

# **International Myeloma Foundation- Patientenseminar**

## **Patientenseminar über das Multiple Myelom / Plasmozytom**

in Zusammenarbeit mit der  
Medizinischen Klinik und Poliklinik V,  
Schwerpunkte Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. A. D. Ho



**01. und 02. September 2001  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg  
- Kommunikationszentrum -**

## Grußwort

Sehr geehrte Damen und Herren,  
Sehr geehrte Patienten und Angehörige,

wir freuen uns, Sie zu dem Patientenseminar der International Myeloma Foundation in Heidelberg begrüßen zu können. Das Seminar wird gemeinsam mit der Deutschen Leukämie- und Lymphomhilfe, dem Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen für Erwachsene mit Leukämien und Lymphomen e.V., den Plasmozytom-Selbsthilfegruppen Rhein/Main und Bonn sowie der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg und der Medizinischen Abteilung mit Onkologie, Wilhelminenspital, Wien, veranstaltet.

Im Rahmen des Seminars wird Ihnen umfassende Gelegenheit geboten, sich über die Krankheit zu informieren. Das Informationsangebot reicht von den Mechanismen der Krankheitsentstehung über konventionelle und Hochdosistherapie bis zur Nachsorge, additiven Behandlungen und psychologischen Betreuung. Sicher werden Ihnen die gebotenen Informationen eine Hilfe bei Ihren zukünftigen Entscheidungen sein und darüber hinaus auch Ängste abbauen. Die Gespräche mit den Referenten und Diskussionen mit anderen Betroffenen sollen Ihnen Mut zur optimalen Krankheitsbewältigung geben. Als Veranstalter möchten wir erreichen, dass Ihnen das Seminar nicht nur zusätzliches Wissen vermittelt, sondern auch entsprechende Kraft und Zuversicht für die Zukunft gibt. Wir freuen uns, Sie in Heidelberg begrüßen zu können.

Susie Novis President  
Intern. Myeloma Foundation

Dr. Brian G.M. Durie  
Director, Internation Myeloma  
Foundation

PD Dr. Hartmut Goldschmidt  
Univers.-Klinikum Heidelberg

Prof. Dr. Heinz Ludwig  
Wilhelminenspital Wien  
Scientific Advisor,  
Intern. Myeloma  
Foundation

Prof. Dr. Anthony D. Ho  
Ärztl. Direktor, Med. Klinik V  
Univers.-Klinikum Heidelberg

Wir danken der Firma Novartis, Basel, für die freundliche Unterstützung.

## Programm

### **Samstag, den 01.09.2001**

15.00-16.00	<b>Anmeldung</b>
16.00-16.15	<b>Begrüßung</b> Susie Novis, Prof. Ho <b>Moderation:</b> PD Dr. H. Goldschmidt
16.15-16.55	<b>Vortrag</b> Prof. Ludwig: Biologie und konventionelle Therapie des Multiplen Myeloms
16.55-17.35	<b>Vortrag</b> Prof. Berenson: Diagnostik und Therapie der Knochenveränderungen beim Multiplen Myelom
17.35-18.15	<b>Vortrag</b> Prof. Verres: Was ist Lebenskraft?
18.15-19.30	Pause
ab 19.30	<b>Abendessen</b>

### **Sonntag, den 02.09.2001**

09.00-9.40	<b>Moderation:</b> Prof. Dr. A. D. Ho <b>Vortrag</b> Prof. Durie: Neue Behandlungsmöglichkeiten des Multiplen Myeloms
9.40-10.20	<b>Vortrag</b> PD Dr. Goldschmidt: Ist die Hochdosistherapie Standard?
10.20-10.50	Kaffeepause
10.50-11.50	<b>Seminar I</b>
11.50-13.00	Mittagspause
13.00-14.00	<b>Seminar II</b>
14.15- 14.45	<b>Zusammenfassung und Schlußwort</b>

### **Seminarthemen**

Prof. Ludwig	Konventionelle Therapie
PD Dr. Goldschmidt	Hochdosistherapie und autologe Transplantation
Frau Dr. Egerer	Diagnostikstandards
Dr. Görner	Allogene Transplantation
Dr. Möhler	Thalidomid – eine neue Therapieoption
Frau Dr. Keller	Krankheitsbewältigung

### **Gesprächsangebote**

NN.:	Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie
NN.:	Strahlentherapie
NN:	Orthopäd. Fragen
OA Dr. Rost	Blutarmut – Was tun?
Priv.-Doz. Ko	Supportive Therapie
Prof. Schmidt-Wolf	Experimentelle Therapie

## **Referentenliste:**

### **Prof. Dr. K. Anderson**

Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, MA 02115, USA

### **Prof. Dr. B.G.M. Durie**

Cedars-Sinai Comprehensive Cancer Center, 8700 Beverly Boulevard, Los Angeles, CA, 90048, USA

### **Frau Dr. G. Egerer**

Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Hospitalstraße 3, 69115 Heidelberg, Deutschland

### **Dr. M. Görner**

Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Hospitalstraße 3, 69115 Heidelberg, Deutschland

### **Priv.-Doz. Dr. H. Goldschmidt**

Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Hospitalstraße 3, 69115 Heidelberg, Deutschland

### **Prof. Dr. A.D. Ho**

Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Hospitalstraße 3, 69115 Heidelberg, Deutschland

### **Frau Dr. M. Keller**

Psychoonkologische Nachsorge Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 155, 69120 Heidelberg, Deutschland

### **Prof. Dr. Y. Ko**

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Medizinische Universitätsklinik, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Deutschland

### **Prof. Dr. H. Ludwig**

Wilhelminenspital Wien, I. Medizinische Abteilung mit Onkologie, Montleartstraße 37, 1170 Wien, Österreich

### **Dr. T. Möhler**

Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Hospitalstraße 3, 69115 Heidelberg, Deutschland

### **Dr. A. Rost**

Städtische Kliniken Darmstadt, Medizinische Klinik V, Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt, Deutschland

### **Prof. Dr. Schmidt-Wolf**

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Medizinische Universitätsklinik, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Deutschland

### **Prof. Dr. R. Verres**

Universitätsklinikum Heidelberg, Psychosomatische Klinik, Bergheimerstraße 20, 69115 Heidelberg, Deutschland

## Diagnostikstandards beim Multiplen Myelom

Frau Dr. G. Egerer - Heidelberg

Die Diagnostik hat beim Multiplen Myelom (MM) folgende Ziele: (A) Sicherung der Diagnose, (B) Charakterisierung der Erkrankung, (C) Umfelddiagnostik und (D) Verlaufskontrollen.

(A) Wenn der Verdacht auf ein MM besteht, muss dieser Verdacht abgesichert werden. Dies ist mit drei Untersuchungen möglich:

1. Feingewebliche Untersuchung

In einer Gewebeprobe aus dem Knochenmark (Knochenmark-Biopsie und -Aspiration) oder aus verdächtigen Strukturen außerhalb des Knochenmarks kann der Hämatologe oder Pathologe die Myelomzellen direkt nachweisen. Da Myelomzellen manchmal das Knochenmark nur in Form kleiner Myelomherde befallen, ist es wichtig, eine ausreichend große Knochenmarkbiopsie zu entnehmen. Wenn sich herausstellt, dass es sich um ein "multiples" Myelom im Sinne eines diffusen Knochenmarkbefalls handelt, kann man sich im weiteren Verlauf auf Knochenmarkaspirationen ("Punktionen") beschränken.

2. Blut-/Urinuntersuchung

Für die zweite Gruppe von Untersuchungen braucht man eine Blut- und Urinprobe, aus denen Eiweißelektrophorese, Immunfixation und die quantitative Immunglobulinbestimmung zum Nachweis des Paraproteins ("M-Proteins") und zur Messung normaler Immunglobuline durchgeführt werden.

3. Röntgenuntersuchung

Abgerundet wird die Diagnostik durch Röntgenuntersuchungen der Knochen (Wirbelsäule, Becken, Schädel, Ober- und Unterarme). Ergibt die normale Röntgendiagnostik unsichere oder nicht plausible Ergebnisse, kann man durch die Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT) detailliertere Informationen erhalten. CT und MRT sind aber nicht immer "besser" als die normale Röntgendiagnostik!

(B) Nach Sicherung der Diagnose muss die Erkrankung genauer charakterisiert werden: Durch nähere Analyse der Plasmazellen (z.B. Zytogenetik, Durchflusszytometrie),

Blutuntersuchungen (z.B. Nierenwerte, Calcium) und für die Prognose wichtige Merkmale wie CRP,  $\beta$ 2-Mikroglobulin und Urinuntersuchungen (z.B. Pyridinium-Crosslinks) erhält man Hinweise darauf, ob es sich um ein frühes oder fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung handelt, ob Komplikationen vorliegen und ob die Erkrankung voraussichtlich eher langsam oder schnell fortschreiten wird. Die Auswahl der Untersuchungen ändert sich immer wieder, da neue Forschungsergebnisse neue Diagnosemethoden erforderlich oder alte entbehrlich machen können.

- (C) Eine Umfelddiagnostik schließt die speziellen Myelomuntersuchungen ab: Die Prüfung der Funktion wichtiger Organe wie Herz, Lunge, Niere und Leber ergibt ein Bild des ganzen Menschen. Dies ist erforderlich, um abschätzen zu können, welche Therapien gefahrlos und mit Nutzen für den Patienten durchgeführt werden können.

Durch die Ergebnisse der Untersuchungen A – C kann ein auf den einzelnen Patienten zugeschnittener Therapieplan erstellt und mit dem Patienten besprochen werden.

- (D) Verlaufsuntersuchungen dienen der Kontrolle der Erkrankung mit und ohne Therapie. Wenn keine Therapie erfolgt, erlauben die Untersuchungen die Entscheidung, wann eine Therapie erforderlich ist. Unter "Therapie" wird das Ansprechen auf die Behandlung kontrolliert und sichergestellt, dass keine nicht zu verantwortenden Nebenwirkungen auftreten. Wichtigste Verlaufsuntersuchung ist in der Regel die Eiweißelektrophorese (Ausnahme: einige seltene Myelomformen), da sie zuverlässig Änderungen in der Konzentration des Paraproteins erfasst. Man kann die Konzentration des Paraproteins auch isoliert messen, sollte dies aber immer im gleichen Labor durchführen lassen, da die Messergebnisse im Gegensatz zur Elektrophorese von Labor zu Labor schwanken können. Weitere typische Verlaufsuntersuchungen umfassen das Blutbild,  $\beta$ 2-Mikroglobulin, CRP, LDH, Calcium und Kreatinin (alles Blutuntersuchungen) und die Eiweißausscheidung im 24-Std.-Urin. Röntgenuntersuchungen der Knochen und Knochenmarkdiagnostik sind nur in größeren Abständen, z.B. jährlich, sinnvoll, es sei denn, es gibt unklare oder neue Befunde, die diese Diagnostik vorzeitig nötig machen. Die Anamnese und Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt und die Aufmerksamkeit des informierten Patienten sind wichtiger als viele apparative Untersuchungen oder Laborkontrollen!

## Krankheitsverarbeitung und Bewältigung beim Multiplem Myelom

Dr. Monika Keller – Heidelberg

Generell hat die Bewältigung einer schweren chronischen Erkrankung zum Ziel, seelisches Wohlbefinden zu fördern und die Beziehungen zu nahen Menschen aufrechtzuerhalten. Der unvermeidliche Schock nach der Diagnosestellung äußert sich häufig als Erstarrung oder Lähmung von Gefühlen; sie werden manchmal wie ein Gefühl des Unwirklichen, des Betäubtseins beschrieben, manchmal hofft man, irgendwann aus einem bösen Traum aufzuwachen. In dieser Anfangszeit sind die meisten Menschen kaum in der Lage, aktiv zu werden, sie brauchen erst einmal Zeit, sich schrittweise mit dieser neuen Wirklichkeit auseinanderzusetzen.

Nach wenigen Tagen oder Wochen kommt oft das Bedürfnis, selber aktiv zu werden: z.B. nach Informationen zu suchen über die Erkrankung und verschiedene Möglichkeiten der Behandlung. Hierbei können Familienangehörige und Freunde wichtige Hilfen bieten, die man auch in Anspruch nehmen sollte. Genauso wichtig ist es, von den Erfahrungen anderer Patienten mit Multiplem Myelom zu erfahren; damit beginnt man, sich eine Vorstellung zu entwickeln, wie man mit dieser Erkrankung leben kann, ohne sich von ihr beherrschen zu lassen. Dass es zwischendurch zu Stimmungstiefs, Durchhängern, Zeiten vermehrter Angst, manchmal Niedergeschlagenheit kommt, hat nichts mit Schwäche zu tun, sondern ist Ausdruck, dass man, oft ohne es bewusst zu spüren, seelische Schwerstarbeit leistet. Die meisten Patienten machen die Erfahrung, dass sie nach einiger Zeit aus eigener Kraft, unterstützt durch wichtige Bezugspersonen, aus solch einem Tief herauskommen und Mut und neue Zuversicht entwickeln.

Während anstrengender, oft langwieriger Behandlungen, etwa Hochdosis-Chemotherapie, ist es wichtig, dass man seine Energien einteilt, kurzfristige Ziele setzt und alle unterstützenden Möglichkeiten (z.B. Entspannung) in Anspruch nimmt, mit denen Nebenwirkungen und behandlungsbedingte Belastungen besser toleriert werden. Besonders nützlich können hierbei Erfahrungen anderer Patienten sein.

Die Wege, wie Menschen mit persönlichen Krisen umgehen, sind ganz unterschiedlich, ein „richtig“ oder „falsch“ kann es nicht geben. „Positiv denken“ ist für manche ein Erfolgsrezept, aber nicht jedermanns Sache. Manche Patienten wollen sich möglichst umfassend über alle

medizinischen Aspekte der Krankheit und Behandlung informieren, auch zu „unkonventionellen“, ergänzenden Behandlungsmethoden. Das hilft ihnen, die Erkrankung gedanklich „in den Griff“ zu kriegen.

Viele erleben es als hilfreich, wenn sie sich über ihre Gedanken und Gefühle mit nahen Menschen austauschen; Angst z.B. lässt sich zwar nicht teilen, aber sie lässt sich mitteilen. Anhaltende Niedergeschlagenheit, das Gefühl von Leere und Sinnlosigkeit, Schlafstörungen, Antriebsarmut und Rückzug von nahen Bezugspersonen können, wenn sie länger anhalten, ausgesprochen quälend sein. Es handelt sich dabei nicht um unvermeidliche Begleiterscheinungen einer schweren Erkrankung, die man mit eigener Willenskraft überwinden kann, sondern um schwerwiegende seelische Komplikationen (etwa Depression), die erfolgreich von professionellen Psychotherapeuten behandelt werden können (und oft auch müssen). Besonders unter einer Interferon-Behandlung sind sie häufig und sollten dem behandelnden Arzt in jedem Fall mitgeteilt werden.

Partner und Familie sind nicht weniger durch die Erkrankung belastet als Patienten; gemeinsame Gespräche können die Belastung verringern und neue Möglichkeiten erkennbar werden lassen, wie krankheitsbedingte Belastungen zusammen getragen werden können.

## Chronisches Erschöpfungs- (Fatigue-) Syndrom und Blutarmut (Anämie)

Dr. Andreas Rost - Darmstadt

Das chronische Erschöpfungssyndrom beschreibt eine lähmende Müdigkeit verbunden mit einer Reihe körperlicher und psychischer Beschwerden :

<u>Symptom (Auswahl):</u>	<u>Anteil in %</u>
Müdigkeit	100
Konzentrationsschwierigkeiten und Kopfschmerzen	90
Halsschmerzen	85
Schmerzhafte Lymphknoten und Muskeln	80
Gelenkschmerzen	75
Fiebrigkeit	75
Schlafstörungen	70
Psychiatrische Störungen	65

Das chronische Erschöpfungssyndrom im klassischen Sinne ist gekennzeichnet durch die Tatsache, dass keine eindeutig reproduzierbare Ursache festzustellen ist. Allein die Vielfalt der verwendeten Synonyme lässt auf das Spektrum der vermuteten Ursachen schließen: postvirales Müdigkeitssyndrom, chronische Mononukleose, myalgische Enzephalomyelitis, Neurasthenie, Hypochondrie und andere. Wichtig für die Therapie ist, den Patienten in seinen Beschwerden ernst zu nehmen und eine streng symptombezogene Therapie durch Analgetika, geg. nicht sedierende Antidepressiva und eine regelmäßige Gesprächstherapie mit praktischen Ratschlägen für den Lebensstil durchzuführen.

Davon zu unterscheiden ist das **reaktive Fatiguesyndrom**, bei dem sich organische oder psychiatrische Gründe für eine dauerhafte Erschöpfung finden lassen. Eine gründliche Anamnese und Untersuchung lassen die zu Grunde liegende Störung erkennen. Bei generalisierter Muskelschwäche sind Störungen des Elektrolythaushaltes (Hyper- und Hypokaliämie, Hypercalämie u.a.), neuromuskuläre Überleitungsstörungen oder Erkrankungen des ZNS (z.B. Multiple Sklerose) als Differentialdiagnosen zu nennen.

Besonders bei **Tumorkranken** führt die Tumorkrankheit selbst, ihre Begleiterkrankungen und/oder die notwendigen Behandlungen häufig zu verminderter Leistungsfähigkeit. Beispielhaft ist die Nebenwirkung Müdigkeit (Sedierung) beim Einsatz von Schmerzmitteln

vom Morphintyp zu nennen. Die vorherige Information des Behandelten mit dem Hinweis auf die Anpassungsfähigkeit des Organismus im Verlauf der Behandlung erleichtert den Umgang mit der Nebenwirkung.

Die **Blutarmut (Anämie)** ist eine häufige Begleiterscheinung einer Tumorerkrankung. Bei Patienten mit Bronchialkarzinomen, malignen Lymphomen oder Ovarialkarzinomen beträgt die Rate der anämischen Patienten über 50%, bei fortgeschrittenen hämatologischen Krebserkrankungen praktisch 100%. Bedingt durch die Beeinträchtigung der Krebserkrankung wird die Anämie mit ihren eigenen Auswirkungen häufig unterschätzt. Da der Beginn schleichend ist, hat der Organismus noch Zeit zur Anpassung. Gerade aber bei älteren Patienten (50% aller Tumorkranken sind 60 Jahre und älter) sind die Kompensationsmöglichkeiten eingeschränkt. Die Symptome ähneln subjektiv dem chronischen Müdigkeitssyndrom mit Konzentrationsstörungen und Kopfschmerzen. Objektiv lassen sich Einschränkungen am Herz-Kreislauf- und Lungensystem feststellen. Am Magen-Darmtrakt besteht Appetitverlust und Übelkeit bis zur Anorexie, im Genitaltrakt verstärken sich Libidoverlust und Menstruationsstörungen. Durch Blutumverteilung zur Sicherung lebenswichtiger Organe sinkt die Hauttemperatur, Haut und Schleimhäute werden blass. Die Ausprägung der Symptome korreliert zum einen mit der Schwere der Anämie, andererseits mit den Kompensationsmöglichkeiten des Organismus. So kann ein junger Patient mit gesundem Herz- und Kreislaufsystem über gelegentlichen Schwindel und Konzentrationsschwäche klagen, ein ältere Mensch bietet dagegen bei gleicher Anämie schwerste Symptome bis zum Schockzustand.

Die **Ursachen der Anämie** bei Tumorerkrankten sind vielfältig. Zum besseren Verständnis möchte ich den blutbildenden Apparat, das Knochenmark in einem Bild mit einer Fabrik vergleichen, in der parallel an mehreren Fließbändern pausenlos produziert wird. Notwendig ist eine **ausreichende Lieferung an Rohmaterial**, in unserem Fall **Eisen** und Spurenelemente. Durch Botenstoffe des Immunsystems (Zytokine wie Interferon-gamma oder Tumornekrosefaktor (TNF) - bei Tumorerkrankten im Blut erhöht) verringert sich die Anlieferung von freiem Eisen, obwohl die Eisenspeicher zunehmend gefüllt sind.

Die Fließbänder bedürfen einer genauen **Steuerung**. Bei der Herstellung der roten Blutkörperchen bestimmt das Hormon **Erythropoetin** beim Gesunden das Tempo der Produktion genau auf den Bedarf abgestimmt. Teils durch die Behandlung mit Chemotherapie (z.B. mit Cisplatin), teils durch die Wechselwirkung des Tumors mit dem Immunsystem besteht **ein Mangel an Erythropoetin**. Als Folge der mangelhaften Steuerung arbeiten die Fließbänder zu langsam.

Auch die Fließbänder selbst können beeinträchtigt sein: entweder werden die einzelnen Zelllinien durch Zytokine behindert (TNF, Interleukin-1 und Interferon-gamma **unterdrücken** Frühformen der **roten Blutbildung** (BFU-E und CFU-E)) oder ganze Fließbandstränge werden beschädigt und fallen aus durch Infiltration des Knochenmarkes mit Tumorzellen und oder Fibrose.

Schließlich sind die Fließbänder nur für einen gewissen Bedarf eingerichtet: **übersteigt der Verbrauch im Körper die Produktionskapazität**, entsteht ein absoluter Mangel. Die roten Blutkörperchen werden beim Tumorkranken schon nach 60 bis 90 Tagen abgebaut, beim Gesunden leben sie 120 Tage. Durch bestimmte Faktoren kann der Abbau noch beschleunigt werden, wir sprechen dann von einer Hämolyse. Werden sie im Körper abgebaut, stehen die Bestandteile wie Eisen dem Organismus zur Blutneubildung wieder zur Verfügung. Treten noch Verluste nach außen durch Blutungen auf, sind die wertvollen Bestandteile für den Organismus verloren.

Noch vor 15 Jahren bestand die einzige Möglichkeit der Anämiebehandlung bei Tumorkranken in der **Transfusion** von Erythrozytenkonzentraten. Dies bewirkt eine sichere, rasche und preiswerte Behebung des Mangels an roten Blutkörperchen und damit eine rasche Beseitigung der Anämiesymptomatik. Bestehen die oben beschriebenen Störungen der „Fließbänder“ aber weiter, ist diese sogenannte „Ersatzlieferung“ nach Tagen und Wochen verbraucht und die Anämie tritt wieder auf mit der Notwendigkeit der erneuten Transfusion. Wiederholte Bluttransfusionen sind mit einer Reihe von Nachteilen behaftet. Neben den gefürchteten Risiken einer Infektion besteht die Gefahr der Immunisierung und Abstoßungsreaktion, eine Eisenüberladung beeinträchtigt verschiedene Organe. Es gibt Hinweise, dass Transfusionen das Immunsystem schwächen können.

Seit über 10 Jahren steht das Hormon **Erythropoetin** zur Behandlung der Blutarmut bei Dialysepatienten zur Verfügung. Durch den Ausfall der Nierenfunktion fehlt das Hormon, der Mangel wird durch subcutane oder intravenöse Spritzen ausgeglichen. Anders ist die Situation bei Tumorkranken: nicht nur die Steuerung durch den Hormonmangel ist beeinträchtigt, sondern die gesamte Produktionskette ist erkrankt (siehe das Bild vom Fließband). In manchen Fällen und besonders bei Plasmozytomkranken gelingt es durch eine mehrfach höhere Dosierung einen stimulierenden Einfluss auf das Knochenmark auszuüben zur ausreichenden Blutbildung. Im Unterschied zur Transfusion erfolgt die Korrektur der Blutarmut sehr langsam über Tage und Wochen. Auch liegen die Kosten der Therapie um ein Mehrfaches über den

Kosten der Bluttransfusionen. Die Erythropoetintherapie ist empfindlich gegenüber Komplikationen wie z.B. Infektionen, welche die Knochenmarkfunktion zusätzlich belasten. Sie bedarf daher einer genauen Überwachung durch den betreuenden Arzt. Andererseits lassen sich bei geeigneten Patienten die Hämoglobinwerte bis in den Normalbereich therapieren mit vollständigen Verschwinden der Anämiesymptome und damit deutlicher Verbesserung der Lebensqualität. Im Rahmen einer Studie der Universität Heidelberg und Klinikum Darmstadt werden derzeit bei Plasmozytompatienten mit Anämie Vor- und Nachteile der beiden Therapiemöglichkeiten geprüft.

## Experimentelle Therapien

Prof. Dr. Schmidt-Wolf – Bonn

Die im Rahmen des Patientenseminars an dieser Stelle vorgestellten Therapieansätze beim Multiplen Myelom sind experimentell, d.h. noch in der Erprobungsphase. Für die meisten der hier vorgestellten Therapieformen gilt, dass sie derzeit noch nicht klinisch einsetzbar sind. Folgende Fragen werden im Rahmen des Seminars angesprochen:

### 1. Genterapeutische Grundlagen:

Was ist eine Genterapie?

Übertragung von Genen (Informationsträger von Eiweißstoffen) in Zellen zum Zweck einer Behandlung.

Wie kommen neue Gene in Zellen hinein?

Viral (ursprünglich Krankheitserreger; hier in veränderter Form) und nichtviral.

Warum eine Gen- oder Immuntherapie beim Multiplen Myelom?

Trotz guter Ergebnisse durch Stammzelltransplantation ist die Behandlung noch verbesserungswürdig. Daher sind bessere Behandlungsmöglichkeiten erforderlich.

Tumorspezifische Oberflächenstrukturen sind auf Myelomzellen vorhanden. T-Lymphozyten (Körperabwehrzellen) können Myelomzellen zerstören. Auch Myelomzellen, die nicht mehr auf Chemotherapie ansprechen, werden durch Abwehrzellen zerstört.

Genterapie bei Patienten mit Multiplem Myelom

Ablauf einer genterapeutischen Behandlung beim Multiplen Myelom

Zellen und ihre Produkte

Tumorzellen: Myelomzellen

Von den Myelomzellen gebildetes pathologisches Eiweiß sowohl Paraproteine

Spezifisches Eiweißteil: Idiotyp

Körperabwehrzellen: Lymphozyten

Hilfszellen bei der Immunabwehr: Dendritische Zellen

### 2. Immuntherapie:

Passive Immuntherapie, aktive Immuntherapie

Immuntherapeutische Ansätze beim Multiplen Myelom

Interferon alpha, Antikörper, Thalidomid

Infusion von Körperabwehrzellen vom Knochenmarkspender, Impfung mit spezifischem Eiweiß (Idiotyp), Idiotyp-spezifische Körperabwehrzellen

Einsatz von Interferon

Immuntherapie beim Multiplen Myelom

Sonderformen von Körperabwehrzellen

Isolierung von pathologischem Eiweiß (Paraprotein)

Idiotyp-Impfung mit dendritischen Zellen

Konzeptenwurf einer Immuntherapie beim Multiplen Myelom

Ausserdem können im Rahmen des Seminars jederzeit freie Fragen **zu weiteren** Themen gestellt werden.

## Was ist Lebenskraft? - Ein Vortrag mit Musik

Prof. Dr. Rolf Verres - Heidelberg

Lebenskraft ist ein Rätsel, ein Wunder. Die menschliche Natur steckt voller Geheimnisse. Bei der Auseinandersetzung mit Erkrankungen, die uns verunsichern, ist es sehr wichtig, ein sehr feines Gespür zu entwickeln für den Unterschied zwischen solchen Ereignissen und Haltungen, die die Lebenskraft fördern können und solchen, die sie möglicherweise mindern. Beide Polaritäten haben jeweils eine körperliche und eine seelische Dimension. Im neuen Forschungsgebiet der Psychoneuroimmunologie ist erkannt worden, dass das körpereigene Abwehrsystem über die Nerven und die Hormone im Körper permanent auch mit dem Gehirn in Verbindung steht, in welchem ja auch unsere Gedanken, Gefühle und persönlichen Haltungen wie z.B. der Lebenswille und die Lebenslust lokalisiert sind. Aus der Sicht der psychosomatischen Medizin besteht kein Zweifel mehr daran, dass der Lebenswille eines Menschen wesentlich davon abhängt, wie der betreffende Mensch seine Erfahrungen seelisch verarbeitet und welche Konsequenzen er bei Erkrankung für eine Veränderung seiner Lebensweise zieht.

Dazu gehört zunächst ein bewussterer Umgang mit dem eigenen Körper: Durch bewussteres Atmen, bewusster Bewegung und Ernährung können wir unser Gespür für das, was dem Körper gut tut und seine Kräfte im Sinne eines stetigen „Auftankens“ unterstützt, ständig verfeinern. Stress kann das körpereigene Abwehrsystem schwächen, aber durchaus auch steigern, wie verschiedene Forschungen gezeigt haben. Dies sei am Beispiel von zwei Forschungsergebnissen illustriert, die auf den ersten Blick gegensätzlich wirken, einander aber bei genauerer Betrachtung ergänzen:

Bei bestimmten psychischen Belastungen, z.B. bei Abschlussprüfungen von Studenten, fand man an der Columbus-University in Ohio, dass die gemessene Aktivität körpereigener Abwehrzellen abnahm. Dies kann als eine stressbedingte zeitweilige Schwächung von körpereigenen Immunfunktionen gedeutet werden. Umgekehrt war es aber auch möglich, durch Entspannungstraining sowohl die subjektiv empfundene Stressbelastung zu senken als auch die Aktivität der körpereigenen Abwehrzellen wieder zu steigern, was als eine Erholung von Immunfunktionen gedeutet werden kann.

In einer anderen Arbeit fand man in Kalifornien andere Zusammenhänge von Stress und Immunfunktionen. Zwei bis vier Stunden nach einem Erdbeben, welches natürlich mit heftigen Ängsten verbunden war, stellte man fest, dass der Anteil natürlicher Abwehrzellen um durchschnittlich 30 Prozent *höher* war als sonst. Nach sechs Wochen war der Anteil an natürlichen Abwehrzellen wieder auf das vorherige Niveau gesunken. Der durch das Erdbeben ausgelöste Stress führte also nicht zu einer Herabsetzung, sondern zu einer Erhöhung wichtiger Funktionen des Abwehrsystems.

Zusammengenommen lehren uns beide Untersuchungen, dass Stress nicht grundsätzlich schwächend wirkt, sondern auch vitalisierend sein kann. Der Grundgedanke der Abhärtung beruht auf dieser Erfahrung.

Manche erkrankte Menschen machen sich Gedanken zur Frage, ob sie vielleicht die Erkrankung durch ihre persönliche Lebensführung (z.B. Unterdrückung von Gefühlen) selbst mitverursacht haben könnten. Auf dem Hintergrund der vorgestellten Überlegungen kann es hilfreich sein, solcherlei Gedanken positive, sinnstiftende Gedanken entgegenzusetzen. Die Erfahrung zeigt, dass viele erkrankte Menschen in der Lage sind, der Erkrankung einen Sinn zu geben und bewusster zu leben. Ähnlich wie der Körper ein ständiges „Auftanken“ zur Unterstützung seiner Lebenskräfte braucht, ist es auch in seelischer Hinsicht wichtig, sich auf solche seelischen Kräfte zu konzentrieren, die den Lebenswillen fördern können. Dazu kann durchaus auch eine kritische „Zwischenbilanz“ zur bisherigen Lebensführung gehören: Den Lebenswillen bedrohende Erfahrungen wie Entfremdung oder Lieblosigkeit sollten gründlich analysiert werden zugunsten seelischer Kraftquellen. Hierzu gehört nicht nur die Hoffnung, sondern durchaus auch die Angst, die ein Doppelgesicht hat: Sie kann zeitweilig lähmend wirken, aber uns auch aufrütteln zugunsten einer Zentrierung unserer seelischen Energien auf das, was nun wichtig ist, um uns zu stärken. Man braucht nur eine Katze zu betrachten, die – z.B. durch einen Hund – in Angst versetzt wird: Sofort sträuben sich die Rückenhaare, alle Energien werden mobilisiert und der Körper wird durch die Angst nicht gelähmt, sondern maximal aktiviert. In der Wissenschaft spricht man vom „Flucht oder Kampf“-Syndrom: Die Mobilisierung von Energiereserven bei Angst kann ganz unterschiedliche Folgen für das Verhalten haben, je nachdem, worauf man sich im Augenblick konzentriert.

Im menschlichen Seelenleben ist hierzu die Hoffnung als eine wichtige Kraftquelle zu betrachten. Dazu kann auch gehören, Lebensmut dadurch zu erhöhen, dass man sich bewusster auch Anderen zumutet. Die wichtigste seelische Kraftquelle zum Lebenswillen ist die Liebe. Wer diese in seinem Leben vielleicht zu wenig erfährt, sollte sich vielleicht noch einmal ganz neu klarmachen, dass, wie Erich Fromm in seinem Buch über die Kunst zu lieben sehr klar dargelegt hat, die Liebe im *Geben* mindestens genauso intensiv erfahrbar ist wie im *Empfangen*. Diese Erfahrung ist jedem Menschen möglich, man muss nur eine Bewusstheit dafür entwickeln.

Eine Möglichkeit dazu ist, sensibler für zwischenmenschliche „Resonanz“ zu werden. Dies bedeutet: Aufeinander eingehen, sich aufeinander einschwingen, im Einklang miteinander sein. Hierzu können gemeinsame wohltuende Erfahrungen sehr hilfreich sein, vom gemeinsamen Kartenspielen bis zum gemeinsamen Musikerleben wie beispielsweise beim Tanzen.

Abschließend möchte ich noch einen wichtigen Punkt möglicher Linderungen von Ängsten ansprechen. Neben allem Kampfgeist, der uns dabei hilft, die richtigen Hilfen aufzusuchen und auch belastende Therapien auf uns zu nehmen, sollte man immer auch eine gewisse Demut dem Leben gegenüber in Betracht ziehen. Dies bedeutet vor allem, sich auf die Dankbarkeit für bisherige gute Erfahrungen im Leben zu konzentrieren und die Aufmerksamkeit nicht ausschließlich auf das immer-mehr-haben-Wollen zu fixieren. Erfahrungsgemäß kann eine solche Haltung des Loslassens zu einem ganz positiven Leicht-Sinn führen, zu einer Gelassenheit, die wiederum positive Auswirkungen auf das körpereigene Abwehrsystem haben kann. Denn ein leib-seelisches Gleichgewicht, welches einem gesunden körpereigenen Abwehrsystem entspricht, lässt sich nicht erzwingen, sondern es entwickelt sich am besten dann, wenn man den Handlungsdruck mit einer inneren Ruhe zu verbinden versteht. Ich habe einen Bildband „Paradies“ veröffentlicht (Umschau-Braus Verlag 1999), in dem ich versucht habe, mit Bildern zur inneren Ruhe und mit anregenden Texten zur gesunden Lebensführung Horizonte zu erweitern. Die Erweiterung von Horizonten ist ein wichtiger und wohltuender Gegenpol zur Fixierung des Willens auf momentane Ziele. In meinem Vortrag werde ich meine Gedanken auch musikalisch am Konzertflügel für Sie zum Klingen bringen, ebenfalls mit dem Wunsch, Horizonte zu erweitern und auch der spirituellen Dimension der Lebensführung selbst im Rahmen eines Patienten-Seminars Raum zu geben.

Falls Ihnen meine Musik gefällt, können Sie eine Doppel-CD mit Piano-Improvisationen von mir „Feuer, Erde, Wasser, Luft“ beim Zentrum für interkulturelle Psychologie, Häusserstr. 3, 69115 Heidelberg, erhalten (Scheck über 35,- DM beilegen). In meinem Buch „Die Kunst zu leben – Krebsrisiko und Psyche“ (Serie Piper, Band 1815) finden Sie bei Interesse weitere Anregungen zu den Themen meines Vortrages.

## **Thalidomid beim Multiplen Myelom**

Dr. Thomas M. Möhler – Heidelberg

Angiogenese, d.h. Blutgefäßneubildung, hat eine wichtige Bedeutung bei der Progression solider Tumoren. Der Tumor regt die Bildung neuer Blutgefäße an, um so eine Versorgung der sich kontinuierlich vermehrenden Tumorzellen mit Nährstoffen und Erleichtern zu erreichen. Über den Blutweg (hämatogene Metastasierung) kommt es zudem zu einer Verbreitung der Tumorzellen im Körper. In den letzten Jahren ergaben sich Anhaltspunkte für eine Angiogeneseinduktion im Knochenmark beim Multiplen Myelom. Thalidomid wurde ursprünglich zwischen 1956 und 1961 als Beruhigungs- und Schlafmedikament vertrieben. 1994 wurde erstmals die antiangiogene (d.h. Hemmung der Blutgefäßneubildung) Wirkung von Thalidomid erkannt und tierexperimentell nachgewiesen. Thalidomid hat jedoch auch eine Vielzahl von Wirkung auf das Immunsystem, welche unter bestimmten Voraussetzungen zu einer Stimulation des Immunsystems führen können. Durch 1998 begonnene systematische Untersuchungen konnte eine therapeutische Wirkung von Thalidomid beim Multiplen Myelom nachgewiesen werden. Es wurde ein Ansprechen (d.h. Rückgang des Paraproteins um mindestens 25 %) bei 32 %-40% der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung festgestellt. Eine Kombination von Thalidomid mit Chemotherapie und/oder Corticosteroide erreicht Ansprechraten von 76 %, die höher oder mindestens gleichwertig sind zu bisherigen etablierten Rezidiv-Therapie-Schemata. Der Stellenwert von Thalidomid im Gesamtbehandlungskonzept eines Patienten mit Multiplen Myelom muss nun in den nächsten Jahren sorgfältig geprüft werden. Hierbei sind natürlich auch die Nebenwirkungen (u.a. Gefühlstörungen an Armen und Beinen, Zittern, Darmträgheit) der Thalidomid-Therapie, die bei mehr als 50 % der Patienten auftreten, zu berücksichtigen. Gegenwärtig kann ein Therapieversuch mit alleiniger Thalidomid-Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung vorliegt. Falls ein rasche Zunahme der Krankheitsaktivitätswerte festzustellen ist oder eine Therapie mit alleiniger Thalidomid-Behandlung nicht oder zu keinem anhaltenden Ansprechen geführt hat, kann auch eine Kombination aus Thalidomid und Chemotherapie angewendet werden. Da weltweit bislang nur relativ wenig Erfahrung in der Kombinationstherapie mit Thalidomid besteht, ist besonders in diesem Fall eine Therapie im Rahmen eines etablierten Studienprotokolls zu empfehlen.

## **Ist die Hochdosistherapie Standard?**

Priv.-Doz. Dr. Hartmut Goldschmidt - Heidelberg

Die vor 35 Jahren eingeführte Behandlung des Multiplen Myeloms mit Melphalan und Prednison hat in vielfältigen Auswertungen ähnliche Ergebnisse wie die Polychemotherapie erbracht. Für Patienten, die älter als 70 Jahre sind, ist diese Behandlung aufgrund ihrer Wirksamkeit und geringen Nebenwirkungsrate zu empfehlen. Jüngere Patienten hingegen profitieren von der Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. Durch diese Behandlung werden sowohl die Anzahl der kompletten Remissionen als auch das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben für die Patienten verbessert. Erste Ergebnisse einer französischen Studie zeigen, dass durch eine sequentielle Hochdosistherapie das Gesamtüberleben weiter verlängert werden kann. Um die Ergebnisse der Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation weiter zu verbessern, wird die zusätzliche Gabe von Thalidomid erprobt. Die Kombination von Chemotherapie mit Thalidomid kann insbesondere bei Patienten mit Rezidiv nach Hochdosistherapie oder therapieresistenten Patienten zu einem erneuten Ansprechen führen. Die Auswertung der Behandlungsergebnisse auf dem amerikanischen Hämatologenkongress im Dezember 2000 zeigte, dass durch Thalidomid-Monotherapie ca. 30 % der Patienten, durch die Kombination von Thalidomid mit Dexamethason ca. 50 % und durch die Kombination von Thalidomid mit Chemotherapie plus Dexamethason ca. 80 % der Patienten ein erneutes Ansprechen der Myelomerkrankung zeigen.

Bei ca. jedem zweiten Patienten kann durch eine sequentielle Hochdosistherapie eine komplette Remission der Myelomerkrankung induziert werden. In Studien wird geprüft, wie dieser Zustand in eine Heilung überführt werden kann. Gegenwärtig wird die Remission meist durch Interferon stabilisiert. Das Interferon wird von ca. 60 % der Patienten gut toleriert. Eine weitere Möglichkeit, den Remissionsstatus zu stabilisieren, besteht in der Induktion einer Immunantwort gegen das Multiple Myelom. Diese "autologe Vakzinationstherapie" ist sehr aufwendig und führt bei ca. 40 % der Patienten zu einem nachweisbaren immunologischen Effekt. Erste Studienergebnisse deuten auf eine Verbesserung des krankheitsfreien Intervalls hin. Um chemotherapieresistente, die Hochdosistherapie überlebende Tumorzellen zu eliminieren, werden Antikörper geprüft.

Antikörper gegen Vorläuferzellen des Multiplen Myeloms werden nach Hochdosistherapie ausreichend gut toleriert. Der molekularbiologische Remissionsstatus kann durch solch eine Therapie verbessert werden. Ob diese Konsolidierungsbehandlung zu einer Prognoseverbesserung führt, ist offen.

Die Hochdosistherapie, gefolgt von der Transplantation autologer Blutstammzelltransplantationen, ist als erste Behandlungsoption für Patienten bis zum Alter von 65/70 Jahren zu prüfen. Kontraindikationen können in einer eingeschränkten Organfunktion oder in einer Therapieresistenz des Multiplen Myeloms bestehen. Eine Niereninsuffizienz, welche sogar eine Dialysepflichtigkeit bedingt, ist keine Kontraindikation für die Hochdosistherapie. Die Komplikationsrate bei niereninsuffizienten Patienten ist höher, so dass solche Patienten möglichst an großen Zentren behandelt werden sollten. Die Rate der kompletten Remissionen mit ca. 50 % nach Hochdosistherapie ermöglicht Anschlussbehandlungen, welche Langzeitremissionen induzieren sollen. Nach Jahren der Stagnation bei der Behandlung des Multiplen Myeloms sind Erfolge durch Angiogenesehemmer, Antikörper und andere spezifische Medikamente gegen die Myelomzellen oder die Interaktion der Myelomzellen mit Stromazellen zu erwarten. Bisphosphonate haben zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten beigetragen.

## **Allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom**

Dr. Martin Görner/Prof. Anthony D. Ho - Heidelberg

Die ersten erfolgreichen Stammzelltransplantationen bei Patienten mit Multiplem Myelom wurden Mitte der 80er Jahre durchgeführt. Durch die allogene Transplantation wird das Immunsystem des Myelompatienten durch das Immunsystem eines gesunden Spenders ersetzt. Das Immunsystem des Spenders kann gegen das Multiple Myelom eine "Graft versus Myeloma"-Reaktion induzieren. Durch diese Reaktion können Myelomzellen im Körper des Patienten reduziert werden. Es wurde gezeigt, dass bei refraktären Patienten durch diese Behandlungsform komplette Remissionen induziert werden können. Erschwert wird dieses Therapieprinzip durch Nebenwirkungen. Nebenwirkungen bei der allogenen Transplantation sind Reaktion des Spenderimmunsystems im Sinne einer "Graft versus Host"-Reaktion. Diese Reaktion kann den Darm, die Leber und die Haut schädigen. Durch die dann notwendige Unterdrückung des Immunsystems neigen Patienten nach allogener Transplantation zu vermehrten Infektionen.

Während bis Mitte der 90er Jahre im ersten Jahr nach allogener Transplantation ca. 40 – 50 % der Patienten an den Komplikationen der allogenen Transplantation verstarben, konnte die transplantationsassoziierte Letalität in den letzten 5 Jahren nach Transplantation auf ca. 20 % reduziert werden. Wesentlich dazu beigetragen hat die Reduktion der Konditionierung. Durch die reduzierte Konditionierung wird nur das Immunsystem des Empfängers supprimiert. Während bei der klassischen allogenen Transplantation Chemotherapeutika und Bestrahlungen mit hohen Dosen eingesetzt wurden, ist es heute möglich, durch geringe Strahlenbehandlung in Kombination mit immunsuppressiven Medikamenten den Empfänger vorzubereiten, das Spendertransplantat anzunehmen. Diese Form der Transplantation ermöglicht es, eine größere Zahl von Patienten mit Multiplem Myelom allogene zu transplantieren.

Welche Möglichkeiten werden derzeit geprüft, um die Ergebnisse der allogenen Transplantation zu verbessern? Zur Senkung der Komplikationsrate werden zunehmend periphere Blutstammzellen und nicht mehr das Knochenmark verwendet. Durch die Entfernung von immunologisch aktiven Zellen (T-Zell-Depletion) wird die Immunreaktion

des Spenders gegen den Empfänger reduziert. Die reduzierte Konditionierung verringert die Zahl der Infektionen, welche durch Schleimhautschäden der Hochdosis/Ganzkörperbestrahlung ausgelöst werden. Neue antimykotische und virustatische Medikamente können Komplikationen besser behandeln. Aufgrund der Verbesserung der Transplantationsergebnisse können auch Patienten bis zum 65. Lebensjahr allogent transplantiert werden. Im Einzelfall muss jedoch genau der Patient analysiert und die Risiken mit diesem diskutiert werden. Um die Rezidivrate nach der allogenen Transplantation zu reduzieren, werden T-Zellen des Spenders dem Patienten in einigen Studien gegeben. Im Rezidiv des Multiplen Myeloms nach allogener Transplantation hat sich diese Form der Behandlung bereits als erfolgreich erwiesen.

Die allogene Stammzelltransplantation ist für Patienten mit Multiplem Myelom bei einer Therapieoption, welche durch den immunologischen Effekt des Spenderimmunsystems auch bei refraktären Patienten eine Remission induzieren lässt. Um die Rate der Nebenwirkungen zu reduzieren, werden in Studien verschiedene Strategien geprüft.