereninsuffizienz; sekundäre Malignitäten	Über die Nieren ausgeschieden: Vorsicht bei Patienten mit veränderter Nierenfunktion geboten; Laborwerte vor jedem Zyklus evaluieren; CBS auf Veränderungen der hämatologischen Status beurteilen; Dosisreduktion zur Vorbeugung von Myelosuppression und erhöhtem Infektionsrisiko überlegen; Während der Eingabe an Eiswürfeln lutschen um orale Mucositis zu reduzieren

Tabelle 4. Pflegeimplikationen von Wirkstoffen die häufig für die Behandlung von multiplen Myelom verwendet werden

Plerixafor (Mozobil) ^h Chemokin Hemmer SQ	Gemeinsam mit G-CSF: Durchfall, Übelkeit; Erbrechen; Müdigkeit; Reaktionen an der Injektionsstelle; Kopfschmerzen; Gelenkschmerzen, Benommenheit	GI-Status überwachen, Darm-Management
Pomalidomid (Pomalyst) ⁱ Immunmodulator Oral	In Kombination mit Steroiden: thromboembolische Ereignisse, Benommenheit/Verwirrung; Neuropathie; obere Atemwegsinfektion; Pyrexie; Durchfall; Verstopfung, Rückenschmerzen; periphere Ödeme; sekundäre Malignitäten, Tumor-Lyse-Syndrom	Auf Myelosuppression überwachen, speziell bei der Verabreichung von Steroiden; GI-Status überwachen; Herzstatus überwachen; gemeinsame Verabreichung mit starkem CYP1A2-Hemmer vermeiden
Thalidomid (Thalomid) ^j Immunmodulator Oral	Myelosuppression; thromboembolische Ereignisse in Kombination mit Steroiden; Hyperkalzämie; periphere Neuropathie (später Effekt); Schlaflosigkeit; Müdigkeit; Verstopfung; Anorexie; Übelkeit; Ödeme	Auf Myelosuppression überwachen, speziell bei der Verabreichung von Steroiden; GI-Status überwachen; Herzstatus überwachen; gemeinsame Verabreichung mit starkem CYP1A2-Hemmer vermeiden
CBC, complete blood count (großes Blutbild); GI, gastrointestinal; IV, intravenös; SQ, subkutan WBCs, white blood cells (weiße Blutzellen)		
Angepasst aus Miceli 2013. ^a Pamidronate 2009; ^b Zoledronic acid 2016; ^c Velcade 2015; ^d Kyprolis 2012; ^e Neupogen 2016; ^f Revlimid 2015; ^g Alkeran 2008; ^h Mozobil 2015; ⁱ Pomalyst 2015; ^j Thalomid 2015		

Komplementäre Therapien

Komplementäre Therapien können definiert werden als Therapien, die neben oder abgestimmt auf konventionelle medizinische Versorgung verwendet werden (Tavares 2003). Im Gegensatz dazu werden alternative Therapien generell anstelle der konventionellen Therapien verwendet. Eine in Großbritannien durchgeführte Studie hat die Verwendung von komplementären Therapien bei Patienten mit hämatologischen Malignomen einschließlich Myelom auf >25 % geschätzt (Molassiotis 2005a). Komplementäre Therapien spielen beim Management des Myeloms eine Rolle, wenn diese zusätzlich zur konventionellen Therapie verwendet werden und können die Lebensqualität sowie das Umgehen mit den Auswirkungen der Krankheit verbessern (Snowden 2011).

Während es einen Mangel an medizinischen Nachweisen hinsichtlich komplementären Therapien beim Myelom-Management gibt, haben manche Studien gezeigt, dass komplementäre Therapien den Patienten bei Folgendem helfen können:

- mit den Symptomen besser umzugehen
- mit einem veränderten Körperbild zu leben
- Entspannung zu fördern
- Angst zu lindern
- Nebeneffekte der Chemotherapie zu reduzieren
- den Schlaf zu verbessern
- Stress und Anspannung zu vermindern
- das Wohlbefinden zu verbessern (Molassiotis 2005b)

Die am häufigsten verwendeten komplementären Therapien bei Myelom-Patienten ist Akkupunktur,

Homöopathie; Berührungstherapien (Aromatherapie; Massage und Reflexzonenmassage), Heilungs- und Energietherapien (Reiki); spirituelle Heilungen und therapeutische Berührungen, Hypnose und Hypno-Therapie, Kräutermedizin und Ernährungsinterventionen (Molassiotis 2005a). Grüner Tee und Kümmel gewinnen an Anerkennung als komplementäre Therapie bei Myelom (Snowden 2011).

Patienten sollten nach der Anwendung von komplementären Therapien einschließlich Kräutertees gefragt werden. Patienten, Betreuungspersonen und Pflegepersonal sollten Zugang zu qualitativ hochwertigen Informationen über die Rolle von komplementären Therapien beim Myelom haben. Außerdem sollte sich Pflegepersonal über aktuelle Informationen zu komplementären Therapien auf dem neuesten Stand halten und diese Therapien gut abwägen, bevor sie empfohlen werden.

Künftige Behandlungsaussichten

Mit der Entwicklung und Einführung von neuen Medikamenten haben einige Forscher begonnen, die Verwendung neuer Wirkstoffe ohne die Anwendung von ASCT als Alternative zu frühen Transplantationen in Betracht zu ziehen. Die Rolle von ASCT wurde zum Diskussionsgegenstand: Soll sie sofort oder als Salvage-Behandlung eingesetzt werden, zum Zeitpunkt des Fortschreitens, bei Patienten die eingangs mit neuen Wirkstoffen behandelt wurden? (Moreau 2013a).

Eine der meistversprechenden Strategien bei der Behandlung ist die Immuntherapie. Obwohl Interferon beim Myelom verwendet wurde, wurde seine Verwendung aufgrund der niedrigen Toleranz abgebrochen. Einige Vorteile konnten bei der Verwendung von Interferon als

Modul III: Behandlung des multiplen Myeloms

Erhaltungstherapie nachgewiesen werden. Wirkstoffe und Kombinationen an Wirkstoffen, die das eigene Immunsystem des Körpers dazu anregen, anti-Tumor Antworten zu erzeugen, wurden in vorklinischen Studien evaluiert. Verschiedene Medikamente, basierend auf immunologischen Mechanismen, wie monoklonale Antikörper, die die Moleküloberfläche von bösartigen Plasmazellen zum Ziel haben, werden aktuell getestet (Ocio 2014).

Der Schwerpunkt wird aktuell auf personalisierte Therapien gelegt. Biomarker für Sensibilität/Resistenz gegenüber speziellen Medikamenten werden derzeit erforscht.

Es könnte vorgeschlagen werden, dass therapeutische Optionen abhängig von klonalen Serienauswertungen getroffen werden, wobei die Genome der Krankheit zum Zeitpunkt der Diagnose und der Wiederkehr verglichen werden. Der Zeitpunkt für und die Wahl einer spezifischen Therapie kann ebenfalls bedeutend sein, um die klonale Diversität zum Zeitpunkt der Diagnose zu reduzieren oder zum Zeitpunkt der Wiederkehr, im Falle des Auftretens eines neuen Klons, oder ganz im Gegenteil, im Falle eines stabilen Klons der gegenüber einem vorherigen Regime sensibel bleibt (Moreau 2013a).

Quellen	
American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Nationale, gemeinnützige Organisation, die online Krebsinformationen und Community Services anbietet
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) www.asbmt.org	Internationale Berufsvereinigung zur Förderung der Bildung, der klinischen Standards und Forschung
European Myeloma Network (EMN) myeloma-europe.org.linux9.curanetserver.dk/index.php?index	Unterstützt die Entwicklung von neuen Diagnosen und Therapien für multiples Myelom
European Oncology Nursing Society (ONS) www.cancernurse.eu	Pan-Europäische Organisation zur Unterstützung und Entwicklung von Krebskrankenpflegern
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) www.ebmt.org	Europäische Berufsvereinigung zur Förderung aller Aspekte von Transplantationen von hämatopoietische Stammzellen
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Group www.ebmt.org/Contents/Nursing/Pages/default.aspx	Pflegeabteilung die, die Exzellenz bei Blutspenden und Knochenmarkstransplantationen und Hämatologie Pflege fördert
International Myeloma Foundation (IMF) www.myeloma.org	Information über Myelom, Behandlung, Forschung, Unterstützung in verschiedenen Sprachen
International Myeloma Working Group (IMWG) myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=125&portalPageId=8	Eine Branche des IMF. Führt Grundlagenforschung, klinische Forschung und Übertragungsforschung durch, um die Behandlungsergebnisse bei Myelom zu verbessern
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) www.themmr.org	Informationen über Myelom, Forschung und Unterstützung
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Berufs- und Patienteninformation; berufliche Ausbildung
National Cancer Institute www.cancer.gov	Informationen über Krankheitstypen und Forschung

Prüfungsfragen

1. Die Ziele bei Beginn der Myelom-Therapie sind:

- A. Eine schnelle Krankheitskontrolle und Aufhebung der krankheitsbezogenen Komplikationen zu erlangen
- B. Gut angenommen zu werden, bei minimaler und überschaubarer Toxizität
- C. Das Risiko eines frühen Todes zu senken
- D. Eine erfolgreiche Sammlung von Stammzellen zu erlauben, wenn ASCT eine therapeutische Option ist

2. Die neu entwickelten Wirkstoffe (Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib) sind effektiver und weniger toxisch als konventionelle Wirkstoffe der Chemotherapie.

- A. Richtig
- B. Falsch

3. Ältere und gebrechliche Patienten können verletzlicher gegenüber Nebenwirkungen und Toxizität der Myelom-Behandlung sein aufgrund von:

- A. nur ihres fortgeschrittenen Alters
- B. dem Vorkommen von Begleiterkrankungen
- C. schwereren Krankheiten
- D. erhöhtem Risiko von Toxizität

4. Häufige Toxizität die mit dem VTD (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason) Induktionsregime verbunden werden, umfassen:

- A. Periphere Neuropathie, Thrombozytopenie, Anämie
- B. Lymphopenie, Thrombozytopenie, Stomatitis
- C. Periphere Neuropathie, Infektionen, gastrointestinale Ereignisse
- D. Sekundäre Malignome, Lymphopenie, Infektionen

Antworten online verfügbar unter www.hemcare.org

Modul III: Behandlung des multiplen Myeloms

Literaturnachweise

Alkeran 2008. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=13952>. Accessed: July 2016

Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289-3294

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 906-917

Bladé J, Rosinol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010; 115: 3655-3663

Boland E, Eiser C, Ezaydi Y, Greenfield DM, Ahmedzai SH, Snowden JA. Living with advanced but stable multiple myeloma: a study of the symptom burden and cumulative effects of disease and intensive (hematopoietic stem cell transplant-based) treatment on health-related quality of life. *Journal of Pain and Symptom Management* 2013; 46: 671-680

Brigle K. Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. In: Tariman JD and Faiman B, eds. *Multiple Myeloma: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

Cavo, M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117: 6063-6073

Duarte RF, Shaw BE, Marin P et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 52-58

Engelhardt M, Terpos E, Kleber M et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 232-242

European Group for Blood and Marrow Transplantation - Nurses Group (EBMT). *Haematopoietic Stem Cell Mobilisation and Apheresis: A Practical Guide for Nurses and Other Allied Health Care Professionals*. Available at: <http://www.ebmt-swiss-ng.org/practical-guides-for-nurses.html>. Accessed October 2016.

Faiman B, Miceli T, Noonan K, Lilleby K. Clinical updates in blood and marrow transplantation in multiple myeloma. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2013; 17(Suppl): 33-41

Garcia IN. High-dose therapy and stem cell transplantation. In: Tariman JD and Faiman B, eds. *Multiple Myeloma: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

Gay F, Magarotto V, Crippa C et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood* 2013; 122: 1376-1383

Gay F, Larocca A, Wijermans P et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with nove agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011; 117: 3025-3031

Gay F, Palumbo A. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Medical Oncology* 2010; 27: S43-S52

Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood* 2014; 124: 882-890

Harousseau J-L, Dryling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onc* 2010; 21 (Suppl 5): v155-157

Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 2645-2654

Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Efficacy of Melphalan and Prednisone Plus Thalidomide in Patients Older Than 75 Years With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: IFM 01/01 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 3664-3670

Kumar SK, Dispenzieri A, Rajkumar SV. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014a; 28: 1122-1128

Kumar SK, Mikhael J, Laplant B, et al. Phase 2 trial of intravenously administered plerixafor for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma following lenalidomide-based initial therapy. *Bone Marrow Transplantation* 2014b; 49: 201-205

Kumar S, Flinn I, Richardson PG et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012; 119: 4375-4382

Kumar S. Multiple myeloma – current issues and controversies. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36(Suppl 2): S3-S11

Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3-9

Kyprolis 2012. Available at: http://pi.amgen.com/united_

states/kyprolis/kyprolis_pi.pdf. Accessed: July 2016

Larocca A, Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood* 2015; 126: 2179-2185

Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Women's Health (Lond)* 2014; 10: 255-266

Magarotto V, Brinthen S, Offidani M et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2016; 127: 1102-1108

Mahmoud HK, Samra MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy: a review. *J Adv Res* 2016; 7: 589-596

Matsui W, Borrello I, Mitsiades C. Autologous stem cell transplantation and multiple myeloma cancer stem cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012; 18(Suppl 1): S27-S32

Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood* 2010; 116: 2215-2223

Miceli T, Lilleby K, Noonan K, Kurtin S, Faiman B, Mangan PA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: an overview for nurses in community practice. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2013; 17(Suppl): 13-24

Molassiotis A, Margulies A, Fernandez-Ortega P, et al. Complementary and alternative medicine use in patients with haematological malignancies in Europe. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2005a; 11: 105-110

Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. (2005b) Complementary and alternative medicine use in colorectal cancer patients in seven European countries. *Complementary Therapies in Medicine* 2005b; 13: 251-257

Moreau P, Minvielle S. Multiple myeloma: so much progress, but so many unsolved questions. *Haematologica* 2013a; 98: 487-489

Moreau P, Miguel JS, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onc* 2013b; 24 (Suppl6): vi133-vi137

Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 1898-1906

Mozobil 2015. Available at: <http://products.sanofi.us/Mozobil/mozobil.html>. Accessed July 2016

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1.2017: Multiple Myeloma. Available

at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Accessed October 2016

Neupogen 2016. Available at: http://pi.amgen.com/united_states/neupogen/neupogen_pi_hcp_english.pdf. Accessed July 2016

Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2014; 28: 525-542

Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 895-905

Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al; MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2012; 366:1759-1769

Palumbo A, Cavallo F, Hardan I et al. Melphalan/prednisone/lenidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients <65 years: Results of a randomized phase III study (Abstract). 53rd ASH Annual Meeting and Exposition 2011. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/Paper36073.html>. Accessed: July 2016

Pamidronate 2009. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021113s008lbl.pdf. Accessed: July 2016

Pomalyst 2015. Available at: <http://ir.celgene.com/releasedetail.cfm?releaseid=908418>. Accessed July 2016

Revlimid 2015. Available at: <http://www.revlimid.com/wp-content/uploads/full-prescribing-information.pdf>. Accessed: July 2016

Roussel M, Moreau P, Huynh A et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood* 2010; 115: 32-37

Ruutu T. Engraftment. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Retrieved from: <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/Documents/EBMT%202011%20SC%20Slide%20Bank/1439%20Ruutu.pdf>. Accessed: July 2016

Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015; 21: 1155-1166

Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines

Modul III: Behandlung des multiplen Myeloms

for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 76-103

Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood* 2013; 121: 1517-1523

Talamo G, Dimaio C, Abbi KKS, et al. Current role of radiation therapy for multiple myeloma. *Frontiers in Oncology* 2015; 5: 1-6

Tavares, M. National Guidelines for the use of complementary therapies in supportive palliative care. Available at: http://www.fih.org.uk/information_library/publications/health_guidelines/complementary.html. Accessed: July 2016

Thalomid 2015. Available at: <http://www.celgene.com/content/uploads/thalomid-pi.pdf>. Accessed: July 2016

Velcade 2015. Available at: http://www.velcade.com/files/pdfs/velcade_prescribing_information.pdf. Accessed: July 2016

Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: 1405-1412

Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:3160–3166

Zoledronicacid 2016. Available at: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/Zometa.pdf>. Accessed July 2016

Fakten im Überblick

- Die neuen Thalidomid- und Bortezomib-Therapien, sowie das Myelom selbst, können periphere Neuropathie verursachen, eine herausfordernde Nebenwirkung, die die Lebensqualität beeinträchtigen und eine optimale Behandlung gefährden kann.
- Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind zu erwartende Nebeneffekte der neuen Therapien; Patienten sollten gut überwacht und über die Anzeichen und Symptome dieser Nebenwirkungen informiert werden.
- Thromboembolische Ereignisse oder Lungenembolie sind signifikante Nebenwirkungen von Thalidomid, Pomalidomid oder Lenalidomid, wenn diese Wirkstoffe in Verbindung mit Corticosteroiden oder Chemotherapie verwendet werden.
- Die Identifizierung von maßgeschneiderten Strategien für die individuellen Bedürfnisse des Patienten, die darauf abzielen, eine Gefährdung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorzubeugen, ist wesentlich, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erhalten und zu verbessern.
- Für Betreuungspersonen ist die Pflege oft anstrengend. Betreuungspersonen sollten darauf untersucht werden, ob ihr allgemeines Wohlbefinden von ihren Pflegeaktivitäten negativ beeinflusst wird.
- Das interdisziplinäre Team sollte erkennen, wann das Myelom fortgeschritten und nicht mehr behandelbar ist. Es sollte mit den Patienten und Betreuungspersonen Gespräche bezüglich der Akzeptanz und Verweigerung weiterer Behandlungen führen, sowie über den Umgang mit den Symptomen.

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

- A. Management von Patienten mit multiplem Myelom
 - 1. Häufige Probleme, die mit der Myelom-Behandlung assoziiert werden
 - 2. Häufige Probleme, die mit dem Myelom assoziiert werden
 - a. Anämie
 - b. Knochenerkrankungen
 - c. Nierendysfunktion
- B. Begleiterkrankungen und Spätfolgen der Behandlung
 - 1. Begleiterkrankungen
 - 2. Spätfolgen
- C. Besondere Berücksichtigung beim Umgang mit älteren Myelom-Patienten
- D. Psychosoziale Problematiken in Verbindung mit dem Myelom und dessen Behandlung
 - 1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - 2. Aufrechterhaltungsschwierigkeiten
- E. Unterstützende Pflege
 - 1. Betreuungspersonen
- F. Überlebensfall
- G. Sterbebegleitung
- H. Quellen
- I. Prüfungsfragen
- J. Literaturnachweise

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Management von Patienten mit multiplem Myelom

Die Myelom-Behandlung hat sich in den vergangenen Jahren wesentlich verändert und bietet nun eine signifikante Verbesserung bei der Antwort und den Überlebensraten im Vergleich zu früheren Behandlungsoptionen. Mit wenigen Ausnahmen ist es generell schwierig, Probleme, die Myelom-Patienten erleben als rein in Verbindung mit der Krankheit oder der Behandlung stehend einzuordnen. Zusätzliche Behandlungen, die durch diese Probleme notwendig werden; zur Verfügung zu stellen, ist ein wesentlicher Teil des Gesamt-Managements des Myeloms.

Die Art und die Schwere der Probleme, die Patienten erleiden, variiert abhängig von persönlichen und krankheitsbezogenen Charakteristiken, dem Typ und der Dauer der verabreichten Behandlung und der Krankheitsgeschichte des Patienten bezüglich Nebenwirkungen (Kurtin 2015).

Eine der Herausforderungen bei der Inangriffnahme der Probleme der Patienten ist es, eine Balance zwischen Linderung der Symptome und keiner weiteren Schaffung von Komplikationen durch Interventionen zu erlangen. Zum Beispiel, eine sichere Linderung der Schmerzen durch die Verabreichung von Betäubungsmitteln, mit gleichzeitiger enger Überwachung der Nebenwirkungen dieser Wirkstoffe wie Verstopfung und Übelkeit. Das bedeutet, der Umgang mit Myelom-Patienten ist komplex und facettenreich. Eine optimale Pflege bedarf eines ganzheitlichen Ansatzes, der sowohl Pflegepersonal von verschiedenen klinischen Abteilungen, Betreuungspersonen und Patienten umfasst (Garcia 2015).

Häufige Probleme, die mit der Myelom-Behandlung assoziiert werden

Haarausfall kann nach der Verabreichung von gewissen Chemotherapie-Wirkstoffen erfolgen und ist eine häufige Folge von Transplantationen. Haarausfall, einschließlich des Verlusts der Kopf- und Körperbehaarung, ist ein

temporärer Zustand. Das Haar wächst nach, sobald die Chemotherapie abgeschlossen ist.

Gastrointestinale (GI) Probleme sind häufige Nebenwirkungen der Myelom-Therapie. Ein gewisser Grad an GI-Toxizität in Folge der ASCT tritt wahrscheinlich auf und umfasst

- orale Mucositis
- Ösophagitis
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall

Verstopfung ist ein häufiger Nebeneffekt von Thalidomid und Durchfall tritt häufig in Zusammenhang mit Lenalidomid auf (Gay 2010). Beide GI-Beschwerden wurden bei auf Bortezomib-basierenden Regimen berichtet. Orale Mucositis, die häufig zu einem Schaden des Epithels der Schleimhaut führt, wird von der Verabreichung von Melphalan verursacht und kann extrem schmerzhaft sein und zu weiteren Problemen wie Gewichtsverlust, Anorexie, Dehydrierung und Infektionen führen (Pallera 2004; Sonis 2004; Brown 2004). Geringeres Auftreten von 3 bis 4 gradiger Mucositis wurde bei Patienten berichtet, die während zwei Stunden nach der Melphalan-Infusion Eiswürfel an die Wangen hielten (Lilleby 2006) und bei Patienten, die an Eiswürfeln gelutscht oder während der Chemotherapie mit eiskaltem Wasser gespült haben (Svanberg 2010).

Myelosuppression, manifestiert als Reduzierung der roten Blutkörperchen (Anämie), der weißen Blutkörperchen (Neutropenie) und der Blutplättchen (Thrombozytopenie), ist ein häufiger und zu erwartender Nebeneffekt der neuen Therapien, die als Myelom-Behandlung verwendet werden, sowie eine Folge des Konditionierungsregimes für ASCT. Die Schwere der Nebeneffekte der Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie hängt davon ab, wie niedrig der aktuelle Wert an roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen und Blutplättchen ist, und wie lange der niedrige Wert anhält (Tabelle 1).

Tabelle 1: Schweregrad der Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie

Nebenwirkung/ Messung	Grad 1: Mild	Grad 2: Moderat	Grad 3: Schwer	Grad 4: Lebensbedrohlich	Grad 5
Anämie/ Hämoglobin	<LLN-10g/dL <LLN-6.2mmol/L <LLN-100g/L	<10-8g/dL <6.2-4.9mmol/L <100-80g/L	<8-6.5g/dL <4.9-4mmol/L <80-65g/L	<6.5g/dL <4mmol/L <65g/L	Tod
Neutropenie/ Neutrophile	<LLN-1500/mm ³ <LLN-1.5x10 ⁹ /L	<1500-1000/mm ³ <1.5-1.0x10 ⁹ /L	<1000-500/ mm ³ <1.0-0.5x10 ⁹ /L	<500/ mm ³ <0.5x10 ⁹ /L	Tod
Thrombozytopenie/ Plättchen	<LLN-75000/mm ³ <LLN-75x10 ⁹ /L	<75000-50000/mm ³ <75-50x10 ⁹ /L	<50000-25000/mm ³ <50-25x10 ⁹ /L	<25000/ mm ³ <25x10 ⁹ /L	Tod

LLN, lower limit of normal (niedrigeres Limit als normal)
Quelle: CTCAE 2006

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Anämie kann durch das Myelom selbst oder die Behandlung verursacht werden, während Neutropenie und Thrombozytopenie häufiger durch die Behandlung mit Bortezomib (Thrombozytopenie) und Lenalidomid und Alkylierungsmittel (Neutropenie und Thrombozytopenie) verursacht werden. Anämie und Thrombozytopenie werden generell durch die Verwendung von Transfusionsunterstützung behandelt (Tabelle 2). Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe können auch für die Behandlung der Anämie verwendet werden. Diese Wirkstoffe erhöhen allerdings das Risiko von thromboembolischen Ereignissen. Bei Patienten mit einem hohen Risiko an thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Patienten, die zuvor mit Thalidomid oder Lenalidomid in Kombination mit Doxorubicin und Corticosteroiden behandelt wurden, sollte der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen gut überlegt werden (Schrijvers 2010).

Müdigkeit tritt bei den meisten Patienten mit Myelom auf und kann ein Hauptgrund einer verminderten Funktionsfähigkeit und Minderung der Lebensqualität sein (Snowden 2011). Leider wird Müdigkeit vom Pflegepersonal oft unterschätzt. Die Gründe für Müdigkeit sind vielfältig und umfassen sowohl Behandlungsfaktoren (Anämie, niedrige Werte an Hormon-Testosteron) als auch psychologische Faktoren und behandlungsbezogene Faktoren (Beruhigungsmittel).

Osteonekrose des Kiefers ist durch nekrotisch-freiliegende Knochen im Oberkiefer gekennzeichnet und ist ein seltener aber potentiell schwerer Nebeneffekt. Das Risiko steigt mit einer verlängerten Verabreichung von Bisphosphonat und die Störung hat die Tendenz, chronisch zu werden. Typische Merkmale sind Schmerz und lokale Infektionen, Lockerung der Zähne und spontane Extraktionen, sowie Geschwürbildung im Weichgewebe mit Sinusbildung (Snowden 2011). Patienten sollten eine ganzheitliche Zahnuntersuchung bekommen und entsprechende Vorbehandlungen der Zähne, bevor die Bisphosphonat-Therapie begonnen wird. Während der Therapie sollten Patienten eine ausgezeichnete Zahnhygiene aufrechterhalten und invasive Zahnbehandlungen vermeiden (Kyle 2007).

Schmerz ist oft der Grund, weshalb Patienten mit Myelom ärztliche Hilfe aufsuchen (Snowden 2011) und kommt selten unabhängig von anderen Krankheiten oder behandlungsbezogenen Problemen vor. Schmerz wird oft von Müdigkeit und Depression begleitet. Das Erleben und das Gefühl von Schmerz sind hochsubjektiv. Mehrere Maßnahmen zur Messung stehen zur Verfügung, um die Lokalisierung, die Intensität, den Typ und die Schmerzerfahrung, die vom Patienten berichtet wird besser beurteilen zu können (Eaton 2009; EONS 2012a; Snowden 2011).

Während eine **Störung der Immunfunktion** ein wichtiges Merkmal des Myeloms ist, welche das Risiko für Infektionen erhöht, setzt Neutropenie den Patienten ebenfalls dem Risiko, eine Infektion zu entwickeln, aus

(Kurtin 2015; Gay 2010). Das Risiko einer Verschlechterung von Infektionen hängt von den zugrunde liegenden Krankheiten ab. Eine verlängerte Verwendung von hoch dosierten Steroiden kann die Wirtsabwehr gegen Pilze und virale Infektionen beeinträchtigen, weitere Faktoren sind die Myelotoxizität der Wirkstoffe die verabreicht werden, Begleiterkrankungen, vorherige Infektionen und Umweltbelastungen des Mikroorganismus (Bevans 2009).

Periphere Neuropathie(PN) ist eine neurologische Dysfunktion der peripheren, motorischen, sensorischen und autonomen Neuronen (EONS 2012b), und wird sowohl mit der Verwendung von Bortezomib und Thalidomid assoziiert. Es kann manche Patienten schwächen (Ludwig 2010). Die mit Bortezomib assoziierte PN ist in erster Linie eine sensorische und schmerzvolle Neuropathie und ist in der Mehrheit der Fälle der Patienten reversibel (Gay 2010; Richardson 2009). Die von Thalidomid verursachte PN ist hauptsächlich eine sensorische Neuropathie. Im Allgemeinen ist periphere Neuropathie eine Spätfolge des Myeloms (Tariman 2008); das Risiko eine behandlungsbezogene PN zu entwickeln, erhöht sich durch die verlängerte Einnahme von Thalidomid. Die Dosis sollte verringert oder Thalidomid abgesetzt werden, wenn sich die Symptome verschlechtern (Palumbo 2008).

PN kann also vom Myelom oder von Begleiterkrankungen wie Diabetes Mellitus oder Nervendrucksyndromen verursacht werden (Snowden 2011; Terpos 2015). Andere Behandlungen oder Gegebenheiten können zur Entwicklung einer PN beitragen wie: Alkoholkonsum, Vitamin B12 Mangel, paraneoplastisches Syndrom und venöse Insuffizienz (Garcia 2015).

PN kann die Lebensqualität aufgrund der physischen, sozialen und psychologischen Effekte des nicht gelinderten neuropathischen Schmerzes einschränken (Tariman 2008). Es gibt aktuell keine effektiven Medikamente um neuropathische Symptome zu lindern. Beurteilungsinstrumente, wie der Neuropathiewert (Total Neuropatie Score), stehen zur Verfügung, um die Schwere der PN zu messen und sollten verwendet werden, um eine objektive Beurteilung der PN zu erlangen (Snowden 2011).

Einige Chemotherapie-Wirkstoffe sind bekannt dafür, Lungenkomplikationen hervorzurufen, die bei geschätzt 30 % bis 60 % der Empfänger von ASCT auftreten (Faiman 2013). Diffuse alveolare Blutungen, gekennzeichnet durch akuten Beginn von alveolaren Infiltrationen und Hypoxemie, sind potentiell lebensbedrohliche Komplikationen. Risikofaktoren umfassen Alter, allogene Transplantationen und myeloablative Behandlungen (Majhail 2006). Die Behandlung besteht aus Corticosteroiden und unterstützender Pflege.

Dermatologische Nebenwirkungen können eine Nebenwirkung von Thalidomid- und Lenalidomid-Behandlungen sein. Das Auftreten ist im Allgemeinen schwach bis moderat und kann einfach behandelt werden (Gay 2010). In seltenen Fällen kommt es zu einer schweren

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

toxischen epidemischen Nekrose und das Stevens-Johnson-Syndrom kann auftreten: Beide sind potentiell lebensbedrohlich und bedürfen spezieller Interventionen.

Thromboembolische Ereignisse (deep vein thrombosis [DVT] oder pulmonary embolism [PE]) sind Teil der wichtigsten Nebeneffekte, die mit der Verwendung von Immunmodulatoren IMiDs (immunomodulatory drugs) wie Thalidomid, Pomalidomid und Lenalidomid einhergehen, wenn diese Wirkstoffe in Kombination mit Corticosteroiden oder einer Chemotherapie verwendet werden (Ludwig 2010).

Das Risiko, thromboembolische Ereignisse zu entwickeln scheint erhöht, wenn Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe zu IMiDs hinzugefügt werden. Allgemeine Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse umfassen: das Myelom selbst, individuelle Zielgruppen (Alter, Übergewicht, Unbeweglichkeit); genetische Faktoren (starke Familienkrankheitsgeschichte, Blutgerinnungsstörungen); Begleiterkrankungen (Herzkrankungen, Sichelzellerkrankung); gewisse Prozeduren (Implantate von zentralen venösen Kathetern); Medikamente (östrogene Wirkstoffe, anti-Myelom Therapien) (Terpos 2015; Rome 2008).

Tabelle 2. Management von häufigen behandlungsbezogenen Problemen

Problem	Klinisches Auftreten	Management
Haarausfall	Vollständiger Haarverlust	Patient über Gründe/Dauer des Haarausfalls aufklären, psycho-soziale Unterstützung bieten; Beratung bezüglich Perücke/Kopfschutz
Anämie	Müdigkeit; Atemnot, Brustschmerzen bei Anstrengung	Anzeichen/Symptome beurteilen; Aufklärung über zu erwartendes Auftreten von Anämie bieten; Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (Verabreichung bedarf sorgfältiger Erwägung); Bluttransfusion
Anorexie	Gewichtsverlust; Geschmacksveränderungen; allgemeiner Verfall; Müdigkeit; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Untersuchung der Medikamente als Problemquelle; Orale Ernährungsergänzung anbieten; IV-Hydration; kleine, häufige Mahlzeiten; Kalorien zählen; wöchentliches Wiegen; Ernährungsberatung; zugrundeliegende Ursache identifizieren und korrigieren
Verstopfung	Symptome können von gelegentlich/periodischer Abnahme des Stuhlgangs bis zu lebensbedrohlichen Konsequenzen (Obstruktion) variieren	Hohe Flüssigkeitszufuhr erhalten; hohe Ballaststoffdiät falls medizinisch angebracht; Steigerung der körperlichen Aktivität; Laxante und Simulanten in Betracht ziehen
Durchfall	Erhöhte Frequenz der Darmbewegung, lockerer/wässriger/weicher Stuhl; Krämpfe im Abdomen; Dehydration; Gewichtsverlust	Medikation als möglichen Grund beurteilen; Elektrolytlevel evaluieren; Anti-Durchfall Medikation verabreichen bei Abwesenheit einer GI-Infektion; Flüssigkeitsaufnahme erhalten/erhöhen; Elektrolytersatz zur Verfügung stellen; Stuhlproben zur Untersuchung auf enterische Krankheitserreger entnehmen; falls indiziert Ernährungsergänzung zur Verfügung stellen
Diffuse alveolare Blutungen	Atemnot, Hämoptysis, Fieber, Brustschmerz, Husten	Regelmäßige Untersuchung auf Lungenkomplikationen; Patienten anweisen, sofort Arzt aufzusuchen, wenn Symptome auftreten
Müdigkeit	Energieabstieg, Unfähigkeit/Schwierigkeit Aktivitäten des täglichen Lebens auszuüben; Schlaflosigkeit; nach dem Schlafen in der Nacht kein Gefühl der Erholung; allgemeine Schwäche	Körperliche Betätigung fördern; Nahrungseinnahme evaluieren; regelmäßige Schlaf-Wachperioden etablieren; Patient anweisen, tägliche Aktivitäten zu planen und priorisieren; zur Physiotherapie überweisen
Infektion	Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerz, Unwohlsein, Übelkeit, Hypotension, Hypoxie; Sepsis (Temperatur > 38,5 °C, Tachykardie, Muskelschwäche, Müdigkeit, Verwirrung, Abfall des Blutdrucks)	Regelmäßige Überwachung auf Anzeichen & Symptome einer Infektion (Mundhöhle, Katheter- Einstichstelle); Verabreichung von G-CSF bis zur Wiederherstellung der Neutrophile; Medikamentendosis vermindern oder Abbrechen bis Neutrophile-Stand <500/mm ³ ; Infektionsprophylaxe mit antibakteriellen, antiviralen und antifungalen Mitteln; bei Fieber Breitbandantibiotikum verabreichen; Acetaminophen, Hydratation, Symptom-Management
Übelkeit	Anorexie, Gewichtsverlust, verminderter Hautturgor; Dehydration; Unterernährung wenn stark ausgeprägt	Muster der Übelkeit beurteilen, Nahrungsmittelintoleranz festlegen; feststellen, welcher Typ von Übelkeit vorliegt (akut, verspätet, antizipiert, durchbrechend, wiederkehrend); kann Typ IV Flüssigkeiten oder Ernährungsergänzung erforderlich machen, wenn schwer
Oral Geschwüre (Mucositis)	Schmerz, Rötung, Geschwüre der oralen Schleimhäute, Schwierigkeiten beim Schlucken	Eiswürfel an die Wangen halten oder Eiswürfel lutschen/eiskaltes Wasser während der Chemotherapie; orale Pflege; Verabreichen von Analgetika; Ernährungsberatung

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Tabelle 2. Management von häufigen behandlungsbezogenen Problemen

Problem	Klinisches Auftreten	Management
Osteonekrose des Kiefers	Kieferschmerz, Infektionen, Lockerung der Zähne	Gute orale Pflege, Patienten über Risiken aufklären; Zahnpflege vor Bisphosphonat-Behandlung; Erhaltung der Zahnpflege
Schmerz	Bericht des Patienten über neue oder Veränderung bei bereits existenten Schmerzen;	Routine-Beurteilung des Schmerzes während allen Stadien der Krankheit; Effekte der Analgetika beurteilen und den Wirkstofftyp anpassen; Dosis zur Wirksamkeit titrieren; lokale Strahlentherapie kann Linderung bringen; gegebenenfalls Schmerzspezialisten konsultieren
Periphere Neuropathie	Parästhesie peripherer Schmerz; sensorische Defizite; Schwierigkeiten Balance zu halten; Schwäche	Grunduntersuchung auf Anzeichen & Symptome durchführen; Thalidomid vermindern/abbrechen, wenn sich Symptome verschlechtern; sichere Umwelt sicherstellen; Behandlung von neuropathischem Schmerz mit Medikamenten; Akkupunktur; Massagen, Beratung mit Physiotherapie; Risiko des Hinfallens beurteilen (speziell bei älteren Patienten); Patienten über Anzeichen & Symptome der PN aufklären
Hautausschläge, trockene Haut	Symptome sind generell selbstlimitierend	Anti-Histaminika für Behandlung der Symptome; potentiell schwere Medikamentenreaktionen beurteilen
Thrombozytopenie	Mucosale/gastrointestinale Blutungen; Vermehrte Verletzungen, schwierig, Blutung zu stoppen; Petechiae; Triefen von der Einstichstelle des Katheter	Krankengeschichte hinsichtlich Blutungen erstellen; Blutungsvorsorge beginnen; CBC überwachen, differentialer- und Plättchenwert; Untersuchung der mucosalen Membranen, Gelbsucht, neurologische Prüfung auf Symptome einer intrakraniellen Blutung; Medikamentendosis reduzieren oder abbrechen, wenn Plättchenwert <25,000/mm ³
Thrombose (DVT oder PE)	DVT: leichtes Fieber, Tachycardie, Schwellung/Rötung der Extremitäten; stumpfer Schmerz; Angspanntheit; positive Homans-Zeichen PE: Angst, plötzliche Atemnot, Unwohlsein in der Brust, Tachykardie/Tachypnea; leichtes Fieber, Pleuralreibung	Geschichte/Risiko thromboembolischer Ereignisse vor Beginn der Therapie beurteilen; Thromboprophylaxis unter Verwendung von Aspirin; LMWH oder Warfarin; Aufklärung über Erkennung von Anzeichen & Symptomen von DVT und PE
Erbrechen	Mild (1 Episode/24 Stunden) bis schwer (6 Episoden/24 Stunden); lebensbedrohlich, wenn schwer	Kann selbstlimitierend sein, Antiemetikum anbieten; schädliche Reize vermeiden; kann IV-Flüssigkeiten erforderlich machen oder Ernährungsergänzung, wenn schwer
Gebräuchliche Abkürzungen: CBC, complete blood count; DVT, deep vein thrombosis; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; IV, intravenous; LMWH, low molecular weight heparin; PE, pulmonary embolism; PN, Peripheral Neuropathie;		
Quellen: EONS 2012; Faiman 2013; Garcia 2015; Gay 2010; Kurtin 2015; Ludwig 2010; Miceli 2008; Rome 2008; Smith 2008; Snowden 2011; Tariman 2008; Terpos 2015.		

Häufige Probleme, die mit dem Myelom assoziiert werden

Anämie

Etwa 75 % der Patienten werden mit Anämie vorstellig. Bei Patienten mit wiederkehrender oder therapieresistenter Krankheit tritt sie noch häufiger auf (Gay 2010). Myelombezogene Anämie verbessert sich generell mit der Behandlungsantwort auf die Therapie. In Fällen, in denen sich die Anämie trotz Behandlungsantwort nicht verbessert, können rote Blutzelltransfusionen und Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe in Betracht gezogen werden (Terpos 2015). Studien haben gezeigt, dass Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe die Hämoglobinwerte bei 60 % bis 70 % der Patienten mit symptomatischer Anämie um 2 g/dL erhöhen (Terpos 2015). Das Management von

krankheitsbezogener Anämie ist dasselbe wie das der behandlungsbezogenen Anämie (Tabelle 2).

Knochenerkrankungen

Etwa 90 % der Patienten die mit Myelom diagnostiziert werden entwickeln osteolytische Knochenverletzungen während ihres Krankheitsverlaufes (Bilotti 2011). Knochenerkrankungen die mit Myelom assoziiert werden sind ein wichtiger Grund für Morbidität und Mortalität (Gay 2010). Pathologische Frakturen können an Röhrenknochen (Oberarm oder Femur) auftreten oder an Wirbelkörpern (Tabelle 3). Knochenschmerzen, ein dominantes Symptom bei Diagnose oder Wiederkehr, verbessert sich generell mit Chemotherapie und Krankheitskontrolle, können aber spezifische schmerzstillende Interventionen notwendig machen (Gay 2010). Strahlung zur Kontrolle von Knochenschmerzen sollte mit Vorsicht eingesetzt

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Tabelle 3. Management von häufigen krankheitsbezogenen Problemen

Problem	Klinisches Auftreten	Management
Knochenerkrankungen	Pathologische Frakturen der Röhrenknochen und der Wirbelkörper, Knochenschmerzen	Nebenwirkungen von Bisphosphonaten überwachen (Nierenfunktionsstörungen, GI-Komplikationen, Hyperkalzämie, Osteonekrose des Kiefers), vor der Behandlung Zahnuntersuchung durchführen. Bei bevorstehenden Frakturen, Rückenmarkskompressionen; Plasmazytom: Physiotherapie, orthopädische Beratung; Sicherheit zu Hause evaluieren; akkurate und dauerhafte Schmerzüberwachung; Schmerz-Management anbieten; Wirbelsäulenunterstützung anbieten, falls angebracht; lasttragende Übungen, falls toleriert
Nierenfunktionsstörungen	Serum Kreatinine ≥ 2 mg/dL ODER Kreatinine Clearance < 30 ml/min ODER e-GFR < 60 ml/min (leichte Dysfunktion)	Bei neu diagnostizierten Patienten Thalidomid + Bortezomib oder Lenalidomide starten; erschwerende Faktoren wie Kontrastmittel, nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirkstoffe, Dehydration vermeiden; Bisphosphonate genau überwachen, adäquate Hydratation, Urinalkalisierung sicherstellen, Hyperkalzämie behandeln

Gebräuchliche Abkürzungen: e-GFR, estimated glomerular filtration rate GI, gastrointestinal;

Quelle: Majhail 2012; Terpos 2015

werden. Bisphosphonat, empfohlen für alle Patienten mit adäquater Nierenfunktion und osteolytischer Krankheit bei Diagnose (Terpos 2015), kann Knochenereignisse und Hyperkalzämie vorbeugen, reduzieren und hinauszögern, und lytische Knochenerkrankungen und Osteoporose behandeln.

Nierenfunktionsstörungen

Nierenfunktionsstörungen (oder Dysfunktion) ist eine schwere Komplikation des Myeloms, das eine größere Subgruppe an Patienten betrifft. Leichte Nierenstörungen (geschätzte glomeruläre Filtration < 60 mL/min/1,73m²) tritt schätzungsweise bei 25 % bis 50 % der Patienten während der Dauer des Myeloms ein (Kleber 2009). Zusätzlich zu diesen krankheitsbezogenen Gründen können weitere Gründe für Nierenfunktionsstörungen Hyperkalzämie, Hyperurizämie und Infektionen sein, sowie Dehydrierung und die Verwendung von nephrotoxischen Medikamenten (Aminoglykoside, Antibiotika, blutdrucksenkenden Medikamenten, auf Lenalidomide basierende Regime und nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirkstoffe).

Schnell wirkende Behandlung des Myeloms unter Verwendung von Wirkstoffen, deren Nebenwirkungen die Nierenfunktion nicht weiter beeinträchtigen, ist notwendig, um die Tumorbelastung zu senken. Bortezomib agiert und eliminiert zum Beispiel schnell und ist unabhängig von einer Freigabe der Nieren weshalb die Dosis nicht angepasst werden muss, wenn Nierenfunktionsstörungen präsent sind (Terpos 2015). Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin und Dexamethason hat in 62 % der Fälle Nierenantworten gezeigt und in 31 % der Fälle komplette Nierenantworten (GFR > 60 ml/min) (Ludwig 2009) und wird vom Europäischen Myelom Netzwerk empfohlen (Terpos 2015). Lenalidomid ist auch eine geeignete Option bei der Behandlung von Nierenfunktionsstörung mit guten Antwortraten, sowohl hinsichtlich der Krankheit als auch der Nierenfunktion (Terpos 2015).

Begleiterkrankungen und Spätfolgen der Behandlung

Begleiterkrankungen

Alle Patienten mit Begleiterkrankungen, wie Diabetes, Nierenversagen und kardio-pulmonale Krankheiten, haben ein höheres Infektionsrisiko und sollten daher prophylaktisch Antibiotika erhalten. Diabetes, Herzerkrankungen und andere schwere Begleiterkrankungen erhöhen das Thromboserisiko und diese Patienten sollten anti-thrombose Prophylaxe erhalten. Begleiterkrankungen können sich während des Krebsüberlebens verschlechtern.

Spätfolgen der Behandlung

Es gibt wenig Nachweise in der Literatur zu Spätfolgen der Behandlung, die spezifisch für die Regime sind, die beim multiplen Myelom verwendet werden, einschließlich hämatopoietische Stammzellentransplantation. Es besteht erhöhtes Risiko, dass späte Komplikationen der Chemotherapie und, falls zutreffend, der Strahlentherapie, auftreten (Tabelle 4).

Ein zweites Malignom ist eine verheerende späte Komplikation der Myelom-Behandlung. Ein dosisabhängiges Risiko der therapiebezogenen akuten myeloiden Leukämie und des myelodysplastischen Syndroms wurde nach fast allen Alkylierungsmitteln, einschließlich Melphalan, berichtet (Morton 2014). In Großbritannien und den USA wird nun empfohlen, das Screening von Krebsüberlebenden früher zu beginnen (8 Jahre nach der Behandlung) und öfter durchzuführen (jährlich) und mehr Diagnosemodalitäten mit einzubeziehen (Morton 2014)..

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Tabelle 4. Häufige Langzeiteffekte der Krebsbehandlung*

System/Organ	Komplikation	Allgemeine Risikofaktoren
Immunsystem	Infektion	Verlängerte Immununterdrückung, zentralvenöse Katheter
Okular	Grauer Star, Sichtänderungen, Retinopathie Sicca-Syndrom, Xerostomie Mikrovasculäre Retinopathie	Verlängerte Verwendung von Corticosteroiden, Strahlenbelastung
Oral	Sicca-Syndrom, Xerostomie Karies	Strahlenbelastung auf Kopf & Nacken
Pulmonal	Pneumonitis Lungenfibrose Restriktive Lungenerkrankung	Vorherige Lungenerkrankung Strahlenbelastung von Brust/TBI Tabakkonsum Infizierte Mittel
Kardiovaskulär	Kardiomyopathie Kongestives Herzversagen Arrhythmien Koronare Herzkrankheit Thromboembolie	Kumulative Dosis und Kombination von kardiotoxischen Medikamenten (anthrazykline) Strahlenbelastung des Brustkorbs Höheres Alter bei Transplantation Vorher existente kardiovaskuläre Risikofaktoren Chronische Nierenkrankheit Metabolische Symptome Übergewicht Längere Überlebensdauer
Leber	Hepatitis B und C	Kumulative Transfusionsbelastung
Renal und genitourinal	Chronische Nierenkrankheit Blasenfunktionsstörung Infekte des Urinaltrakts Inkontinenz	Medikamentenbelastung (Calcineurin Hemmer, Amphotericin, Aminoglycoside) CMV Hämorrhagische Zystitis
Muskel und Bindegewebe	Myopathie, Atrophie Fasciitis/Sklerodermie Polymyositis	Corticosteroide
Skelett	Osteonekrosis (Gelenke) Osteoporosis	Bereits bestehende Knochenerkrankungen Langzeitverwendung von Steroiden Inaktivität
Nervensystem	Periphere Neuropathie Leukoencephalopathie Neuropsychologische und kognitive Defizite	Strahlenbelastung des Kopfes, Belastung durch Fludarabin Intrathekale Chemotherapie
Endokrin	Schilddrüsenunterfunktion Nebenniereninsuffizienz Hypogonadismus	Strahlenbelastung des Kopfes & Nackens Langzeitverwendung von Steroiden Stammzellentransplantation Radioimmuntherapie Systemische Therapien: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Hemmer, IMiDs, Retinoid-Hemmer
Sekundärtumore	Solide Tumore Hämatologische Malignome PTLD	Strahlenbelastung T-Zell-Erschöpfung Belastung durch Alkylierungsmittel oder Etoposide
Psychozial und sexuell	Depression Angst Müdigkeit Schlafstörungen Posttraumatische Stressstörung Sexuelle Dysfunktion, Libido-Verlust	Vorherige psychiatrische Störungen Hypogonadismus Krebserfahrung

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Tabelle 4. Häufige Langzeiteffekte der Krebsbehandlung*

System/Organ	Komplikation	Allgemeine Risikofaktoren
Gonaden	Unfruchtbarkeit Behandlungsinduzierte Menopause Testosteronmangel	Beckenstrahlung Hochdosierte Chemotherapie IMiDs Alter
* Inhalt der Tabelle gilt für alle Behandlungen, die beim Myelom zum Einsatz kommen, sowie für andere Krebsarten. Gebräuchliche Abkürzungen: CMV, cytomegalovirus; IMiD, immunomodulatory agents; PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorder; TBI, total body irradiation		
Quelle: Kurtin 2015; Majhail 2012; Morton 2014; Treanor 2014		

Besondere Berücksichtigung beim Umgang mit älteren Myelom-Patienten

Die Nebeneffekte des Myeloms und seiner Therapie, so wie Müdigkeit, Schwäche, neurologische Beeinträchtigungen, metabolische Störungen, Knochenverlust und Schmerzen, können bei älteren Patienten das Sturzrisiko erhöhen. Die Folgen von Stürzen haben zusätzliche negative Auswirkungen auf die Langzeitprognose von älteren Myelom-Patienten (Bilotti 2011).

Speziell bei älteren Patienten ist es wichtig, auf Begleiterkrankungen zu achten, wie Arthritis oder Osteoporose, vorgetäuschter bösartiger Knochenschmerz, Diabetes oder Carpal Tunnel Syndrom (Karpaltunnelsyndrom), vorgetäuschte periphere Neuropathie (PN); und post-herpetischer Neuralgie als häufiger Grund für anhaltenden Schmerz (Snowden 2011). Obwohl Anämie bei älteren Patienten besser toleriert wird wenn diese körperlich nicht sehr aktiv sind, ist Anämie bei Patienten mit ischämischen Herzkrankheiten, chronischen obstruktiven Lungenkrankheiten und Zerebrovaskuläre Erkrankungen ein größere Sorge (Mehta 2010).

Ältere Patienten sind besonders anfällig für eine Reaktivierung des Varizellen-Zoster-Virus, aufgrund eines altersbezogenen Absinkens der Varizellen-Zoster-Virus spezifischen zellvermittelten Immunität und behandlungsinduzierten Immununterdrückung (Mehta 2010). Prophylaktische Behandlung mit Acyclovir und Valacyclovir wird empfohlen.

Anfälligkeit für durch Bortezomib indizierte Thrombozytopenie und durch Lenalidomid-induzierte Myelosuppression ist bei älteren Myelom-Patienten höher. Konventionelle Chemotherapie führt ebenfalls zu tieferer und verlängerter Myelosuppression, was die Verwendung von Wachstumsfaktoren und prophylaktischen antimikrobiellen Wirkstoffen notwendig macht (Mehta 2010).

Psychosoziale Problematiken in Verbindung mit dem Myelom und dessen Behandlung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zahlreiche Aspekte des Myeloms und seiner Behandlung haben negative Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life (HRQoL)) des Patienten. Während neue Wirkstoffe eine Verbesserung der Überlebensraten gezeigt haben, werden sie auch mit Nebeneffekten assoziiert, die die HRQoL beeinträchtigen können. Knochenschmerzen und das Erleben von schweren Symptomen wurden als der schädlichste Effekt auf die HRQoL identifiziert, obwohl die Toxizität der Behandlungen ebenfalls auf das Wohlbefinden schädlich wirkt (Jordan 2010). Gemäß den Ergebnissen einer kleinen Studie, wurde die HRQoL von intensiv behandelten Langzeitüberlebenden des Myeloms aufgrund der symptomatischen Last, die Notwendigkeit einer Routine und systematischer Untersuchungen darstellt, selbst wenn die Krankheitsaktivität stabilisiert wurde, signifikant beeinträchtigt (Boland 2013). Obwohl es wahrscheinlich ist, dass psychologische Spätfolgen von der Erfahrung mit Krebs diagnostiziert, auf Krebs behandelt und von Krebs genesen zu sein, basieren, und weniger eine direkte Folge der Behandlung sind, können diese auch als physische Spätfolgen auftreten, wie Depressionen und als Resultat von behandlungsinduziertem Schmerz (Treanor 2014). Die Identifizierung von maßgeschneiderten Strategien für die individuellen Bedürfnisse des Patienten, die darauf abzielen, einer Gefährdung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorzubeugen, ist wesentlich, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erhalten und zu verbessern. Die Verwendung von Instrumenten zur Messung der HRQoL hat eine eigenständige Verbesserung der HRQoL bei Onkologie-Patienten gezeigt (Velikova 2004) und es gibt Ärzte, die eine routinemäßige Verwendung der HRQoL-Beurteilung als normalen Teil der klinischen Pflege sehen. Der EORTC-QLQ-C30 und dessen Myelom-Module (MY20 und MY24) sind die am häufigsten verwendeten Instrumente für diesen Zweck.

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Psychologische Spätfolgen können also als Resultat von physischen Spätfolgen auftreten, wie Depression als Folge von behandlungsindiziertem Schmerz (Treanor 2014). Nach der ASCT fühlen sich Patienten oft „fallen gelassen“ und können Angst haben „was als nächstes kommt“ (Garcia 2015). Symptome einer Depression werden bei 20 % bis 25 % der Patienten berichtet, die sich einer Krebsbehandlung unterziehen (Brown 2009). Die Symptome der Depression werden oft übersehen, da sie manchmal spiegelgleich gegenüber den Symptomen der Krebsbehandlung sind. Depression kann die körperliche Gesundheit einschränken und symptombezogene Müdigkeit und Stress erhöhen, und wurde mit einer höheren Suizidrate assoziiert (Garcia 2015). Die Behandlung der Krankheit und die Behandlung von Nebenwirkungen wie Stress, Müdigkeit

zu verbessern. Obwohl Studien die Effektivität dieser Methoden nachgewiesen haben, konnte die Ausbreitung und Dauer der Verbesserung der Aufrechterhaltung nicht nachgewiesen werden.

Während die Aufrechterhaltungsraten in einer Studie mit Myelom-Patienten die einem oralen Chemotherapie-Regime folgen (Cyclophosphamid, Thalidomid und Dexamethason) als hoch berichtet wurde, gab es Hinweise auf nicht-beabsichtigte Nicht-Aufrechterhaltung aufgrund von Wissensdefiziten über die Medikamente, wie den Grund der Einnahme und wie die Medikamente einzunehmen sind (Arber 2015). Strategien zur Verbesserung der Aufrechterhaltung bei oralen Chemotherapie-Wirkstoffen umfassen folgende:

Erinnerungen	Pillentagebücher, Pillenboxen, Patientenkalender oder Tabellen, Blister-Packungen, Telefonalarne, elektronischen Pillenflaschen, elektronisches Monitoring-System der Medikation
Schulung	Schulungen wann und wie die Medikamente einzunehmen sind, Anweisungen, mögliche Nebeneffekte, Wechselwirkungen

Angepasst aus: Schneider 2011

und Veränderungen des Körpers, Begleiterkrankungen und einer Serie von anderen Krankheiten oder behandlungsbezogenen Faktoren, können zu sexueller Dysfunktion führen. Krebsüberlebende haben über soziale Auswirkungen bezogen auf ihre Krebserfahrung berichtet, so wie Veränderungen in ihren Beziehungen, und/oder bezüglich ihrer Arbeit oder ihres finanziellen Status (Treanor 2014). Krebsüberlebende haben eine höhere Wahrscheinlichkeit als die Normalbevölkerung, arbeitslos zu werden, und diese Patienten haben mehr Schwierigkeiten, ins Arbeitsleben wieder integriert zu werden, erleiden Diskriminierungen, fürchten Vorteile zu verlieren und ein krankheitsbezogenes Stigmata zu erfahren (Treanor 2014)

Aufrechterhaltungsschwierigkeiten

Um maximale Vorteile aus den meisten Behandlungen zu ziehen, müssen die Patienten diese beginnen und die Behandlung wie verordnet weiterführen. Der Grund für die Nicht-Aufrechterhaltung hat viele Faktoren und umfasst Patienten-, körperliche-, medikamentöse- und systembezogene Variablen (Hershman 2016).

Der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch ist die Toxizität der verordneten Behandlung. Die neuen Wirkstoffe (Lenalidomid, Thalidomid und Bortezomib) haben dazu beigetragen, die Antwortraten zu erhöhen und die Überlebenszeit zu verlängern. Sie verursachen aber gleichzeitig Nebeneffekte, die, obwohl sie vorhersehbar und handhabbar sind, lebensbedrohlich sein und die Aufrechterhaltung beeinträchtigen können (Bertolotti 2008). Mehrere Methoden, wie telefonische Beratung durch Pflegepersonal, tägliche Textnachrichten zur Erinnerung und schriftliche Kommunikation wurden ausprobiert um die Aufrechterhaltung der Medikation

Unterstützende Pflege

Myelom ist eine chronische Krankheit mit keiner bekannten und effektiven Heilung. Der Krankheitsverlauf umfasst mehrere Perioden von Wiederkehr und Therapieresistenz und muss wahrscheinlich ab Auftreten der Krankheit bis zum Tod behandelt werden. Da eine funktionale Einschränkung mit einem Verlust an Unabhängigkeit in Verbindung gebracht wird und einem Verlust an Lebensqualität, ist die Aufrechterhaltung der Unabhängigkeit ein Hauptziel für Myelom-Überlebende (Kurtin 2015). Die Aufrechterhaltung der Lebensqualität und der Unabhängigkeit bedarf u. a. die Erhaltung der Mobilität, effektive Schmerzkontrolle, Sturz und Verletzungsprävention, optimalen Schlaf und Ruhe, adäquate Ernährung und medikamentöse Unterstützung (Kurtain 2015).

Betreuungspersonen

Sowohl Patienten als auch Betreuungspersonen müssen sich an die Myelom-Diagnose anpassen, wie diese den individuellen Patienten beeinflusst und welche Veränderungen des Lebensstils notwendig werden, um den Erfolg mit der Krankheit zu leben, zu erhöhen. Für Betreuungspersonen ist es eine Herausforderung, sich diesen komplexen Veränderungen zu stellen, oft sehr schnell, und sie entwickeln dabei Fähigkeiten, bei Aktivitäten des täglichen Lebens, bei Aktivitäten die typischerweise von Pflegepersonal ausgeführt werden, zu helfen, und bieten emotionale Unterstützung in einer schwierigen Zeit (Tabelle 5). Betreuungspersonen können Verwandte, Freunde, Bekannte des Patienten oder freiwillige Helfer sein (Kurtin 2013). Ihre Anzahl und Präsenz hängt vom Zustand des Patienten ab.

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Tabelle 5. Schlüsselemente der Rolle von Betreuungspersonen

Direkte Pflegeaktivitäten	Überwachung und Bericht über Nebeneffekte der Behandlung Medikamente beschaffen und verabreichen Entscheidung treffen, wann ärztlicher Dienst gerufen werden soll Entscheidung über "notwendige" Verabreichung der Medikamente treffen Technische Prozesse ausführen (Kleidungswechsel, IV, Pumpenpflege)
Indirekte Pflegeaktivitäten	Dient als erste Kontaktperson für medizinische Einrichtung Dient als Kontaktperson für Familie und Freunde Dient als Patientenanwalt Führt den Haushalt Kümmert sich um Formulare und Rechnungen von Ärzten und Versicherungen Organisiert Transport
Emotionale Unterstützung	Ausgleich zwischen medizinischen Erwartungen und Erhaltung der Hoffnung Aktiver Zuhörer Bietet Zusicherung und emotionale Geborgenheit

Übernommen von: Kurtin 2013

Eine Betreuungsperson spielt eine essentielle Rolle bei der Erlangung und Erhaltung von optimalen Ergebnissen während des gesamten Krankheitsverlaufs. Während sie Unterstützung bieten, kämpfen Betreuungspersonen oft mit ihren eigenen Gefühlen hinsichtlich der Diagnose und der Unsicherheit künftiger Ereignisse und wie sie damit umgehen werden. Das Pflegepersonal muss die Rolle der Betreuungspersonen, die Dynamik der Beziehung zwischen Betreuungsperson und Patient sowie die Gründe für tatsächlichen und potentiellen Stress für Betreuungspersonen verstehen (Kurtin 2013).

Eigenmanagement im eigenen Haus wird zunehmend wichtiger da die Länge der Krankenhausaufenthalte abnimmt. Es ist daher zur Optimierung der Ergebnisse wichtig, Patienten und Betreuungspersonen mit klaren Anweisungen über Nebenwirkungen und den Umgang damit zu informieren. Betreuungspersonen sind besonders verletzlich aufgrund der hohen Anforderung der Pflege für jemanden mit Myelom (Molassiotis 2011). Die Anforderungen an die Pflege, führen zu Rollenänderungen, sowohl hinsichtlich des emotionalen Wohlergehens, sozialer Aktivitäten und Arbeit. Das Pflegelevel, das der Patient benötigt, kann sich stark auf das Leben der Betreuungsperson auswirken und kann möglicherweise gesundheitliche Auswirkungen haben. Betreuungspersonen benötigen oft Pausen, Krankenpflege, psycho-soziale und finanzielle Unterstützung um die zahlreichen Bedürfnisse des Patienten decken zu können, erhalten sie aber nicht.

Jemanden zu pflegen ist ein stressvolles Unterfangen; hinsichtlich präventiver Pflege sollte beurteilt werden, bis zu welchem Grad das Leben und die Gesundheit der Betreuungsperson negativ beeinträchtigt wird. Es sollten Empfehlungen für Interventionen angeboten werden, um negative Auswirkungen der Betreuung zu reduzieren (Bevans 2012).

Interventionen, um Betreuungspersonen zu unterstützen

- Schulungen für Betreuungspersonen individualisieren
- Konsistente und klare Information bieten und wichtige Konzepte wiederholen
- Schriftliches Material zur Verfügung stellen
- Vorschlagen, ein Tagebuch zu führen oder Behandlungen, Blutwerte, Transfusionen und Nebeneffekte der durchgeführten Behandlungen und deren Ergebnisse zu notieren
- Zu einer Pause von der Pflege des Patienten und Fortsetzung der Hobbies animieren
- Zu Stress-Management wie Spazierengehen und Meditieren animieren
- Ressourcen des Krankenhauses und der Gemeinschaft vorschlagen, um die Verarbeitung zu unterstützen
- Kriterien und Prozesse für Notfallsituationen zur Verfügung stellen
- Betreuungsperson animieren, Hilfe und/oder Beistand zu suchen, falls nötig

Überlebensfall

Das relative 5-Jahres-Überleben bei Myelom lag 1975 bei 26,3 % gegenüber 49,6 % Im Jahr 2008 mit einem 0,8%-igem Abfall der Sterberaten zwischen 2004 und 2013 (SEER 2016).

Krebsüberleben wird nun als die Zeit definiert, ab der Diagnose bis zum Ende des Lebens (NCI 2016). Ein Bericht des Medizininstitutes (Institute of Medicine) besagt dass "das optimale Überleben von einem organisiertem

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Plan für das Follow-Up gekennzeichnet ist, der mit den Patienten geteilt wird, damit diese die Verantwortung für ihre eigene Pflege übernehmen können“ (Hewitt 2006, p. 194). Gemäß diesem Bericht, sind die wesentlichen Komponenten für das Überleben wie folgt:

- Prävention und Auffinden von neuen Krebsarten und wiederkehrendem Krebs
- Überwachung der Ausbreitung des Krebs, Wiederbefall oder zweiter Krebs
- Interventionen für Folgen des Krebs und deren Behandlung
- Koordination zwischen Spezialisten und Erstversorgern, um sicherzustellen, dass alle Bedürfnisse des Überlebenden erfüllt werden (Hewitt 2006)

Leben mit gleichzeitigem Überleben des Myeloms bedarf der Integration der effektivsten Therapien, um die besten und am längsten anhaltenden Reaktionen bei der geringsten Menge an Toxizität (Kurtin 2015) zu erzielen. Bei der Leistung von Pflege für Überlebende wird ein auf den Patienten fokussierter Ansatz empfohlen. Jeder Patient sollte Pflege im Überlebensfall nach seiner Behandlung erhalten. Pflege im Überlebensfall bedarf einer multidisziplinären Anstrengung und einen Teamansatz. Das Gesamtziel des Krebsüberlebens ist es,

Überlebende und deren Familien zu unterstützen und zu stärken (Morgan 2009).

Sterbehilfe

Es ist wichtig, dass das interdisziplinäre Team erkennt, wenn der Patient einen derartigen Fortschritt und eine Unbehandelbarkeit der Krankheit erreicht hat, dass der Tod wahrscheinlich in den nächsten Monaten eintritt. Beim Myelom tritt dieses Stadium der Krankheit zumeist bei einer Wiederkehr der Krankheit auf. Gesprächen mit dem Patienten und der Familie bezüglich dem Recht, weitere medizinische Behandlung zu akzeptieren oder zu verweigern, oder sogar unterstützende Pflege zu erhalten, sollten Gespräche über die Präferenzen des Patienten und der Betreuungsperson für jegliche Art von künftiger Pflege folgen, auch darüber, wo diese Pflege erfolgen soll. Sogar wenn der Patient das finale Stadium erreicht und spezifische Anti-Krebs-Behandlungen eingestellt wurden, können Blut- und Plättchentransfusionen dabei helfen, die Lebensqualität zu erhalten, indem Atemnot bei Belastung gemildert wird und Blutungen vorgebeugt werden (Snowden 2011). Eine zeitgerechte Überweisung in die Palliativ-Pflege oder ein Hospiz, erlaubt es den Teammitgliedern mit dem Patienten und der Familie bekannt zu werden, selbst wenn eine Behandlung wesentlicher Symptome nicht sofort notwendig ist.

Resources

Berufsorganisationen

European Oncology Nursing Society (ONS)	Pan-European organization dedicated to the support and development of cancer nurses. Educational documents: PEP (Putting Evidence into Practice) guidelines available for several topics www.cancernurse.eu
International Myeloma Foundation (IMF) Nurse Leadership Board	Develop and provide broad recommendations for nursing care for myeloma patients myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=201&portalPageId=7
National Cancer Institute (NCI), Division of Cancer Control & Population Sciences, Office of Cancer Survivorship	Information and resources for healthcare professionals, researchers and patients on cancer survivorship cancercontrol.cancer.gov/ocs/
Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)	Teaching Tool for Patients Receiving Oral Agents for Cancer (MOATT) www.mascc.org
European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications	www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591757/

Informationen für Betreuungspersonen

Caring for the Caregiver. National Cancer Institute	www.cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver
Facing Forward: When Someone You Love Has Completed Cancer Treatment	www.cancer.gov/cancertopics/coping/someone-you-love-completed-cancer-treatment
Coping Tips for Caregivers A-Z. International Myeloma Foundation	myeloma.org/images/link_thumb_nail/copingtips caregivers.jpg
Taking Care of Yourself	www.curetoday.com/index.cfm/fuseaction/article.show/id/2/article_id/185

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Resources	
Caring for Someone with Myeloma. Myeloma UK	www.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2013/09/Myeloma-UK-Carer-Infoguide-June-2015.pdf
Family Caregiver Alliance	caregiver.org
National Alliance for Caregiving	www.caregiving.org
Patienteninformationen	
Living well with myeloma: Your essential guide. Myeloma UK	www.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2013/09/Myeloma-UK-Living-well-with-Myeloma-Essential-Guide.pdf
Myeloma: Your essential guide. Myeloma UK	www.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2013/09/Myeloma-UK-Myeloma-Essential-Guide.pdf
Myeloma Patients Europe (MPE). An umbrella organization of multiple myeloma patient groups and associations from across Europe. Information available in several languages	www.mpeurope.org/
National Coalition for Cancer Survivorship	www.canceradvocacy.org
OncoLink OncoLife Survivorship Care Plan	www.oncolink.com/oncolife
Stupid Cancer	www.stupidcancer.org
Symptom-Bewertungsinstrumente	
Instrument	Quelle
Peripheral Neuropathy Questionnaire	Colson K, Doss DS, Swift R, Tariman J, Thomas TE. Bortezomib, a newly approved proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma: nursing implications. <i>Clinical Journal of Oncology Nursing</i> 2004; 8: 473-480
Grading System for Adverse Effects of Cancer Treatment	Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. <i>Seminars in Radiation Oncology</i> 2003; 13: 176–181.
Grading System for Mucositis	World Health Organization (WHO) www.researchgate.net/figure/264009927_fig2_Table-1-World-Health-Organization-Oral-Mucositis-Assessment-Scale
Oral Mucositis Guidelines	European Oncology Nursing Society. Guidelines incorporate the latest developments in oral mucositis into standardized patient care. www.cancernurse.eu/documents/EONSclinicalGuidelinesSection4-en.pdf
Baseline Assessment for Peripheral Neuropathy	European Oncology Nursing Society. Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. Euro PEP (Putting Evidence into Practice) Program. Available in several languages www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Scale (neuropathic pain)	www.endoexperience.com/documents/Apx4_LANSS.pdf Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. <i>Pain</i> 2007; 127: 199–203
Brief Pain Inventory (short form)	www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf
National Initiative on Pain Control Pain Assessment Scales	www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf
Numeric Pain Intensity Scale	www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS2.pdf .
Impact of Cancer Scale	Zebrack BJ, Ganz PA, Bernaards CA, Petersen L, Abraham L. Assessing the impact of cancer: development of a new instrument for long-term survivors. <i>Psychooncology</i> . 2006; 15: 407-421
Concerns Checklist	National Cancer Survivorship Initiative- Concerns Checklist; http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_Identifyingconcerns_Pad_v3.pdf

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Prüfungsfragen

1. Anzeichen und Symptome der peripheren Neuropathie sind:

- A. Parästhesie
- B. Peripherer Schmerz
- C. Infektion
- D. Schwierigkeit, Balance zu halten

2. Das Risiko, thromboembolische Ereignisse zu entwickeln, scheint erhöht zu sein, wenn Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe gemeinsam mit einigen neuen Wirkstoffen verabreicht werden

Antwort:

- A. Richtig
- B. Falsch

3. Anämie, Neutropenie, und Thrombozytopenie sind zu erwartende Nebeneffekt der neuen Therapien; Patienten sollten gut überwacht werden und über die Anzeichen und Symptome dieser Nebenwirkungen aufgeklärt werden, diese sind:

- A. Müdigkeit
- B. Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein
- C. Mucosale/gastrointestinale Blutungen
- D. Atemnot

4. Patienten sollten auf potentielle Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufmerksam gemacht werden, einschließlich jener, die von der Behandlung oder den psychologischen Effekten des Myeloms ausgehen

Antwort:

- A. Richtig
- B. Falsch

5. Betreuungspersonen empfinden oft Stress in Bezug auf ihre Pflegeaktivitäten; Interventionen zur Unterstützung von Betreuungspersonen sind:

- A. Individuelle Aufklärung für Betreuungspersonen
- B. Animation zu einer Pause von der Betreuungsaktivität
- C. Ressourcen des Krankenhauses und der Gemeinschaft vorschlagen, die bei der Verarbeitung helfen
- D. Zu Maßnahmen der Stressreduktion animieren

Antworten online verfügbar unter www.hemcare.org

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

Literaturnachweise

- Arber A, Williams P, Lemanska A, Faithfull S. Do patients on oral chemotherapy have sufficient knowledge for optimal adherence? A mixed methods study. *European Journal of Cancer Care* 2015; doi: 10.1111/ecc.12413
- Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12: 9-12
- Bevans MF, Sternberg EM. Caregiving burden, stress, and health effects among family caregivers of adult cancer patients. *Journal of the American Medical Association* 2012; 307: 398-403
- Bevans M, Tierney, DK, Bruch, et al. Hematopoietic stem cell transplantation nursing: A practice variation study [Online exclusive]. *Oncology Nursing Forum* 2009, 36, E317-E325. doi:10.1188/09.ONF.E317-E325
- Bilotti E, Faiman BM, Richards TA, Tariman JD, Miceli TS, Rome SI. Survivorship care guidelines for patients living with multiple myeloma: consensus statements of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2011; 15(Suppl): 5-8
- Boland E, Eiser C, Ezaydi Y, Greenfield DM, Ahmedzai SH, Snowden JA. Living with advanced but stable multiple myeloma: a study of the symptom burden and cumulative effects of disease and intensive (hematopoietic stem cell transplant-based) treatment on health-related quality of life. *Journal of Pain and Symptom Management* 2013; 46: 671-680
- Brown C, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Seminars in Oncology Nursing* 2004; 20: 16-21
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Cancer Therapy Evaluation Program, 2006. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Accessed: October 2016
- Eaton, LH. Pain. In L.H. Eaton & J.M. Tipton (Eds.), *Putting evidence into practice: Improving oncology patient outcomes*. 2009, (pp. 215-221). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice*. 2012. Available at: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf>. Accessed: July 2016
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Pain: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice*. 2012. Available at: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPainEnglish.pdf>. Accessed: July 2016
- Faiman B, Miceli T, Noonan K, Lilleby K. Clinical updates in blood and marrow transplantation in multiple myeloma. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2013; 17(Suppl): 33-41
- Garcia IN. High-dose therapy and stem cell transplantation. In: Tariman JD and Faiman B, eds. *Multiple Myeloma: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015
- Gay F, Palumbo A. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Medical Oncology* 2010; 27: S43-S52
- Hershman DL. Sticking to it: improving outcomes by increasing adherence. *Journal of Clinical Oncology* 2016; doi: 10.1200/JCO.2016.67.7336
- Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. (Eds.). *From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition*. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition>. Accessed: July 2016
- Jordan K, Ishak JK, Lewis P, et al. Determinants of global QOL and physical and social functionality in multiple myeloma. *Proceedings of the 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), Orlando, FL; USA*. *Blood* 2010; 116: Abstract 934
- Kleber M, Ihorst G, Deschler B, et al. Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *European Journal of Haematology* 2009; 83:519-527
- Kurtin S. Living with Multiple Myeloma. In: Tariman JD and Faiman B, eds. *Multiple Myeloma: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015
- Kurtin S, Lilleby K, Spong J. Caregivers of multiple myeloma survivors. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2013; 17 (Suppl): 25-30
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 2464-2472
- Lilleby K, Garcia P, Gooley T, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 1031-1035
- Ludwig H, Beksac M, Blade J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *The Oncologist* 2010; 15: 6-25

Modul IV: Umfassendes Management von Patienten mit multiplem Myelom

- Ludwig H, Adam Z, Greil R, et al. Reversal of acute renal impairment by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone (BDD) in multiple myeloma (MM). Results from a phase II study [abstract 385]. *Haematologica* 2009; 94 (Suppl 2):154
- Majhail NS, Rizzo D, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2012; 5: 1-30
- Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DF. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12: 1038-1046
- Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood* 2010; 116: 2215-2223.
- Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12 (Suppl): 13-20
- Molassiotis A, Wilson B, Blair S, Howe T, Cavet J. Living with multiple myeloma: experiences of patients and their informal caregivers. *Supportive Care in Cancer* 2011; 19: 101-111
- Morgan MA. Cancer survivorship: history, quality-of-life issues, and the evolving multidisciplinary approach to implementation of cancer survivorship care plans. *Oncology Nursing Forum* 2009; 36: 429-436
- Morton LM, Swerdlow AJ, Schaapveld M, Ramadan S, Hodgson DC, Radford J, van Leeuwen FE. Current knowledge and future research directions in treatment-related second primary malignancies. *European Journal of Cancer* 2014; 12 (Suppl): 5-17
- National Cancer Institute (NCI). Office of Cancer Survivorship. Survivorship Definitions. Available at: <http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics/definitions.html>. Accessed: July 2016
- Pallera, AM, Schwartzberg, LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. *Journal of Supportive Oncology* 2004; 2: 223-237
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008; 111: 3968-3977
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: Impact of a dose-modification guideline. *British Journal of Haematology* 2009; 144: 895-903
- Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12 (Suppl): 21-28
- Schneider SM, Hess K, Gosselin T. Interventions to promote adherence with oral agents. *Seminars in Oncology Nursing* 2011; 27: 133-141
- Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl 5): v244-v247
- SEER Cancer Statistics Factsheets: Myeloma. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
- Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12 (Suppl): 37-51
- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 76-103
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100: 1995-2025
- Svanberg A, Öhrn K, Birgegård G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition – a randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing* 2010; 19: 2146-2151
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12: 29-36
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015; 100: 1254-1266
- Treanor CJ, Donnelly M. The late effects of cancer and cancer treatment: a rapid review. *The Journal of Community and Supportive Oncology* 2014; 12: 137-148
- Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, Selby PJ. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient wellbeing: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 714-724

Multiple Myelom Lernprogramm

Glossar*

Begriff	Abkürzung	Definition
Zusatztherapie		Eine weitere Behandlung die gemeinsam mit der primären Behandlung verwendet wird, um die primäre Behandlung zu unterstützen. Auch Zusatztherapie genannt.
Antikörper		Ein Molekül (auch Immunglobulin genannt), das von einer reifen B-Zelle produziert wird (Plasmazelle), um auf ein Antigen zu reagieren. Wenn ein Antikörper sich einem Antigen anhängt, hilft es dem Körper, das Antigen zu zerstören oder zu deaktivieren.
Antigen		Jede Substanz die eine spezifische Immunantwort erzeugen und mit den Produkten dieser Antwort reagieren kann; also mit einem spezifischen Antikörper oder spezifisch sensibilisierten T-Lymphozyten, oder beiden. Antigene können lösliche Substanzen sein, sowie Gifte und fremde Proteine oder Partikel oder Bakterien und Gewebezellen.
Apoptose		Prozess des programmierten Zelltodes
Autologe Stammzell-Transplantation	AST	Ein Verfahren, bei dem blutbildende Stammzellen (Zellen von denen alle Blutkörperchen entwickelt werden) entfernt, aufbewahrt und später derselben Person nach einer Hochdosis-Chemotherapie mit/ohne Strahlentherapie retransfundiert werden.
B-Zelle oder B-Lymphozyten		Ein kleines weißes Blutkörperchen, das entscheidend für die Immunabwehr ist. B-Zellen stammen vom Knochenmark und entwickeln sich zu Plasmazellen, der Quelle von Antikörpern
Biomarker		Alle Substanzen, Strukturen oder Verfahren oder deren Produkte und Einfluss oder die Häufigkeit von Krankheiten oder Behandlungsergebnisse, die im Körper gemessen werden können. Auch Molekülmarker und Signaturmolekül genannt.
Krebsinzidenz		Die Anzahl von neuen Krebserkrankungen eines spezifischen Ortes/Typs, die innerhalb einer spezifischen Population innerhalb eines Jahres auftreten, normalerweise ausgedrückt als die Nummer von Krebserkrankungen pro 100.000 potentiell Gefährdeten.
Krebshäufigkeit		Die Anzahl der lebenden Personen an einem bestimmten Datum, bei denen Krebs diagnostiziert wurde. Diese schließt Patienten mit neuen Diagnosen, solche die aktuell in Behandlung sind, die die Behandlung abgeschlossen haben und die mit den fortschreitenden Krankheitssymptomen leben, ein.
Krebsüberlebender/ Krebsüberlebende		Eine Person wird ab dem Zeitpunkt der Diagnose bis zu seinem/ihrer Lebensende als Krebsüberlebender/Krebsüberlebende betrachtet.
Koloniestimulierende Faktoren	CSF	Eine Substanz, die die Produktion von Blutkörperchen anregt. Koloniestimulierende Faktoren beinhalten Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF), Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktoren (GM-CSF) und Promegapoietin.
Komplette Antwort/ Komplette Remission	CR	Das Verschwinden aller Krebsanzeichen in Folge einer Behandlung; bedeutet nicht immer, dass der Krebs geheilt wurde.
CRAB	CRAB	Kriterien, die verwendet werden, um den Beginn einer multiplen Myelom-Behandlung zu definieren. C= erhöhtes Serumkalzium (calcium); R= Niereninsuffizienz (renal insufficiency); A= Anämie (anemia); B= Knochenkrankungen (bone disease). Jeder dieser Faktoren indiziert die Notwendigkeit für systematische Therapie.

Multiple Myelom Lernprogramm

Begriff	Abkürzung	Definition
Zytokine		Starke chemische Substanzen die von Zellen produziert werden und Zelle-zu-Zelle Kommunikation ermöglichen. Teil der Zytokine sind Lymphokine, die von Lymphozyten produziert werden und Monokine, die von Monozyten und Macrophagen produziert werden.
Zytogenetik		Eine Zweigrichtung der Genetik die sich mit der Erforschung der Zellstruktur und Zellfunktion befasst, insbesondere mit Chromosomen.
Zytotoxische T-Lymphozyten	CTL	Unterart der T-Zellen, die den CD8-Marker tragen. Sie können von Viren befallene Zellen oder vom Krebs transformierte Zellen zerstören.
Dendritische Zelle		Immunzelle mit stark verzweigten Ausläufern, die sich im Lymphgewebe befinden; sie hüllt Mikroben ein und stimuliert T-Zellen, indem sie die fremden Antigene der Mikroben auf der Oberfläche sichtbar machen.
Fluoreszenz in situ Hybridisierung	FISH oder iFISH	Ein Testverfahren für „Mapping“ des genetischen Materials in menschlichen Zellen, inklusive spezifischer Gene oder Teile von Genen.
Genexpressionsanalysen		Die Bestimmung von Mustern exprimierter Gene, auf Ebene der Transkription, unter spezifischen Umständen oder in einer spezifischen Zelle, um ein globales Bild der Zellfunktion zu ergeben.
Genomik		Die Erforschung von Genen und deren Funktionen und verwandte Techniken. Die Genomik behandelt alle Gene und ihre Beziehung zueinander, um ihre gemeinsamen Einflüsse auf das Wachstum und die Entwicklung des Organismus zu identifizieren.
T-Helferzellen		Eine Untergruppe von T-Zellen, die Träger des CD4 Oberflächenmerkmals sind. Sie sind wesentlich für die Aktivierung der Antikörperproduktion und zytotoxische T-Zellen sowie für die Anregung anderer Immunfunktionen.
Hochdosis-Therapie	HDT	Eine intensive medikamentöse Behandlung zur Tötung von Krebszellen, die auch Knochenmark zerstört und andere schwere Nebeneffekte verursachen kann. HDT folgt für gewöhnlich eine Knochenmark- oder Stammzellentransplantation, um das Knochenmark wieder aufzubauen.
Humanes Leukozytenantigen	HLA	Protein an der Oberfläche von Zellen, das Zellen als „eigen“ identifiziert und eine wesentliche Rolle bei Immunantworten spielt. HLA-Tests werden durchgeführt, um Gewebeübereinstimmungen zwischen Spender und Empfänger zu identifizieren.
Immunmodulatoren	IMiDs	Ein Therapeutikum, das die Immunantwort oder die Funktion des Immunsystems modifiziert.
Immunglobulin		Ein Protein aus der Familie von langen Protein-Molekülen oder Antikörpern, die von reifen B-Zellen produziert werden (Plasmazellen).
Interferon		Ein Biomodulator des Antwortverhaltens, der in die Teilung von Krebszellen eingreift. Zu den wichtigsten Typen zählen Interferon-Alpha, -Beta und -Gamma. Er kann im Labor hergestellt werden und wird zur Krebsbehandlung verwendet.
Interleukin	IL	Ein Protein aus einer Gruppe verwandter Proteine. Es wird aus Leukozyten und anderen Zellen gebildet und ist eine Art Zykotin. Es dient der Regulierung von Immunantworten. Es kann im Labor hergestellt werden und wird als Biomodulator des Antwortverhaltens zur Stärkung des Immunsystems eingesetzt.

Multiple Myelom Lernprogramm

Begriff	Abkürzung	Definition
Interleukin-6	IL-6	Ein Immun-Protein, das bei Entzündungen sowie bei der Reifung von B-Zellen aktiv ist; es ist verantwortlich für Fieber bei Autoimmun-, infektiösen und nicht infektiösen Erkrankungen. Es interagiert mit dem Interleukin 6-Rezeptor Alpha, um die Transkription von Entzündungsgenen zu auszulösen.
M-protein		Abnormes Produkt einer Antikörper-produzierenden Plasmazelle. Auch bekannt als: monoklonales Protein, Myelom-Protein, freies Immunglobulin, leichte Ketten, Paraprotein, Bence-Jones Protein, M-Spike
Hapthistokompatibilitäts-Komplexe	MHC	Eine Gruppe von Genen, die mehrere Aspekte der Immunantwort kontrollieren. MHC-Gene kodifizieren alle Körperzellen als "eigen".
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	MGUS	Ein Zustand, in dem ein abnormes Protein, monoklonales Protein oder M-Protein, produziert von Plasmazellen im Knochenmark, mittels Elektrophorese und/oder Immunfixation im Blut gefunden wird. Es kann sich zu einem multiplen Myelom weiterentwickeln.
Multiplis Myelom	MM	Bösartige Erkrankung der Plasmazellen
Nahezu vollständige Reaktion	nCR	Reaktion auf die Therapie, bei der ein Paraprotein durch Elektrophorese nicht länger nachweisbar ist, wohl aber durch Immunfixation.
Onkogen		Eine mutierte (veränderte) Form eines Gens, das Bestandteil des normalen Zellwachstums ist. Onkogene können das Wachstum von Krebszellen verursachen. Mutationen in Genen, die zu Onkogenen werden, kann vererbt, oder durch die Aussetzung mit krebserzeugenden Substanzen in der Umwelt verursacht werden.
Oponisierung		Der Prozess bei dem Bakterien oder andere Zellen verändert werden, um bereiter/effizienter zu werden, um von Phagozyten verschlungen werden zu können.
Stimulierende Faktor für die Bildung von Osteoklasten		Ein Lymphokin, das den Knochenabbau anregt und die Knochen-Kollagen-Synthese unterbindet.
Osteolyse		Die Auflösung des Knochengewebes, insbesondere der Verlust von Kalzium aus den Knochen.
Osteolytische Läsionen		Eine „ausgelochte“ Fläche, die von schwerem Knochenverlust betroffen ist. Auch osteolytische Läsion genannt.
Gesamtüberleben	OS	Die Zeitspanne, entweder gerechnet ab dem Datum der Diagnose oder ab dem Beginn der Behandlung, während der der Patient noch am Leben ist.
Panzytopenie		Eine Störung bei der alle drei Zelllinien im peripheren Blut (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen) anzahlmäßig erhöht sind. Tritt für gewöhnlich 10-14 Tage nach einer knochenmarkablative Therapie auf.
Partielle Reaktion	PR	Behandlungsergebnis bei dem das M-Protein um mehr als 50 % absinkt; auch als partielle Remission bezeichnet.
Progressionsfreies Überleben	PFS	Die Zeitdauer während und nach der Krebsbehandlung, während der ein Patient mit der Krankheit lebt, aber sich der Krebs nicht verschlimmert.
Therapieresistenz		Wenn eine Krankheit oder ein Zustand nicht auf die Behandlung anspricht.

Multiple Myelom Lernprogramm

Begriff	Abkürzung	Definition
Rückfall		Rückkehr einer Krankheit, Anzeichen oder Symptomen einer Krankheit nach einer Zeit der Verbesserung.
Remission		Zeitspanne, während der sich die Symptome verbessern oder abklingen; kann temporär oder dauerhaft sein.
Nierenreaktion		Positive Veränderung der Nierenfunktion, für gewöhnlich gemessen an der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (e-GFR), auf die Behandlung folgend.
Salvage-Therapie		Behandlung, die durchgeführt wird, nachdem der Krebs auf keine andere Behandlung reagiert hat.
Serumfreie Leichtketten-Analyse		Misst die Level der freien kappa- und lambda- Leichtketten; das sind Proteine, die von Plasmazellen ausgeschieden werden; sie werden verwendet, um bei der Auffindung, Diagnose und Beobachtung von Plasmazellenstörungen zu helfen.
Schwelendes multiples Myelom	SMM	Oder asymptomatisches Myelom; bedarf für gewöhnlich einer sorgfältigen Kontrolle (aktive Überwachung), aber keiner Behandlung. Es charakterisiert sich durch monoklonales Protein und einer leicht erhöhten Anzahl von Plasmazellen im Knochenmark.
T-Zell-Rezeptor	TCR	Komplexes Protein-molekül an der Oberfläche von T-Zellen, das Teile fremder Antigene erkennt, die mit eigenen MHC-Molekülen verbunden sind.
Tumor-Nekrose-Faktor	TNF	Ein Protein, das von weißen Blutkörperchen in Reaktion auf ein Antigen oder eine Infektion produziert wird; eine Art von Zytokin. Es kann im Labor hergestellt werden, um die Immunantwort zu verbessern oder um Zelltod einiger Krebstypen zu bewirken.
Sehr gute teilweise Reaktion	VGPR	Behandlungsergebnis, bei dem das M-Protein um mehr als 90 % absinkt; auch als sehr gute teilweise Remission bezeichnet.

*Die in diesem Glossar angeführten Begriffe, sind nicht notwendigerweise spezifisch auf das multiple Myelom bezogen. Einige Begriffe beziehen sich auf allgemeine Konzepte in der Diagnostik, der Behandlung und im Krebs-Management.

Mitglieder der Arbeitsgruppe:

Erik Aerts (CH)

Ruth Bähler (CH)

Corien Eeltink (NL)

Andrea Guy (UK)

Sarah Liptrott (IT)

Matthias Nägele (DE)

Panagiotis Samaras (CH)

Diese Broschüre wurde von Amgen, Bristol-Meyers Squibb, Celgene, Janssen, Novartis, Takeda unterstützt.

AMGEN[®]



Bristol-Myers Squibb



 **NOVARTIS**

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

