

Das Multiple Myelom – Krankheitsbild und Behandlungsmöglichkeiten

1
PUNKT
BAK-zertifiziert

Einleitung und Zielsetzung

Das Multiple Myelom ist eine hämatologische Krebserkrankung, die sich aus entarteten Plasmazellen entwickelt. Vermehren sich diese unkontrolliert, wird dadurch die Vermehrung anderer Knochenmarkzellen unterdrückt, was zu Anämien, Blutungsstörungen, Infektionen und Knochenläsionen bei den Patienten führen kann.

Die folgende Fortbildung soll das Krankheitsbild des Multiplen Myeloms und dessen Therapie vorstellen. Darüber hinaus werden Hinweise zur Beratung und Information der Betroffenen und ihrer Angehörigen in der Apotheke gegeben.

Interessenkonflikt

Als angestellte Apothekerin bei der DAP Networks GmbH bestehen für die Autorin keine Interessenkonflikte. Die DAP Networks GmbH hat für die Erstellung dieser Fortbildung finanzielle Unterstützung sowie Informationsmaterialien der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH erhalten und setzt derzeit auch weitere Maßnahmen mit dieser Firma um.

1 Das Multiple Myelom

1.1 Pathogenese des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom ist eine maligne Tumorerkrankung der Plasmazellen. Dabei entartet eine normale Plasmazelle zu einer Myelomzelle, vermehrt sich unkontrolliert im Knochenmark und führt zu den myelomspezifischen Symptomen. Die Erkrankung ist laut jetzigem Stand unheilbar, der Krankheitsverlauf ist heterogen und daher u. U. nur schwer vorherzusagen.¹ Die Prognose ist mit relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 54 % bei Frauen bzw. 56 % bei Männern eher ungünstig.² In den letzten Jahren wurden bei der Therapie des Multiplen Myeloms große Fortschritte erzielt, sodass heute in vielen Fällen eine längere Remission bzw. eine stabile Erkrankung bei guter Lebensqualität erreicht werden kann.¹

Exkurs: Antikörper und Plasmazellen

Antikörper (Immunglobuline) sind hochselektive, auf bestimmte Antigene passende Proteine, die von Plasmazellen sezerniert werden. Sie stellen die humorale Abwehr des spezifischen Immunsystems dar. **Plasmazellen entstehen nach Antigen-Kontakt aus B-Zellen (B-Lymphozyten).** Sie produzieren während ihrer kurzen Lebensdauer von wenigen Tagen eine sehr große Menge an spezifischen Antikörpern. Bei einer normalen Abwehrreaktion werden mehrere B-Zellen aktiviert, die sich genetisch leicht voneinander unterscheiden. Auf diesem Wege entstehen polyklonale Antikörper.

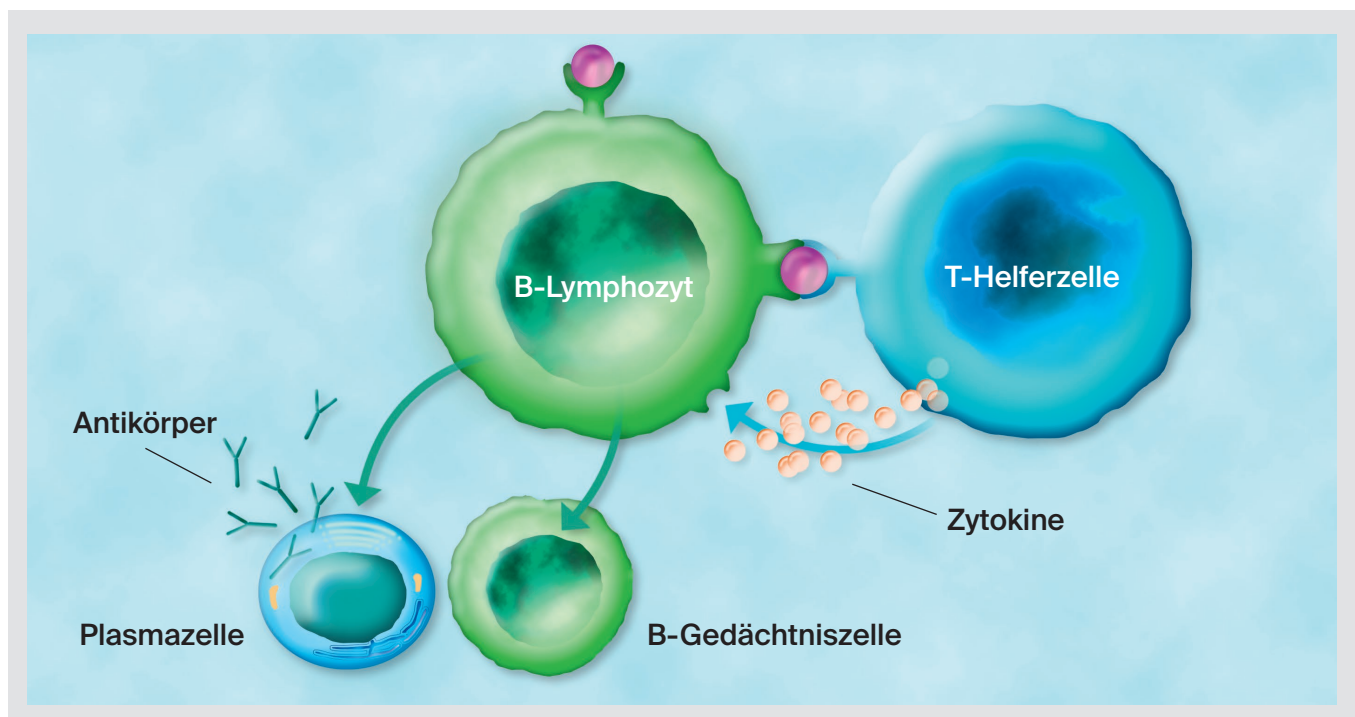
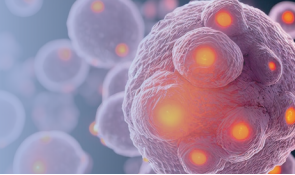


Abb. 1: Antikörperbildung durch Plasmazellen (modifiziert nach © designua – stock.adobe.com)



Beim Multiplen Myelom vermehren sich die entarteten Plasmazellen (Myelomzellen) im Knochenmark unkontrolliert. Diese produzieren große Mengen eines einzigen, aber funktionsuntüchtigen Immunglobulins (Paraprotein/M-Protein). Durch diese exzessive Vermehrung der Myelomzellen wird die Hämatopoese (Blutbildung) im Knochenmark gestört, wodurch die Zahl der normalen Hämozyten verringert wird.³ Dies führt zu den Symptomen des Multiplen Myeloms.

1.2 Symptome des Multiplen Myeloms

Ein Multiples Myelom kann mehrere Jahre ohne Krankheitszeichen bestehen. Jeder vierte Patient hat zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Symptome.^{1,4} Beschwerden treten bei den Betroffenen häufig erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf.⁵ Nicht selten leiden die Patienten bei Diagnosestellung aber auch schon seit Monaten an oft unspezifischen Beschwerden.¹

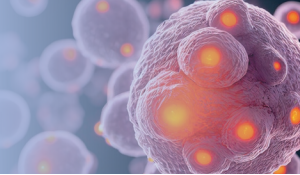
Die Symptome des Multiplen Myeloms werden vor allem durch die Zersetzung der Knochen, die Störung der normalen Hämatopoese, die hohe Konzentration der Immunglobuline und einen sekundären Immundefekt verursacht.⁴

Symptome im Überblick (bei Diagnose der Erkrankung)¹

- Im Vordergrund stehen **Knochenschmerzen (bei ca. 60 %)**, vor allem Rückenschmerzen. Verursacht werden sie durch lokalisierte oder multiple Knochendestruktionen bis hin zu pathologischen Frakturen.
- **Fatigue (ca. 40 %)**, oft durch die Anämie bedingt
- **Hyperkalzämie**, verursacht durch das im Rahmen des Knochenabbaus ins Blut freigesetzte Kalzium (früher ca. 10–20 %, heute seltener führende, diagnostisch relevante Symptomatik)
- **Infektneigung** (ca. 10–20 %, mitbedingt durch den sekundären Antikörpermangel)
- **Gewichtsverlust** (ca. 25 %)
- **Schäumender Urin** (durch die große Menge der Paraproteine, die über die Niere ausgeschieden werden) und **Niereninsuffizienz** (als Folge der Osteolyse-bedingten Hyperkalzämie)

1.3 Das Multiple Myelom – eine seltene Erkrankung

Rund 1% aller bösartigen Erkrankungen des Menschen sind Multiple Myelome. In Europa erkranken etwa 4 von 100.000 Menschen pro Jahr an einem Multiplen Myelom. Damit handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Das Risiko einer Erkrankung steigt mit dem Alter deutlich an, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren. Damit handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters.^{2,5}



Exkurs: seltene Erkrankungen

In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind. Nimmt man alle zusammen, sind sie insgesamt gar nicht so selten, denn allein in Deutschland sind mehrere Millionen Menschen von einer der insgesamt über 6.000 unterschiedlichen seltenen Erkrankungen betroffen. Seltene Erkrankungen gibt es dabei in allen medizinischen Bereichen.^{6,7}

1.4 Ursachen und Risikofaktoren des Multiplen Myeloms

Die Ursachen des Multiplen Myeloms sind weitgehend unbekannt. Eine familiäre Häufung kommt zwar vor, ist aber selten.⁴ Mögliche Risikofaktoren sind Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Produkten der Petrochemie/Gummiverarbeitung sowie Adipositas und chronische Infektionen. Wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung sind nicht bekannt.³

2 Diagnostik

Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf ein Multiples Myelom, werden folgende Untersuchungen zur Diagnostik durchgeführt:⁴

- **Anamnese und körperliche Untersuchung** (Fragen nach Knochenschmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Infektneigung, schäumendem Urin und Anzeichen einer Anämie)
- **Laboruntersuchung und Blutbild**
- **Bildgebung der Knochen (CT) und des Knochenmarks (MRT)**
- **Knochenmarkpunktion** (möglicher Befall des Knochenmarks)

Durch die Diagnostik kann ermittelt werden, welcher Kategorie die Erkrankung zuzuordnen ist. Man unterscheidet **drei Kategorien**:

- **Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS):** Hierbei handelt es sich um einen benignen Zustand, der sich nur selten in ein Multiples Myelom weiterentwickelt. Er ist gekennzeichnet durch ein Serum-M-Protein von unter 3 g/dl; entartete Plasmazellen im Knochenmark unter 10 %; normale Kalziumwerte, normale Nierenfunktion und normale Hämoglobinwerte sowie Abwesenheit von Knochenläsionen.^{1,3}
- **Asymptomatisches (Smoldering) Multiples Myelom:** Hierbei handelt es sich um einen krankhaften Zustand, der in den ersten 5 Jahren nach der Diagnose mit einer Häufigkeit von 10 % pro Jahr in ein Multiples Myelom fortschreitet. Kennzeichen sind: Serum-M-Protein von 3 g/dl oder höher, Urin-M-Protein von 500 mg/24 Std. oder höher und/oder 10–60 % entartete Plasmazellen im Knochenmark, Abwesenheit von charakteristischen Merkmalen des Multiplen Myeloms und Abwesenheit einer Amyloidose. Bei einem asymptomatischen Multiplen Myelom ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich.³

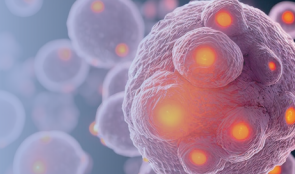
- **Multiples Myelom:** Symptomatische Erkrankung, die einer Behandlung bedarf. Zusätzlich zu den Merkmalen der asymptomatischen Form treten die charakteristischen Merkmale des Multiplen Myeloms auf.³

Charakteristische Merkmale des Multiplen Myeloms	Definition
Hyperkalzämie	Serumkalziumspiegel mehr als 1 mg/dl über dem oberen Grenzwert des Normbereichs oder höher als 11 mg/dl
Nierenfunktionsstörungen	Kreatinin-Clearance geringer als 40 ml pro Minute oder Serumkreatininspiegel höher als 2 mg/dl
Anämie	Hämoglobin-Wert mehr als 2 g/dl unter dem unteren Grenzwert des Normalbereichs oder geringer als 10 g/dl
Knochenläsionen	Eine oder mehrere Knochenläsionen in der Knochenradiographie, CT, PET-CT oder MRT
Überschuss an Plasmazellen im Knochenmark	Anteil der entarteten Plasmazellen im Knochenmark von 60 % oder höher
Sehr hoher Anteil freier Leichtketten im Serum	Verhältnis von beteiligten und unbeteiligten Leichtketten zueinander im Serum mindestens 100:1

Tab. 1: Charakteristische Merkmale des Multiplen Myeloms³

Sonderfall: solitäres Plasmozytom

In seltenen Fällen kommen die Myelomzellen nur in einem einzelnen, umschriebenen Tumorherd im Körper vor. In diesem Fall kann die Erkrankung in der Regel durch eine Operation und/oder Strahlentherapie behandelt werden. Eine regelmäßige Nachuntersuchung ist allerdings erforderlich, da sich aus einem solitären Plasmozytom ein Multiples Myelom entwickeln kann.³



3 Einteilung der Erkrankung in Stadien

Die Einteilung in Stadien dient beim symptomatischen Multiplen Myelom weniger der Therapie-stratifizierung als vielmehr der groben Abschätzung der Prognose. Hierfür verwendet wird das International Staging System (ISS) der International Myeloma Working Group (IMWG). Es teilt Patienten mit Multiplem Myelom anhand der Serumspiegel von Albumin und Beta-2-Mikroglobulin (β 2MG) in drei prognostische Gruppen ein.¹

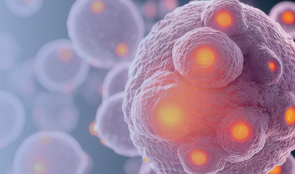
Stadium	Parameter	Medianes Gesamtüberleben in Monaten
I	Serum β 2MG $\leq$ 3,5 mg/l und Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	62
II	Weder Stadium I noch Stadium III	44
III	Serum β 2MG $\geq$ 5,5 mg/l	29

Tab. 2: Stadieneinteilung nach IMWG¹

Seit 2015 gibt es eine erweiterte Klassifikation (Revised ISS, R-ISS), die zur Stadieneinteilung verwendet werden soll, wenn genetische Befunde verfügbar sind. Diese zytogenetischen Befunde liefern zusätzliche Informationen bezüglich der Prognose, da bestimmte genetische Veränderungen mit einer geringeren Aussicht auf einen Therapieerfolg verbunden sind.¹

Stadium	Parameter	Gesamtüberlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreies Überleben (5 Jahre, %)
I	β 2MG $\leq$ 3,5 mg/l und Albumin $\geq$ 3,5 g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH $\leq$ oberer Normwert	82	55
II	Weder Stadium I noch Stadium III	62	36
III	β 2MG $\geq$ 5,5 mg/l und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH $>$ oberer Normwert	40	24

Tab. 3: Stadieneinteilung nach R-ISS¹



4 Therapie des symptomatischen Multiplen Myeloms

Als Grundlage zur Entscheidung für oder gegen eine Therapie dienen beim Multiplen Myelom die sogenannten SLiM-CRAB-Kriterien. Bei einem symptomatischen Multiplen Myelom nach CRAB-Kriterien ist in der Regel eine systemische Therapie erforderlich. Als Grundlage für eine Therapieindikation gilt eine Plasmazellinfiltration von mehr als 10 % im Knochenmark oder der Nachweis eines Plasmozytoms sowie das Auftreten eines Endorganschadens. Anhand der SLiM-Kriterien kann das Risiko, in naher Zukunft einen Endorganschaden zu entwickeln, abgeschätzt werden. Auch dies kann eine Therapieindikation darstellen.¹

CRAB-Kriterien (Organschädigung):⁴

Calcium = Hyperkalzämie

Renal insufficiency = Niereninsuffizienz

Anaemia = Anämie

Bone lesions = Knochenläsionen

SLiM-Kriterien (Myelom-definierte Biomarker):

Sixty = 60 % monoklonale Plasmazellen im Knochenmark

Light chain = freie Leichtketten (im Verhältnis der beteiligten zu den unbeteiligten Leichtketten zueinander von $\geq 100:1$)

MRI = fokale Läsionen im MRT

Da die Mehrzahl der Patienten älter als 65 Jahre ist, liegen bei vielen Patienten Komorbiditäten vor, die einen Einfluss auf die Auswahl der Therapie haben. Die Therapie muss daher immer auch auf die Begleiterkrankungen angepasst werden. Auch die individuellen Wünsche der Patienten sollten Berücksichtigung finden.¹

4.1 Erstlinientherapie

Eine entscheidende Frage bei der Erstlinientherapie ist, ob der Patient für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommt. In der Regel wird eine Stammzelltransplantation für Patienten über 70 Jahre nicht empfohlen, allerdings sollte hierbei nie ausschließlich nach dem Alter entschieden, sondern auch der Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt werden.¹

Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen, erhalten in der Regel zunächst eine **Induktionstherapie**.¹ Diese soll die Krankheitslast vor der Transplantation reduzieren. Die Induktionstherapie besteht aktuell in der Regel aus einer Kombination von drei Wirkstoffen. Zu diesen Wirkstoffen zählen

- ein Immunmodulator (z. B. Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid),
- ein Proteasominhibitor (z. B. Bortezomib, Carfilzomib)
- und ein Steroid (z. B. Dexamethason).¹

Auch eine Vierfachkombination zwischen den o.g. Substanzen mit einem CD38-Antikörper ist möglich.¹

Ein Behandlungszyklus in der Induktionsphase dauert meist 21–28 Tage.³ Je nach Ansprechen, eingesetzter Therapeutika und dem individuellen Gesundheitszustand sind 4–6 Zyklen erforderlich.^{1,3}

Haben Patienten, die für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, gut auf die Induktionstherapie angesprochen, erfolgt im nächsten Schritt die **Stammzellsammlung**. Der Patient erhält dazu einen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie. Ziel ist es, die Stammzellen aus dem Knochenmark zu mobilisieren, um sie mithilfe eines medizinischen Blutfiltrationsverfahrens, der Apherese, aus dem Blut herauszufiltern. Dies dient der Vorbereitung auf die **Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation**.³

Nach erfolgter Stammzellsammlung erhält der Patient eine Chemotherapie in möglichst hoher Dosierung (zumeist mit dem Zytostatikum Melphalan).¹ Durch diese Chemotherapie werden die Tumorzellen, aber auch die Stammzellen des Knochenmarks geschädigt. Die geschädigten Stammzellen werden im Anschluss an die Chemotherapie durch die zuvor entnommenen, eigenen Stammzellen ersetzt (autologe Stammzelltransplantation).³

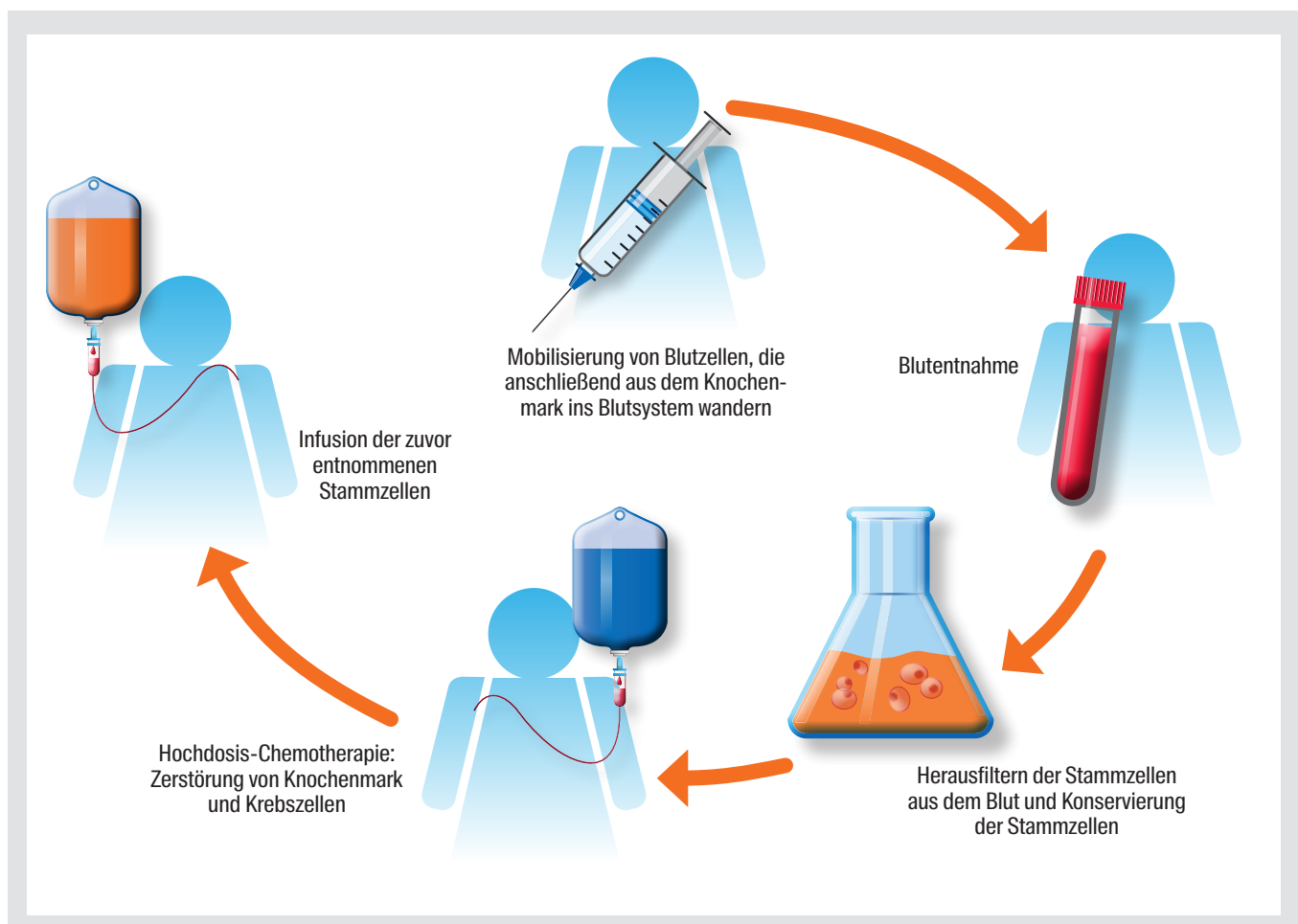


Abb. 2: Ablauf einer autologen Stammzelltransplantation

Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, erhalten in der Regel eine Induktionstherapie mit drei oder vier verschiedenen Wirkstoffen, darunter zum Beispiel das stammzelltoxische Melphalan, Immunmodulatoren, Proteasominhibitoren und CD38-Antikörper.^{1,3}

4.2 Erhaltungstherapie

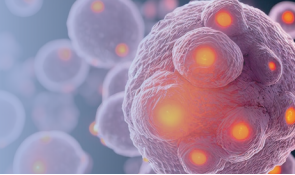
Alle Patienten sollten nach einer autologen Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie bekommen. Standardrisikopatienten sollen hierfür für mindestens 2 Jahre Lenalidomid erhalten. Die Erhaltungstherapie sollte, sofern sie gut vertragen wird, bis zum Progress fortgeführt werden.¹

Exkurs: T-Rezept

Die teratogenen Wirkstoffe Lenalidomid, Pomalidomid und Thalidomid können ausschließlich über ein T-Rezept verordnet und abgegeben werden. Bei der Verordnung und Abgabe sind besondere Vorschriften zu beachten. So muss der Arzt beispielsweise auf dem Rezept bestätigen, dass alle Sicherheitsvorkehrungen eingehalten wurden. Bei der Abgabe in der Apotheke ist unter anderem zu beachten, dass T-Rezepte nur eine begrenzte Gültigkeit haben (Ausstellungsdatum + 6 Tage).

Krankenkasse bzw. Kostenträger hkk		TEIL I für die Apotheke zur Verrechnung	
Gebühr frei Geb.-pfl. noctu Sonst.	Name, Vorname des Versicherten Mustermann Max Musterstraße 7 D 12345 Musterstadt		BVG Apothenkenummer / IK
	geb. am 01.05.74	Zuzahlung Gesamt-Brutto	
	Kostenträgerkennung 100186801	Versicherten-Nr. G294946155	Status 1
	Betriebsstätten-Nr. 345678900	Arzt-Nr. 545878998	Datum 25.04.23
Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen) aut. idem Lenalidomid XYZ-Pharma 10 mg 21 Kapseln N1 PZN 01234567 >>Dj<<		BSNR: 345678900 Arztstempel Dr. med. Max Mustermensch Facharzt für Onkologie Musterweg 13 12345 Musterstadt Tel. 01234-5678910 <i>M. Mustermensch</i>	
☒ Alle Sicherheitsbestimmungen gemäß der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel werden eingehalten ☒ Der Patientin bzw. dem Patienten wurde vor Beginn der Behandlung medizinisches Informationsmaterial gemäß den Anforderungen der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel ausgehändigt		444 H Abgabedatum in der Apotheke: T T 0 1 2 3 4 5 6	
☒ Behandlung erfolgt innerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete (In-Label) ☐ Behandlung erfolgt außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete (Off-Label)		Weitere Informationen zum T-Rezept finden Sie in folgender Arbeitshilfe auf dem DeutschenApothekenPortal unter https://www.deutschesapothekenportal.de/download/public/arbeitshilfen/dap_arbeitshilfe_56.pdf	

Abb. 3: Beispiel für ein T-Rezept



4.3 Rezidivtherapie

Auch nach einer erfolgreichen Behandlung des Multiplen Myeloms können maligne Zellen im Körper zurückbleiben. Mit der Zeit können sich diese Myelomzellen erneut vermehren und ausbreiten – die Erkrankung kehrt zurück. Wenn die Erkrankung nach einem erfolgreichen Zurückdrängen wieder auftritt, spricht man von einem **Rezidiv** bzw. von einem rezidierten Multiplen Myelom.

Die Behandlung eines ersten Rezidivs wird in der Regel durch eine Dreifachkombination mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid durchgeführt. Dabei richtet sich die Therapie des Rezidivs nach dem Ansprechen, der Verträglichkeit und der Toxizität vorangegangener Therapien.¹

Zu den eingesetzten Substanzen zählen

- monoklonale Antikörper (z. B. Daratumumab, Isatuximab, Elotuzumab),
- Immunmodulatoren (z. B. Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid)
- und Proteasominhibitoren (z. B. Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib).¹

Weitere mögliche Wirkstoffgruppen sind HDAC-Inhibitoren (Panobinostat), Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (wie Belantamab-Mafodotin), XPO1-Inhibitoren (wie Selinexor) und CAR-T-Zellen (wie Idecabtagen-Vicleucel und Ciltacabtagen-Autoleucel).¹

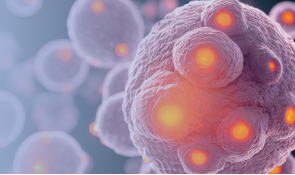
Eine autologe Retransplantation kann erfolgen, vorausgesetzt, das progressionsfreie Überleben nach der ersten Transplantation dauerte mindestens 18 Monate an.¹

Auch bei Patienten, die schon stark vorbehandelt sind und mehr als drei Rezidive hatten, sollte geprüft werden, ob sie mit einer modernen Triple-Therapie behandelt werden können (unter Berücksichtigung der Vortherapien). Viele dieser Patienten sind refraktär auf die Behandlung mit den zuvor eingesetzten Substanzen. Sie sprechen oft auf Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib und Carfilzomib nicht mehr an (quadrupel-refraktär). Bleibt zusätzlich ein CD38-Antikörper wirkungslos, spricht man von penta-refraktär.¹

Refraktär: Die Therapie schlägt nicht mehr an

Häufig kommt es vor, dass der Patient zunächst gut auf eine Behandlung anspricht und die Erkrankung dadurch erfolgreich zurückgedrängt wird. Diese Wirkung kann durch Resistenzentwicklung mit der Zeit jedoch nachlassen oder das Multiple Myelom tritt unmittelbar nach dem Therapieende erneut auf. In beiden Fällen spricht man von Refraktärität bzw. von einem refraktären Multiplen Myelom.

Neben dem Multiplen Myelom selbst müssen auch die mit der Erkrankung einhergehenden organbezogenen Komplikationen behandelt werden, um Organschäden zu verhindern. Dazu zählt zum Beispiel die Behandlung von Nierenfunktionsstörungen, von Knochenläsionen sowie von Anämie und Infektionen (siehe auch Kapitel 4.5 zur supportiven Therapie).³



4.4 Auswahl von Wirkstoffgruppen zur Behandlung des Multiplen Myeloms und Wirkmechanismus

- **Immunmodulatoren, IMiDs** (*immunomodulatory imide drugs*): **Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid**

Thalidomid wurde in den 1950er Jahren als das Schlafmittel Contergan eingeführt: Aufgrund seiner teratogenen Eigenschaften wurde es Anfang der 1960er Jahre vom Markt genommen. Bis dahin waren durch die Anwendung bei Schwangeren bereits viele Kinder mit schweren embryonalen Fehlbildungen zur Welt gekommen.⁸

Ein wichtiges Target im Wirkmechanismus der IMiDs ist das Protein Cereblon. Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid binden in den hämatopoetischen Zellen an das Protein Cereblon und sind damit sowohl für die teratogene als auch die immunmodulatorische Wirkung verantwortlich. Daneben haben die IMiDs auch antiinflammatorische und antineoplastische Wirkungen. Außerdem hemmen sie die Angiogenese und die Bildung verschiedener hämatopoetischer Vorläuferzellen.⁸

- **Proteasominhhibitoren: Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib**

Proteasomen sind Proteinkomplexe, die für den Abbau zellulärer Proteine verantwortlich sind. Durch die Hemmung der Proteasomen kommt es zu einer gesteigerten Ansammlung defekter und fehlgefalteter Proteine in der Zelle und in der Folge zur Induktion der Apoptose. Da Myelomzellen eine höhere Zellteilungsrate und einen höheren Proteinumsatz haben als normale Zellen, sind sie auch anfälliger für die Proteasomihhibition – das Tumorwachstum verlangsamt sich. Zudem kommt es durch Veränderungen bei den den Zellzyklus kontrollierenden Regulatorproteinen und Transkriptionsfaktoren zur Verhinderung von Zellwachstum, Angiogenese, Zell-Zell-Interaktionen und Metastasierung.⁸

- **Alkylanzien: Stickstofflost-Derivat Melphalan**

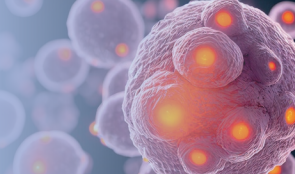
Unter dem Begriff Alkylanzien werden Zytostatika zusammengefasst, die durch Alkylierung von Nukleinsäuren (z.B. Guanin) innerhalb der DNA wirken und folglich die Zellteilung beeinträchtigen.

Bei Melphalan handelt es sich um ein Phenylalanin-Derivat von Stickstofflost, das über Aminosäuretransporter in die Zellen aufgenommen wird.⁸

Seit Ende 2022 steht mit Melphalanflufenamid auch ein Lipidkonjugat von Melphalan zur Verfügung. Es stellt eine Alternative für Patienten dar, die bereits intensiv vorbehandelt sind und gegen verschiedenste Vorthérapien refraktär sind.⁹

- **Steroide: Dexamethason**

Dexamethason wird als hochwirksames Glukokortikoid in fast allen Kombinationstherapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt. Es wirkt entzündungshemmend und immunsuppressiv.⁸



- **HDAC-Inhibitor: Panobinostat**

Panobinostat ist ein antiproliferativer und zytotoxischer Wirkstoff aus der Gruppe der Histon-Deacetylase-Inhibitoren. Beim Multiplen Myelom wirkt Panobinostat, indem es in die gestörte epigenetische Zellprogrammierung eingreift. Dadurch werden Gene reaktiviert, die die Zellteilung und das Wachstum hemmen und somit die Vermehrung der malignen Plasmazellen verlangsamen.⁸

- **XPO1-Inhibitor: Selinexor**

Selinexor ist der erste Vertreter der XPO1-Inhibitoren. XPO1 steht für das Protein Exportin 1, ein Schlüsselprotein beim Transport von Molekülen aus dem Zellkern hinaus. XPO1 dient Tumorzellen dazu, sich gegen Tumorsuppressor-Proteine zu „wehren“, die der Körper im Kampf gegen die Tumorzellen bildet. Bindet nun Selinexor an XPO1, wird dadurch verhindert, dass die Tumorsuppressor-Proteine aus dem Zellkern transportiert werden.¹⁰

- **Anti-CD38-Antikörper: Isatuximab, Daratumumab**

CD38 ist ein transmembranes Glykoprotein, das auf der Zellmembran von lymphatischen und myeloischen Zellen vorkommt. Es ist insbesondere auf der Zellmembran von Myelomzellen überexprimiert. Bei CD38 handelt es sich um ein multifunktionelles Enzym auf der Zelloberfläche (Ektoenzym). Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie zum Beispiel rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität.¹¹ Es katalysiert die Synthese von ADP-Ribose (cADPR) aus NAD⁺ sowie NAADP aus NADP⁺. cADPR und NAADP sind wichtige intrazelluläre Botenstoffe (*second messenger*) für die Freisetzung von Ca²⁺ aus internen Speichern.⁸

Die Tatsache, dass CD38 auf Myelomzellen überexprimiert ist, wird therapeutisch genutzt. Mit Isatuximab und Daratumumab stehen zwei monoklonale Antikörper zur Verfügung, die beide spezifisch, jedoch an unterschiedlichen Epitopen von CD38-Rezeptoren binden und die Myelomzellen so zerstören.

Isatuximab führt Myelomzellen zum Beispiel durch viele unterschiedliche, voneinander unabhängige Mechanismen in die Apoptose (siehe Abbildung 4).^{12,13} CD38-Antikörper haben zum Beispiel auch immunmodulatorische Effekte: Durch die Elimination von CD38-positiven regulatorischen T-Zellen und anderen immunsuppressiven Zellen kommt es zur Expansion von zytotoxischen T-Zellen, die sich gegen die Myelomzellen richten.¹⁴

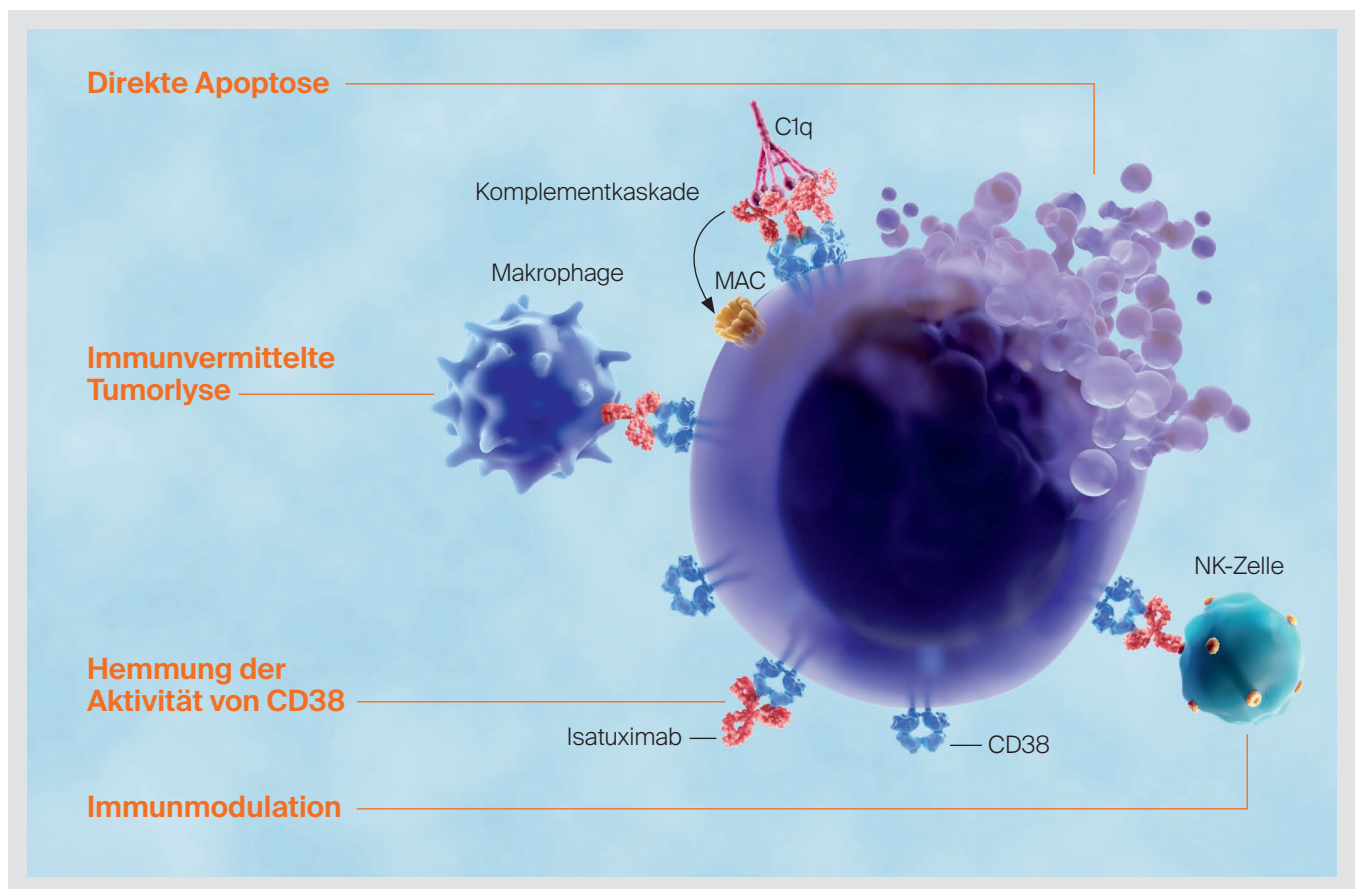


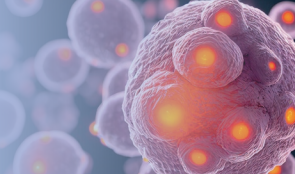
Abb. 4: Wirkmechanismen von Isatuximab

4.5 Supportive Therapie

Supportive Therapien sind ein essenzieller Bestandteil einer jeden Krebsbehandlung, denn erst durch sie wird eine erfolgreiche und spezifische Krebstherapie ermöglicht. Sie hilft dabei, Komplikationen der Therapie und der Erkrankung zu behandeln und zu lindern.¹⁵

Beim Multiplen Myelom kommt der antiresorptiven Therapie eine besondere Bedeutung zu. Sie dient in erster Linie der Aufrechterhaltung der Knochenstruktur. Eingesetzt werden dabei Bisphosphonate und RANK-Ligand-Inhibitoren wie Denosumab.¹

Im Rahmen der Infektionsprophylaxe stehen Impfungen im Vordergrund. Patienten mit einem Multiplen Myelom sind häufig älter (> 60 Jahre) und durch die Erkrankung und/oder Therapie zusätzlich immunsupprimiert. Daher sollten Standardimpfungen und eine Impfung gegen *Streptococcus pneumoniae* sowie gegen Influenza nach Möglichkeit vor Therapiebeginn erfolgen. Im Anschluss an eine Stammzelltransplantation soll der Impfstatus entsprechend den Empfehlungen der EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) aufgefrischt werden.¹



Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung haben ein ca. 28-fach erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis (im Vergleich zur Normalbevölkerung) – Patienten mit Multiplem Myelom weisen das höchste Risiko für ein thromboembolisches Ereignis auf. In Abhängigkeit vom individuellen Risiko des Patienten sowie der eingesetzten Therapie kann daher eine **Thromboseprophylaxe** mit ASS oder einem niedermolekularen Heparin notwendig sein.¹

Durch die Tumorerkrankung selbst oder die tumorspezifische Therapie tritt bei Tumorpatienten sehr häufig eine **Anämie** auf. Beim Multiplen Myelom gehört die Anämie zu einem Leitsymptom, bei ca. 70 % der Patienten liegt bei Erstdiagnose eine solche vor. In Abhängigkeit von der Schwere der Anämie und den klinischen Beschwerden kommen unterschiedliche Therapieansätze in Frage: die Erythropoese stimulierende Agenzien, eine Eisensubstitution oder Transfusionen.^{1,15}

5 Unterstützung für die Patienten

5.1 Psychoonkologie

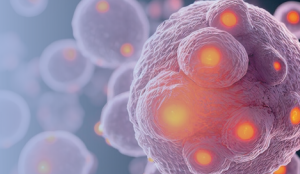
Durch die Diagnose Multiples Myelom verändert sich für die Betroffenen und ihre Angehörigen das ganze Leben. Die Krankheit und deren Behandlung kann nicht nur mit körperlichen, sondern auch mit seelischen Belastungen einhergehen. Je nach persönlichen Wünschen und Bedürfnissen gibt es verschiedene Unterstützungsmöglichkeiten für die Patienten.¹⁶

Eine Fachdisziplin der Onkologie ist die Psychoonkologie. Sie befasst sich mit den psychosozialen Aspekten einer onkologischen Erkrankung. Dabei werden die Patienten sowie ihre Angehörigen durch verschiedene Maßnahmen unterstützt: bedarfsgerechte psychosoziale Beratung, Information, Krisenintervention und Psychoedukation.^{1,16}

Ziele sind, den Betroffenen dabei zu helfen, die Belastungen der Erkrankung (seelische und körperliche) besser zu verarbeiten, das seelische Wohlbefinden insgesamt zu verbessern und eine normale Teilhabe am Leben zu stärken.¹⁶

5.2 Wie können Sie in der Apotheke unterstützen?

Neben der Beratung zur Arzneimitteltherapie können Apotheken die Betroffenen auch dabei unterstützen, sich über die eigene Krankheit zu informieren. Es stehen zum Beispiel **Patientenleitlinien** und **Informationen der Deutschen Krebshilfe** zur Verfügung. Auch die Arzneimittelhersteller halten viele nützliche Informationsmaterialien zur Erkrankung und den unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten bereit, sowohl in gedruckter Form als auch digital im Internet. Eine wichtige Rolle spielen zudem **Selbsthilfegruppen** und deren Beratungsstellen. Hier finden Patienten ebenfalls Unterstützung und können sich mit anderen Betroffenen austauschen.



5.3 Pharmazeutische Dienstleistung „Pharmazeutische Betreuung bei oraler Antitumorthherapie“

Patienten, die eine orale Antitumorthherapie erhalten, kann eine erweiterte pharmazeutische Beratung in der Apotheke angeboten werden. Ziel ist es dabei, die Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern, indem potenzielle arzneimittelbezogene Probleme erkannt und gelöst bzw. verhindert werden. Diese pharmazeutische Dienstleistung umfasst eine erweiterte Medikationsberatung unter Berücksichtigung der Besonderheiten der oralen Antitumorthherapie. Diese darf nur von approbierten Apothekern mit einer besonderen Qualifikation (Fortbildung auf Basis des Curriculums der Bundesapothekerkammer „Medikationsanalyse, Medikationsmanagement als Prozess“ oder eine mindestens gleichwertige Qualifikation) durchgeführt werden.¹⁷

Weitere Informationen zur „Pharmazeutischen Betreuung bei oraler Antitumorthherapie“ finden Sie auf den Seiten der ABDA unter:

<https://www.abda.de/pharmazeutische-dienstleistungen/orale-krebstherapie/#c4765>.

Quellen

- 1 S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Version 1.0 (Februar 2022), AWMF-Registernummer: 018/0350L
- 2 Informationen des Zentrums für Krebsregisterdaten unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html, zuletzt aufgerufen am 22.02.2023
- 3 Multiples Myelom: Patientenleitlinie auf Grundlage der ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis – v.2017.1
- 4 Wörmann B et al. Leitlinie Multiples Myelom der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.), Stand Mai 2018; abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 22.02.2023
- 5 Informationen des Universitätsklinikums Ulm zum Multiplen Myelom unter <https://www.uniklinik-ulm.de/innere-medizin-iii/haematologie/multiples-myelom.html>, zuletzt aufgerufen am 22.02.2023
- 6 Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zu seltenen Erkrankungen, <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>, zuletzt aufgerufen am 27.02.2023
- 7 vfa, „Medikamente gegen seltene Erkrankungen“, 03.03.2020, <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/orphan-drugs-medikamente-gegen-seltene-erkrankungen.html>, zuletzt aufgerufen am 22.02.2023
- 8 Geisslinger et al. Mutschler Arzneimittelwirkung, 11. Auflage 2020
- 9 Pharmazeutische Zeitung, „Melphalan-Konjugat beim Multiplen Myelom“, 01.11.2022, <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/melphalan-konjugat-beim-multiplen-myelom-136446/>, zuletzt aufgerufen am 22.02.2023
- 10 Pharmazeutische Zeitung, „Neues Wirkprinzip beim Multiplen Myelom“, 03.02.2021, <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/neues-wirkprinzip-beim-multiplen-myelom-123488/>, zuletzt aufgerufen am 22.02.2023
- 11 Fachinformation Darzalex, Stand Februar 2023
- 12 Pharmazeutische Zeitung, Isatuximab/Sarclisa/86/2021, <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2021/isatuximabsarclisar862021/>, zuletzt aufgerufen am 22.02.2023
- 13 Fachinformation Sarclisa, Stand Dezember 2022
- 14 van de Donk NWCJ et al. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. Blood 2018 Jan 4; 131(1): 13–29
- 15 S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion, Version 1.3 (Februar 2020), AWMF-Registernummer: 032/0540L
- 16 Patientenleitlinie „Psychoonkologie – Psychosoziale Unterstützung für Krebspatienten und Angehörige“ (Februar 2016)
- 17 Informationen der ABDA zu den Pharmazeutischen Dienstleistungen unter <https://www.abda.de/pharmazeutische-dienstleistungen/orale-krebstherapie/#c4765>, zuletzt aufgerufen am 21.02.2023

Mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

sanofi

DAP