

7.5.10 Multiples Myelom

M. Engelhardt, J. Waldschmidt, R. Wäsch

Def: Multiples Myelom (MM): niedrig-malignes Non-Hodgkin-Lymphom mit klonaler Expansion terminal differenzierter B-Lymphozyten (Plasmazellen). Charakteristisch sind Bildung monoklonaler Immunglobuline („Paraprotein“), Anämie, Osteolysen, Nierenfunktionsstörung und Immundefizienz.

Der Begriff „Plasmozytom“ wird für die solitäre Myelommanifestation verwendet.

Gegenüber dem klassischen multiplen Myelom werden Varianten plasmazellulärer Erkrankungen abgegrenzt, z. B. „smoldering“ / schwelendes Myelom (SMM) oder monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) (etwa 20 % der Fälle).

ICD-10: C90.0

Ep: Inzidenz 5–6 Fälle/100 000/Jahr, nach 60. Lebensjahr 8 Fälle/100 000/Jahr. Medianes Erkrankungsalter 70 Jahre; 37 % der Patienten sind < 65 Jahre, 26 % zwischen 65–74 Jahre, 37 % ≥ 75 Jahre; ♂:♀ = 3:2.

Pg: *Risikofaktoren*

Pathogenetische Faktoren sind nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden:

- chronische Antigenexposition, Viren (KSHV, Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus)
- Chemikalien: Schwermetalle, organische Lösungsmittel, Benzol
- ionisierende Strahlen
- familiäre Prädisposition
- Alter

Molekulargenetische Veränderungen

- chromosomale Aberrationen in > 50 % der Fälle: Chromosomen 13 (del 13q14), 14 (Immunglobulinlokus, t(11;14), t(4;14), t(14;16)), 11 (*bcl-1*, *cyclin D*) oder 8 (*c-myc*).
- Hochrisikosituation (25 % der Fälle): del 17p13, t(14;16), (t14;20), t(4;14), Aberrationen von Chromosom 1, Hypodiploidie
- Jede chromosomale Aberration ist (im Vergleich zum normalen Karyotyp) mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert.

Path: *Charakteristika der Myelomzellen*

- Bildung monoklonaler Immunglobuline („Paraprotein“): IgG, IgA, selten andere Immunglobulin-Typen; als Schwereketten-Paraprotein, oder kappa / lambda als Leichtketten-Paraprotein
- in 1–2 % der Fälle „nichtsekretorisches“ Plasmozytom → keine Paraproteinbildung
- niedriger Proliferationsindex
- Expression von CD38, CD138, aberrant CD56, CD126, CD221, CD269, CD319, κ oder λ
- Expression von Interleukin 6 (IL-6) und IL-6-Rezeptor
- Bildung osteoklastenaktivierender Faktoren (IL-1β, TNFβ, IL-6) → Osteolysen

Blutbildung

- bei fortgeschrittener Erkrankung durch Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark: Anämie, später Thrombozytopenie, Granulozytopenie
- Immunglobulin-„coating“ der Erythrozyten, Adhäsion → „Geldrollen-Phänomen“

- Selten leukämische Ausschwemmung („Plasmazell-Leukämie“ PZL) mit Nachweis maligner Plasmazellen im peripheren Blut (< 5 % der Fälle). Nach IMWG („International Myeloma Working Group“) Kriterien definiert als $\geq 5\%$ Plasmazellen im peripheren Blut.

Knochenmark

- klonale Expansion von Plasmazellen (exzentrischer Kern mit perinukleärer Aufhellung)
- diffuses oder herdförmig lokalisiertes Wachstum („Plasmazellnester“)

Klass: **Multiples Myelom (MM): Einteilung nach Paraproteinbildung**

Typ	Häufigkeit
• IgG-MM	55 %
• IgA-MM	25 %
• IgD-, IgE-, IgM-MM	< 1 %
• κ - / λ -Leichtketten-MM (Bence-Jones-MM)	20 %
• nichtsekretorisches MM	< 1 %

Varianten plasmazellulärer Erkrankungen

- Multiples Myelom
- „smoldering“ Multiples Myelom (SMM)
- monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
- solitäres Plasmozytom
- extramedulläres Plasmozytom
- multiples Myelom mit ausschließlichem Lymphknotenbefall („lymph node only myeloma“)
- Plasmazell-Leukämie (PZL)
- POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonales Protein, Skin changes)

Stadieneinteilung und Prognose nach „Revised International Staging System“(R-ISS, 2015)

Stadium	Definition	Medianes Überleben
I	β_2 -MG < 3,5 mg/l, Albumin _{Serum} \geq 3,5 g/dl, Standardrisiko (SR)-Zytogenetik (FISH), normale LDH	nicht erreicht
II	nicht I bzw. III	83 Monate
III	β_2 -MG \geq 5,5 mg/l, Hochrisiko (HR)-Zytogenetik (FISH) oder erhöhte LDH	43 Monate

β_2 -MG = β_2 -Mikroglobulin, Hochrisiko-Kriterien: del17, t(4;14), t(14;16),

Das R2-ISS wurde 2022 als Weiterentwicklung des R-ISS eingeführt und definiert neben den o.g. zytogenetischen Veränderungen auch Aberrationen von Chromosom 1 als Hochrisiko-Marker.

- Sy:** In Frühstadien in der Regel asymptomatisch. Bei fortgeschrittener Erkrankung: Symptome durch Osteolysen, Paraproteinsynthese und Knochenmarkinfiltration:
- Knochen-/Rückenschmerzen, Spontanfrakturen 70 % der Patienten
 - Anämie, Blässe, Müdigkeit, Leistungsminderung 40–60 %
 - Nierenfunktionsstörungen, Oligurie, Anurie 20–50 %
 - Thrombozytopenie, Blutungen (petechialer Blutungstyp) 15 %
 - Granulozytopenie, Antikörpermangel, Infektneigung 15 %
 - Herzinsuffizienz (Amyloidose) 10 %
 - Sehstörungen, Krampfanfälle, periphere Neuropathie 5–10 %
 - Hyperviskositäts-Syndrom, Perfusionsstörungen < 5 %

- Dg:** *Anamnese, Klinik*
- Anamnese: Körpergröße, Zeichen für Wirbelsinterung / Karpaltunnelsyndrom / Amyloidose
 - Untersuchung: Haut, Lymphknoten, Blutungs-/Infektzeichen, Organoegalie

Labor

- Blutbild, Differenzialblutbild
- Routinelabor mit Elektrolyten, Ca^{2+} , Retentionswerten, Harnsäure, Albumin, LDH, CRP, BSG ↑ („Sturzsenkung“; wird meist nicht mehr durchgeführt), β_2 -Mikroglobulin ↑
- Serum-Gesamteiweiß ↑, Serum-Eiweißelektrophorese, Immunfixation, Nachweis monoklonales Paraprotein („M-Gradient“)
- Urineiweiß, Urin-Eiweißelektrophorese (M-Gradient), Immunfixation, Nachweis von Leichtketten im Urin („Bence-Jones-Proteinurie“) und Serum (freie κ - bzw. λ -Leichtketten)
- Immunglobuline quantitativ, Immunelektrophorese, ggf. Serumviskosität

Histologie + Zytogenetik/FISH, molekulare Diagnostik

- Knochenmarkzytologie und -histologie
- bei Verdacht auf Amyloidose: „fat pad“-Biopsie, Schleimhautbiopsie (Rektum/Kolon, Magen/Duodenum), Echokardiografie, ggf. kardiale Biopsie erwägen
- FISH/Zytogenetik/molekulare Diagnostik: del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), Chromosom 1-Aberrationen, Hypo-/Hyperdiploidie, MM-Panel
- Liquid-Biopsy-Ansätze in klinischer Entwicklung: zirkulierende MM-Zellen, zellfreie DNA/RNA

Bildgebung

- Ganzkörper-CT, -MRT, PET: sensitiver Nachweis von Knochendestruktion, Myelomkompression und solitären Plasmazytomherden (Nativ-Röntgen daher weitgehend ersetzt)
- Die Skelettszintigrafie ist bei MM/Osteolysen nicht diagnoseweisend.
- keine jodhaltigen Kontrastmittel wegen möglicher Nephrotoxizität

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS): Diagnosekriterien¹

- im Knochenmark < 10 % klonale Plasmazellen
- monoklonales Paraprotein im Serum < 30 g/l
- keine myelomassozierte Störung von Organfunktionen (z. B. Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie), keine Osteolysen

¹ nach International Myeloma Working Group (IMWG) 2014, alle 3 Kriterien müssen erfüllt sein

„Smoldering“ / Schwelendes Multiples Myelom (SMM): Diagnosekriterien¹

- monoklonales Paraprotein im Serum ≥ 30 g/l oder Urin-Paraprotein ≥ 500 mg/24h und/oder klonale Plasmazellen im Knochenmark 10–60 %
- keine Amyloidose, keine myelomassozierte Störung von Organfunktionen (z.B. Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie), keine Osteolysen

¹ nach International Myeloma Working Group (IMWG) 2014, beide Kriterien müssen erfüllt sein

Multiples Myelom (MM): Diagnosekriterien¹

- im Knochenmark ≥ 10 % klonale Plasmazellen
- mindestens ein „myelomdefinierendes Ereignis“: Nachweis mindestens einer myelomassozierten Osteolyse in Röntgen/CT/PET-CT, oder > 1 Läsion in MRT (> 5 mm); myelomassozierte Störung von Organfunktionen (insbesondere Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie); Knochenmarkinfiltration ≥ 60 %.
- Ein „symptomatisches MM“ wird nach den „SLIM-CRAB“-Kriterien definiert (siehe unten), die auch als Kriterien zur umgehenden Therapieeinleitung gelten

¹ nach International Myeloma Working Group (2014)

Solitäres Plasmozytom: Diagnosekriterien¹

- bioptischer Nachweis einer solitären Knochen- oder Weichteilläsion mit klonalen Plasmazellen
- normales Knochenmark ohne Nachweis klonaler Plasmazellen
- keine weiteren Osteolysen (CT oder MRT von Wirbelsäule und Becken)
- keine myelomassozierte Störung von Organfunktionen

¹ nach International Myeloma Working Group (IMWG) 2014, alle 4 Kriterien müssen erfüllt sein

DD:

- CLL, B-NHL (einschließlich M. Waldenström)
- andere Ursachen für Osteolysen, Osteoporose, Knochenmarkkarzinose; chronische entzündliche Erkrankungen

Ko:

- pathologische Frakturen
- Antikörpermangelsyndrom \rightarrow rezidivierende Infekte
- Hyperviskositätssyndrom \rightarrow Perfusionsstörungen von Lunge, ZNS, Niere
- Hyperkalzämie \rightarrow Müdigkeit, Lethargie, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, Polyurie, Polydipsie, Obstipation, Muskelschwäche, Arrhythmien
- Nierenfunktionsstörungen / akutes Nierenversagen. *Mögliche Ursachen:* renale Paraproteinablagerung (insbesondere Leichtketten), Amyloidose, Hyperviskosität, Infekte, Hyperkalzämie, Hyperurikämie, renale Plasmozytominfiltration, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom.
- Polyneuropathie: IgM-Antikörper gegen „Myelin-Associated Glycoprotein“ (MAG)
- Blutungen durch Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren, Kälteagglutinine (IgM), Hämolyse

Amyloidose

Lokalisierte oder generalisierte extrazelluläre Ablagerung abnormer fibrillärer Proteine (Amyloid). Störung von Organfunktionen durch Amyloidablagerung.

- generalisierte Amyloidose: Immunglobulin-assoziierte Amyloidosen (AL) bei Plasmazellerkrankungen, Amyloid A-Amyloidosen (AA, Akutphase-Protein) bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, verschiedene familiäre Amyloidosen (AF) und senile Amyloidose

- lokalisierte Amyloidose: bei M. Alzheimer, Diabetes mellitus Typ II, medullärem Schilddrüsenkarzinom
- *Therapieoptionen bei AL-Amyloidose*: Ansätze entsprechend Myelomtherapie: Bortezomib- und CD38-Antikörper-basierte Protokolle (z. B. Daratumumab-VCD); VCD, Vd, Hochdosis-Melphalan (hd Mel) und autologe Stammzelltransplantation nach Risikostratifizierung der Organfunktionseinschränkung aufgrund der Amyloidose (hochdosiertes Melphalan 100–200 mg/m²)

Th: **Behandlungskonzept des Multiplen Myeloms (MM)**

Therapeutische Grundsätze

1. Die Therapie des MM erfolgt entsprechend Symptomatik, Alter und Komorbidität des Patienten, wobei Therapieintention und Kriterien zur Therapieeinleitung zu berücksichtigen sind.
2. Therapieoptionen schließen konventionelle Chemotherapie, Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation, sowie zielgerichtete Therapien ein. Das MM ist mit konventionellen Therapieverfahren meist nicht heilbar, wichtiger Verlaufparameter ist das monoklonale Paraprotein und in Studien das Erreichen einer MRD-Negativität.
3. Bei asymptomatischen Patienten ohne Vorliegen von Organschädigung (keine SLIM-CRAB-Kriterien) besteht im Normalfall keine Indikation zur systemischen Therapie.
4. Kriterien zur Therapieeinleitung: Organschädigung, z. B. entsprechend „SLIM-CRAB-Kriterien“
5. Bei Patienten < 75 Jahre ist bei gutem Allgemeinzustand und erhaltener Organfunktion die Möglichkeit einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (mit dem Ziel der Verlängerung des therapiefreien Intervalls) zu prüfen.
6. Häufig eingesetzte Therapieprotokolle kombinieren verschiedene Wirkmechanismen mit dem Ziel einer höheren therapeutischen Breite. Wichtige Verbindungen sind
 - CD38-Antikörper: Daratumumab („Dara“), Isatuximab („Isa“)
 - Proteasominhibitoren: Bortezomib („V“), Carfilzomib („K“)
 - Immunmodulatoren (IMiDs): Lenalidomid („R“), Thalidomid („T“)
 - Zytostatika: Melphalan („M“, „Mel“), Cyclophosphamid („C“)
 - Steroide: Dexamethason („D“, „d“), Prednison („p“)

Kriterien zur Therapieeinleitung bei MM (SLIM-CRAB)

Hinweis auf myelomassoziierte Organschädigung: „CRAB“-Kriterien

- „Calcium“: Hyperkalzämie > 2,75 mmol/l (oder > 11 mg/dl)
- „Renal“: Creatininclearance < 40 ml/min oder Kreatinin_{serum} > 1,4 mg/dl
- „Anämie“: Hämoglobin < 10 g/dl oder 2 g/dl unterhalb des Normwerts
- „Bone“: eine oder mehrere Osteolysen in Röntgen, CT oder PET-CT

SLIM-Kriterien (Hochrisiko-Konstellation für Myelomprogression innerhalb < 2 Jahren)

- Knochenmarkinfiltration ≥ 60 %
- > 1 fokale Läsion (Osteolyse) im MRT (mindestens 5 mm groß)
- Nachweis involviert/nicht-involviertes-LK-Ratio (≥ 100)

Konventionelle Therapie

Asymptomatische und MGUS-Patienten

Keine Therapie – zu frühe (insbesondere Alkylanzien-) Behandlung erhöht das Risiko einer sekundären AML, späterer Therapiebeginn vermindert die therapeutischen Optionen nicht.

Ältere Patienten mit Therapieindikation

- Verbreitete Induktions-Therapieprotokolle sind VRD (Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason), VCD (Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason), Dara-Rd (Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason), Dara-VMP (Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison) und Rd (Lenalidomid + Dexamethason). Verlängertes progressionsfreies und Gesamtüberleben wurde beispielsweise in den Studien FIRST (Rd) und MAIA (Dara-Rd) gezeigt.
- Melphalanhaltige Induktionsprotokolle (z. B. MP, MPV, MPT) werden wegen schlechterer Steuerbarkeit von Melphalan in Deutschland nur noch selten eingesetzt.
- Thalidomid wurde wegen der erhöhten Inzidenz von Polyneuropathien weitgehend durch Lenalidomid ersetzt.

Jüngere Patienten mit Therapieindikation

- Bei gutem Allgemeinzustand und geringer Komorbidität (biologisches Alter ≤ 70 –75 Jahre) ist eine Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation anzustreben (z. B. in Studien der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom DSMM/GMMG). Zur Induktion werden Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCD) bzw. Daratumumab und Lenalidomid-haltige Protokolle (z. B. Dara-VRd) für 3–4 Zyklen verwandt.
- Mobilisierung mit Cyclophosphamid 2–4 g/m², CE oder EVC; Konditionierung meist hochdosiertes Melphalan (200 mg/m²)

Rezidivtherapie

Im Rezidiv werden Therapieprotokolle entsprechend Vortherapie, Alter, Komorbidität, Organfunktionsstörungen und Risikofaktoren ausgewählt, Kombinationstherapien auf Basis von zugelassenen Verbindungen:

- Proteasominhibitoren (PI): Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
- Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs): Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid; CelmoDs in Studien
- Chemotherapeutika: Cyclophosphamid, Melphalan, Bendamustin, Doxorubicin
- Histondeacetylase-Inhibitoren (HDAC): Panobinostat
- Antikörper: Daratumumab, Isatuximab (CD38-Antikörper), Elotuzumab (SLAMF7-Antikörper), Belantamab Mafodotin (Antikörper-Wirkstoff Konjugat, ADC, gegen BCMA gerichtet)
- Bispezifische Antikörper: Teclistamab, Elranatamab (BCMA-CD3), Talquetamab (GPC5D-CD3)
- CAR-T-Zellen: Ide-cel, Cilta-cel, vor allem in klinischen Studien
- Andere: Selinexor, Venetoclax

Die CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab haben in verschiedenen Rezidivstudien, z. B. CASTOR (Dara-Vd), POLLUX (Dara-Rd), APOLLO (Dara-Pd), CANDOR (Dara-Kd), ICARIA (Isa-Kd) und IKEMA (Isa-Pd) deutlich verbesserte Ergebnisse in der Rezidivsituation als die Kontrollkohorte mit der jeweiligen Doublette gezeigt.

Therapieprotokolle (Auswahl)

„VRD Induktion“			<i>Wiederholung d 22 od. 28</i>
Bortezomib	1,3 mg/m ² /d	s.c.	d 1, 8, 15
Dexamethason	40 mg/d absolut	p.o.	d 1, 8, 15
Lenalidomid	25 mg/d absolut	p.o.	d 1–14

„VCD“			<i>Wiederholung d 22</i>
Bortezomib	1,3 mg/m ² /d	i.v.	d 1, 8, 15
Dexamethason	40 mg/d absolut	p.o.	d 1, 8, 15
Cyclophosphamid	900 mg/m ² absolut	i.v.	d 1

„RD“			<i>Wiederholung d 29</i>
Lenalidomid	25 mg absolut	p.o.	d 1–21
Dexamethason	40 mg absolut	p.o.	d 1, 8, 15, 22

Hochdosistherapie*Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (SZT)*

- Autologe SZT führt zu einer erhöhten Remissionsrate und Verlängerung des Gesamtüberlebens (5- bzw. 10-Jahres-Überleben 45–30 %), induziert eine rasche und oft anhaltende Remission und induziert ein verlängertes therapiefreies Intervall. Bei Patienten mit gutem Ansprechen (CR) wurden nach autologer SZT lange anhaltende (> 10 Jahre) Remissionen beschrieben.
- Der Stellenwert einer Doppel- oder Mehrfach-Hochdosistherapie mit wiederholter autologer SZT wird bei Patienten mit Hochrisiko (HR)-Zytogenetik, R-ISS III und ungünstigem Ansprechen auf eine erste autologe SZT verfolgt und in Studien weiter geprüft.
- Als Induktionstherapie wird hochdosiertes Melphalan eingesetzt. Dosierung bei Patienten ≤ 70 Jahren 200 mg/m² i.v., bei Patienten > 70 Jahren (oder bei eingeschränkter Organfunktion) 140 mg/m² i.v.

Hochdosis-Chemotherapie mit allogenen Transplantationsverfahren

- Die allogene Transplantation stellt für jüngere, fitte Patienten in gutem Allgemeinzustand und erhaltener Organfunktion in früher Therapielinie eine potenziell kurative Behandlungsoption dar. Die Wirkung eines Graft-versus-Myelom-Effektes konnte belegt werden.
- Relevant ist eine frühzeitige allogene Transplantation; bei längerer Erkrankungsdauer ist auch nach allogener Transplantation aufgrund von Resistenzentwicklungen mit einer höheren Rezidivrate zu rechnen.
- Allogene Konditionierungsprotokolle mit reduzierter Intensität (≠ Kap. 5.4) ermöglichen eine breitere und frühzeitige Anwendung der allogenen PBSZT mit reduzierter Toxizität.
- Neue Substanzen werden im Rahmen von Studien für die Induktion und Erhaltungstherapie verwandt. Bei Hochrisikopatienten wird im Rahmen von Studien der Stellenwert der allogenen Transplantation nach autologer Transplantation geprüft.

Strahlentherapie

Therapie des solitären ossären Plasmozytoms

Lokale Strahlentherapie 40 Gy. Nur bei Persistenz des Paraproteins oder Rezidiv zusätzliche Therapien, Medianes Überleben 10 Jahre. Bei komplettem Verschwinden des Paraproteins (dauert bis zu mehreren Monaten) exzellente Prognose: medianes Überleben 20 Jahre, Rezidivfreiheit 75 %

Primär extraossäres Plasmozytom

- typische Lokalisationen: Nasopharynx, Nasennebenhöhlen, Lunge, Milz, Niere, Magen
- Strahlentherapie 40–50 Gy. 10-Jahres-Überleben > 70 %

Supportive Therapie

Durch frühzeitigen Einsatz supportiver Therapieverfahren kann die Komplikationsrate reduziert und die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert werden.

- **Schmerztherapie** bei Osteolysen/diffuser Osteoporose: medikamentöse Schmerztherapie (⇨ Kap. 4.5), ggf. palliative Schmerzbestrahlung
- bei symptomatischen/frakturgefährdeten Osteolysen (bei Schmerzen oder Stabilitätsgefährdung) lokale palliative Radiatio, orthopädische Therapie. Nach pathologischer Fraktur operative Stabilisierung + Nachbestrahlung
- **Therapie der Hyperkalzämie** (⇨ Kap. 9.4): NaCl 0,9 % 2000–3000 ml/d, Bisphosphonate, ggf. Denosumab, Prednisolon 100 mg i. v., ggf. Calcitonin, ggf. Dialyse, ggf. Furosemid
- **Infektbehandlung**: frühzeitiger Einsatz von Antibiotika/Antimykotika (⇨ Kap. 4.2), ggf. Immunglobuline (10 g) bei rezidivierenden Infekten und Antikörpermangel-syndrom
- Plasmapherese bei Hyperviskositätssyndrom, in Kombination mit systemischer Therapie
- **Bisphosphonate**, z.B. Zoledronat, Pamidronat: Osteoklastenhemmer (⇨ Kap. 4.7), verlängern das progressionsfreie Intervall und reduzieren die Rate ossärer Komplikationen signifikant. Prophylaktische Gabe indiziert ab Diagnosestellung, z.B. Zoledronat 4 mg über 15 Minuten i. v., 1 × monatlich. Bei guter Myelomkontrolle wird zur effektiven Vermeidung von Kieferosteonekrosen der zurückhaltendere Bisphosphonateinsatz diskutiert, d. h. 1 × / Monat im 1. Jahr, alle 3 Monate im 2. Jahr, Pause nach 2 Jahren, Wiederaufnahme bei Progredienz des Myeloms. Bei Unverträglichkeit bzw. Niereninsuffizienz ggf. Denosumab (RANKL-Antikörper).
- **Hyperurikämie**: Alkalisierung des Urins, Allopurinol, ggf. Rasburicase (⇨ Kap. 9.6)
- **CAVE: Potenziell nephrotoxische Medikamente (nicht-steroidale Antiphlogistika, Aminoglykoside, Röntgenkontrastmittel).**

Klassifikation des Therapieansprechens (nach IMWG)

Klassifikation nach IMWG (International Myeloma Working Group), ergänzt um nCR

- **Stringente komplette Remission (sCR)**: CR mit normalem Leichtketten-Verhältnis („serum free light chain ratio“) und Fehlen klonaler Zellen in der Knochenmarkbiopsie (Immunohistochemie mit κ/λ ratio $\leq 4:1$ oder $\geq 1:2$)
- **Komplette Remission (CR)**: negative Immunfixation in Serum und Urin sowie Verschwinden von Weichteilmanifestationen und < 5 % Plasmazellen im Knochenmark
- **Near Complete Remission (nCR)**: positive Immunfixation in Serum und/oder Urin, Verschwinden von Weichteilmanifestationen, kein Nachweis von monoklonalem Protein (M- Gradienten) durch Serum-Elektrophorese / 24-Stunden-Sammelurin, unabhängig vom Plasmazellen-Anteil im Knochenmark; oder serologische CR mit unbekanntem Knochenmarkstatus. *nCR ist in IMWG-Kriterien nicht enthalten.*

- *Sehr gute partielle Remission (VGPR)*: ≥ 90 % Reduktion des Serum-M-Proteins (M-Gradient) plus Urin-M-Protein < 100 mg pro 24 Stunden; bei fehlendem M-Gradienten ≥ 90 % Reduktion der Differenz zwischen betroffenen und nicht betroffenen Lymphknoten.
- *Partielle Remission (PR)*: M-Protein im Serum > 50 % reduziert, Leichtketten im Urin > 90 % reduziert (oder < 200 mg/24 h). Bei fehlendem M-Gradient ≥ 50 % Reduktion der Differenz zwischen betroffenen und nicht betroffenen Lymphknoten, Beim nichtsekretorischen Myelom > 50 % Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark, ≥ 50 % Reduktion von Weichteilmanifestationen
- *Minimale Response (MR)*: M-Protein im Serum 25–49 % reduziert, Leichtketten im Urin 50–89 % reduziert.
- *Stabile Erkrankung (SD)*: Kriterien für CR, VGPR, PR, MR oder PD sind nicht erfüllt.
- *Progressive Disease (PD)*: Anstieg um > 25 % von M-Protein im Serum (mindestens $> 0,5$ g/dl), Urin (mindestens > 200 mg/24h) bzw. bei fehlendem M-Gradienten der Differenz zwischen betroffenen und nicht betroffenen Lymphknoten sowie der Plasmazellen im Knochenmark (mindestens ≥ 10 % absolut). Neue Osteolysen oder Weichteilmanifestation oder definitive Größenzunahme.

Prg: *Prognosefaktoren*

Ungünstige Prognose bei:

- β_2 -Mikroglobulin \uparrow , Albumin \downarrow (ISS III), LDH \uparrow , R-ISS III
- zytogenetischen Aberrationen (FISH): del 17p13, t(14;16), t(4;20), Chromosom 1-Veränderungen; Genexpressions-Änderungen
- Alter des Patienten > 70 Jahre, Komorbidität, hohe Knochenmarkinfiltration, Thrombozytopenie, Anämie, Nierenfunktionsstörung, rasche Progredienz
- Therapieresistenz / Frührezidiv
- Plasmazell-Leukämie, extramedullärer Befall

Überlebenszeit

mittlere Überlebenszeit 8 – > 10 Jahre, 5-Jahres-Überlebensrate etwa 50 %. Aufgrund neuer Substanzen und Fortschritte, einschließlich Immuntherapeutika und Stammzell-Transplantation, hat sich die Prognose der MM-Patienten deutlich verbessert. Langzeitüberlebenszeiten > 10 Jahre werden von etwa 30 % der Patienten erreicht.

- Na:**
- MGUS, SMM: viertel- bis halbjährliche Kontrollen von Blutbild, Gesamteiweiß, Paraprotein, Progression zu Multiplem Myelom bei etwa 1 % und 10 % der Patienten mit MGUS bzw. SMM.
 - nach Therapie bei MM: initial Kontrolle alle 3 Monate. Monoklonales Paraprotein in der Regel als Verlaufsparemeter. Bei palliativer Situation symptomorientiertes Vorgehen

- Lit:**
1. Bruno B, Wäsch R, Engelhardt M et al. European Myeloma Network perspective on CAR T cell therapies for multiple myeloma. *Haematologica* 2021;106:2054-65.
 2. Cavo M, San-Miguel J, Usmani SZ et al. Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. *Blood* 2022;139:835-44.
 3. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report within the HARMONY project. *J Clin Oncol* 2022;40:3406-18.
 4. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:309-22.
 5. Greil C, Engelhardt M, Ihorst G et al. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. *Haematologica* 2019;104:380-91.
 6. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG et al. Ciltacabtagene autoleucl, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol* 2023;41:1265-74.

7. Raje N, Berdeja J, Lin Y et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380:1726-37.
8. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA et al. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:132-47.
9. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood* 2022;139:492-501.