

**Internationales Multiples Myelom Symposium
für PatientInnen und Angehörige
5.Mai 2007
Kardinal König Haus in Wien**

**Ein Vortrag von Dr. med. Christian Taverna
Kantonsspital Münsterlingen**



Kontrolluntersuchungen Welche und wie oft?

**Christian Taverna
Leitender Arzt Onkologie
Kantonsspital Münsterlingen
Schweiz**

Kontrolluntersuchungen Weshalb?

- Um festzustellen, wie die Krankheit auf die Therapie angesprochen hat.
→ **Ansprechen (Remission)**
- Um festzustellen, ob die Remission anhält resp. ob ein Rückfall vorliegt.
→ **Rückfall**

Psychische Belastung

- Den Kontrolluntersuchungen gehen oft Tage mit grossen Ängsten voraus.
- Ein Rückfall kann vorhanden sein, ohne dass der Betroffene etwas davon bemerkt.

Wissenschaftliche Grundlagen

- Fehlen für die Durchführung der Kontrolluntersuchungen weitgehend.
- Wir sind auf Empfehlungen, auf Expertenmeinungen angewiesen.
- Diese Empfehlungen können sich deutlich unterscheiden.

Offene Fragen

- Können wir mit der früheren Erfassung eines Rückfalls die Prognose verbessern?
- Möglicherweise nicht, aber wir können drohende Komplikationen unter Umständen früher erfassen.
 - **Verschlechterung der Nierenfunktion**
 - **Anstieg des Calcium-Spiegels im Blut**
 - **Abfall des Hämoglobins**

Behandlungsmöglichkeiten

- Dank der zunehmenden Behandlungsmöglichkeiten können wir Patienten mit einem Rückfall auch weitere Behandlungen anbieten.

Kontrolluntersuchungen Wann?

- Kontrolle des Ansprechens
 - während der Induktionstherapie
 - nach Therapieabschluss
- Erfassung des Rückfalls
 - während der Erhaltungstherapie
 - während der Nachsorge

Ansprechkriterien

- Sollten einheitlich sein, um die verschiedenen Studien vergleichen zu können.
- „*International uniform response criteria for multiple myeloma*“
- Durie BGM et al., on behalf of the International Myeloma Working Group, Leukemia 2006

Was messen wir?

- M-Protein mittels Serum- und 24-Stunden-Urin-Eiweiss-Elektrophorese
- Immunfixation im Serum und im Urin
- Freie Leichtketten im Serum
- quantitatives Immunglobulin (IgG, IgA)

Knochenmarkuntersuchung

- Zur Bestätigung einer kompletten Remission
≤ 5% Plasmazellen
- Für Patienten mit asekretorischem Myelom
- Immunhistochemie im Knochenmark
- Durchflusszytometrie aus dem Knochenmark

Röntgenuntersuchungen

- Werden nur noch bei klinischer Indikation benötigt.
- Skelett-Röntgen wird in klinischer Praxis einmal jährlich empfohlen.

Messbare Krankheit

- Serum M-Protein ≥ 10 g/l (1 g/dl)
- Urin M-Protein ≥ 200 mg/24 h
- Freie Leichtketten im Serum ≥ 100 mg/l (10 mg/dl)
vorausgesetzt, dass das Verhältnis der freien Leichtketten im Serum nicht normal ist

Ansprechkategorien

- Komplettes Ansprechen (CR)
- stringent komplettes Ansprechen (sCR)
- Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)
- Partielles Ansprechen (PR)

- Stabile Krankheit (SD)

- Fortschreiten der Krankheit (PD)
- Rückfall nach komplettem Ansprechen

Komplettes Ansprechen (CR)

- Negative Immunfixation im Urin und im Serum
- Verschwinden jeglicher Weichteilplasmazytome
- $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark
(keine Bestätigung durch zweite Knochenmarksuntersuchung notwendig)

Stringent komplettes Ansprechen (sCR)

- Wie komplettes Ansprechen **plus**
- normales Verhältnis der freien Leichtketten im Serum
- Fehlen von klonalen Plasmazellen im Knochenmark bei der Untersuchung mittels Immunhistochemie oder Durchflusszytometrie

Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)

- M-Protein im Serum oder Urin mittels Immunfixation nachweisbar **und**
- Kein Nachweis eines M-Proteins mittels Elektrophorese **oder**
- $\geq 90\%$ Reduktion des M-Proteins im Serum und M-Protein im Urin < 100 mg/24 h

Partielles Ansprechen (PR)

- $\geq 50\%$ Reduktion des M-Proteins im Serum und Reduktion des M-Proteins im Urin um $\geq 90\%$ oder auf < 200 mg/24 h

Stabile Krankheit (SD)

- Wenn die Kriterien für
 - komplettes Ansprechen (CR)
 - sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)
 - partielles Ansprechen (PR) und
 - Fortschreiten der Krankheit (PD)nicht zutreffen.

Fortschreiten der Krankheit (PD)

- $\geq 25\%$ Zunahme des
 - M-Proteins im Serum (absolut $\geq 0,5$ g/dl)
 - M-Proteins im Urin (absolut ≥ 200 mg/24 h)
- Absolute Zunahme der freien Leichtketten um > 10 mg/dl
- Knochenmarksinfiltration $\geq 10\%$

Fortschreiten der Krankheit (PD)

- Neue Knochenveränderungen oder neue Weichteilplasmazytome oder definitive Grössenzunahme bestehender Knochen- oder Weichteilveränderungen
- Erhöhter Calcium-Spiegel im Blut (Hypercalcämie) $\geq 2,65$ mmol/l

Rückfall nach komplettem Ansprechen

- Erneuter Nachweis eines M-Proteins mittels Immunfixation oder Eiweiss-Elektrophorese
- $\geq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark
- Neue Knochenveränderungen
Neue Weichteilplasmazytome
Neu Hypercalcämie

Klinischer Rückfall

- Direkte Anzeichen einer zunehmenden Krankheitsaktivität und/oder von sogenannten Endorgan-Schädigungen (**CRAB**)

Calcium

Renal

Anemia

Bone

Klinischer Rückfall

- Neue Weichteilplasmazytome oder neue Knochenveränderungen
- Definitive Grössenzunahme bestehender Weichteilplasmazytome oder Knochenveränderungen
- Hypercalcämie $\geq 2,65$ mmol/l
- Hämoglobin-Abfall ≥ 2 g/dl
- Kreatinin-Anstieg auf 177 μ mol/l oder höher

Häufigkeit der Untersuchungen

- Patienten unter Therapie
- Frage: Liegt ein partielles Ansprechen oder eine stabile Krankheitssituation vor?
- **1- bis 2-monatliche Untersuchungen**

Untersuchungen nach Therapieabschluss (1)

- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- „*Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and **follow up** of multiple myeloma*“
- Annals of Oncology, 2005

Untersuchungen nach Therapieabschluss (2)

- Vollständiges Blutbild
- Eiweiss-Elektrophorese im Serum und im 24-h-Urin
- Freie Leichtketten im Serum
- Kreatinin
- Calcium
- Beta-2-Mikroglobulin

Untersuchungen nach Therapieabschluss (3)

- Knochenschmerzen müssen abgeklärt werden
 - Skelett-Röntgen
 - Computertomogramm
 - Magnetresonanztomographie (MRI)

Röntgenuntersuchungen

- Konventionelle Röntgen-Untersuchungen
- Computertomographie
- Magnetresonanz-Untersuchung (MRI)
- 18-**F**luoro-**D**eoxy-**G**lucose-**P**ositronen-**E**missions-**T**omographie (FDG-PET)

Wann welche Röntgenuntersuchung?

- Computertomogramm (CT)
 - ohne sogenanntes Kontrastmittel
 - nur sogenannte Knochenfenster
- ist empfindlicher als eine normale Röntgenuntersuchung bei der Erfassung von Osteolysen

Computertomogramm (CT)

- die Stabilität der Knochen kann besser beurteilt werden
- mit modernen Geräten nur gering höhere Strahlenbelastung

Magnetresonanz-Untersuchung (MRI)

- Wichtig zur Beurteilung von Strukturen des Nervensystems
z.B. Druckschädigung des Rückenmarks
(Myelonkompression)
- Knochenmarksinfiltration erkennbar

FDG-PET

- Stellenwert noch nicht geklärt.
- Bedeutung am ehesten zur Klärung, ob ein isoliertes Plasmazytom vorliegt.

Knochendichtemessung

- Bei speziellen Fragestellungen

Empfehlungen (1)

1. Gründliche Abklärung bei Diagnosestellung.
2. **Unter Therapie** korrektes Erfassen des besten Ansprechens (komplettes Ansprechen?)
 - monatliche Untersuchungen

Empfehlungen (2)

3. **Nach Therapieabschluss** unter intravenöser Bisphosphonat-Behandlung
 - monatlich Blutbild, Kreatinin, Calcium
4. Alle 3 Monate M-Protein-Diagnostik (Serum und/oder Urin)
 - bei Patienten mit komplettem Ansprechen
 - **Immunfixation**
 - bei Patienten mit partiellem Ansprechen
 - **Eiweiss-Elektrophorese**

Empfehlungen (3)

5. Bei ausgedehntem Knochenbefall

→ 1x jährlich Computertomogramm

Immer sofortige Abklärung von

- zunehmenden Schmerzen oder
- einer neu aufgetretenen Schwäche in einer Extremität oder
- einer neu aufgetretenen Lähmung

Empfehlungen (4)

6. Knochenmarksuntersuchung

- bei asekretorischem multiplem Myelom
- bei Frage nach Knochenmarksfunktion

Zum Schluss

- Wie die Behandlung sollen auch die Nachkontrolluntersuchungen auf den einzelnen Patienten abgestimmt sein.