



Multiples Myelom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.

Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformationen	3
1.1 Epidemiologie	3
1.2 Risikofaktoren	4
2 Klinisches Bild	4
3 Klassifikation	5
3.1 allgemein	5
3.2 Sonderformen	6
4 Diagnose	7
4.1 Diagnostik.....	7
4.1.1 Erstdiagnose	7
4.1.2 Minimale Resterkrankung (MRD)	9
4.1.3 Genetische Untersuchungen und andere prognostische Marker.....	9
5 Stadieneinteilung	10
5.1 Salmon-Durie-Klassifikation	10
5.2 Staging System (ISS)	10
5.3 Prognose - Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft.....	11
6 Therapie	12
6.1 Indikation	12
6.2 Therapie-Algorithmus bei Erstdiagnose	12
6.3 Therapieziele	13
6.4 Für Hochdosistherapie geeignete Patienten	14
6.5 Allogene Stammzelltransplantation	15
6.6 Nicht für Hochdosistherapie geeignete Patienten.....	15
6.7 Erhaltungstherapie	16
6.8 Medikamente	16
6.9 Progress / Refraktäre Erkrankung / Rezidiv.....	18
6.10 Patienten mit myelombedingtem akuten Nierenversagen (ANV).....	18
6.11 Ergänzende Therapiemaßnahmen	19
6.11.1 Strahlentherapie und Operation	19
6.11.2 Bisphosphonate	19
7 Verlaufskontrolle	20
9 Literatur	21
11 Systemtherapie-Protokolle	26
12 Studienergebnisse	26

13 Zulassungsstatus	26
14 Links	26
15 Anschriften der Verfasser.....	26
16 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten	29

Multiples Myelom

Stand: September 2013

Autoren: Martin Kortüm, Christoph Driessen, Hermann Einsele, Hartmut Goldschmidt, Eberhard Gunsilius, Martin Kropff, Nicolaus Kröger, Peter Liebisch, Heinz Ludwig, Ralph Naumann, Dietrich Peest, Christian Taverna, Bernhard Josef Wörmann

1 Definition und Basisinformationen

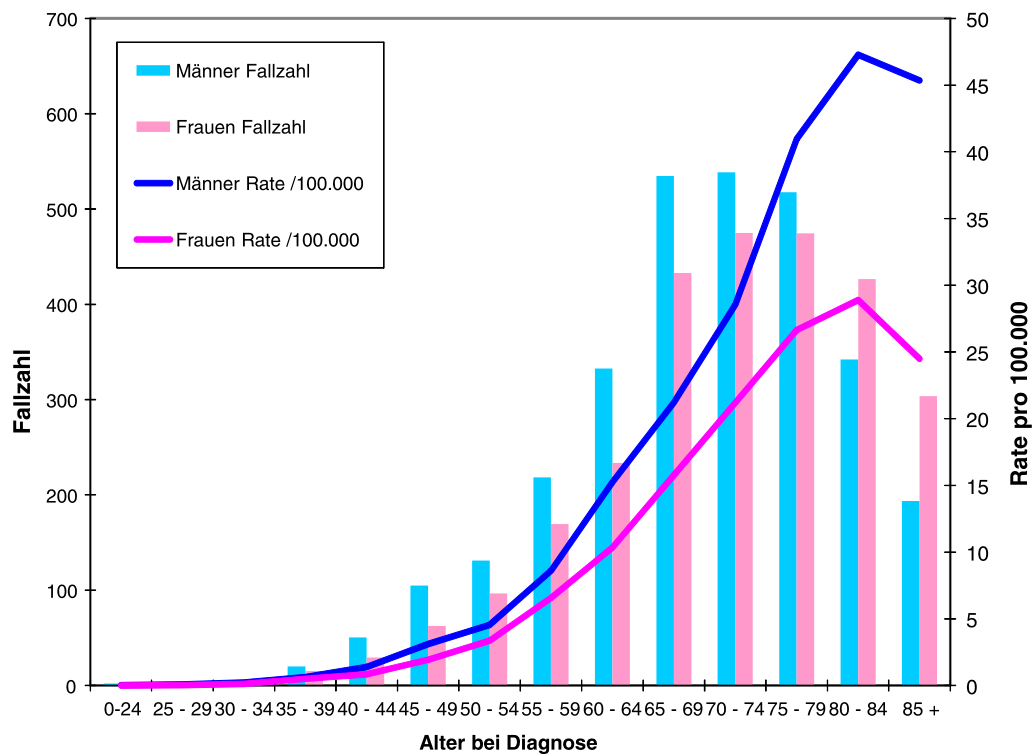
Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline. Diese sind als sogenanntes „Paraprotein“ (=monoklonales Protein) bzw. M-Gradient in Serum und/oder Urin nachweisbar.

1.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem Multiplen Myelom (ICD10-C90). Das MM ist somit nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.

Die Inzidenzrate hat sich in den letzten Jahren kaum verändert, während die Fallzahlen - der demographischen Entwicklung folgend - leicht angestiegen sind. Die nach Europastandard altersstandardisierte Inzidenz lag bei Männern im Zeitraum von 2005-2009 durchschnittlich bei 5,4 Erkrankungen/100.000 Einwohnern, und für Frauen bei 3,7 Erkrankungen/100.000 Einwohnern [1].

Abbildung 1: Altersspezifische Inzidenz bösartiger Plasmazell-Neubildungen (C90) in Deutschland, 2005 bis 2009 (Katalinic et al., 2013)



1.2 Risikofaktoren

In der schwarzen Bevölkerung der USA findet sich im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung eine etwa doppelt so hohe Inzidenz, die niedrigsten Inzidenzraten werden aus China berichtet. Eine familiäre Häufung ist selten, für Verwandte ersten Grades konnte jedoch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden. Die Ätiologie der Erkrankung ist ungeklärt. Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Produkten der Petrochemie / Gummiverarbeitung, sowie Adipositas und chronische Infektionen werden, neben anderen, als mögliche Riskofaktoren für die Entwicklung eines MM diskutiert [2, 3]. Der Erkrankung regelhaft voraus geht eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) [4, 5], siehe auch Leitlinie [Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz](#). Die MGUS Prävalenz liegt in Deutschland in der Altersgruppe zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr bei 3,5% [6]. Bei einem MGUS besteht das Risiko einer Progredienz in ein behandlungsbedürftiges MM oder eine andere lymphoproliferative Erkrankung in Höhe von etwa 1%/Jahr [7]. Für ältere Patienten mit MGUS ergaben sich in einer Kohortenstudie Hinweise auf eine kürzere Lebenserwartung [8].

2 Klinisches Bild

Die Symptome des MM sind vielgestaltig und oftmals unspezifisch. Nicht selten bestehen Beschwerden über mehrere Monate, bevor die Diagnose einer MM

Erkrankung gestellt wird, jedoch sind bis zu 25% der Patienten bei Diagnosestellung beschwerdefrei [9, 10].

Häufige Symptome bei Diagnose der Erkrankung sind [12]:

- Fatigue (ca. 40%), oftmals anämiebedingt
- Knochenschmerzen (ca. 60%), zumeist im Bereich des Stammskeletts, verursacht durch lokalisierte oder generalisierte Knochendestruktion, einschließlich pathologischer Frakturen und Symptome der Hyperkalzämie (ca.10-20%)
- Infektneigung (ca.10-20%), mitbedingt durch sekundären Antikörpermangel
- Gewichtsverlust (ca. 25%)
- schäumender Urin und Nierenfunktionsverschlechterung als Zeichen einer Bence-Jones-Proteinurie oder Albuminurie (Amyloidoise). Die vermehrt gebildeten Immunglobulin-Leichtketten werden glomerulär filtriert. Wird die Resorptionskapazität der proximalen Tubuli überschritten, kommt es zur Ausscheidung über den Urin und / oder zur Ausfällung in Gegenwart des Tamm-Horsfall-Proteins im distalen Tubulus (Cast-Nephropathie [12]).

Weiterhin können Seh- und Gedächtnisstörungen, Schwindel, Angina pectoris, Angina abdominalis oder Blutungsneigung im Rahmen eines Hyperviskositätssyndroms auftreten, das beim MM im Unterschied zur Makroglobulinämie Waldenström jedoch relativ selten vorkommt. Weiterhin kann eine MM assoziierte AL-Amyloidose, bedingt durch die Ablagerungen fehlgefalteter Proteine, zusätzlich zu vielgestaltigen Funktionseinschränkungen führen. Amyloidotische Ablagerungen können prinzipiell nahezu alle Organe betreffen, am häufigsten sind dies die Niere (Albuminurie, Insuffizienz), gefolgt vom Herzen (diastolische Relaxationsstörung, Herzseptum- und Herzwandverdickung, Proarrhythmie), dem Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, Gewichtsverlust), der Leber (Organomegalie, Insuffizienz) und dem autonomen und peripheren Nervensystem (orthostatische Dysregulation, periphere Neuropathie).

Werden monoklonale Plasmazellherde außerhalb des Knochenmarks nachgewiesen, so spricht man von extramedullärer Erkrankung [13]. Hierzu zählen neben der Plasmazell-Leukämie Weichteiltumoren mit direkter Verbindung zu ossären Manifestationen, aber auch durch hämatogene Streuung entstandene, unabhängige Absiedlungen in Organen oder Weichteilen [14]. Sind diese klinisch inapparent werden sie häufig nicht diagnostiziert, insbesondere dann, wenn keine Schnittbildgebung durchgeführt wird. Ein Auftreten extramedullärer Manifestationen ist mit einer schlechten Prognose assoziiert.

3 Klassifikation

3.1 allgemein

Der Typ des gebildeten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Immunglobulin-Leichtkette wird zur Einteilung des MM genutzt. IgG- und IgA-MM haben hierbei die höchste Inzidenz. Sie repräsentieren zusammen mit den Leicht-

kettenmyelomen, bei denen lediglich inkomplette Immunglobuline (freie Leichtketten) gebildet werden, ca. 90 % der Myelomerkrankungen [11]. Selten sind das IgD-, IgE- oder IgM-MM. Klinisch kann das IgM-MM von anderen IgM sezernierenden Erkrankungen, wie z.B. dem M. Waldenström, meist durch das Vorliegen von Osteolysen sowie eine erhöhte Inzidenz von IGH Translokationen (t(11;14), t(14;16), t(4;14), t(14;20)) mittels FISH Analyse unterschieden werden.

3.2 Sonderformen

- Das solitäre Plasmozytom ist ein isolierter Plasmazelltumor ohne systemische Beteiligung. Die WHO unterscheidet solitäre ossäre Plasmozytome und extraossäre, extramedulläre Plasmozytome. Die Diagnose muss bioptisch gesichert werden. Therapie der Wahl ist die lokale Bestrahlung in kurativer Intention (Gesamtdosis bis 50 Gy), allerdings entwickeln bis zu 50% der Patienten im weiteren Verlauf ein Multiples Myelom [15, 16].
- Die primäre Manifestation eines MM im ZNS ist extrem selten, etwas häufiger sind ZNS Manifestationen bei stark vorbehandelten Patienten. Bei entsprechendem klinischen Verdacht ist neben einer spezifischen Bildgebung auch eine Liquorpunktion zur Diagnostik erforderlich ist [17].
- Ein MM mit ausschließlich sklerotischen Manifestationen ist sehr selten (< 1%).
- Das POEMS-Syndrom stellt ein seltenes Krankheitsbild auf Grundlage einer klonalen Plasmazellerkrankung dar. Bei allen Patienten findet sich eine Polyneuropathie, während die anderen in Tabelle 1 aufgeführten Symptome nicht immer nachweisbar sind [18]. Die Behandlung unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Ausmaß der Knochenmanifestation. Liegt nur osteosklerotische Veränderungen vor, kann eine alleinige Strahlentherapie zur kompletten Remission führen. Bei ausgedehnteren Manifestationen ist eine Systemtherapie, analog der Behandlung des MM, indiziert.

Tabelle 1: POEMS Syndrom - diagnostische Kriterien

Beide Hauptkriterien müssen erfüllt sein
<ol style="list-style-type: none"> 1. Polyneuropathie 2. MGUS (zumeist vom lambda Subtyp)
zusätzlich 1 weiteres Hauptkriterium
<ol style="list-style-type: none"> 1. Castleman Disease 2. Erhöhte Serum VEGF Spiegel 3. Sklerotische Knochenläsionen
sowie 1 Nebenkriterium
<ol style="list-style-type: none"> 1. Organomegalie / Lymphadenopathie 2. Extravasaler Volumenüberschuss (Ödeme, Ergüsse) 3. Endokrinopathie

4. Hautveränderung 5. Papillenödem 6. Thrombozytose / Polyzythämie
weitere Symptome
Trommelschlegelfinger, Gewichtsverlust, Hyperhidrosis, Pulmonaler Hochdruck, Restriktive Lungenerkrankung, Thromboseneigung, Diarrhoe, niedrige Vitamin B12 Spiegel

4 Diagnose

Die Diagnose erfolgt nach den aktuellen Kriterien der International Myeloma Working Group [19]:

Abbildung 2: Diagnostische Kriterien

Diagnose	Multiples Myelom (symptomatisch)	Smouldering Myeloma (asymptomatisch)	MGUS ¹	Solitäres Plasmozytom	Plasmazell-Leukämie
Kriterien					
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	≥ 10 % <u>und / oder</u>	≥ 10 % <u>und / oder</u>	< 10 % <u>und</u>	< 10 % <u>und</u>	
Monoklonales Protein im Serum	nachweisbar <u>und / oder</u>	≥ 30 g / l	< 30 g / l	nicht obligat nachweisbar <u>und</u>	
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar <u>und</u>			nicht obligat nachweisbar <u>und</u>	
Endorganschäden (CRAB Kriterien ²)	nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar <u>und</u>	
andere Manifestationen				singuläre Osteolyse (evtl. mit Weichteil-Tumor) <u>und / oder</u>	≥ 2 x 10 ⁹ / l klonale Plasmazellen im Blut <u>und / oder</u>
				klonale Plasmazellen bioptisch gesichert	> 20 % Plasmazellen im Differentialblutbild

Legende:

¹MGUS - monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz;

² Endorganschäden - CRAB Kriterien: Hyperkalzämie (*hyper calcemia*) und/oder Niereninsuffizienz („renal insufficiency“) und/oder Anämie (*normochrom, normozytär*) („*anemia*“) und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (*bone lesions*)

4.1 Diagnostik

4.1.1 Erstdiagnose

Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf das Vorliegen eines MM, so werden folgende Untersuchungen empfohlen:

Allgemeine Diagnostik:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung

Laborparameter:

- Blutbild einschließlich Differenzialblutbild
- plasmatische Gerinnung
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
- Nierenretentionsparameter (Kreatinin incl. berechneter GFR, Harnstoff)
- Gesamteiweiß und Albumin im Serum
- Serumprotein-Elektrophorese (SPE) mit Bestimmung des M-Gradienten
- Immunfixations-Elektrophorese im Serum und Urin
- Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) im Serum, quantitativ
- freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ incl. Berechnung des Quotienten. Patienten mit asekretorischem Myelom haben zu 50% einen pathologischen FLC Test [20].
- 24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung und zur Quantifizierung der Leichtkettenausscheidung
- LDH, GPT
- β 2-Mikroglobulin im Serum

Bildgebende Diagnostik [21]:

- Projektionsradiographie („Pariser Schema“); sie ist jedoch der modernen Schnittbildgebung in der Sensitivität und der Spezifität unterlegen und sollte nach Möglichkeit zu Gunsten der modernen Schnittbildverfahren verlassen werden [22]

oder

- Low-Dose-Ganzkörper-Computertomographie, ohne Kontrastmittel, zur Diagnostik von Osteolysen, Osteopenie und zur Stabilitätsbeurteilung

Weitere bildgebende Diagnostik:

- Magnet-Resonanz-Tomographie, insbesondere bei Verdacht auf extramedulläre Manifestationen; zwingend bei neurologischer Symptomatik mit Verdacht auf Myelonkompression. Bei Patienten mit asymptomatischem MM erhöht der Nachweis von Knochenmarkläsionen in der MRT - Untersuchung die Wahrscheinlichkeit der Transformation in ein symptomatisches MM [23]. Die Magnet-Resonanz-Tomographie ist keine Standarduntersuchung bei Patienten mit multiplen Myelom.
- Die Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) ist eine sensitive Methode zur Darstellung extramedullärer MM-Manifestatio-

nen [24, 25]. Sie liefert auch frühzeitig Informationen über das therapeutische Ansprechen. Die FDG-PET ist keine Standarduntersuchung.

- Eine Echokardiographie sollte regelmäßig bei Patienten mit V.a. kardiale Amyloidose, vor anthrazyklinhaltiger Chemotherapie und vor Hochdosistherapie durchgeführt werden.

Zytologische/histologische Sicherung:

- Knochenmarkpunktion für zytologische Untersuchungen, sowie ggf. Gewinnung von Material für genetische Analysen (Zytogenetik, konventionelle Chromosomenanalyse und Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH)). Die Knochenmarkdiagnostik ist nötig zur MM Diagnosestellung; im Verlauf sind Repunktionen sinnvoll zur Rezidivdiagnostik sowie zur Remissionskontrolle.
- Bei Verdacht auf ein solitäres Plasmozytom (ggf. mit begleitender Weichteilreaktion) erfolgt eine biopsische Sicherung.

4.1.2 Minimale Resterkrankung (MRD)

Auch nach Erreichen einer kompletten Remission nach aktuellen IMWG Kriterien ist bei einer Vielzahl der MM-Patienten mit PCR, Durchflusszytometrie oder PET eine minimale Resterkrankung nachzuweisen [26]. Prospektive Studienergebnisse zum Vergleich von Sensitivität und Spezifität der Methoden und zur Korrelation mit Patienten-relevanten Endpunkten stehen aus. Die MRD Bestimmung ist kein Standard in der Therapieplanung.

4.1.3 Genetische Untersuchungen und andere prognostische Marker

Bisher hatten genetische Marker nur in Studien Einfluss auf die Behandlungsstrategien von Patienten mit MM. Neuere Studien zeigen z.B. dass die ungünstige Prognose von Patienten mit Translokation(4;14) durch eine intensivierete, Bortezomib-haltige Behandlungsstrategie teilweise überwunden werden kann. Aus diesem Grund ist die Überprüfung dieser Translokation t(4;14)(p16;q32) per FISH bei jedem neudiagnostizierten und potentiell transplantablen MM Patienten sinnvoll. Weiterhin ist die Deletion del17p13 (FISH) ein allgemein akzeptierter negativer prognostischer Marker. Eine frühzeitige allogene Stammzelltransplantation oder intensivierete Therapie mit neuen Substanzen wird für diese Patientengruppe von mehreren Studiengruppen vorgesehen. Weitere ungünstige prognostische Parameter sind eine Amplifikation von Chromosom 1q21 und eine Deletion 1p.

Risikostratifizierungen auf Grundlage genetischer Untersuchungen wurden von verschiedenen Gruppen, einschließlich der International Myeloma Working Group und der Mayo Clinic publiziert [27, 28, 29, 30, 31].

5 Stadieneinteilung

5.1 Salmon-Durie-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des MM nach Salmon und Durie wurde 1975 eingeführt. Mit dieser ist anhand klinischer Parameter eine grobe Abschätzung der vorhandenen Tumormasse möglich, Rückschlüsse auf die Prognose des einzelnen Patienten lassen sich nur begrenzt ableiten [30]. Modifikationen der Salmon and Durie Klassifikation wurden insbesondere wegen der Fortschritte im Bereich der Bildgebung diskutiert ("Salmon-Durie-plus") [31]. Problematisch ist dabei die Bewertung des Ausmaßes der Knochenläsionen, welche sowohl von der verwendeten Bildgebung als auch vom Befunder abhängig ist. Desweiteren findet sich bei den meisten Patientenkollektiven keine signifikante Unterscheidung der Überlebenszeit bei Patienten im Stadium I und II.

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon

	Stadium I (alle Kriterien sind erfüllt)	Stadium II	Stadium III (mindestens 1 Kriterium erfüllt)
Hämoglobin	> 10 g / dl	weder Stadium I noch III	< 8,5 g / dl
Serumkalzium	normal		erhöht
Knochen	normale Struktur oder ein solitärer Herd (Röntgen)	weder Stadium I noch III	fortgeschrittene Läsionen
Myelomprotein	IgG < 50 g / l (Serum) IgA < 30 g / l (Serum) Bence Jones Protein < 4 g / 24 h (Urin)	weder Stadium I noch III	IG > 70 g / l (Serum) IgA > 50 g / l (Serum) Bence Jones Protein > 12 g/24 h (Urin)
	Zusatzbezeichnung A		Zusatzbezeichnung B
Nierenfunktion	Kreatinin ≤ 2 mg/dl		Kreatinin >2 mg/dl

5.2 Staging System (ISS)

Die International Myeloma Working Group publizierte 2005 das *International Staging System (ISS)* [33], welches Patienten mit MM durch Bestimmung des Serumalbumins und des β 2-Mikroglobulins im Serum in 3 prognostische Subgruppen einteilt. Ein Vorteil dieser Klassifikation ist die Einfachheit der Bestimmung und die Unabhängigkeit von der subjektiv-radiologischen Einschätzung der Salmon und Durie Klassifikation. Die prognostische Aussagefähigkeit ist für klassische und neue Substanzen validiert. In den letzten Jahren wurden Modifikationen mit Einbeziehung weiterer Parameter vorgeschlagen [34, 35].

Tabelle 3: International Staging System (ISS)

	Serumkonzentration	medianes Überleben (Monate)
Stadium I	β 2-Mikroglobulin ≤ 3,5 mg/l und Albumin ≥ 3,5 g/dl	62

	Serumkonzentration	medianes Überleben (Monate)
Stadium II	weder Stadium I noch Stadium III	44
Stadium III	2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l	29

Sowohl die Salmon und Durie Klassifikation, als auch das ISS sind Hilfsmittel zur ungefähren Abschätzung der Prognose. Neue Klassifikationen werden insbesondere die Fortschritte im Bereich der Bildgebung (MRT/PET-CT), sowie der genetisch determinierten Risikomarker implementieren.

5.3 Prognose - Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft

In den letzten Jahren wurde eine bessere Vorhersage der Prognose beim MM erreicht. Neben der Konstitution des Patienten (ECOG Status, Alter, Komorbidität) sind die Biologie der Erkrankung (genetische Marker, Plasmazell-Proliferation, Serum-LDH, extramedulläre Erkrankung oder leukämische Ausschwemmung von Plasmazellen) und das Ausmaß der Endorganschädigung wichtige Determinanten der Prognose.

Mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (Hochrisiko) sind die durch Fluoreszenz in situ Hybridisation (FISH) identifizierten Translokationen t(4;14), t(14;16) und t(14;20), die Deletionen 17p und 1p, sowie der Zugewinn von 1q. Ebenso mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind die durch Chromosomenanalyse identifizierten Aberrationen Monosomie 13, Deletion 13q und die Deletion 17p. Der Nachweis einer isolierten Deletion 13q mittels FISH Analyse ist nicht mit einer schlechten Prognose assoziiert [27, 36].

Für Patienten mit t(4;14) konnte gezeigt werden, dass die ungünstige Prognose durch die Kombination einer bortezomibhaltigen Therapie mit autologer Stammzelltransplantation zumindest teilweise überwunden werden kann [37]. Für Patienten mit 17p Deletion ergaben vorläufige Daten der DSMM-Studiengruppe einen Vorteil im progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben durch eine autologe, gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation, im Vergleich zu einer autologen Tandem-Transplantation. Basierend auf diesen Ergebnissen wird derzeit von mehreren internationalen Studiengruppen die allogene Stammzelltransplantation bei verfügbarem Spender für Patienten mit 17p Deletion empfohlen. Weitere Daten kommen von der HOVON-GMMG Studiengruppe. Diese konnte, auch in einer aktuellen Metaanalyse, eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens von Patienten mit 17p Deletion durch eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie, gefolgt von Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation und einer über 2 Jahre durchgeführten Erhaltungstherapie mit Bortezomib zeigen [38, 39].

Mehrere Arbeitsgruppen haben Genexpressionsprofile von Myelomzellen erarbeitet, welche mit der Prognose assoziiert sind. Allerdings sind Zahl und Spezifität der differentiell exprimierten Gene zwischen den Arbeitsgruppen noch sehr unterschiedlich, so dass derzeit kein Konsens zum Einsatz solcher Daten zur generellen Risikostratifikation besteht.

6 Therapie

6.1 Indikation

Eine Therapie ist bei symptomatischem MM gemäß Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien. CRAB leitet sich aus den englischen Wörtern „hypercalcemia“, „renal insufficiency“, „anemia“ und „bone lesions“ ab.

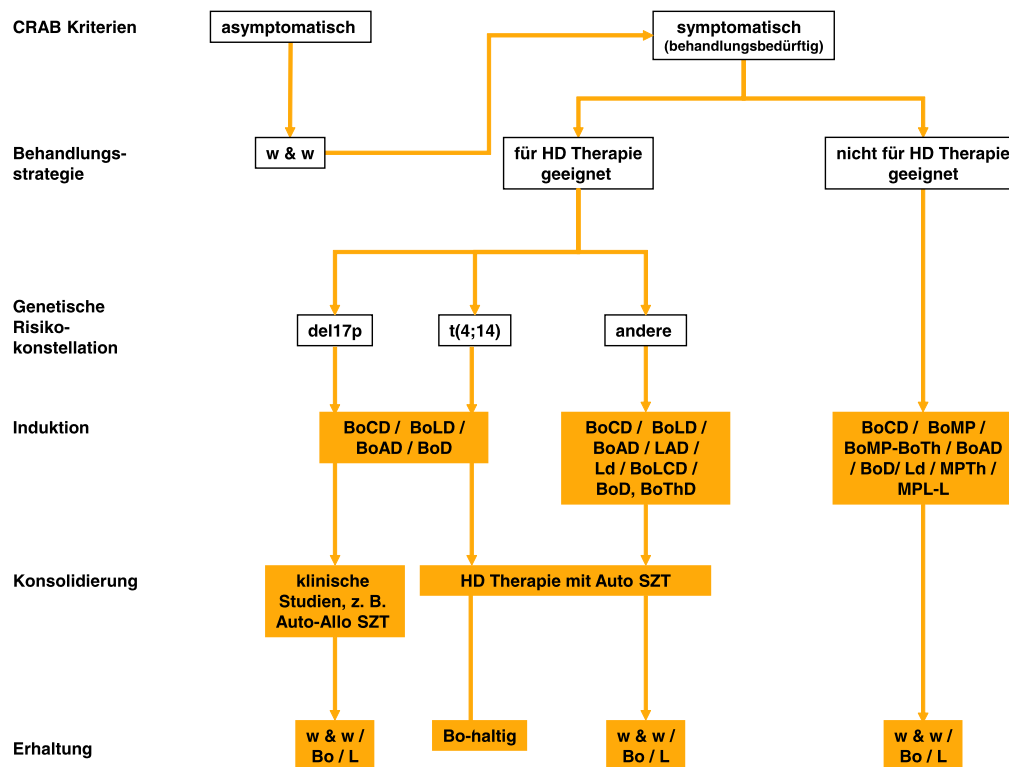
- **Hyperkalzämie (C)**, $> 2,75$ mmol/l ($> 10,5$ mg/dl) oder $> 0,25$ mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
- **Niereninsuffizienz (R)**, $\geq 2,0$ mg/dl (> 173 mmol/l)
- **Anämie (A)**, Hb $< 10,0$ g/l oder $\geq 2,0$ g/l unterhalb des unteren Normwertes
- **Knochenbeteiligung (B)**, Osteolyse oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen

Die Erfüllung eines Kriteriums als Behandlungsindikation ist ausreichend. Weitere Behandlungsindikationen sind das Vorliegen von MM-bedingten Schmerzen, eines Hyperviskositätssyndroms, einer B-Symptomatik oder anderer Komplikationen, die durch Zurückdrängen des MM gebessert werden können. Der angeführte Kreatinin-Grenzwert ist nur als Richtwert zu verstehen. Bei einer eindeutig durch pathogene Leichtketten verursachten Nierenfunktionseinschränkung ist ein früher Therapiebeginn indiziert.

6.2 Therapie-Algorithmus bei Erstdiagnose

Die Therapie von Patienten mit MM ist aufgrund neuer, hochwirksamer Substanzen im Wandel. Neue Substanzgruppen befinden sich in der Erprobungsphase. Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, und vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen werden kontrovers diskutiert. Ein Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 3](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollten Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 3: Therapie-Algorithmus bei Erstdiagnose



Legende:

¹w&w - watch and wait: abwartendes Verhalten;

²Therapie: A - Doxorubicin, Auto SZT - autologe Stammzelltransplantation, Auto-Allo SZT - autologe und nachfolgend allogene Stammzelltransplantation, Bo - Bortezomib, C - Cyclophosphamid, CRAB Kriterien, siehe Kapitel 6.1 ; D - hochdosiertes Dexamethason, d - niedrigdosiertes Dexamethason; L - Lenalidomid; M - Melphalan, P - Prednisolon, T - Thalidomid;

6.3 Therapieziele

Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie.

Beim Ziel der Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sollte die Hochdosis-Melphalantherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation angestrebt werden. Eine obere Altersgrenze für die Indikation zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist schwer zu definieren [40, 41]. Die Mehrzahl der randomisierten Studien zum Wert dieser Therapie schloss Patienten bis zum Alter von 65, die US Intergroup und die deutsche GMMG-Studiengruppe Patienten bis zum Alter von 70 Jahren ein, siehe [Anhang Studienergebnisse](#). Wichtige Kriterien sind das biologische Alter mit guten Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbidität. Daten randomisierter Studien zum Vergleich der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vs Induktionstherapie plus Konsolidierung mit neuen Substanzen stehen aus.

6.4 Für Hochdosistherapie geeignete Patienten

Die Kombination mit den neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in der Induktionstherapie verbessert die Ansprechraten vor und nach Stammzelltransplantation im Vergleich zur klassischen, nicht mehr empfohlenen Vincristin-haltigen Induktionstherapie (VAD).

Lenalidomid wird in den USA häufig in der Erstlinientherapie eingesetzt, ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz aber nicht zur Erstlinientherapie zugelassen. Ein Einsatz außerhalb von Studien erfolgt off-label, siehe auch [Multiples Myelom Zulassungsstatus](#). Auch gibt es bisher keine Zulassung für Bortezomib in der Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation, trotzdem wird die Substanz eingesetzt und von den Kostenträgern in Deutschland vergütet. Eine Vielzahl an möglichen Therapiekombinationen wurde in Studien geprüft, zumeist die Kombination von einer oder zwei neuen Substanzen mit einem Anthrazyklin/Alkylanz und Dexamethason. Randomisierte Vergleichsstudien dieser Kombinationen untereinander liegen meist nicht vor. So richtet sich die Wahl der Therapie nach folgenden grundsätzlichen Überlegungen:

- Wahl der initialen Therapie bei potentiell für eine Hochdosistherapie geeigneten Patienten derart, dass eine Stammzellapherese zum späteren Zeitpunkt nicht klinisch relevant beeinträchtigt wird (Vermeidung von Melphalan. Pause von >2 Wochen bei einer IMiD-haltigen Therapie vor Stammzellmobilisierung) [42].
- Berücksichtigung genetischer Risikokonstellationen (z.B. Bortezomib bei t(4;14)).
- Berücksichtigung zusätzlich bestehender Komorbiditäten bei Wahl der Therapeutika (vorsichtiger Einsatz von Thalidomid/Bortezomib bei vorbestehender Polyneuropathie oder Anthrazyklinen bei Herzinsuffizienz).

Mögliche Behandlungsoptionen werden im Therapiealgorithmus aufgeführt. Der Zeitpunkt der Stammzellsammlung wird primär oder in Abhängigkeit vom Ansprechen festgelegt (Best Response). Häufig erfolgt die Stammzellsammlung nach 3 Zyklen. Die Induktion sollte nicht mehr als 6 Zyklen umfassen. Maßnahmen zur Stammzellmobilisierung sind

- G-CSF (Steady State)
- Chemotherapie (Cyclophosphamid oder Vinorelbin) gefolgt von G-CSF
- ggf. Kombination von G-CSF und Plerixafor

Die Stammzellsammlung sollte binnen 2-8 Wochen nach Abschluss der Induktion erfolgen [42, 43]. Die autologe Transplantation sollte zeitnah nach erfolgreicher Stammzellsammlung durchgeführt werden. Die Transplantation kann als Einzel- oder Tandemtransplantation durchgeführt werden. Bei der Tandemtransplantation erfolgt die Durchführung einer zweiten autologen Transplantation im zeitlichen Abstand von <12 Monaten und vor Eintritt eines Rezidivs [44]. Diese Tandemtransplantation wurde erstmalig von der Arkansas Gruppe beschrieben [45]. Grundlage hierfür sind zwei randomisierte Studien, in denen signifikante

Verbesserungen der Überlebenszeiten beschrieben wurden, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Diese Studien wurden jedoch vor Einführung der neuen Substanzen durchgeführt. Insgesamt ist die Datenlage zum Stellenwert der Tandemtransplantation nicht eindeutig. Retrospektive Subgruppenanalysen, Langzeitanalysen und Ergebnisse weiterer, nicht voll-publizierter Studien (GMMG-HD2, DSMM-1, MAG95) ergeben ein uneinheitliches Bild [46]. Aktuelle Studienkonzepte nehmen diese offene Fragestellung auf. Ein persistierendes monoklonales Protein nach erster Transplantation wird oft als Indikator für eine zweite Hochdosistherapie gesehen.

6.5 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist der einzige kurative Ansatz zur Behandlung des MM [47], siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Ein Graft-versus-Myeloma-Effekt durch dabei transplantierte immunkompetente Zellen konnte nachgewiesen werden. Dieser lässt sich durch spätere Donorlymphozytengaben weiter verstärken [48].

Bei Vorliegen einer 17p Deletion und vorhandenem passenden Familien- oder Fremdspender sollte eine allogene Stammzelltransplantation aufgrund der Daten der DSMM V Studie frühzeitig weiter geprüft werden. Ein entsprechendes Vorgehen wird derzeit auch von anderen internationalen Studiengruppen gewählt. Patienten mit der Option einer allogenen Stammzelltransplantation sollten frühzeitig an einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Eine europäische Konsensuskonferenz [49] empfiehlt bei jüngeren Patienten ohne Komorbidität und gutem Ansprechen auf eine Salvagetherapie bei einem Frührezidiv nach autologer SZT (< 1 Jahr) die weitere Evaluation der allogenen SZT.

6.6 Nicht für Hochdosistherapie geeignete Patienten

Die Kriterien der Therapiewahl nicht transplantabler ähneln prinzipiell denen der transplantablen Patienten. In Europa sind Melphalan-haltige Therapien plus neue Substanzen der Standard. Die Auswahl der Therapie entsprechend der genetischen Risikokonstellation und bestehenden Komorbiditäten, mögliche Therapieoptionen sind dem Therapiealgorithmus zu entnehmen. Bei den initial nicht transplantablen Patienten ist es wichtig einzuschätzen, ob der Patient ggf. nach Ansprechen auf die Therapie einen transplantationsfähigen Zustand erreichen kann (insbesondere bei jungen Patienten). In diesem Falle sollte zur Ermöglichung einer potentiell späteren Stammzellsammlung nicht mit Melphalan-haltigen Therapien behandelt werden. Palliativmedizinische Optionen müssen bei kritisch kranken Patienten mit schwersten Komorbiditäten oder bei Patienten, die trotz umfassender Aufklärung eine myelomspezifische Therapie ablehnen, erörtert werden. Diese Patienten sollten an ein palliativmedizinisches Zentrum angebunden werden.

6.7 Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie mit Steroiden, klassischer Chemotherapie oder Interferon-alpha hat unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen keinen relevanten Vorteil gezeigt und wird daher nicht empfohlen. Die Erhaltungstherapie mit den neuen Substanzen Lenalidomid, Bortezomib, und Thalidomid ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. Für alle drei Substanzen liegen positive Studienergebnisse mit Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens vor, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Bei längerfristiger Lenalidomid- und Thalidomidtherapie wurde ein geringer Anstieg von Zweitneoplasien beobachtet.

Die Daten zur Erhaltungstherapie mit Thalidomid sind uneinheitlich. Thalidomid führte in zwei randomisierten Studien nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensraten nach 3 bzw. 4 Jahren, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Im Rezidiv wurde aber auch ein schlechteres Ansprechen auf die Salvage Therapie beschrieben, was den Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit negativ beeinflussen kann.

Für t(4;14) Patienten konnte nur in den Studien ein klinisch relevanter Überlebensvorteil gezeigt werden, die eine Bortezomib-haltige Erhaltungstherapie beinhalteten [38, 39].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Erhaltungstherapie für einzelne Subgruppen sinnvoll erscheint, auf Grund der bestehenden Datenlage bisher jedoch noch keine generellen Empfehlungen abgegeben werden können. Weitere Studienergebnisse zur Erhaltungstherapie sind abzuwarten. Eine Zulassung für die Erhaltungstherapie liegt für keine Substanz vor, siehe [Multiples Myelom Zulassungsstatus](#).

6.8 Medikamente

Bortezomib

Der Proteasomeninhibitor Bortezomib ist ein zentraler Bestandteil vieler Behandlungsregime und des neu diagnostizierten und rezidierten MM, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Es zeigt eine synergistische Wirkung mit anderen Substanzen, einschließlich Dexamethason und den Immunomodulatoren [50]. Es ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem Multiplem Myelom, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, zugelassen. Für die Erstlinientherapie vor Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation wurde eine Verbesserung der Ansprechrate und der Rate kompletter Remissionen, bei Patienten mit ISS2/3 auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen. Daten zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit liegen nicht vor.

Bortezomib ist zugelassen für die Behandlung von progredientem MM bei Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben oder die für eine

Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, siehe [Multiples Myelom Zulassungsstatus](#).

Bortezomib-basierte Therapien sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz unter engmaschiger Überwachung wirksam [51]. Bei terminaler Niereninsuffizienz wird Bortezomib nach der Dialyse injiziert, die Plasmahalbwertszeit ist bei intravenöser Applikation sehr kurz. Nebenwirkungen (sehr häufig): periphere Neuropathie (Dosisreduktion gemäss Fachinformation, bzw. subkutane Injektion), zyklische Thrombozytopenie und Reaktivierung des Varizella zoster-Virus (Aciclovir-Prophylaxe empfohlen). Da unter Behandlung mit Bortezomib selten über pulmonologische Komplikationen wie Pneumonitis, interstitielle Pneumonie oder ARDS berichtet wurde, sollten vor Therapiebeginn ein Röntgen Thorax und ggf. eine Überprüfung der Lungenfunktion durchgeführt werden. Bei akuter diffus-infiltrativer pulmonaler oder perikardialer Erkrankung ist Bortezomib kontraindiziert. Gegenüber der intravenösen Gabe reduziert die subkutane Applikation die Polneuropathie-Rate bei Aufrechterhaltung der Wirksamkeit, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#).

Lenalidomid

Das Thalidomidanalogon Lenalidomid ist in Kombination mit Dexamethason zugelassen für die Behandlung von Patienten mit MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Es gehört zur Klasse der immunmodulierenden Substanzen. Die Substanz wird oral eingenommen und ist daher insbesondere im ambulanten Bereich gut einsetzbar. Lenalidomid ist Bestandteil einer großen Anzahl klinischer Studien, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Drei hochrangig publizierte Studien berichteten kürzlich über signifikante Verbesserungen des progressionsfreien, z.T. auch des Gesamtüberlebens unter Lenalidomid-Erhaltungstherapie, jedoch wurde hierunter eine in etwa 2-3 fach erhöhte Rate an Zweitmalignomen beobachtet.

Nebenwirkungen (sehr häufig): Neutropenie und Thrombozytopenie (Dosisreduktion gemäss Fachinformation), thrombembolische Komplikationen (Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin, alternativ ASS 100mg/d bei Niedrigrisiko-Patienten, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#)). Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis von Lenalidomid angepasst werden. Die Substanz hat teratogenes Potential. Die Verschreibung erfolgt mittels T-Rezepts. Lenalidomid ist auch nach Thalidomid-Vorbehandlung effektiv.

Thalidomid

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison ist für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem Multiplem Myelom ab einem Alter von 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt, zugelassen, siehe [Multiples Myelom Zulassungsstatus](#). Es wird in vielfältigen Kombinationen eingesetzt, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Nebenwirkungen (sehr häufig): Infektionen, periphere, oftmals irreversible Neuropathie (Dosisreduktion), Somnolenz/Fatigue (Einnahme von Thalidomid zur Nacht), thrombembolische Komplikationen (Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin in halbtherapeutischer Dosierung während der ersten 4 Zyklen, oder ASS

bei Patienten mit niedrigem Risiko für Thrombose/Lungenembolie), siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Die Verschreibung von Thalidomid erfolgt auf Grund der Teratogenität der Substanz im Rahmen eines speziellen Risikominimierungsprogrammes mittels T-Rezept.

6.9 Progress / Refraktäre Erkrankung / Rezidiv

Für den Rezidivfall sind in Deutschland und Österreich folgende Therapien zugelassen:

- Bortezomib mono, sowie Bortezomib in Kombination mit liposomalem Doxorubicin ± Dexamethason zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben und die sich bereits einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
- Lenalidomid / Dexamethason für Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
- Bendamustin für Patienten mit fortgeschrittenem MM im Stadium II mit Progress oder im Stadium III (nach Salmon und Durie) in Kombination mit Prednison. Diese Therapie kann auch bei eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden.
- Pomalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason für Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben.

Auch andere Kombinationen von Bortezomib oder Lenalidomid können in der Rezidivsituation erfolgreich eingesetzt werden. Die Wahl der Rezidivtherapie wird wesentlich durch bestehende Komorbidität und durch erfahrene Toxizität vorangegangener Therapien beeinflusst.

Patienten mit rezidiviertem Myelom sollten, wenn möglich, in Studien eingeschlossen werden.

6.10 Patienten mit myelombedingtem akuten Nierenversagen (ANV)

Tritt ein MM-bedingtes ANV auf, so ist umgehend mit einem Regime zu behandeln, welches neue Substanzen beinhalten sollte [51]. Umfangreiche Erfahrungen sind zur Anwendung von Bortezomib publiziert. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die schnelle Tumorreduktion und somit die Reduktion der Leichtketten- und/oder Immunglobulinausscheidung. Eine weitere Minimierung nephrotoxischer Einflüsse gelingt durch eine Harnalkalisierung und Reduktion eventuell bestehender Hyperurikämie, Hyperkalzämie und / oder Dehydratation. Der Einsatz von Schleifendiuretika sollte zurückhaltend erfolgen, da durch diese eine vermehrte Castbildung in den Tubuli gefördert wird. Bisphosphonate zur Behandlung einer Hyperkalzämie bei schwerer myelombedingter Nierenfunktionsstörung sollten initial in reduzierter Dosis eingesetzt werden und können nach Besserung der Nierenfunktion voll dosiert werden. Die Rolle der Plasmapherese bei myelombe-

dingten ANV ist umstritten, dialysepflichtige Myelompatienten profitieren nicht. Der Stellenwert der Elimination von Leichtketten aus dem Serum mittels „High-Cut-Off“ Dialysetechniken wird prospektiv in Studien evaluiert.

6.11 Ergänzende Therapiemaßnahmen

6.11.1 Strahlentherapie und Operation

Das Multiple Myelom ist strahlensensibel. Die Indikation zur lokalen, großflächigen Strahlentherapie ist bei Patienten vor Stammzellapherese zurückhaltend zu stellen, da eine Bestrahlungstherapie vor allem im Beckenbereich die Stammzellgewinnung erschweren kann. Indikationen für eine Strahlentherapie sind: frakturgefährdete Osteolysen, chirurgisch versorgte pathologische Frakturen, primär operativ versorgtes Querschnittssyndrom und extramedulläre Plasmazelltumoren und Skelettschmerzen bei Versagen konventioneller medikamentöser Analgetika. Zur Schmerzbehandlung sind meist 10-20 Gy ausreichend.

Eine geeignete operative Maßnahme zur Sicherung der Stabilität von Wirbelkörpern ist die Kyphoplastie.

6.11.2 Bisphosphonate

Bisphosphonate sind bei Patienten mit Knochenbeteiligung indiziert, d.h. bei Patienten mit mindestens einer Osteolyse [52]. Bisphosphonate reduzieren die Rate der sog. Skelettereignisse (pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, die Notwendigkeit einer Bestrahlung oder Operation des Knochens sowie Hyperkalzämie). Bei manchen Myelompatienten kann diffuser Knochenabbau radiologisch als „Osteoporose“ imponieren, auch bei diesen Patienten ist eine Bisphosphonattherapie indiziert. Für die Differenzierung, ob eine Wirbelkörpersinterung durch MM oder durch Osteoporose bedingt ist, ist die DWI-MRT (diffusionsgewichtete MRT) der Wirbelsäule hilfreich. Hinweise zu den zugelassenen Präparaten finden Sie im Anhang [Multiples Myelom Zulassungsstatus](#). Diese Medikamente sollten über mindestens zwei Jahre gegeben werden, danach sollte eine individuelle Entscheidung über eine Fortsetzung erfolgen. Hierbei spielen u.a. die erreichte Krankheitskontrolle und das Ausmaß der Knochenbeteiligung eine Rolle. Bei einer therapiepflichtigen Krankheitsprogression sollte die Bisphosphonattherapie wieder begonnen werden.

Patienten sollten vor Beginn einer Bisphosphonattherapie zahnärztlich untersucht und in optimaler Zahn- und Mundhygiene unterwiesen werden. Auffällige Befunde sollten zahnärztlich behandelt werden, bevor mit der Bisphosphonattherapie begonnen wird. Nach Beginn der Bisphosphonattherapie sollten invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen möglichst vermieden werden, und mindestens jährlich sollte eine zahnärztliche Kontrolle erfolgen. Wenn zahnärztliche Eingriffe notwendig werden, sollte möglichst zahnerhaltend vorgegangen werden. Wenn invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen unumgänglich sind, sollte vorher die Bisphosphonattherapie unterbrochen werden. Die Bisphosphonattherapie wird dann erst

nach Abschluss der Wundheilung erneut aufgenommen. Diese einfachen Maßnahmen senken die Rate der Kieferosteonekrosen [53].

Bei relevanter Niereninsuffizienz muss eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen und ggf. eine Dosisreduktion des Bisphosphonates durchgeführt werden.

Aktuelle Daten der MRC-Studiengruppe, welche einen Überlebensvorteil für Patienten unter einer Bisphosphonattherapie mit Zoledronat bis zum Krankheitsprogress zeigen, haben die Diskussion über die Dauer einer Bisphosphonattherapie verändert. So weichen einige Empfehlungen jetzt wieder von dem bisherigen Konsensus einer zweijährigen Bisphosphonatbehandlung ab und empfehlen eine langfristige Therapie mit Zoledronat bei Patienten, die keine CR erreichen.

Ein Nutzen für den Einsatz des Anti-RANKL Antikörpers Denosumab ist bei Patienten mit Multiplem Myelom nicht belegt.

7 Verlaufskontrolle

2006 wurden durch die International Myeloma Working Group (IMWG) international akzeptierte Kriterien vereinbart, um die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu ermöglichen [54]. Wichtigste Änderung in Bezug auf die bis dahin im europäischen Raum benutzten Ansprechkriterien der EBMT ist die Implementierung der Bestimmung freier Leichtketten im Serum mittels FLC Assay, welche insbesondere die Verlaufskontrolle vieler oligo-sekretorischer und nicht-sekretorischer Myelomformen ermöglicht. Weiterhin wurde die near complete response (nCR) in die very good partial response (VGPR) integriert und die stringent complete response (sCR) als vorerst höherwertige Remissionsqualität eingeführt.

Tabelle 4: Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)

Kriterien Status	M Protein Elektrophorese	M Protein Immunfixation	Freie Leichtketten (FLC-Quotient ¹)	Weichteil-Manifestation	Plasmaz Knoche
sCR² (alle Kriterien sind erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin	normalisiert	nicht nachweisbar	≤ 5 keine klonmazellenbar (Immeche)
CR³ (alle Kriterien sind erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin		nicht nachweisbar	≤ 5
VGPR⁴ (alle Kriterien sind erfüllt)	≥ 90% Reduktion im Serum <u>und</u> < 100 mg/24h im Urin <u>oder</u> kein M Protein in Serum und Urin nachweisbar	nachweisbar			
PR⁵	≥ 50% Reduktion im Serum <u>und</u> ≥ 90% Reduktion im Urin <u>oder</u> < 200 mg/24h im Urin		> 50 % Reduktion des Quotienten, falls M-Protein nicht bestimmbar	> 50 % Reduktion (obligates Kriterium)	> 50 % R der Infiltra Anteil vor > 30% un Protein Quotien

Kriterien Status	M Protein Elektrophorese	M Protein Immunfixation	Freie Leichtketten (FLC-Quotient ¹)	Weichteil-Manifestation	Plasmaz Knoche
					bestim
SD⁶	weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt				
PD⁷ (mindestens ein Kriterium ist erfüllt, oder neue Symptome⁸)	≥ 25% Anstieg im Serum <u>und</u> absolut ≥ 0,5 g/dl <u>und/oder</u> ≥ 25% Anstieg im Urin oder absolut ≥ 200 mg/24h		> 25 % Anstieg des Quotienten	Neuaufreten oder Progress	> 25 % An absolut u

Legende:

¹FLC (Free Light Chain) - Quotient: Quotient aus beteiligter und nicht-beteiligter Leichtkette;

²sCR (stringent Complete Remission) - stringente komplette Remission;

³CR (Complete Remission) - komplette Remission;

⁴VGPR (Very Good Partial Remission) - sehr gute partielle Remission;

⁵PR (Partial Remission) - partielle Remission;

⁶SD (Stable Disease) - stabile Erkrankung;

⁷PD (Progressive Disease) - progrediente Erkrankung;

⁸weitere Kriterien sind: Neuaufreten oder Progress ossärer Manifestationen, MM-bedingte Hyperkalzämie;

Weitere Definitionen betreffen:

Refraktäres Myelom:

- Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder
- innerhalb von 60 Tagen nach Therapie.

Minor response (MR) bei rezidierten, refraktären Myelomerkrankungen

- Reduktion des Serum M-Gradienten > 25%, aber < 49% UND
- Reduktion des Urin M-Gradienten um 50-89% (>200mg/24h)
- Größenreduktion von Weichteilmanifestationen um 24-49%
- keine Zunahme in Anzahl und Größen von Osteolysen.

Übergang in ein aktives Myelom bei bestehendem Smouldering myeloma

- Kriterien der PD nach IMWG oder
- positive CRAB-Kriterien oder
- Entwicklung extramedullärer Weichteilmanifestationen.

9 Literatur

1. Katalinic A, Pritzkeleit R: Hochrechnung des institut für Krebs epidemiologie e.V., Lübeck für icd10: C90 auf Basis der Daten der Krebsregister BY, BR, HB, HH, MV, NI, NW (Reg.Bez. Münster) SL, SN, SH (2005-2009), <http://www.GEKID.de>, 2013

2. Landgren O, Linet MS, McMaster ML et al.: Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: A population-based case-control study. *International Journal of Cancer* 118:3095-3098, 2006. DOI:[10.1002/ijc.21745](https://doi.org/10.1002/ijc.21745)
3. Wallin A, Larsson SC: Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 47:1606-1615, 2011. DOI:[10.1016/j.ejca.2011.01.020](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.020)
4. Weiss BM, Abadie J, Verma P et al.: A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 113:5418-5422, 2009. DOI:[10.1182/blood-2008-12-195008](https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195008)
5. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood* 113:5412-5417, 2009. DOI:[10.1182/blood-2008-12-194241](https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241)
6. Eisele L, Dürig J, Hüttmann A et al.: Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Annals of Hematology* 91:243-248, 2012. DOI:[10.1007/s00277-011-1293-1](https://doi.org/10.1007/s00277-011-1293-1)
7. Zingone A, Kuehl WM: Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Seminars in Hematology* 48:4-12, 2011. DOI:[10.1053/j.seminhematol.2010.11.003](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.11.003)
8. Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM et al.: Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica* 94:1714-1720, 2009. DOI:[10.3324/haematol.2009.010066](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.010066)
9. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB: Multiple myeloma: Causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 100:635-640, 2007. DOI:[10.1093/qjmed/hcm077](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm077)
10. Friese CR, Abel GA, Magazu LS et al.: Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma* 50:392-400, 2009. DOI:[10.1080/10428190902741471](https://doi.org/10.1080/10428190902741471)
11. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al.: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings Mayo Clinic* 2003;78:21-33, 2003. PMID:[12528874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12528874/)
12. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L et al.: Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22:1485-1493, 2008. DOI:[10.1038/leu.2008.131](https://doi.org/10.1038/leu.2008.131)
13. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A et al.: Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 97:1761-1767, 2012. DOI:[10.3324/haematol.2012.065698](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.065698)
14. Blade J, Fernandez de Larrea C, Rosinol L, Cibeira MT, Jimenez R, Powles R: Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: Incidence, mechanisms of

- extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 29:3805-3812, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2011.34.9290](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.9290)
15. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R: Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 96:2037-2044, 2000. PMID:[10979944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979944/)
 16. Weber DM: Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:373-376, 2005. PMID:[16304406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304406/)
 17. Chamberlain MC, Glantz M: Myelomatous meningitis. *Cancer* 112:1562-1567, 2008. DOI:[10.1002/cncr.23330](https://doi.org/10.1002/cncr.23330)
 18. Dispenzieri A: Poems syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 86:591-601, 2011. DOI:[10.1002/ajh.22050](https://doi.org/10.1002/ajh.22050)
 19. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J of Haemat* 121:749-757, 2003. PMID:[12780789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780789/)
 20. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al.: International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 23:215-224, 2009. DOI:[10.1038/leu.2008.307](https://doi.org/10.1038/leu.2008.307)
 21. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL et al.: International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 23:1545-1556, 2009. DOI:[10.1038/leu.2009.89](https://doi.org/10.1038/leu.2009.89)
 22. Hillengass J, Delorme S: Multiple myeloma: Current recommendations for imaging. *Der Radiologe* 52:360-365, 2012. DOI:[10.1007/s00117-011-2257-0](https://doi.org/10.1007/s00117-011-2257-0)
 23. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA et al.: Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 28:1606-1610, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.25.5356](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.5356)
 24. Bartel TB, Haessler J, Brown TL et al.: F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 114:2068-2076, 2009. DOI:[10.1182/blood-2009-03-213280](https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213280)
 25. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C et al.: Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 118:5989-5995, 2011. DOI:[10.1182/blood-2011-06-361386](https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-361386)
 26. Hart AJ, Jagasia MH, Kim AS et al.: Minimal residual disease in myeloma: Are we there yet? *Biology of blood and marrow transplantation* 18:1790-1799, 2012. DOI:[10.1016/j.bbmt.2012.05.009](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.05.009)
 27. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J et al.: International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. *Leukemia* 23:2210-2221, 2009. DOI:[10.1038/leu.2009.174](https://doi.org/10.1038/leu.2009.174)

28. Rajkumar SV: Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma? Hematology Education Program of the American Society of Hematology 2012:354-361, 2012. [PMID:23233604](#)
29. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR et al.: A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. Leukemia 21:529-534, 2007. [DOI:10.1038/sj.leu.2404516](#)
30. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L et al.: A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse fish lesions and the iss: Analysis of patients treated in the mrc myeloma ix trial. Leukemia 26:349-355, 2012. [DOI:10.1038/leu.2011.204](#)
31. Hari PN, Zhang MJ, Roy V et al.: Is the international staging system superior to the durie-salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. Leukemia 23:1528-1534, 2009. [DOI:10.1038/leu.2009.61](#)
32. Fechtner K, Hillengass J, Delorme S et al.: Staging monoclonal plasma cell disease: Comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon plus staging systems. Radiology 257:195-204, 2010. [DOI:10.1148/radiol.10091809](#)
33. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al.: International Staging System for multiple myeloma. J Clin Oncol 23:3412-3420, 2005. [DOI:10.1200/JCO.2005.04.242](#)
34. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M et al.: Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: An international myeloma working group collaborative project. Leukemia 27:711-717, 2013. [DOI:10.1038/leu.2012.282](#)
35. Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA et al.: Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: Proposed incorporation into the international staging system. Leukemia 22:1933-1937, 2008. [DOI:10.1038/leu.2008.171](#)
36. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL et al.: Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: Report of the international myeloma workshop consensus panel 2. Blood 117:4696-4700, 2011. [DOI:10.1182/blood-2010-10-300970](#)
37. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel JF: Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. Blood 121:884-892, 2013. [DOI:10.1182/blood-2012-05-432203](#)
38. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L et al.: Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. J Clin Oncol 2013;Jul 29 (Epub). [DOI:10.1200/JCO.2012.48.4626](#)
39. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A et al.: Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multi-

- ple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 119:940-948, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-09-379164](https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-379164)
40. Straka C, Liebisch P, Hennemann B et al.: The effects of induction chemotherapy and high-dose melphalan with tandem autologous transplantation in multiple myeloma: The prospective randomized DSMM2 study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:446, 2007.
 41. Ballester G, Tirona MT, Ballester O: Hematopoietic stem cell transplantation in the elderly. *Oncology (Williston Park)* 2007;21:1576-1583; discussion 1587, 1590-1591, 1606, 2007. PMID:18179047
 42. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL et al.: International myeloma working group (imwg) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (amd 3100). *Leukemia* 23:1904-1912, 2009. DOI:10.1038/leu.2009.127
 43. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA et al.: Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 114:1729-1735, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-04-205013
 44. Morris C, Iacobelli S, Brand R et al.: Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: Clinical findings and methodological limitations in a european group for blood and marrow transplantation registry study. *J Clin Oncol* 22:1674-1681, 2004. DOI:10.1200/JCO.2004.06.144
 45. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 89:789-793, 1997. PMID:9028309
 46. Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P et al.: First-line tandem highdose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD004626, 2012. DOI:10.1002/14651858.CD004626.pub3
 47. Einsele H, Schäfer HJ, Hebart H et al.: Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Brit J Haemat* 2003;121:411-418, 2003. PMID:12716363
 48. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ et al.: Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 90:4206-4211, 1997. PMID:9354693
 49. San Miguel JF: Relapse/refractory myeloma patient: Potential treatment guidelines. *J Clin Oncol* 27:5676-5677, 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.24.3683
 50. van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E et al.: Total therapy 3 for multiple myeloma: Prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of vtd maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 116:1220-1227, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-01-264333

51. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P et al.: Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: Results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 22:842-849, 2008. DOI:10.1038/sj.leu.2405087
52. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA et al.: International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma - related bone disease. *J Clin Oncol* 31:2347-2357, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.47.7901
53. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C et al.: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 20:117-120, 2009. DOI:10.1093/annonc/mdn554
54. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 1467-1473, 2006. DOI:10.1038/sj.leu.2404284

11 Systemtherapie-Protokolle

- [Multiples Myelom - Systemtherapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Multiples Myelom - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungsstatus

- [Multiples Myelom - Zulassungsstatus von Medikamenten - Schweiz](#)
- [Multiples Myelom - Deutschland / Österreich - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

14 Links

<http://www.myelom.org/>

<http://www.myeloma-europe.org/>

15 Anschriften der Verfasser

Dr. Martin Kortüm

Universitätsklinik Würzburg

Med. Klinik und Poliklinik II

Oberdürrbacherstr. 6

97080 Würzburg

Tel: 0931 201-0

kortuem_m@klinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Christoph Driessen

Kantonsspital St. Gallen
Fachbereich Onkologie/Hämatologie
CH-9007 St. Gallen
Tel: 0041 71 4941162
christoph.driessen@kssg.ch

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel: 0931 201-40001
Fax: 0931 201-640001
einsele_h@ukw.de

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel: 06221 56-8003
Fax: 06221 56-6824
hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Eberhard Gunsilius

Medizinische Universität Innsbruck
Universitätsklinik f. Innere Medizin V
Hämatologie und Onkologie
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
Tel: 0043 512 50424035
eberhard.gunsilius@i-med.ac.at

PD Dr. Martin Kropff

Universitätsklinikum Münster
Med. Klinik A
Onkologische Tagesklinik
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48129 Münster
Tel: 0251 83-47590
Fax: 0251 83-47592
Martin.Kropff@ukmuenster.de

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Stammzelltransplantation
Onkologische Station
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel: 040 7410-54581
Fax: 040 7410-53795
nkroeger@uke.de

PD Dr. med. Peter Liebisch

Hämato-Onkologische Praxis Moers
Xantener Str. 40
47441 Moers
Tel: 02841 921660
Fax: 02841 921661
liebisch@onkologie-moers.de

Prof. Dr. med. Heinz Ludwig

Wilhelminenspital Wien
Zentrum für Onkologie und Hämatologie
Pavillon 23
Montleartstr. 37
A-1160 Wien
Tel: 0043 1 491502101
heinz.ludwig@wienkav.at

Prof. Dr. med. Ralph Naumann

Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein,
Evangelisches Stift St. Martin
Innere Medizin
Johannes-Müller-Str. 7
56068 Koblenz
Tel: 0261 137-1070
Fax: 0261 137-1071
ralph.naumann@gk.de

Prof. Dr. med. Dietrich Peest

Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum für Innere Medizin und Dermatologie
Abteilung Hämatologie und Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel: 0511 532-3623
Fax: 0511 532-5648
peest.dietrich@mh-hannover.de

Dr. med. Christian Taverna

Kantonsspital Münsterlingen
Medizinische Klinik - Onkologie
CH-8596 Münsterlingen
Tel: 0041 71 6862202
christian.taverna@stgag.ch

Prof. Dr. med. Bernhard Josef Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum d. Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen