

Eine oft unterdiagnostizierte Ursache

Diarrhoe bei der Therapie des Plasmazellmyeloms?

Dr. med. Corina Kaufmann^a, Dr. med. Christoph Knoblauch^a, Dr. med. Kristin Zeidler^{a,b}, Dr. med. Axel Rüfer^b

LUKS Gruppe: ^a Klinik Allgemeine Innere Medizin, Spital Nidwalden, Stans; ^b Klinik für Hämatologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Fallbeschreibung

Eine 79-jährige Patientin, die an zunehmender Belastungsdyspnoe und Nachtschweiss litt, wurde uns hausärztlich zugewiesen, nachdem die laboranalytischen Abklärungen das Vorliegen einer Paraproteinämie ergeben hatten. Bis auf eine hypertensive Herzkrankheit fanden sich keine Vorerkrankungen in der Anamnese.

Frage 1: Welches sind typische Symptome eines therapiebedürftigen Plasmazellmyeloms (auch multiples Myelom)?

- a) Knochenschmerzen
- b) Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit
- c) B-Symptome (Nachtschweiss, unerklärliches Fieber >38 °C, ungewollter Gewichtsverlust von >10% innerhalb von sechs Monaten)
- d) Haarausfall
- e) a–c

In der Schweiz erkranken jährlich etwa 620 Menschen an einem Plasmazellmyelom (PZM), 50% davon sind zum Zeitpunkt der Diagnose über 70-jährig. Männer sind 1,6-mal häufiger betroffen als Frauen [1].

Beim PZM, auch als multiples Myelom (MM) bezeichnet, handelt sich um eine neoplastische Proliferation von Plasmazellen im Knochenmark mit Nachweis eines Paraproteins (monoklonales Immunglobulin) oder dessen Fragmenten (monoklonale freie Leichtketten) im peripheren Blut und/oder im Urin (monoklonales Protein [M-Protein]) [2]. Aufgrund des zu Beginn oft asymptomatischen Verlaufes wird das PZM häufig nur zufällig entdeckt. Die Ursache insbesondere von Knochenschmerzen wird in der Frühphase der Erkrankung oftmals verkannt. Die Kombination klassischer Symptome und pathognomonischer Laborwerte (Hyperkalzämie, erhöhter Kreatininwert, Anämie, M-Protein in der Serum-Protein-Elektrophorese mit Immunfixation, monoklonale freie Leichtketten im Serum und/oder im Urin) ist verdächtig für das Vorliegen eines PZM. Zur Diagnosesicherung ist eine Knochenmarksuntersuchung notwendig. Als Nebenwirkung der Myelomtherapie kann Haarausfall auftreten, was allerdings mit neuen Substanzen wie Proteasomen-Inhibitoren oder Immunmodulatoren unüblich ist.



Corina Kaufmann

In der Knochenmarksuntersuchung unserer Patientin wurden 10% klonale Plasmazellen nachgewiesen. Ferner lagen im Serum eine Paraproteinämie Typ IgG Kappa von 27,8 g/l und ein pathologischer Quotient freier Leichtketten Kappa/Lambda von 80 (Norm: 0,26–1,65) vor. Im Ganzkörper-Computertomogramm zeigten sich keine Osteolysen. In Zusammenschau dieser Resultate wurde die Diagnose eines Smouldering (schwelenden) Plasmazellmyeloms (SPZM) gestellt. Eine Stadieneinteilung nach Durie und Salmon, entsprechend dem Internationalen Staging System (ISS) respektive seiner Revision (R-ISS) ist formal nur für das Plasmazellmyelom etabliert.

Frage 2: Welche Aussage über das SPZM ist nicht zutreffend?

- a) Es können ≥30 g/l monoklonales Protein (IgG oder IgA) im Serum oder ≥500 mg/24 h im Urin nachgewiesen werden.
- b) Der prozentuale Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark beträgt 10–60%.
- c) Eine Therapie ist zwingend indiziert.
- d) Beim SPZM handelt es sich um ein Frühstadium des PZM, das sich von diesem durch die Abwesenheit von AL-Amyloidose, CRAB- und/oder SLiM-Kriterien unterscheidet (Tab. 1).
- e) Die Fünfjahresprogression liegt je nach Ausgangswert (>10% Plasmazellen in der Knochenmarksuntersuchung, M-Protein >30 g/l, Quotient freier Leichtketten <0,125 oder >8) bei 25–76% [5].

Charakterisiert ist das nicht therapiebedürftige SPZM durch ein M-Protein im Serum und/oder im Urin und das Vorhandensein von 10–60% klonaler Plasmazellen im Knochenmark, während noch keine Endorganschädigung im Sinne der CRAB-Kriterien, keine Biomarker im Sinne der SLiM-Kriterien und keine AL(Amyloid aus Leichtketten)-Amyloidose vorliegen ([4]; Tab. 1). Eine klinische und laboranalytische Kontrolle entsprechend dem Risikoprofil ist alle drei bis sechs Monate angezeigt. Das Auftreten von CRAB- und/oder SLiM-Kriterien stellt hingegen immer eine Therapieindikation dar. Allerdings sind sie Ausdruck einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung. Es sollte dann möglichst prompt eine Induktionstherapie etabliert werden. Eine umfassende Darstellung der Therapie ist nicht der Fokus des vorliegenden Artikels.

Tabelle 1: Die Myelom-definierenden CRAB-Kriterien der «International Myeloma Working Group» (IMWG) wurden 2014 aktualisiert und durch die SLiM-Kriterien erweitert (nach [4]).

CRAB-Kriterien	
C («calcium»)	Hyperkalzämie: Serumkalzium >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder >2,75 mmol/l
R («renal insufficiency»)	Niereninsuffizienz: Serumkreatinin >173 µmol/l oder GFR <40 ml/min
A («anemia»)	Anämie: Hämoglobinkonzentration <100 g/l oder mehr als 20 g/l unterhalb des unteren Normwertes
B («bone lesions»)	Knochenbeteiligung: ≥1 osteolytische Läsion (im CT oder PET/CT)
SLiM-Kriterien	
S («sixty»)	Plasmazellinfiltration im Knochenmark >60%
Li («light chain»)	Ratio erhöhter Konzentration involvierter freier Leichtketten zur Konzentration nicht involvierter Leichtketten ≥100, wobei die Konzentration der involvierten freien Leichtkette ≥100 mg/l betragen muss
M («MRI»)	>1 fokale Läsion im Ganzkörper-MRI, Grösse muss ≥5 mm betragen

CT: Computertomographie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; MRI: Magnetic Resonance Imaging; PET: Positronen-Emissions-Tomographie.

Zurück zu unserem Fall: Sechs Monate nach der Diagnosestellung und einer «watch and wait»-Strategie verschlechterte sich die Nierenfunktion der Patientin zunehmend (Kreatininwertanstieg von initial 90 µmol/l [glomeruläre Filtrationsrate, GFR, 55 ml/min] auf 108 µmol/l [GFR 45 ml/min]). Damit handelte es sich per definitionem noch um kein symptomatisches PZM. Aufgrund der Progression der Nierenfunktionsstörung und in der Annahme einer paraproteinämischen Ätiologie wurde allerdings dennoch eine Induktionstherapie initiiert. Den Patientenwunsch berücksichtigend und bei ansonsten fehlenden SLiM-/CRAB-Kriterien umfasste das Medikamentenregime ausschliesslich Dexamethason (20 mg p.o. wöchentlich) sowie zusätzlich primärprophylaktisch Acetylsalicylsäure (ASS; 100 mg p.o. täglich). Unter dieser Therapie kam es zu einer mehrere Monate anhaltenden partiellen Remission und einer Verbesserung der Nierenfunktion.

Nach einer anschliessenden zweimonatigen Therapiepause wurde eine progrediente Erkrankung mit einer Erhöhung des Paraproteins IgG Kappa auf 16 g/l und eine Leukozytopenie verzeichnet.

Daraufhin wurde eine Therapie mit Dexamethason (20 mg p.o. wöchentlich) und dosisreduziertem Lenalidomid (10 mg p.o. täglich an den Tagen 1 bis 21, danach Pause an den Tagen 22 bis 28, in sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen) begonnen. Vier Monate später setzte ein wässriger, nicht blutiger Durchfall ein. Dieser persistierte über vierzehn Wochen, wies eine Frequenz von bis zu zehnmal täglich auf und setzte vorwiegend nach der Nahrungsaufnahme ein. Hierbei präsentierte sich die Patientin stets afebril und mit unauffälliger klinischer Untersuchung des Abdomens. Laboranalytisch konnten nie erhöhte Entzündungswerte nachgewiesen werden. Neben der erwähnten Myelomtherapie nahm die Patientin ASS, Pantoprazol und ein Kalziumpräparat ein.

Frage 3: Welches sind sinnvolle therapeutische respektive diagnostische Schritte?

- a) Medikamentenauslassversuch
- b) Zöliakie-Abklärung
- c) Stuhl bakteriologische Untersuchung
- d) Koloskopie
- e) Alle der oben genannten Antworten

Ein sechswöchiger Lenalidomid-Auslassversuch sowie das Absetzen sämtlicher anderer Medikamente führte zu keiner Symptombesserung. Hinweise für eine endokrinologische Ursache fehlten. Stuhl bakteriologische Untersuchungen waren unauffällig (kein Nachweis von *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridioides*). In der Koloskopie zeigte sich ein makroskopischer und histologischer Normalbefund. Ferner bestand weder laboranalytisch noch endoskopisch ein Anhalt für das Vorliegen einer Zöliakie.

Frage 4: Welche differentialdiagnostische Überlegung scheint am wahrscheinlichsten?

- a) Gallensäuremalabsorption
- b) Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
- c) Bakterielle oder virale Infektion
- d) Diarrhoe als Manifestation einer Endorganschädigung
- e) Nahrungsmittelunverträglichkeit

Angesichts der unauffälligen Untersuchungsbefunde sowie der blanden Anamnese bezüglich gastrointestinaler Pathologien und Allergien drängte sich der Verdacht auf einen medikamenteninduzierten Pathomechanismus auf.

Die meisten Patientinnen und Patienten mit einem PZM zeigen Hinweise für eine Paraprotein-bedingte Endorganschädigung entsprechend den bereits erwähnten CRAB-Kriterien. Durch die proliferierenden neoplastischen Plasmazellen kann es zu einer Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark kommen, wodurch neben der Anämie weitere Zytopenien mit Infekt- und Blutungsneigung auftreten kön-

nen. Diarrhoe als alleiniger Ausdruck eines Endorgan-schadens beim PZM wurde – mit der Ausnahme von AL-Amyloid im Gastrointestinaltrakt – bisher nicht beschrieben, sondern wird in der Regel in Zusammenhang mit der Therapie gebracht [6]. In der Lenalidomid-Fachinformation wird Durchfall als potentielle Nebenwirkung der Kombinationstherapie mit Dexamethason mit einer Häufigkeit von 14,2% erwähnt.

Eine interessante pathophysiologische Erklärung liefert das Modell der Gallensäuremalabsorption (GSM). In einer Studie von Pawlyn et al. [7] wurden zwölf Personen mit PZM zwischen 2011 und 2013 systematisch untersucht, die nach Therapiebeginn mit Lenalidomid unter persistierenden Durchfällen litten. Bei neun von ihnen konnte eine schwere GSM nachgewiesen werden. Daher etablierten wir entsprechend den Empfehlungen des britischen «Institute of Cancer Research» eine empirische Therapie mit dem Gallensalz binder Cholestyramin (4 g, 2–4× täglich, 3–4 Stunden postprandial).

Bei unserer Patientin führte die Einnahme des Gallensalzbinders in Kombination mit fettarmer Diät zu einer Reduktion der Stuhlfrequenz auf einmal täglich.

Diskussion

Gallensäuremalabsorption

Frage 5: Welche Aussage trifft auf die GSM nicht zu?

- a) Eine GSM sollte bei Patientinnen und Patienten, welche unter Therapie an persistierender Diarrhoe leiden, als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen und empirisch behandelt werden.
- b) Die osmotische Diarrhoe tritt auf, da der tägliche physiologische Gallensäureverlust von 0,5 g überschritten wird.
- c) Die Diagnose sollte mittels SeHCAT-Szintigraphie erzwungen werden.
- d) Gallensalz binder und eine fettarme Diät führen meist schnell zu einer Beschwerdebesserung.
- e) Grundsätzlich können drei Typen von GSM unterschieden werden.

Eine GSM (auch Gallensäureverlust-Syndrom oder im Englischen «bile acid malabsorption» [BAM] genannt) ist eine oft unerkannte und deshalb unterdiagnostizierte Ursache chronischer Diarrhoe [8]. Es handelt sich um eine Störung des enterohepatischen Gallensäurekreislaufes mit ausbleibender Resorption der zirkulierenden Gallensäure im terminalen Ileum. Der physiologische tägliche Gallensäureverlust beläuft sich in der Regel auf lediglich 1–3% (ca. 0,5 g). Wird dieser Wert überschritten, resultiert aufgrund der osmotischen Wirkung eine wässrige Diarrhoe.

Im Rahmen klinischer Studien wird diese Diagnose per Szintigraphie mit einem radioaktiven Tracer (SeHCAT)

gestellt. Routinemässig wird das Verfahren allerdings nicht angewendet; in der Schweiz wird diese Untersuchung nur am Inselspital Bern durchgeführt. Hierbei nimmt die zu untersuchende Person ein radionuklidmarkiertes Gallensalz ein. Nach einer Woche wird die Retention mittels Gammakamera gemessen. Ein Retentionswert von <10% spricht für ein Absorptionsproblem und das Vorliegen einer GSM. Die Therapie der GSM besteht aus der Administration von Gallensalzbindern (Cholestyramin) und einer fettarmen Diät.

Es können drei Typen der GSM unterschieden werden: ileale Dysfunktion und beeinträchtigte Resorption (z.B. bei Morbus Crohn; *Typ 1*), primär oder idiopathisch (fehlende Hinweise auf gastrointestinale Funktionsstörung; *Typ 2*), im Rahmen anderer gastrointestinaler Erkrankungen (Zöliakie, bakterielle Überbesiedlung, chronische Pankreatitis; *Typ 3*).

Als Ursache für die GSM wird neben der mechanischen (Ileum-Resektion) eine molekulare Komponente diskutiert, insbesondere bei *Typ 2*. Fibroblast-Growth-Factor-19 (FGF-19) wird im Ileum produziert und reguliert via negative Rückkoppelung die Biosynthese der Gallensäure (Abb. 1). Es konnten erniedrigte FGF-19-Serumwerte bei Betroffenen mit GSM *Typ 2* nachgewiesen werden [9].

Wie erwähnt sistierten bei unserer Patientin die Beschwerden nach Behandlung mit Gallensalzbindern und fettarmer Diät. Es drängt sich somit die Vermutung auf, dass eine GSM für die Diarrhoe ursächlich gewesen war. Über Lenalidomid als Auslöser kann nur spekuliert werden. Im Unterschied zur Studienpopulation von Pawlyn et al. [7], bei der die PZM-Erkrankten unter laufender Therapie Durchfälle entwickelten, persistierten in unserem Fall die Beschwerden auch Wochen nach Therapieabsetzen. Dies lässt darüber hypothetisieren, ob eine langanhaltende molekular induzierte Beeinflussung des negativen Feedbacks von FGF-19 vorliegen könnte. Daten hierzu gibt es bislang jedoch keine, insbesondere keine FGF-19-Spiegelmessungen unter Therapie.

Lenalidomid ist ein Immunmodulator, der die Proliferation hämatopoetischer Zellen und die Angiogenese hemmt und T-Zellen sowie Natürliche Killerzellen (NK) stimuliert. In klinischen Studien führte eine Kombinationstherapie mit Dexamethason zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei allen Stadien des PZM [10]. Bekannte Nebenwirkungen sind Myelosuppression mit Zytopenien, Hautausschläge und Muskelkrämpfe sowie gastrointestinale Beschwerden. Wässrige Diarrhoe als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktion (UAW Grad 3 nach «Common Terminology Criteria for Adverse Events» [CTCAE]), wie bei unserer Patientin.

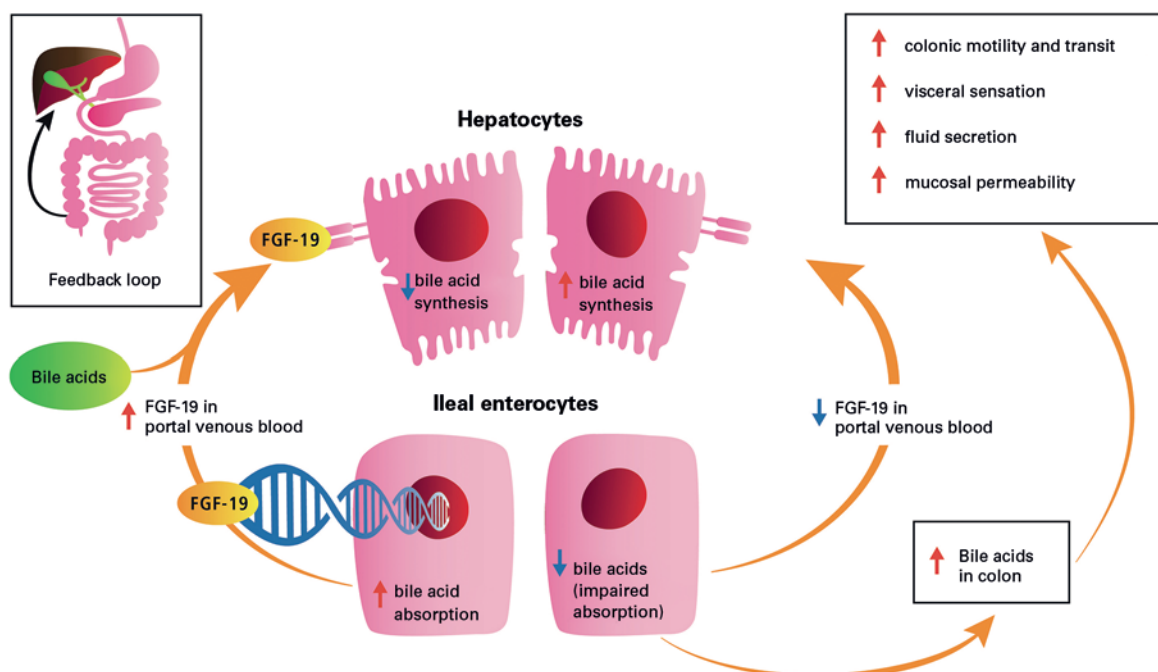


Abbildung 1: Enterohepatischer Gallensäurekreislauf (modifiziert nach [11]: Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol. 2014;592(14):2967–80. Copyright © 2019 John Wiley and Sons, modifiziert durch Rahel Meyer; Modifikation und Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, vermittelt durch Copyright Clearance Center, Inc. [«CCC»]).

Ileale Enterozyten absorbieren die Gallensäure durch spezifische Rezeptoren (nicht dargestellt). Intrazellulär wird dadurch die FGF-19-Synthese erhöht. FGF-19 im portalvenösen System bremst die hepatozytäre Gallensäuresynthese. Hingegen führt eine verminderte Gallensäureabsorption oder eine Störung der ilealen FGF-19-Synthese zu erniedrigten FGF-19-Spiegeln im portalvenösen Blut und somit zu einer erhöhten Gallensäuresynthese. Aus einer hohen Gallensäurekonzentration im Kolon resultieren erhöhte Motilität mit Beschleunigung des Kolontransits, Aktivierung der viszeralen Sensibilität und Flüssigkeitssekretion. FGF-19: Fibroblast-Growth-Factor-19.

tin, wurde bislang noch nicht dokumentiert. Gefürchtet sind – insbesondere in Kombination mit Dexamethason – thromboembolische Ereignisse wie tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Deren Inzidenz liegt je nach Studie zwischen 5% und 15% [10], weshalb die zusätzliche Administration eines Antikoagulans empfohlen wird.

Take Home Message

Diarrhoe ist bei Therapien hämato-onkologischer Erkrankungen eine häufige medikamentöse Nebenwirkung. Aufgrund der Einschränkung der Lebensqualität

führt dies oft zu einer Reduktion oder gar Unterbrechung der Medikamenteneinnahme mit resultierender Abnahme der Therapieeffizienz.

Eine Gallensäuremalabsorption sollte bei an einem PZM Erkrankten, die unter Therapie an persistierender Diarrhoe leiden, als Differentialdiagnose in Betracht gezogen und empirisch behandelt werden.

Gallensalz binder und eine fettarme Diät führen meist schnell zu einer Beschwerdebesserung.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.08914>.

Korrespondenz:
Dr. med. Corina Kaufmann
Klinik für Innere Medizin
Spital Nidwalden AG
LUKS Gruppe
Ennetmooserstrasse 19
CH-6370 Stans
[corina.kaufmann\[at\]luks.ch](mailto:corina.kaufmann[at]luks.ch)

Antworten:

Frage 1: e. Frage 2: c. Frage 3: e. Frage 4: a. Frage 5: c.