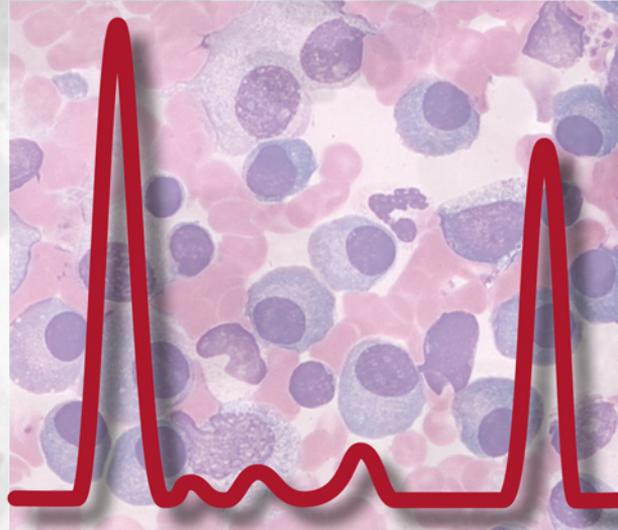


# MANUAL

Empfehlungen zur Diagnostik,  
Therapie und Nachsorge



## Multiples Myelom

5. Auflage 2017



Tumorzentrum München  
an den Medizinischen Fakultäten der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
und der Technischen Universität

in Zusammenarbeit mit dem

CCC MÜNCHEN  
COMPREHENSIVE CANCER CENTER



**Multiples Myelom**

# MANUAL

Tumorzentrum München  
an den Medizinischen Fakultäten  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
und der Technischen Universität

## Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Endokrine Tumoren  
Gastrointestinale Tumoren  
Hirntumoren und spinale Tumoren  
Knochentumoren und Weichteilsarkome  
Kopf-Hals-Malignome  
Leukämien, myelodysplastische Syndrome und  
myeloproliferative Neoplasien  
Maligne Lymphome  
Maligne Melanome  
Maligne Ovarialtumoren  
Malignome des Corpus uteri  
Mammakarzinome  
Psychoonkologie  
Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie  
Tumoren der Lunge und des Mediastinums  
Urogenitale Tumoren  
Vulvakarzinom  
Zervixkarzinom



W. Zuckschwerdt Verlag  
München

# MANUAL

## **Multiples Myelom**

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. Christian Straka  
Tumorzentrum München  
Christian.Straka@lmu.de

Dr. med. Hermann Dietzfelbinger  
Hämato-onkologische Schwerpunktpraxis  
Seestraße 43, 82211 Herrsching

5. überarbeitete Auflage 2017

Herausgeber:

Tumorzentrum München  
Geschäftsstelle  
Pettenkoferstraße 8a  
D-80336 München  
Telefon (089) 44005-22 38  
Telefax (089) 44005-47 87  
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de  
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



W. Zuckschwerdt Verlag  
München

Im Internet sind auf der Seite

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>

folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

Endokrine Tumoren

Gastrointestinale Tumoren

Hirntumoren und spinale Tumoren

Knochentumoren und Weichteilsarkome

Kopf-Hals-Malignome

Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien

Maligne Lymphome

Maligne Melanome

Maligne Ovarialtumoren

Malignome des Corpus uteri

Mammakarzinome

Multipl. Myelom

Psychoonkologie

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Urogenitale Tumoren

Vulvakarzinom

Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:

<http://www.krebsinfo.de>

### **Wichtiger Hinweis für den Benutzer:**

Die an diesem Buch beteiligten Autoren und Herausgeber haben sich große Mühe gegeben, dass die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen dem aktuellen Stand des Wissens und den aktuellen Leitlinien entsprechen und die Auswahl der Medikamente und ihre Dosierung ohne Fehler angegeben sind. Dennoch entbindet diese Sorgfalt den Leser nicht von der Eigenverantwortung, die Indikation zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für jeden Patienten abzuwägen. Die Gabe von Medikamenten erfordert in jedem Fall die Beachtung der Herstellerinformationen und die Prüfung von Zweckmäßigkeit, Dosierung und Applikation.

---

Titelbild

Vordergrund: Kurve Eiweiß-Elektrophorese (Quelle: Prof. Dr. C. Straka)

Hintergrund: Maligne Plasmazellen (Quelle: Prof. Dr. Dr. T. Haferlach)

---

#### **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;

detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

---

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.

Printed in Germany by grafik + druck, München

ISBN 978-3-86371-211-2

## Vorwort

Die Projektgruppe „Multiples Myelom“ des Tumorzentrums Münchens freut sich Ihnen die Neuauflage unseres Manuals an die Hand zu geben. Die rasante Entwicklung der therapeutischen Möglichkeiten hat besonders in den Jahren 2013, 2015 und 2016 zu einer Reihe von Neuzulassungen von Medikamenten in bisher nicht gekanntem Umfang geführt. Neben neuen Proteasom-inhibitoren und Neuzulassung bzw. Zulassungserweiterung immunmodulatorischer Substanzen stehen nun erstmals auch monoklonale Antikörper für die Therapie zur Verfügung. In dem Maße, in dem sich erfreulicherweise die Therapiemöglichkeiten vergrößern, gewinnt in gleicher Weise auch die ärztliche Expertise bei der Entscheidungsfindung und Durchführung der Therapie an zusätzlicher Bedeutung. Den Ergebnissen der großen, randomisierten klinischen Studien steht die Therapieerfahrung mit den individuellen Patienten gegenüber, die sehr unterschiedlich auf die gleiche Therapie ansprechen können.

Die autologe Blutstammzelltransplantation bleibt, wie aktuelle Studien belegen, ein zentrales Therapieelement, das allen geeigneten Patienten angeboten werden sollte. Auch viele ältere Patienten können hiervon profitieren. In Kombination mit neuen Substanzen, gegeben im Rahmen der Induktion vor und als Konsolidierung oder Erhaltung nach der Transplantation, werden herausragende Ergebnisse in der Erstlinientherapie erzielt. Wenn über eine Heilungschance spekuliert wird, scheint die Hochdosis-therapie mit Transplantation eine notwendige Voraussetzung zu sein.

Mit den 2014 überarbeiteten Kriterien für die Diagnose eines multiplen Myeloms wird angestrebt, für Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung klinisch relevanter Organschäden haben, ohne dass

diese bereits vorliegen müssen, eine rechtzeitige Therapieeinleitung zu gewährleisten – vor Eintritt der Schäden. Bei der Beurteilung der Wertigkeit der neuen Biomarker muss jedoch auch mit Erfahrung und gesundem Menschenverstand entschieden werden, ob wirklich schon eine Therapie begonnen werden soll.

Die Diagnostik und die Definition der Tiefe einer Remission nach Therapie entwickeln sich weiter. Bei immer mehr Patienten wird durch die Therapie eine konventionell bestimmte Komplettremission der Erkrankung erreicht. Dennoch treten Rezidive regelhaft zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Die Ursache hierfür ist die sogenannte „minimal residual disease“, die durch hochsensitive durchflusszytometrische und molekulargenetische Methoden im Knochenmark erfasst werden kann und bereits jetzt einen Endpunkt klinischer Studien darstellt. Aber auch extramedulläre fokale Läsionen spielen für das Rezidivrisiko eine wichtige Rolle. Die prognostische Bedeutung der Bildgebung mittels MRT oder PET-CT wird in diesem Zusammenhang intensiv weiter untersucht.

Danken möchte ich an dieser Stelle allen Autoren der Projektgruppe „Multiples Myelom“ im Tumorzentrum München für ihre Beiträge, Herrn Dr. Dietzfelbinger, meinem Stellvertreter in der Leitung der Projektgruppe, sowie Frau Dr. Anne Glöggl und Herrn Manfred Wester vom Zuckschwerdt Verlag für die bewährte redaktionelle Arbeit.

Ich hoffe, dass dieses Manual ein wichtiger und zuverlässiger Begleiter Ihrer Anstrengungen um das Wohlergehen der Myelompatienten wird und einen Platz auf Ihrem Schreibtisch oder in Ihrem Bücherregal findet.

Ihr

*Prof. Dr. med. Christian Straka*  
für die Projektgruppe „Multiples Myelom“  
München, im März 2017



# Inhalt

## Geschichte des multiplen Myeloms

<i>H. Dietzfelbinger, C. Straka</i> .....	1
Historischer Fallbericht: Thomas McBean (1850) .....	1
Bence-Jones-Protein und Leichtkettenisotypen .....	3
Identifikation des monoklonalen Serumproteins .....	4
Stadieneinteilung .....	4
Therapie .....	4
Prognose .....	5

## Epidemiologie

<i>R. Lamerz</i> .....	6
Inzidenz und Mortalität .....	6
Prädisposition .....	6
Strahlenexposition .....	8
Berufs- und Umweltexposition .....	9
Nicht berufsbedingte Exposition .....	9
Familiäre Faktoren .....	10
MM und Viren .....	11
Genetische Faktoren .....	11

## Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese

<i>R. Schmidmaier, F. Bassermann, R. Lamerz</i> .....	15
Transformation zur malignen Plasmazelle .....	15
Genetische Veränderungen .....	15
Progression im Microenvironment des Knochenmarks .....	16
Die zentrale Rolle des Knochenmarks .....	17
Knochenkrankheit .....	18
Molekulare Therapie-Targets .....	19

## Formenkreis der Plasmazellneoplasien

<i>H.-P. Horny, K. Sotlar</i> .....	23
Rationale einer morphologischen Diagnostik in der Hämatopathologie bei monoklonaler Gammopathie bzw. Paraproteinämie .....	24
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) .....	25
Asymptomatisches (smoldering) Myelom .....	25

Multiples Myelom bzw. Plasmazellmyelom . . . . .	26
Plasmazellmyelom mit assoziierter systemischer Mastozytose (SM-AHNMD) . . . . .	26
Nichtsekretorisches Myelom . . . . .	26
Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom) . . . . .	26
Plasmazellleukämie . . . . .	27
Solitäres Plasmozytom des Knochens . . . . .	27
Solitäre extramedulläre Plasmozytome . . . . .	27
Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen . . . . .	27
Primäre Amyloidose . . . . .	27
Erkrankungen durch monoklonale Leicht- und Schwerkettenablagerungen . . . . .	27
Makroglobulinämie . . . . .	28
Differenzialdiagnose des Plasmazellmyeloms . . . . .	28
<b>Kriterien für MGUS, smoldering Myelom und multiples Myelom</b>	
<i>M. Hentrich, I. Rassmann, N. Graf, P. Bojko, C. Straka</i> . . . . .	30
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) . . . . .	30
Epidemiologie und Ätiologie . . . . .	30
Klinik und Diagnostik . . . . .	31
Risikostratifizierung und Verlauf . . . . .	31
Smoldering multiple myeloma (SMM) . . . . .	32
Risikostratifizierung und Verlauf . . . . .	33
Therapie . . . . .	34
Multiples Myelom (MM) . . . . .	35
<b>Stadieneinteilung</b>	
<i>F. Abedinpour, N. Fischer</i> . . . . .	37
Stadieneinteilung nach <i>Durie</i> und <i>Salmon</i> . . . . .	37
Internationales Staging-System des multiplen Myeloms (ISS) . . . . .	38
<b>Diagnostisches Konzept</b>	
<i>R. Schmidmaier, M. Hubmann</i> . . . . .	40
<b>Knochenmarkdiagnostik</b>	
<i>M. Truger, H. Dietzfelbinger, M. Kremer, T. Haferlach</i> . . . . .	42
Technik der Knochenmarkaspiration und -biopsie . . . . .	42
Probenverteilung und Präanalytik . . . . .	43
Zytomorphologie und Histopathologie . . . . .	44
Multiparametrische Durchflusszytometrie und Immunhistochemie . . . . .	45
Zytogenetik und Molekulargenetik . . . . .	46
<b>Klinisch-chemische Diagnostik</b>	
<i>M. Wick, R. Lamerz, R. Bartl</i> . . . . .	50
Monoklonale Immunglobuline . . . . .	50
Grundlagen . . . . .	50
Nachweismethoden . . . . .	51
Klinische Bedeutung . . . . .	54
β <sub>2</sub> -Mikroglobulin (B2M) . . . . .	55

Proteinurie und Nierenfunktion . . . . .	56
Serumviskosität . . . . .	56
Kryoglobuline . . . . .	57
Anti-Myelin-Antikörper . . . . .	57
Hyperkalzämie . . . . .	57
<b>Bildgebende Diagnostik</b>	
<i>A. Baur-Melnyk, M. D'Anastasi, V. Pfahler, M. Reiser</i> . . . . .	59
Projektionsradiografie . . . . .	59
Computertomografie . . . . .	60
CT vs. Röntgen . . . . .	61
Szintigrafie . . . . .	61
Magnetresonanztomografie . . . . .	61
Infiltrationsmuster in der MRT . . . . .	61
Sequenzwahl . . . . .	62
MRT vs. Röntgen . . . . .	62
Ganzkörper-MRT vs. MRT der Wirbelsäule . . . . .	63
MRT und Prognose . . . . .	63
PET-CT . . . . .	65
Knochendichtemessung . . . . .	66
Sonderformen des Plasmozytoms . . . . .	66
Benigne monoklonale Gammopathie und Smoldering myeloma, POEMS, solitäres Plasmozytom, extramedulläres Plasmozytom . . . . .	66
Bildgebendes Staging . . . . .	67
<b>Klinik</b>	
<i>F. Abedinpour, H. Ostermann, N. Fischer</i> . . . . .	70
Allgemeinsymptome . . . . .	71
Skelettsystem . . . . .	71
Hyperkalzämie . . . . .	72
Niere . . . . .	72
Hämatopoese . . . . .	73
Hämoglobin/Erythrozyten . . . . .	73
Leukozyten . . . . .	73
Thrombozyten . . . . .	73
Koagulopathie . . . . .	74
Hämorrhagische Diathese . . . . .	74
Thrombophile Diathese . . . . .	74
Hyperviskositätssyndrom . . . . .	74
Infektionen . . . . .	74
Nervensystem . . . . .	75
Haut . . . . .	76
<b>Prognostische Faktoren</b>	
<i>H. Dietzelbinger, R. Lamerz, M. Wick, W. Hoechtlen-Vollmar, P. Liebisch</i> . . . . .	77
Stadieneinteilungen . . . . .	78
Internationales Staging-System (ISS) . . . . .	78
Revidierte Fassung der IMWG-Kriterien . . . . .	78
Parameter zur Beschreibung der Biologie des Plasmazellklons . . . . .	80

Plasmazellmorphologie . . . . .	80
Multiparameter-Durchflusszytometrie . . . . .	80
Zytogenetik . . . . .	80
Bestimmung der freien Leichtketten im Serum . . . . .	82
Traditionelle Prognoseparameter . . . . .	85
Immunglobulin-Subtyp . . . . .	85
Parameter zur Beschreibung der proliferativen Aktivität . . . . .	85
Parameter zur Beschreibung der Tumormasse . . . . .	86
Parameter zur Beschreibung der Organschädigung . . . . .	87
Allgemeine Parameter . . . . .	88
Parameter zur Beschreibung der Wechselwirkung zwischen Wirt und Tumor (host-tumour interactions) . . . . .	88
Weitere Parameter mit prognostischer Bedeutung . . . . .	88
Bedeutung der Remission nach Therapie . . . . .	88
 <b>Therapeutisches Konzept</b>	
<i>C. Straka, F. S. Oduncu, H. Dietzfelbinger</i> . . . . .	91
 <b>Autologe Blutstammzelltransplantation</b>	
<i>C. Straka, M. Hentrich, N. Fischer, R. Reibke, H.-J. Kolb, F. S. Oduncu,   R. Schmidmaier, B. Emmerich</i> . . . . .	94
Hochdosistherapie mit Melphalan ohne SZT . . . . .	94
Autologe Knochenmarktransplantation . . . . .	94
Autologe Blutstammzelltransplantation (ASZT) . . . . .	94
Konventionelle Chemotherapie versus Hochdosistherapie mit ASZT . . . . .	96
Art der Hochdosistherapie . . . . .	97
Einfach- versus Tandem-Hochdosistherapie . . . . .	98
ASZT bei älteren Patienten . . . . .	99
Hochdosistherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz . . . . .	100
Aktuelle Entwicklungen . . . . .	102
Induktion vor Transplantation . . . . .	102
Konsolidierung und Erhaltung nach Transplantation . . . . .	102
Historie der „Total Therapy“ . . . . .	104
Transplantation im Rezidiv . . . . .	105
 <b>Allogene Stammzelltransplantation</b>	
<i>M. Hentrich, R. Reibke, J. Tischer, C. Straka, A. Hausmann, C. von Schilling, H.-J. Kolb</i> . . . . .	109
Graft-versus-Myeloma-Effekt . . . . .	109
Allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung (MAC) . . . . .	109
Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter, nicht myeloablativer Konditionierung (allo-RIC-SZT) . . . . .	110
AutoSZT gefolgt von allo-RIC-SZT . . . . .	111
 <b>Primärtherapie nicht transplantabler Patienten</b>	
<i>N. Fischer, N. K. Lang, H. Dietzfelbinger, C. Wendtner, F. Abedinpour, F. Bassermann</i> . . . . .	118
Wahl der zytostatischen Therapie . . . . .	118
Melphalan/Prednison (MP) . . . . .	118
Melphalan/Prednison/Thalidomid (MPT) . . . . .	119

Melphalan/Prednison/Bortezomib (VMP) .....	121
Lenalidomid-basiert (Rd und MPR-R) .....	121
Alternative Chemotherapieschemata .....	123
Alkylantien .....	123
Glukokortikosteroide .....	123
Polychemotherapie-Schemata und aktuelle Kombinationen .....	123
Therapieziele und praktisches Vorgehen .....	125
<b>Erhaltungstherapie</b>	
<i>M. Hubmann, A. Pawlikowski, H. Dietzfelbinger, N. K. Lang, C. von Schilling, F. S. Oduncu</i> ...	128
Definition der Erhaltungstherapie .....	128
Ältere Ansätze für eine Erhaltungstherapie .....	128
Immunmodulatorisch wirksame Substanzen .....	129
Thalidomid .....	129
Lenalidomid .....	129
Pomalidomid .....	130
Proteasom-inhibitoren .....	130
Bortezomib .....	130
Ixazomib .....	131
Carfilzomib .....	131
Empfehlungen für die klinische Praxis .....	131
<b>Rezidivtherapie</b>	
<i>T. Dechow, N. K. Lang, H. Dietzfelbinger, N. Fischer, J. Walther</i> .....	133
Autologe und allogene Transplantation .....	133
Konventionelle Optionen in der Therapie des rezidierten multiplen Myeloms .....	133
Thalidomid .....	133
Bortezomib .....	135
Subgruppenanalyse verschiedener Patientenkollektive .....	135
Lenalidomid .....	136
Zytogenetische Risikofaktoren .....	138
Carfilzomib und Ixazomib .....	139
Elotuzumab und Daratumumab .....	140
Panobinostat .....	141
Pomalidomid .....	142
Bendamustin .....	143
<b>Neue Substanzen und Substanzklassen in der Therapie des multiplen Myeloms</b>	
<i>N. K. Lang, F. Bassermann, R. Schmidmaier, R. Reibke, I. Bumer, N. Fischer, C. Wendtner, H. Dietzfelbinger</i> .....	148
Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs) .....	148
Wirkmechanismus von IMiDs .....	148
Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid .....	150
Proteasom-inhibitoren .....	154
Wirkmechanismus .....	154
Bortezomib .....	156
Carfilzomib .....	158
Ixazomib (MLN9708) .....	161
Histondeacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren) .....	163

Wirkmechanismus . . . . .	163
Panobinostat . . . . .	163
Vorinostat . . . . .	164
Ricolinostat (ACY-1215) . . . . .	165
Monoklonale Antikörper . . . . .	165
Elotuzumab . . . . .	165
Daratumumab . . . . .	167
Wichtige Hinweise zur Interferenz von Elotuzumab und Anti-CD38-Antikörpern mit Labortests . . . . .	169
Weitere Therapieansätze . . . . .	169
Weitere Antikörper . . . . .	169
CAR-T-Zelltherapie . . . . .	173
Kinesinspindelprotein-Inhibitor Filanesib (ARRY-520) . . . . .	174
Plitidepsin . . . . .	175
Perifosin und Nelfinavir . . . . .	175
<b>Strahlentherapie</b>	
<i>M. Panzer, S. E. Combs</i> . . . . .	179
Multiples Myelom . . . . .	179
Radiotherapeutische Technik . . . . .	180
Dosis und Fraktionierung . . . . .	181
Ganzkörperbestrahlung . . . . .	182
Solitäres Plasmozytom . . . . .	182
Indikation und Ergebnisse . . . . .	182
Durchführung der Therapie . . . . .	183
<b>Operative Therapie</b>	
<i>H. R. Dürr, H. Rechl</i> . . . . .	185
Extremitäten . . . . .	185
Obere Extremität . . . . .	185
Untere Extremität . . . . .	186
Wirbelsäule . . . . .	187
Operative Therapie des „solitären Plasmozytoms“ . . . . .	188
Prognose . . . . .	189
<b>Remissionsbeurteilung</b>	
<i>C. Straka, R. Schmidmaier</i> . . . . .	191
Remissionskriterien der IMWG . . . . .	191
Endpunkte klinischer Studien . . . . .	194
<b>Antiresorptive Therapie</b>	
<i>C. Then, I. Bumedner, S. Otto, R. Schmidmaier, E. von Tresckow, R. Bartl, F. S. Oduncu</i> . . . . .	195
Mechanismen und Formen der Skeletal-related events (SRE) . . . . .	195
Antiresorptiva: Präparate und Pharmakokinetik . . . . .	196
Bisphosphonate . . . . .	196
Denosumab . . . . .	197
Wirkungen der Bisphosphonate . . . . .	197
Hemmung der Knochenresorption . . . . .	197

Antitumorwirkung . . . . .	198
Denosumab . . . . .	199
Nebenwirkungen . . . . .	199
Medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose . . . . .	199
Hypokalzämie . . . . .	200
Gastrointestinale Nebenwirkungen . . . . .	201
Akutphasereaktion . . . . .	201
Renale Nebenwirkungen . . . . .	201
Kontraindikationen . . . . .	201
Antiresorptiva in der Behandlungsstrategie . . . . .	202
Praktische Ratschläge . . . . .	203
Myelominduzierte Hyperkalzämie . . . . .	203
Klinische Symptomatik . . . . .	203
Therapie . . . . .	204
Weitere Maßnahmen zur Therapie der Hyperkalzämie . . . . .	204
<b>Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA)</b>	
<i>H. Dietzfelbinger, N. K. Lang, M. Hubmann, W. Abenhardt, F. S. Oduncu . . . . .</i>	206
Anämie . . . . .	206
Bedeutung der Anämie für Myelompatienten . . . . .	206
Multifaktorielle Pathogenese der Myelom- bzw. tumorassoziierten Anämie . . . . .	206
Therapie der Myelom- und Chemotherapie-induzierten Anämie . . . . .	207
Transfusionen . . . . .	207
Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA) . . . . .	208
Ursachen für ein Versagen der ESA-Therapie . . . . .	209
ESA und thromboembolische Ereignisse . . . . .	210
Auszüge aus den aktuellen Empfehlungen zum Einsatz von ESA (EORTC und ASCO) . . . . .	211
<b>Renale Komplikationen</b>	
<i>U. Schönermarck, M. Fischereder, R. Schmidmaier . . . . .</i>	214
Diagnostik . . . . .	215
Beurteilung der Nierenfunktion . . . . .	215
Bestimmung der freien Leichtketten (FLC) in Serum und Urin . . . . .	215
Nachweis einer Proteinurie . . . . .	215
Nierenbiopsie . . . . .	216
Renale Syndrome/Hauptmanifestationen . . . . .	216
Cast-Nephropathie („Myelomniere“) . . . . .	218
AL-Amyloidose . . . . .	218
Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD) . . . . .	219
Therapie . . . . .	219
Allgemeine, unspezifische Maßnahmen . . . . .	219
Onkologische Therapie des MM mit Niereninsuffizienz . . . . .	219
Spezifische nephrologische Therapieformen . . . . .	220
<b>Neurologische Komplikationen</b>	
<i>C. Franke, H. Dietzfelbinger . . . . .</i>	224
„Benigne Gammopathien“ (MGUS) . . . . .	224
Multiples Myelom . . . . .	226
Makroglobulinämie Waldenström . . . . .	226

Kryoglobulinämie .....	226
Amyloidose-assoziierte Neuropathien .....	227
POEMS-Syndrom .....	227
Therapieassoziierte Polyneuropathie beim multiplen Myelom .....	229
Therapie und Verlauf der paraproteinämischen Neuropathien .....	230
<b>Zweitneoplasien</b>	
<i>N. Graf, E. Hiller, C. Straka</i> .....	232
Entstehung von Zweitmalignomen .....	232
Zweitmalignome nach Chemotherapie .....	232
Neue Substanzen .....	233
<b>Lebensqualität</b>	
<i>I. Bumedder, F. S. Oduncu</i> .....	236
Lebensqualität und Messinstrumente .....	236
Besondere Lebensqualitätsaspekte beim multiplen Myelom .....	236
Wirbelsäulenkomplikationen .....	237
Körperliches Training zur Verbesserung der Lebensqualität .....	238
Bortezomib .....	238
Thalidomid .....	238
Lenalidomid .....	240
Pomalidomid .....	240
Hochdosistherapie versus konventionelle Therapie .....	240
Vergleich verschiedener Hochdosismodalitäten .....	241
Wiedereingliederung ins Erwerbsleben .....	241
<b>Plasmazellleukämie</b>	
<i>N. Fischer, C. Wendtner, G. Totok, J. Wagner-Czekalla</i> .....	244
Diagnose .....	244
Klinik .....	244
Therapie .....	245
<b>Extramedulläre Plasmozytome</b>	
<i>S. Dürr, M. Pöttler, A. Holler, C. Alexiou</i> .....	248
Definition .....	248
Material und Methoden .....	248
Ergebnisse .....	249
Epidemiologie .....	249
Lokalisation .....	249
Klinik .....	250
Diagnose .....	250
Therapie und Prognose .....	251
Therapieempfehlung .....	253

<b>AL-Amyloidosen bei monoklonaler Gammopathie</b>	
<i>M. Hentrich, N. Fischer, F. S. Oduncu, R. P. Linke</i> .....	255
Amyloidosen .....	255
Definition von Amyloid .....	256
Diagnostische Verfahren .....	256
Klassifizierung .....	258
AIg- bzw. AL-Amyloidosen .....	258
AL-Amyloidose .....	258
Klinisches Bild .....	258
Klinische Diagnostik, Prognose und Stadieneinteilung .....	259
Therapie .....	260
<b>Immunozytom (Morbus Waldenström)</b>	
<i>H. Dietzfelbinger, A. Zöllner, X. Schiel, T. Dechow, P. Bojko, M. Hubmann, E. Hiller, M. Dreyling</i> .....	268
Klinik .....	268
Diagnostik beim M. Waldenström .....	269
MYD88- und CXCR4-Mutationen .....	270
Prognoseparameter .....	270
Therapie .....	271
Monoklonale Antikörper und Chemotherapie .....	271
Proteasominhibitoren .....	275
Immunmodulatorische Substanzen .....	276
mTOR- und AKT-Hemmer .....	276
Nukleosidanaloga .....	276
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib .....	277
Histondeacetylase-Inhibitor .....	277
Erhaltungstherapie .....	277
Salvage-Therapie .....	277
Ausblick .....	279
Therapiestrategien und Therapieprotokolle beim MW .....	283
<b>Autoren und Mitglieder der Projektgruppe</b> .....	286



## Geschichte des multiplen Myeloms

H. Dietzfelbinger, C. Straka

Das multiple Myelom ist keine Erscheinung der Neuzeit. Neueste Untersuchungen weisen darauf hin, dass bereits vor Jahrtausenden Menschen von dieser Erkrankung heimgesucht wurden: Die Arbeitsgruppe von Zink aus dem Pathologischen Institut der LMU München untersuchte im Rahmen der Paläopathologie 415 ägyptische Mumien (1500–500 v. Chr.). Bei vier von diesen zeigten sich maligne Skelettveränderungen, bei zwei Mumien multiple, myelomverdächtige Osteolysen an Wirbelsäule, Becken und Schädel (Zink et al. 1999). In einer weiteren Publikation aus der gleichen Arbeitsgruppe wurden bei 905 ägyptischen Mumien aus der Zeit von 3200–500 v. Chr. ebenfalls einige wenige Fälle mit Osteolysen gefunden, die einem Plasmozytom zugeordnet werden können (Nerlich et al. 2006).

Die neuere Geschichte von Diagnose und Therapie des multiplen Myeloms ist jedoch erst 173 Jahre alt (Abbildung 1). 1844 wurde der erste Fall von Solly beschrieben: Die 39 Jahre alte Sarah Newbury entwickelte Fatigue und Knochenschmerzen sowie zahlreiche Frakturen (Abbildung 2). Bei der Autopsie 4 Jahre nach den Erstsymptomen war das Knochenmark durch eine rote Substanz ersetzt, deren Zellen sehr denen ähnelten, die 2 Jahre vorher bei der Autopsie von Thomas Alexander McBean gesehen worden waren (siehe unten). Solly nahm an, dass die Krankheit einem entzündlichen Prozess entspreche und dass dieser mit einer „*morbid action*“ der Blutgefäße beginne, in der die „*earthy matter of the bone is absorbed and thrown out by the kidneys in the urine*“. Ob er vielleicht dabei bereits über die Rolle der Angiogenese in der Pathophysiologie der Krankheit nachgedacht hat?

### Historischer Fallbericht: Thomas McBean (1850)

Der erste gut dokumentierte Fall eines multiplen Myeloms wurde von dem Harley-Street-Facharzt W. Macintyre als „*mollities et fragilitas ossium disease*“ diagnostiziert. Er beschrieb die Krankheitsgeschichte des englischen Gemischtwarenhändlers Thomas A. McBean in London, der sich 1845 im Alter von 45 Jahren in seiner Arztpraxis vorgestellt hatte. McBean beklagte, dass etwas mit seinem Urin nicht stimme – er verspürte häufig Harndrang, und sein „*Leibkleid wurde durch den Urin ganz steif*“. Außerdem litt der Patient an ungewöhnlicher Schwäche und Ausgezehrtheit. Während eines Spaziergangs habe er dann das Gefühl gehabt, dass „*etwas im Brustkorb knackte oder nachgab*“. McBean stürzte und konnte sich „*wegen starker Schmerzen für einige Minuten nicht mehr erheben*“. Doktor Macintyre behandelte den Patienten mit einer Bandage des Brustkorbes („*strengthening plasters*“) und verordnete körperliche Schonung. Einen Monat später hatte der Patient erneut starke Schmerzen, woraufhin man wiederholte Aderlässe, Blutegelbehandlungen und Schröpfkegel einsetzte, was jedoch keine dauerhafte Linderung brachte, sodass sich McBean bei einem anderen Arzt, Dr. Watson, vorstellte. Dieser begann eine Behandlung mit Eisen und Chinin, was zu einer erstaunlichen Besserung führte, die ein halbes Jahr anhielt. Im Oktober 1845 erlitt der Patient jedoch starke Schmerzen an der Wirbelsäule und am Ischias, die sich auch durch den Einsatz von warmen Bädern, Kampferpuder und -salbe nicht besserten.

Dr. Macintyre diagnostizierte außerdem Ödeme am Körper von McBean und untersuchte daher den Urin des Patienten. Dieser war dunkel und flockte bei Erhitzung aus („*abund in animal matter*“).

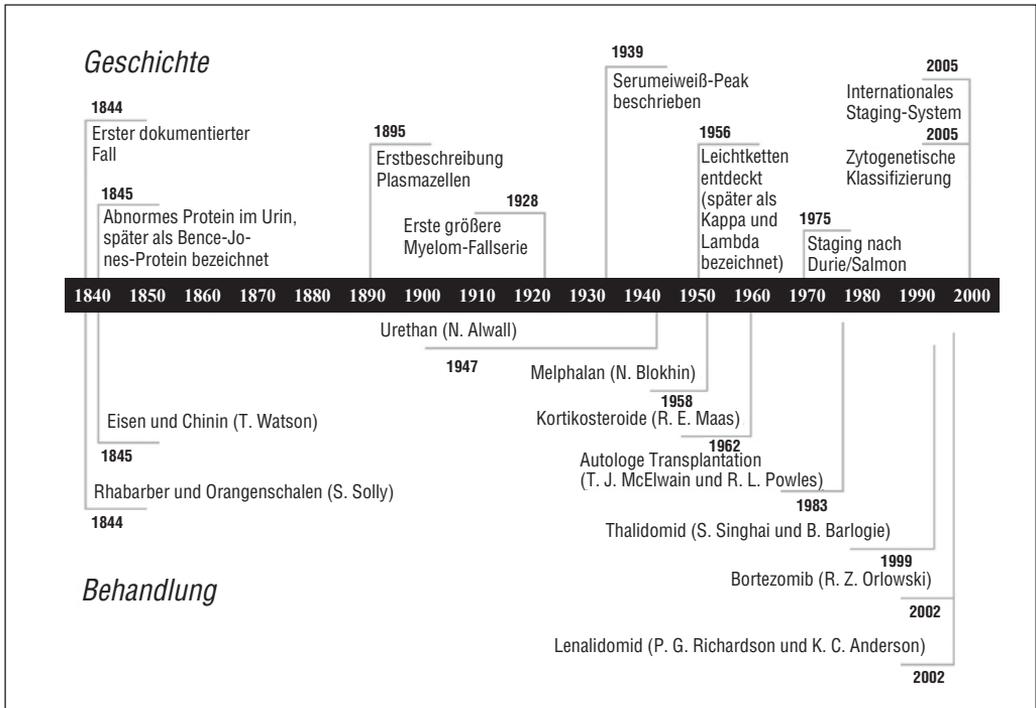


Abbildung 1. Geschichte und Therapie des multiplen Myeloms in den letzten 173 Jahren, von 1844 bis in die Gegenwart (mod. n. Kyle/Rajkumar 2008).

Fast gleichzeitig schickte Dr. Watson mit der Frage „*What is it?*“ eine Urinprobe an den Arzt und Chemiker Bence Jones, welcher Proteine im Urin von McBean – und anderer Patienten mit ähnlichen Beschwerden – feststellte und diese charakterisierte (Bence Jones 1848). Der Zustand von McBean verschlechterte sich im Verlaufe des Jahres 1845 rapide. Er hatte starke Schmerzen und konnte das Bett nicht mehr verlassen. Am 1. Januar 1846 verstarb McBean schließlich. In seiner Todesurkunde wurde als Todesursache „*Atrophie durch Albuminurie*“ festgehalten (Kyle/Rajkumar 2008, Macintyre 1850).

Die Obduktion, bei der die Doktoren Macintyre, Watson und Jones anwesend waren, zeigte Knochen, die „*leicht mit dem Messer zu schneiden waren und einfach brachen*“. Die Rippen zerbröckelten förmlich und enthielten eine blutrote, gelatineartige und ölige Masse. Auch die gesamte Wirbelsäule war von ähnlicher Beschaffenheit. Becken-, Oberarm- und Oberschenkelknochen „*widerstanden jedoch jedem Versuch, sie mit der Hand zu brechen*“. Herz, Lunge und Leber wurden als weitgehend unauffällig beschrieben (Kyle/Rajkumar 2008, Macintyre 1850).

John Dalrymple, Chirurg und Mitglied der mikroskopischen Fachgesellschaft, untersuchte zwei Lendenwirbel und eine Rippe von McBean. Er stellte Löcher im Knochen des Patienten fest, welche mit einer roten, gelartigen Masse gefüllt waren. Diese untersuchte er unter dem Mikroskop und fand große, gleichförmig aussehende, runde bis ovale Zellen, teilweise mit mehreren Nuclei. Die nach Zeichnungen von Dalrymple angefertigten Holzschnitte zeigen die noch heute gültigen Kriterien für Myelomzellen (Abbildung 3) (Kyle/Rajkumar 2008, Dalrymple 1984, Macintyre 1850; dt. Fallbeschreibung zit. n. wikipedia.org).

Um die pathologischen Befunde multipler Plasmazellherde im Skelett (Knochenauftreibungen mit Infiltration in die umgebenden Gewebe) zu charakterisieren, führte der Chirurg *J. von Rustizky* 1873 die Bezeichnung „*multiples Myelom*“ ein. Im deutschsprachigen Raum publizierte in Prag und Wien *O. Kahler* erstmals im Jahr 1889 detailliert die Krankheitsgeschichte eines Patienten mit multiplem Myelom. Für ihn stellten die Bence-Joncs-Proteinurie und das Auftreten von Knochentumoren eine

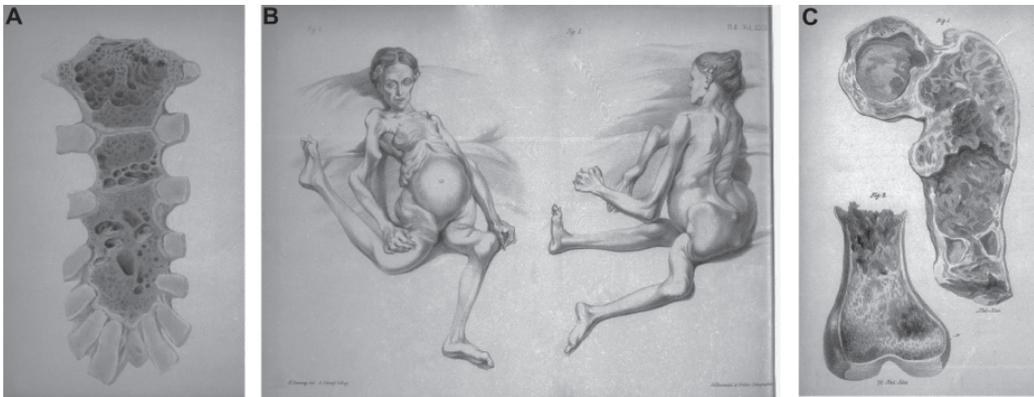


Abbildung 2. Sarah Newbury, die erste dokumentierte Patientin mit einem multiplen Myelom. (A) Knochendestruktion im Sternum. (B) Patientin mit Frakturen in beiden Femora und im rechten Humerus, (C) Knochendestruktion im Femur (Kyle/Rajkumar 2008).

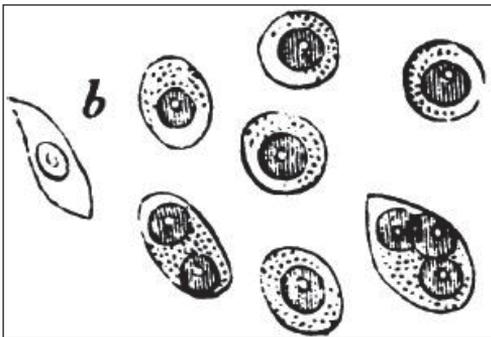


Abbildung 3. Historischer Holzschnitt der histologischen Befunde beim multiplen Myelom (Dalrymple 1984).

klinische Einheit dar. Elf Jahre später konnte *Wright* als erster mithilfe von Röntgenbildern Osteolysen nachweisen. *Weber et al.* berichteten 1903, dass durch Röntgenaufnahmen Osteolysen bei Patienten mit multipltem Myelom bereits vor dem Auftreten einer pathologischen Fraktur darstellbar sind.

Der Begriff „Plasmazelle“ wurde 1875 von *Waldeyer* eingeführt. Wahrscheinlich beschrieb er aber eher Mastzellen als Plasmazellen. Der Neuroanatom *Ramony Camal* beschrieb als erster die Plasmazelle genau. 1895 publizierte *Marschalko* die beste Beschreibung der Plasmazelle mit „dunklem Chromatin, exzentrischem Nukleus, perinukleärem hellem Hof und sphärischem bzw. irregulärem Zytoplasma“.

*Wright* ging davon aus, dass die Tumorzellen des multiplen Myeloms aus Plasmazellen oder aus ihren unmittelbaren Abkömmlingen bestehen. Den

Ausdruck „Plasmocytom“ verwendete erstmals der Charité-Pathologe *K. Apitz*: „Die Plasmazellen sind physiologische Eiweißbildner und äußern diese Fähigkeit auch in ihren Neubildungen, den Plasmocytomen. Bei den Trägern solcher Geschwülste werden Eiweiß-Stoffe angetroffen, die untereinander eng verwandt sind und zweckmäßig als Paraproteine bezeichnet werden“ (Apitz 1940).

1928 berichteten *Geschickter* und *Copeland* über 412 MM-Fälle in der Literatur von 1848 bis 1928. Sie hoben die pathologischen Frakturen, die Bence-Jones-Proteinurie, die Anämie und die chronische Niereninsuffizienz hervor, erkannten jedoch noch nicht die Veränderungen der BKS oder der Blutproteine. 1929 führte *Arinkin* die KM-Aspiration ein, eine bedeutende Erweiterung der Diagnostik des MM.

### Bence-Jones-Protein und Leichtkettenisotypen

1880 wurde der Begriff „Bence-Jones-Eiweiß“ erstmals von *Fleischer* erwähnt. 1922 beschrieben *Bayne-Jones* und *Wilson* zwei Gruppen von Bence-Jones-Proteinen. Ihre technischen Assistenten *Korngold* und *Lipari* identifizierten 1956 mithilfe des Ouchterlony-Tests unterschiedliche Klassen des Bence-Jones-Proteins. Sie zeigten, dass Antisera gegen Bence-Jones-Protein auch mit dem Myelomprotein im Blut reagierten. Als Tribut an *Korngold* und *Lipari* wurden die beiden Klassen von Bence-Jones-Protein als „Kappa“ und „Lambda“ bezeichnet. 1962 wiesen *Edelman* und *Gally* nach, dass die Leichtketten aus monoklonalem IgG im

Serum und das Bence-Jones-Protein aus dem Urin des gleichen Patienten eine identische Aminosäurezusammensetzung sowie viele andere übereinstimmende Eigenschaften haben. Die Leichtketten hatten die gleichen Hitzeeigenschaften wie das Bence-Jones-Protein. Somit wurde erst 115 Jahre nach der Arbeit von Henry Bence Jones das Geheimnis von dem Ursprung dieses einzigartigen Proteins gelüftet (Kyle/Rajkumar 2008).

### Identifikation des monoklonalen Serumproteins

1928 wurde von *Perlzweig* die Hyperproteinämie beim multiplen Myelom gezeigt. *Tiselius* bewies 1930 in seiner Doktorarbeit die Homogenität bestimmter Serumglobuline mit der „moving boundary“ Elektrophorese. Sieben Jahre später unterschied er bei den Serumglobulinen zwischen den drei Komponenten Alpha, Beta und Gamma.

Mit der Serumelektrophorese konnten *Longsworth* et al. im Jahre 1939 die für das multiple Myelom charakteristische schmalbasige, „kirchturmspitzenartige“ Zacke (church spire peak) nachweisen. 1951 wurde in der Elektrophorese Filterpapier verwendet, auf dem die schwach erkennbaren Zonen gefärbt werden konnten. Es folgten Zelluloseazetat-Filter und Agarose-Gel- bzw. Kapillarelektrophorese.

1953 konnten durch die immunoelektrophoretischen Untersuchungen von *Grabar* und *Williams* die verschiedenen Paraproteine genau unterschieden werden. Elf Jahre später beschrieb *Wilson* die Immunfixation.

1961 unterschied *Jan Waldenström* zwischen monoklonalen und polyklonalen Gammopathien. Aus den Beziehungen der Gammopathien zu den Krankheitsbildern ergaben sich die MGUS, aus denen sich das multiple Myelom, die Makroglobulinämie, die Leichtketten(AL)-Amyloidose oder eine verwandte Erkrankung entwickeln können. *Waldenström* ordnete die monoklonale Gammopathie einem neoplastischen und die polyklonalen Gammopathien entzündlichen oder reaktiven Prozessen zu (Kyle/Rajkumar 2008).

Seit mehr als 15 Jahren ist die Messung der freien Leichtketten im Serum möglich, womit vor allem bei Patienten mit oligosekretorischem Myelom oder AL-Amyloidose eine Beurteilung des Therapieansprechens möglich wird (Kyle/Rajkumar 2008).

Obwohl der Röntgen-Skelettstatus weiter eine Standarduntersuchungsmethode bleibt, wurde in den 1990er Jahren das MRI zur sensitiveren Methode für den Nachweis von Knochenherden und Knochenmarkbefall. Die herkömmliche morphologische Knochenmarkuntersuchung zur Quantifizierung der Knochenmarkinfiltration wurde in den 1980er Jahren durch die Zytogenetik, in den 1990er Jahren durch die FISH-Untersuchung und in den 2000er Jahren durch die Multicolor-Immunfluoreszenz-Analyse zur Charakterisierung maligner Plasmazellen ergänzt. Die derzeitigen Studien beschäftigen sich mit genomischen und proteomischen Charakteristika, um bessere prognostische Modelle und, darauf basierend, individualisierte Therapieformen zu erarbeiten (Kyle/Rajkumar 2008).

### Stadieneinteilung

1975 führten *Durie* und *Salmon* die nach ihnen benannte Stadieneinteilung ein. Obwohl sie vor allem bezüglich der Charakterisierung der Knochenherde an ihre Grenzen stößt, wird sie bis zum heutigen Tag angewendet. Im Jahre 2005 schlugen *Greipp* und Mitarbeiter aufgrund der Analyse von 11 171 Patienten ein Internationales Staging-System vor, das basierend auf den leicht zu bestimmenden Serumparametern  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Albumin eine Prognoseabschätzung ermöglicht.

### Therapie

Vor fünf Jahrzehnten stellte das multiple Myelom noch eine rätselhafte Krankheit dar, für die es keine systemische Therapie gab. Urethan, das in anekdotischen Beschreibungen aktiv zu sein schien, erwies sich in einer randomisierten Studie als dem Placebo unterlegen.

Die Entwicklung der Therapie des multiplen Myeloms spielte sich im Wesentlichen in drei Phasen ab (Munshi 2008):

1. In den 1960er Jahren war Melphalan (M) das erste Medikament, das aktiv gegen das multiple Myelom wirkte. Die Kombination mit Prednison (MP) wurde zur Standardtherapie. Eine komplette Remission (CR) war selten. Letztendlich rezidierten alle Patienten.
2. In den 1980er Jahren bestand der entscheidende Fortschritt in der Einführung der autologen

Stammzelltransplantation, die sich in randomisierten Studien gegenüber der konventionellen Chemotherapie als überlegen erwies. Die autologe Stammzelltransplantation wurde vor über 20 Jahren für Patienten bis zum 70. Lebensjahr zur Standardtherapie, weil sie bei Myelompatienten zu einer hohen CR-Rate führte und das Überleben verbesserte. Das Erreichen einer CR ging mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) einher. Im Laufe der Zeit wurden mehrere Varianten der Stammzelltransplantation entwickelt und untersucht (autologe, Tandem-, allogene und RIC bzw. „Mini“-Transplantation).

- In den letzten Jahren wurde das wissenschaftliche Interesse immer mehr auf das Knochenmarkstroma gelenkt, weil sich zunehmend Anhaltspunkte dafür ergaben, dass das Knochenmark-Microenvironment die Myelomzellen bezüglich Wachstum, Überleben und Entwicklung einer Medikamentenresistenz nicht unwesentlich fördert. Diese Erkenntnis führte in der Behandlung des multiplen Myeloms zu einem Paradigmenwechsel. Das therapeutische Bestreben richtete sich nicht mehr nur gegen die Myelomzelle selbst, sondern nun auch auf das Knochenmark-Microenvironment. In den letzten 20 Jahren wurden in zahlreichen Studien drei neue Substanzen, Thalidomid (T), Bortezomib (V) und Lenalidomid (R), untersucht, mit denen die Prognose der Patienten sowohl mit rezidiviertem als auch mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom verbessert werden konnte. Diese neuen Substanzen führten zu einer grundlegenden Änderung des therapeutischen Vorgehens: Patienten, die nicht für die Transplantation geeignet sind, können Rd, VMP oder MPT erhalten; bei jüngeren Patienten stellen diese Substanzen heute auch einen Teil des Induktionsprotokolls dar. Darüber hinaus werden sie im Rahmen von Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapien nach Transplantation eingesetzt. Die Ergebnisse der autologen Transplantation können hierdurch verbessert werden. In den letzten zwei Jahren hat es noch einmal eine rasante Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie mit mehreren Neuzulassungen – erstmals auch für Histondeacetylase-Inhibitoren und monoklonale Antikörper – gegeben.

Mit modernen zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchungsmethoden können heute Ver-

änderungen sowohl auf der DNA- als auch auf der Transkriptionsebene nachgewiesen werden. Dadurch werden zytogenetische Risikofaktoren bestimmbar und auch eine molekulare Klassifikation des multiplen Myeloms möglich. Diese Entwicklungen werden aller Voraussicht nach das wissenschaftliche Rationale für neue Target-Therapien sein, die zurzeit bereits in zunehmender Zahl in die klinische Evaluation gelangen (Munshi 2008).

Weitere Fortschritte der Behandlungsergebnisse werden durch Verbesserung der supportiven Therapie (moderne Antibiotika, Bisphosphonate, Vertebroplastie, Kyphoplastie) angestrebt.

### Prognose

Vor dem Jahre 1962, als noch keine Myelomtherapie zur Verfügung stand, lag das mediane Überleben der Myelompatienten bei 6 Monaten. Mit dem MP-Protokoll wurde es auf 3 Jahre verlängert. Heute liegt es bei 5 Jahren und darüber. Immer bessere Behandlungsergebnisse veranlassen manche Autoren schon von der „Schwelle zur Kuration“ dieser Krankheit zu sprechen.

### Literatur

- Apitz K (1940) Die Paraproteinosen (Über die Störung des Eiweiß-Stoffwechsels bei Plasmocytom). *Virchows Arch* 306: 631–699
- Bence Jones H (1848) On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philos Trans R Soc Lond* 138: 55–62
- Dalrymple J (1846) On the microscopical character of mollities ossium. *Dublin Q J Med Sci* 2: 85–95
- Kyle RA, Rajkumar SV (2008) Multiple myeloma. *Blood* 111: 2962–2972
- Macintyre W (1850) Case of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Med Chir Trans London* 33: 211–232
- Munshi NC (2008) Plasma cell disorders: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 297
- Nerlich AG, Rohrbach H, Bachmeier B et al (2006) Malignant tumors in two ancient populations: an approach to historical tumor epidemiology. *Oncol Rep* 16: 197–202
- Zink A, Rohrbach H, Szeimies U et al (1999) Malignant tumors in an ancient Egyptian population. *Anticancer Res* 19: 4273–4277
- [http://de.wikipedia.org/wiki/Multiples\\_Myelom](http://de.wikipedia.org/wiki/Multiples_Myelom) (letzter Zugriff 05.08.16)

## Epidemiologie

*R. Lamerz*

### Inzidenz und Mortalität

Nach Inzidenzzahlen aus den USA (SEER-Programm) macht das multiple Myelom (MM) bei Weißen (Kaukasiern) 1 %, bei Schwarzen 2 % aller malignen Erkrankungen aus; die mittlere jährliche altersadjustierte Inzidenzrate beträgt 4,7/100 000 bei Männern und 3,2/100 000 bei Frauen (Weiße) bzw. 10,7 und 6,7/100 000 für Schwarze (Ries et al. 1991). Unter den lymphoretikulären Neoplasien macht das MM 31 % bei Schwarzen und 13 % bei Weißen aus. Andere ethnische Gruppen (native Hawaiianer, weibliche Hispano-Amerikaner, amerikanische Indianer aus New Mexico, Eskimos) weisen gegenüber weißen US-Bürgern höhere MM-Raten auf, chinesische oder japanische Bevölkerungsgruppen dagegen eine niedrigere Rate (Devesa 1991).

Die mittlere jährliche altersspezifische Inzidenzrate steigt, unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht, stark mit dem Alter an: die höchsten Werte finden sich in der 8. Lebensdekade (Schwarze 55/100 000, Weiße 25/100 000), mit einer etwa zweifach höheren Inzidenzrate für schwarze als für weiße US-Amerikaner bei männlicher Prädominanz für beide ethnischen Gruppen (Ries et al. 1991). Ferner scheint die Inzidenz für Männer in städtischen Gegenden höher zu sein als in ländlichen Bezirken, während bei Frauen die Verteilung nicht unterschiedlich ist. Auch im internationalen Vergleich zeigen Männer in den meisten Ländern höhere MM-Raten als Frauen. In Nordeuropa sind die Raten ähnlich wie in Nordamerika, in Deutschland (männlich: 1,7–2,8/100 000; weiblich: 1,3–1,7/100 000), Großbritannien, Osteuropa und Südamerika etwas niedriger und in Asien wesentlich niedriger (Riedel/Pottern 1992, Herrinton et al. 1995, Huang et al. 2007).

Bezüglich Mortalität übertreffen die Raten Nichtweißer die von Weißen mit einem dramatischen Anstieg zwischen 1950 und 1988 für Nichtweiße und geringerem Anstieg für Weiße im Alter über 55 Jahren. Während der letzten 20 Jahre sind die Mortalitäts- wie auch Inzidenzraten allerdings eher stabil geblieben. Nach einer Studie aus den USA (Olmsted County, Minnesota) haben sich die Inzidenzzahlen sogar über fast 60 Jahre (1945–2001) nicht wesentlich geändert, mit einem statistisch nicht signifikanten Trend für die altersadjustierten Inzidenzraten zur US-Bevölkerung von 2000 mit 6,1/100 000 Personenjahren für Männer und 3,6/100 000 Personenjahren für Frauen sowie mit ähnlich ansteigenden altersspezifischen Inzidenzraten (Kyle et al. 2004). Nach anderen altersspezifischen Daten ist die MM-Mortalität seit 1950 überproportional in den höheren Altersgruppen angestiegen, wobei die Spitzenwerte von 60 auf 80 Jahre verschoben wurden (Weiße: 20/100 000, Nichtweiße: 30/100 000) (Riedel/Pottern 1992, Herrinton et al. 1995). Auch in vielen anderen Ländern ist die Myelom-Mortalität bei Personen ab 55 Jahren angestiegen, wobei der größte Zuwachs zwischen 1970 und 1985 bzw. in der Altersgruppe von 70–74 Jahren auftrat und die niedrigsten Raten in Griechenland, Japan und Ungarn lagen, im Gegensatz zu traditionell hohen Raten in Norwegen, Neuseeland und Finnland oder in Ländern mit mäßigen Raten wie England, Wales und Frankreich.

### Prädisposition

Die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) gilt als prädisponierender Risikofaktor für das MM. Sie hat eine jährliche Inzidenz von 1,4–1,9 % mit einer altersabhängig maximalen

Inzidenz von 4–5 % (> 80 Jahre), einem 1,2- bis 2,0-fach höheren Risiko beim Mann als bei der Frau und einer um 30–40 % höheren Prävalenz unter Farmern (Herrinton 1996). Nach größeren Studien gehen 20–30 % der MGUS-Fälle nach 10–20 Jahren in ein MM über. Nach Untersuchungen an 917 Personen im Alter von 50–74 Jahren in Ghana (Landgren et al. 2007) betrug die altersadjustierte Prävalenz von MGUS 5,84 % und lag 1,97-fach höher als bei Weißen. Eine sehr große Studie an 52 802 Personen in Nagasaki City (Iwanaga et al. 2007) ergab eine MGUS-Prävalenz von 2,1 % in der Gesamtpopulation (männlich: 2,8 %, weiblich: 1,6 %) und von 2,4 % für die Altersgruppe  $\geq 50$  Jahre.

Nach Untersuchungen der Mayo-Klinik (Kyle/Rajkumar 2003) beträgt das Progressionsrisiko von der MGUS zum MM oder ähnlichen Erkrankungen zirka 1 % pro Jahr. Im Vergleich zu den Zahlen des SEER ist das Risiko für ein MM zirka 25-fach, für einen M. Waldenström 46-fach und für eine primäre Amyloidose 8,4-fach erhöht. Die Konzentration des M-Proteins erwies sich als hauptsächlichster unabhängiger Prädiktor für eine Progression. Patienten mit einer IgM- oder IgA-MGUS waren mit einem höheren Progressionsrisiko behaftet als solche mit einer IgG-MGUS. Bezüglich IgM-MGUS lag das relative Progressionsrisiko für eine IgM-bezogene Erkrankung (Lymphom, M. Waldenström, primäre Amyloidose, CLC) 16-fach höher als in der weißen Bevölkerung von Iowa (USA) nach SEER. Die kumulative Progressionsinzidenz betrug 10 % nach 5 Jahren, 18 % nach 10 Jahren und 24 % nach 15 Jahren.

In der multivariaten Analyse zeigten sich als unabhängige Progressions-Risikofaktoren die monoklonale Paraprotein- und Albuminkonzentration: die Risikorate 10 Jahre nach Diagnose nahm entsprechend der anfänglichen Paraproteinkonzentration von 14 % bei 0,5 g/dl über 26 % bei 1,5 g/dl und 34 % bei 2 g/dl auf 41 % bei  $> 2,5$  g/dl zu (Herrinton 1996). Eine weitergehende Differenzierung des Progressionsrisikos von MGUS-Fällen wurde durch die Berücksichtigung der Bestimmung freier Leichtketten im Serum (als  $\kappa/\lambda$ -Quotient [FLC-Q]) sowie von Vollparaprotein-Typ (IgG geringer als Nicht-IgG) und -Konzentration ( $\leq 15$  geringer als  $> 15$  g/l) erzielt. Für das Vorliegen von keinem, einem, zwei oder allen drei abnormen Faktoren wurden relative Risikorate von 1 %, 5,4 %, 10,1 %

und 20,8 % bzw. absolute Progressionsrisiko-Raten nach 20 Jahren einschließlich Tod als konkurrierendem Risiko von 2 %, 10 %, 18 % und 27 % ermittelt (Rajkumar et al. 2005).

Neuere Studien beschäftigten sich mit ethnischen Unterschieden in der Prävalenz, Pathogenese und Progression von MGUS zum MM, vor allem zwischen Schwarzen und Weißen (Greenberg et al. 2012c). Danach liegt die Prävalenz der MGUS bei schwarzen Patienten zweimal höher als bei weißen (z. B. 14,8 % versus 7,8 % bzw. 8,4 % vs. 3,8 %); in einer US-Prävalenzstudie über 15 Jahre ergab sich sogar eine dreifach höhere altersadjustierte MGUS-Rate bei schwarzen gegenüber weißen Patienten. Unterschiede gibt es auch bezüglich der Ig-Klassen-Häufigkeiten zwischen weißen (Olmsted County MN: IgG 68,9 %, IgA 10,8 %, IgM 17,2 %) versus schwarzen Patienten (Walter Reed Army Medical Center: IgG 81 %, IgA 13 %, IgM 2 %) ( $p < 0,0005$ ). Dies gilt auch für den Freie-Leichtketten-Quotienten, für den in der Olmsted-County-Studie bei 33 % der weißen Patienten gegenüber von 45 % der schwarzen Patienten ( $p < 0,01$ ) aus dem Normbereich fallende Werte gefunden wurden. Da nach dem Risikomodell der Mayo-Klinik schwarze Patienten signifikant seltener ein höheres MGUS-Progressionsrisiko als weiße Patienten aufweisen ( $p = 0,014$ ), sollte dieses Modell bei nicht-weißen Populationen nur mit Vorsicht angewandt werden (Weiss et al. 2011). Obwohl das Progressionsrisiko von der MGUS zum MM mit 1–1,5 % für schwarze und weiße Patienten als gleich angesehen wird, beschreiben die meisten Untersuchungen doch eine zweifach erhöhte MM-Prävalenz für schwarze Patienten in den USA wie auch in Afrika (Greenberg et al. 2012c).

Ferner zeigte eine US-NCI-SEER-Studie mit 40 294 MM-Patienten über einen Zeitraum von 1973 bis 2003 unter Berücksichtigung von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Alter und Diagnosejahr bei einem mittleren Diagnosealter von 68,3 Jahren und mittlerem Überleben (ÜL) von 30 Monaten ein verbessertes ÜL für aus dem asiatisch-pazifischen Raum stammende Patienten (HR 0,90) und vermindertes ÜL für die amerikanisch-indianische/Alaska-native Abstammung (HR 1,18) sowie in der multivariaten Analyse keinen Unterschied im ÜL zwischen Weißen und Schwarzen ( $p = 0,709$ ). Jüngeres Alter ( $\leq 75$  vs.  $> 75$  Jahre) und eine jüngere Behandlungsdekade (1993–2003 vs.

1983–1992) gingen dabei mit einem verbesserten ÜL einher ( $p < 0,001$ ) (Kaya et al. 2012). Eine Studie aus England untersuchte in Krebsregistern von 2002–2008 den ethnischen Einfluss auf das Auftreten und relative Überleben beim MM. Aus 24 361 MM-Fällen war die altersstandardisierte Inzidenzrate (ASIR) bei schwarzen Ethnien mit 15,00 höher als bei Südasiaten (ASIR = 5,45) oder Weißen (ASIR = 6,11), mit einem niedrigeren Todesrisiko für 1- oder 3-Jahres-ÜL (HR 0,66 bzw. 0,69) und 1-, 3- oder 5-Jahres-ÜL bei Südasiaten (HR = 0,65, 0,72 bzw. 0,68) im Vergleich zur weißen Bevölkerung (Samy et al. 2015). Eine multizentrische Studie untersuchte ethnische Unterschiede der primären zytogenetischen Abnormalitäten beim MM bezüglich vier klinisch-zytogenetischer Subtypen (Translokation t(11;14), t(4;14), Monosomie 13/del13q und Monosomie 17/del17p) anhand der FISH-Ergebnisse von 292 schwarzen Patienten mit neu diagnostiziertem MM aus vier medizinischen Zentren im Vergleich mit Vorergebnissen von 471 MM-Patienten der Mayo-Klinik. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede in der Prävalenz der IgH-Translokation t(11;14) zwischen Schwarzen und Weißen (6,5 % vs. 17,6 %,  $p < 0,0001$ ) sowie auch niedrigere Raten der IgH-Translokation t(4;14) (5,5 % vs. 10 %), der Monosomie 13/del13q (29,1 % vs. 49,3 %) und der Monosomie 17/del17p (7,9 % vs. 13 %) (Greenberg et al. 2015).

Epidemiologische Studien über prädisponierende Faktoren lassen vermuten, dass eine chronische Antigenstimulation des Immunsystems (z. B. durch IL-6-Induktion als Stimulator der B-Zell-Differenzierung und Promotor des MM-Wachstums) ein wichtiger Faktor für die MM-Entwicklung sein könnte, insbesondere eine frühere Exposition gegenüber viralen oder bakteriellen Erkrankungen, Immunisierungen (BCG, Diphtherie, Scharlach, Keuchhusten), Allergien oder Autoimmunstörungen. Nach einer Studie an 4641 MM-Patienten (3040 Weiße/1601 Farbige) und 2046 MGUS-Personen (1312 Weiße/734 Farbige) mit vorbestehenden Autoimmun-, Infektions-, Entzündungs- und allergischen Krankheiten (Brown et al. 2008) lag für ein breites Categoriespektrum von Autoimmun- (RR 1,15), Infektions- (RR 1,29) und Entzündungskrankheiten (RR 1,18) ein signifikant erhöhtes MM-Risiko und in ähnlicher Größenordnung erhöhtes MGUS-Risiko vor. Nach einer weiteren Fallkontrollstudie an 8406 schwedischen MM-Pati-

enten mit 16 543 gematchten Kontrollen sowie 22 490 Verwandten 1. Grades der Patienten mit 44 436 Kontrollen war das MM-Risiko signifikant erhöht bei Personen mit vorbestehender perniziöser Anämie (Odds Ratio [OR] = 3,27) und familiärem systemischen Lupus erythematoses (OR = 2,66) (Landgren et al. 2006). Eine große populationsbasierte Studie an 19 112 Patienten mit MM, 5403 Personen mit MGUS, 96 617 gematchten Kontrollen und 262 931 erstgradigen Verwandten über die Beziehung zwischen MM/MGUS und immunologischen Erkrankungen bestätigte eine Assoziation zwischen persönlicher Infektions-Krankengeschichte und einem signifikant erhöhten MM-Risiko (OR = 1,2) sowie von Infektionen (OR = 1,6), Entzündungen (OR = 1,4) und Autoimmunerkrankungen (OR = 2,1) mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine MGUS. Auch eine Autoimmunerkrankung in der Familie war mit einem signifikant erhöhten MGUS-Risiko, nicht aber MM-Risiko verbunden (Lindqvist et al. 2011).

Von Allgemeinfaktoren wird dem Übergewicht ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) nach bevölkerungsbasierten Fallkontrollstudien in Kanada (Pan et al. 2004) und den USA (Calle et al. 2003) ein multivariat gesichertes erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen allgemein einschließlich multipler Myelome (OR = 2,06) sowie auch spezifisch für die MGUS (Landgren et al. 2010) und das MM (Blair et al. 2005, Wallin/Larson 2011) zugeschrieben.

### Strahlenexposition

Von den vielen untersuchten Einflussfaktoren ist die Strahlenexposition am besten belegt. MM traten signifikant vermehrt nach einer langen Latenzperiode bei Atombomben-Überlebenden auf, wobei die Atombomben-Überlebenden von Hiroshima ein fast 60 % höheres MM-Mortalitätsrisiko als Nicht-exponierte aufwiesen. Ein Drittel der japanischen Myelom-Toten zwischen 1950 und 1985 ließ sich auf die Atomstrahlung von 1945 zurückführen (Shimizu 1990). Eine japanische Studie an 52 525 Nagasaki-Atombomben-Überlebenden, bei denen insgesamt 1082 MGUS-Fälle entdeckt wurden (Prävalenz = 2,1 %), ergab nur für im Alter von  $\leq 20$  Jahren Exponierte eine höhere MGUS-Prävalenz bei einer Expositionsentfernung bis 1,5 km im Vergleich zu  $> 3$  km (Prävalenzquotient = 1,4) (Iwanaga et al. 2009). Zudem lag die MGUS-Prävalenz

signifikant höher bei Personen mit einer Expositionsstärke von  $>0,1$  Gy versus  $<0,01$  Gy (Prävalenzquotient = 1,7). Dagegen bestand keine eindeutige Beziehung zwischen Strahlenexposition und maligner Progression der MGUS.

Eine gepoolte Kohortenstudie von 119 195 US-Nukleararbeitern mit Exposition gegenüber externer ionisierender Strahlung (mittlere Dosis 20 mSv) und Krebs während 2005 wurde mit der Mortalität von US-Bürgern aufgrund von verschiedenen Krebserkrankungen einschließlich MM regressionsanalytisch verglichen. Es zeigten sich ein exzessives relatives Risiko (ERR) pro 10 mSv von 0,14 % für alle Krebsarten ohne Leukämie, höhere Werte für Nichtraucher-bezogene Krebse von 0,7% und niedrigere für Raucher-bezogene Malignome ( $-0,079\%$ ). Die ERR-Rate pro 10 mSv betrug 1,7% für Leukämien und 1,8% für alle lymphatischen und hämatopoetischen Malignome, lag aber höher für MM mit 3,9% (CI 0,60–9,5%) (Schubauer-Berigan et al. 2015).

Mortalitätsuntersuchungen bei Radiologen und Radium-Uhrenziffernblatt-Malern lieferten weitere Belege für ein erhöhtes MM-Risiko. Das vermehrte Vorkommen von Myelom-Todesfällen unter Radiologen wurde vor über 30 Jahren erstmals berichtet, wobei eine Studie von 1982 für Radiologen selbst bei einer niedrigeren Langzeitdosisexposition ein etwa zweifach höheres Myelomrisiko ergab (Matanoski 1982). Bezüglich therapeutischer Bestrahlung und Myelomrisiko wiesen erste Studien über Patienten mit bestrahlter ankyloisierender Spondylitis eine Korrelation der Bestrahlung mit einer zunehmenden MM-Mortalität über die Zeit auf (Darby et al. 1987), wohingegen eine andere Studie an US-Patientinnen mit bestrahltem Zervixkarzinom keine erhöhte MM-Gefährdung ergab (Boice et al. 1985).

### Berufs- und Umweltexposition

Ein signifikant erhöhtes MM-Risiko wurde für Landarbeiter (Schweine-, Schaf-, Rinderzucht, Milchproduktion, Tierfarmen und Obstplantagen) beschrieben (Pearce et al. 1986). Landwirtschaftsbezogene Exposition mit erhöhtem MM-Risiko betraf auch Kornstaub, staubige Beschäftigungen, Aflatoxin und Auspuffgase. Auch neuere Untersuchungen belegen eine Beziehung zwischen Landwirtschafts-Pestiziden einschließlich Herbiziden

und Insektiziden und einem zirka zweieinhalbfach erhöhten Myelomrisiko (Morris et al. 1986, Frost et al. 2011).

Weitere Berufszweige mit kontrovers diskutiertem erhöhtem MM-Risiko sind:

- Metallverarbeitung (Morris et al. 1986), Nickel-siederei oder Wasserversorgung mit erhöhten Spuren von Blei und Cadmium
- Gummiindustrie
- Benzin (Bezabeh et al. 1996, Stenehjem et al. 2015)
- Petroleum
- Verbrennungsprodukte
- andere Chemikalien und Industriezweige (Hagmar et al. 1986), Antioxidanzien, Nitrile, Methylenchlorid, chlorierte und aromatische Kohlenwasserstoffe einschließlich Perchloräthylen, bei Maschinisten (Gallagher/Threlfall 1983)
- Holzindustrie (Papierherstellungsprozesse)
- Lederindustrie (Ledergerbmittel)
- Schuh-, Woll- und Textilindustrie
- kosmetische und Schminkeberufe (Haarfärbemittel mit aromatischen Nitro- und Aminverbindungen, auch bei Anwendern von Haarfärbemitteln)
- Verwendung von Auto-, Spray- und Zeichenfarben (Bethwaite et al. 1990)
- Asbestexposition
- Pförtner und Putzdienste mit Exposition gegenüber Reinigungs- und Desinfektionsmitteln
- Kaminkehrer bei potenzieller Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Metallen wie Arsen, Nickel und Chrom (Cuzick/De Stavola 1988)

### Nicht berufsbedingte Exposition

Als nicht berufliche Expositionen mit erhöhtem Myelomrisiko wurden beschrieben: Exposition mit Chlorpheniramin, Gentamicinsulfat, Sulfamethoxazol und Terpinhydrat (Selby et al. 1989), nicht jedoch Zigaretten- und Alkoholkonsum. Nach einer gepoolten Analyse des *International MM-Consortium* an 2670 Fällen und 11 913 Kontrollen zum MM-Risiko durch Zigarettenrauchen hatten weder Immer-Raucher noch aktuelle oder frühere Raucher ein erhöhtes MM-Risiko (Andreotti et al. 2015).

Eine Untersuchung der Erholungszeit im Sitzen in Beziehung zur ortsspezifischen Krebsinzidenz in

einer großen US-Kohorte an 69 260 krebsfreien Männern und 77 462 Frauen ergab im Verlauf zwischen 1992 und 2009 bei 18 555 Männern und 12 236 Frauen eine Krebsdiagnose und bei längerer Erholungszeit im Sitzen unter Ausschluss anderer Faktoren ein allgemein erhöhtes Krebsrisiko für Frauen (RR = 1,10 für >6 vs. <3 Std./Tag), aber nicht für Männer (RR = 1,00). Bei Frauen war die Sitzzeit mit einem erhöhten Risiko für MM (RR = 1,65), invasives Mammakarzinom (RR = 1,10) und Ovarialkarzinom (RR = 1,43) assoziiert; bei Männern gab es keine entsprechende Risikozunahme. Entsprechend geht die Leitlinienempfehlung an Frauen, die Sitzzeit nach Möglichkeit zu reduzieren (Patel et al. 2015).

### Familiäre Faktoren

Das familiäre Auftreten von MGUS und MM ist durch verschiedene Berichte belegt (Lynch et al. 2001; Übersicht bei Greenberg et al. 2012b). In einer Übersicht über 53 publizierte Familien mit MM wurden nur drei Familien mit drei betroffenen Geschwistern gefunden (Roddie et al. 1998). Eine andere Arbeitsgruppe (Grosbois et al. 1999) berichtete über 15 Familien mit mehreren MM-Fällen, davon drei mit dem Auftreten einer MGUS. Die MM-Fälle in 10 der 15 Familien ereigneten sich bei Geschwistern in einem mittleren Diagnosealter wie bei sporadisch auftretenden MM, traten aber in den nachfolgenden Generationen im Sinne einer Antizipation früher auf, wie auch von einer anderen Untersuchungsgruppe (Deshpande et al. 1998) bestätigt wurde.

Auch nach weiteren Familienstudien scheint eine Untergruppe von MM-Fällen ein wesentliches familiäres Cluster aufzuweisen, das zu einer hereditären Ätiologie des MM passt (Shoenfeld et al. 1982). In 37 untersuchten Familien wiesen die Familienmitglieder mit MM bezüglich Geschlecht, Alter, Verteilung der monoklonalen Proteine, klinischen und Labordaten oder Prognose keine besonderen Unterschiede gegenüber Patienten mit sporadischem MM auf. Daneben zeigte sich aber ein vermehrtes Auftreten von Immunglobulin-Veränderungen bei gesunden Verwandten der MM-Patienten, was auf eine mögliche genetische Suszeptibilität für das MM hinweist und bei einigen MM-Fällen eine hereditäre Basis bzw. ein erhöhtes MM-Risiko für noch gesunde Familienmitglieder erkennen lässt.

Patienten mit familiärem MM scheinen auch eine besondere Suszeptibilität für andere hämatologische Erkrankungen sowie auch für solide Tumoren aufzuweisen. In einer Untersuchung aus Schweden (Eriksson/Hallberg 1992) an 239 MM-Fällen im Vergleich zu 220 Kontrollfällen hatten Personen mit Verwandten ersten Grades mit hämatologischen Malignomen, speziell MM, selber ein erhöhtes Risiko für MM, aber auch Personen, deren Verwandte ersten Grades andere Tumortypen (vor allem Prostata- und Gehirntumoren) zeigten. Das familiäre Vorkommen des MM wurde durch eine weitere Studie über einen größeren Familienstammbaum mit 33 erfassten Personen mit Malignomen über vier Generationen (I:2, II:9, III:14, IV:8) bestätigt (Lynch et al. 2001). Unterschiede für Inzidenzraten des familiären MM scheint es zwischen schwarzen und weißen US-Amerikanern nicht zu geben (Brown et al. 1999). Nach einem Bericht über acht afrikanisch-amerikanische Familien mit MM und MGUS, die über einen Zeitraum von 30 Jahren entdeckt wurden, gab es bei 21 von 58 Verwandten 1. Grades zwölf MM- und acht MGUS-Fälle sowie eine AL-Amyloidose (Jain et al. 2008). Eine Assoziation zusätzlicher familiärer Malignome mit MM oder MGUS weist auch eine Untersuchung einer Familie mit fünf MM- und drei MGUS-Fällen sowie fünf Prostatakarzinomfällen in zwei Generationen nach (Lynch et al. 2008).

In einer Studie zum allgemeinen familiären Krebsrisiko (Hemminki et al. 2004) wurden auf dem Boden der nationalen schwedischen Krebsfamilien-Database (ausgerichtet am schwedischen Cancer Registry bis zum Jahr 2000) an insgesamt 10,2 Millionen Personen die standardisierten Inzidenzraten (SIR) für das altersspezifische familiäre Krebsrisiko für Nachfahren ermittelt. Die höchsten SIR-Werte zeigten sich bei elterlicher Erkrankung an M. Hodgkin (4,88), Hodentumor (4,26), nicht medullärem SD-Karzinom (3,26), Ovarialkarzinom (3,15), Ösophaguskarzinom (3,14) und MM (3,33). Bei betroffenen Geschwistern waren die SIR-Werte auch erhöht für Prostata-, Nieren-, Haut-Plattenepitheltumoren, endokrine Tumoren, Magen- und Bronchialkarzinom sowie Leukämie (>3,00). Die höchsten kumulativen Risiken fanden sich beim familiären Brustkrebs (5,5%) und Prostatakrebs (4,2%). Eine neuere Studie über das Familienclustering von MM mit anderen Malignomen an 24 137 MM-Fällen im schwedischen Krebsregister

zwischen 1958 und 2012 ergab ein erhöhtes Risiko bei erstgradigen Verwandten von MM-Patienten im Vergleich zu Patienten mit unbelasteten Verwandten. Ferner war das MM zuverlässig mit Verwandten-Diagnosen von Kolorektal-, Mamma- und Prostatakarzinomen, nicht thyreoidalen Tumoren, Leukämie und unbekannten Primärtumoren, ferner mit Knochen- und Bindegewebstumoren, Non-Hodgkin-Lymphomen inklusive lymphoplasmazytischen Lymphomen/M. Waldenström (relatives Risiko [RR] 3,47) assoziiert. Dabei zeigte das MM eine starke Assoziation (1,91) mit kolorektalen Krebsfamilien. Die Verbindung von MM mit diskordanten Tumoren ist neu und deutet auf eine genetische Empfänglichkeit für viele Tumoren hin (Frank et al. 2016).

Zusammenfassend treten familiäre MM eher selten auf (<4%) und sind in den betroffenen Familien überzufällig häufig mit anderen benignen wie malignen hämatolymphoproliferativen Erkrankungen und gelegentlich auch soliden Tumoren assoziiert. Insbesondere findet man bei den anderen – insbesondere erstgradigen – asymptomatischen Familienmitgliedern gehäuft eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) vom Schwerketten (HC-MGUS) (Vachon et al. 2009) oder Leichtketten-Typ (LC-MGUS) (Greenberg et al. 2012a).

### MM und Viren

Nach einer kontrovers diskutierten und überwiegend nicht bestätigten Untersuchung (Rettig et al. 1997) wird vermutet, dass das Kaposi-Sarkom-assoziierte Herpesvirus über die Stimulation von viralem IL-6 in dendritischen Zellen des MGUS-Knochenmarks den Übergang in ein MM beeinflusst. Daneben besteht bei der HIV-Infektion ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für ein MM, ferner, wenn auch geringer, bei Hepatitis A/B/C/D, EBV-Infektion und Infektion mit dem Stealth-Virus (Durie 2001).

### Genetische Faktoren

Genetische Markerstudien zeigten entweder keine HLA-Typ-Unterschiede zwischen Myelompatienten und Kontrollpersonen oder eine signifikante Zunahme von HLA-B5, eine Verbindung zwischen MM und dem B-Lokus oder C-Lokus, ferner zum HLA-Cw5-Antigen und G3m(g5)-Allotyp. Ferner

wurde eine signifikant höhere Genfrequenz von HLA-Cw2 beobachtet. Auf neuere genetische Befunde mit Polymorphismen und einem erhöhten MM-Risiko wie z. B. Iq21-Amplifikation (Stephens et al. 2012), Variation an 3p22.1 und 7p15.3 (Broderick et al. 2012) und eine spezielle Übersicht zu diesem Thema (Vangsted et al. 2011) sei nur hingewiesen.

Eine Untersuchung über das genetische MM-Risiko durch endogene retrovirale Loci beim Menschen mittels einer SNP-Analyse auf einer Sequenom-Plattform ergab zwei endogene retrovirale Loci für HERV-Fc1 auf Chromosom X und HERV-K auf Chromosom 1 mit einer MM-Assoziation aufgrund einer starken Gen-Gen-Interaktion (Schmidt et al. 2015). In einer genomweiten Trait-Analyse (GCTA) an 2282 Fällen und 5197 Kontrollpersonen wurde die MM-Vererbung durch bekannte SNPs nach GWAS auf 2,9% und die Vererbbarkeit durch alle allgemeinen SNPs auf 15,2% geschätzt. Im Vergleich dieser allgemeinen Varianten mit Familienstudien scheint ein Teil der Vererbbarkeit durch andere genetische Varianten wie z. B. seltene, noch nicht identifizierte Varianten bedingt zu sein (Mitchell et al. 2015).

Eine Untersuchung zum MM-Überleben durch eine erste genomweite Assoziationsstudie (GWAS) nach einer Metaanalyse von 306 MM-Patienten aus Kalifornien (UCSF) und 239 Patienten der Mayo-Klinik ergab eine signifikante Assoziation zwischen SNPs in der Region des Gens FOPNL auf Chromosom 16p13 und dem Überleben (rs72773978;  $p = 6 \times 10^{-10}$ ) sowie zwischen Minor-Allelen und einem erhöhtem Mortalitätsrisiko (HR: 2,65; CI: 1,94–3,58) im Vergleich zur Homozygotie für die Major-Allele. Ein Abgleich in der IMMEnSE-Kohorte von 772 Patienten mit einer Utah-Universitäts-Kohorte von 318 Patienten (rs72773978;  $p = 0,044$ ) zeigte, dass die Minor-Allele mit einer erhöhten Expression von FOPNL einhergehen und dass dies mit einer höheren Expression von zentrosomalen Genen sowie mit verkürztem Überleben assoziiert ist. Danach sind Polymorphismen auf dem FOPNL-Lokus mit dem Überleben von MM-Patienten assoziiert (Ziv et al. 2015).

Nach einer Untersuchung des IMMEnSE-Konsortiums beeinflussen auch Typ-2-Diabetes (T2D)-bezogene Varianten das MM-Risiko. Eine Fallkontrollstudie an 1420 MM-Patienten und 1858 Kont-

rollen ergab, dass Patienten mit dem KCNQ1rs2237892T-Allel oder den CDKN2A-2BrS2383208G/G-, IGF1rs35767T/T- und MADDRS7944584T/T-Genotypen ein signifikant erhöhtes MM-Risiko aufwiesen (OR = 1,32–2,13). Dies steht im Gegensatz zu KCNJ11rs5215C-, KCNJ11rs5219T- und THADArS7578597-Allelen oder FTOrs8050136A/A- und LTArS1041981C-Genotypen mit signifikant erniedrigtem MM-Risiko (OR = 0,76–0,85) (Rios et al. 2015).

### Zusammenfassung

Nach einer umfangreichen und kritischen Übersichtsarbeit über die epidemiologische Literatur zum MM (Alexander et al. 2007) – einschließlich Lifestyle-Faktoren, Berufs- und Umgebungsfaktoren, Immunfunktion, medizinischen Vorerkrankungen, Familiengeschichte und genetischen Einflüssen sowie MGUS – steigt das MM-Risiko mit dem Alter an und betrifft gehäuft Männer und afrikanische Amerikaner (im Gegensatz zu anderen lymphohämatopoetischen Malignomen mit höherer Inzidenz bei Weißen). Übergewicht ist mit erhöhtem und Ernährung mit grünem Gemüse und Fisch mit vermindertem MM-Risiko assoziiert. Bei Landarbeit, Pestizid-Exposition und den meisten anderen Einflüssen zeigen sich inkonsistente, variable Befunde ohne sicheren kausalen Zusammenhang.

Ein Zusammenhang von MGUS/MM mit einer vorausgegangenen chronischen Immunstimulation oder Autoimmunerkrankung wird inzwischen ebenso als erwiesen angesehen wie auch eine erhöhte MM-Inzidenz bei AIDS. Familiäre Krebserkrankungen, vor allem lymphohämatopoetische Malignome, gelten als signifikante MM-Risikofaktoren, obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen trotz genomweiter Linkage-Analysen, Untersuchung biologischer Faktoren (Hyperphosphorylierung von Paratag-7 und Paratag-8) und Nachweis hyperresponsiver B-Zellen noch weitgehend unklar sind (Greenberg et al. 2012b). Ein zirka zweifach erhöhtes familiäres Risiko vor allem erstgradiger Verwandter von MM-Patienten für verschiedene hämatologische Erkrankungen kann auch nur für eine relativ kleine Anzahl neuer MM-Fälle verantwortlich sein. Auch ein Zusammenhang des MM mit genetischen Polymorphismen in einigen Studien erfordert noch weitere Bestätigungen.

Bei kritischer Betrachtung können momentan über den Einfluss von ethnischer Zugehörigkeit, Alter und Geschlecht hinaus weitere prädiktive MM-Risikofaktoren noch nicht mit gleicher Evidenz als gesichert angesehen werden. Eine systematische Auswertung von 22 Metaanalysen zu MM-Risikofaktoren ergab eine Fülle von signifikanten Assoziationen mit Landarbeit, Beschäftigung bei der Feuerwehr oder als Friseur, Exposition gegenüber Chemikalien oder Pestiziden, Übergewicht und Fettleibigkeit, Alkoholkonsum, perniziöser Anämie, ankylosierender Spondylitis, Genpromotor-Methylierung und Polymorphismen. Danach ist das MM eine multifaktorielle Erkrankung mit einer breiten Vielfalt von Risikofaktoren über zahlreiche Lebensaspekte (Sergentanis et al. 2015).

### Literatur

- Alexander DD, Mink PJ, Adami HO et al (2007) Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 120 Suppl 12: 40–61
- Andreotti G, Birmann BM, Cozen W et al (2015) A pooled analysis of cigarette smoking and risk of multiple myeloma from the international multiple myeloma consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24(3): 631–634
- Bethwaite PB, Pearce N, Fraser J (1990) Cancer risks in painters: study based on the New Zealand Cancer Registry. *Br J Int Med* 47: 742–746
- Bezabeh S, Engel A, Morris CB et al (1996) Does benzene cause multiple myeloma? An analysis of the published case-control literature. *Envir Health Perspect* 104 Suppl 6: 1393–1398
- Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR et al (2005) Anthropometric characteristics and risk of multiple myeloma. *Epidemiology* 16: 691–694
- Boice JD Jr, Day NE, Andersen A et al (1985) Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 74: 955–975
- Broderick P, Chubb D, Johnson DC et al (2012) Common variation at 3p22.1 and 7p15.3 influences multiple myeloma risk. *Nat Genet* 44: 58–61
- Brown LM, Linet MS, Greenberg RS et al (1999) Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the US. *Cancer* 85: 85–90
- Brown LM, Gridley G, Check D et al (2008) Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 111: 3388–3394
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a

- prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 348: 1625–1638
- Cuzick J, De Stavola B (1988) Multiple myeloma – a case-control study. *Br J Cancer* 57: 516–520
- Darby SC, Doll R, Gill SK et al (1987) Long term mortality after a single treatment course with x-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* 55: 179–190
- Deshpande HA, Hu XP, Marino P et al (1998) Anticipation in familial plasma cell dyscrasia. *Br J Haematol* 103: 696–703
- Devesa SS (1991) Descriptive epidemiology of multiple myeloma. In: Orams GI, Potter M (eds) *Epidemiology and biology of multiple myeloma*. Berlin: Springer, pp 3–12
- Durie BGM (2001) The epidemiology of multiple myeloma. *Semin Hematol* 38: 1–5
- Eriksson M, Hallberg B (1992) Familial occurrence of hematologic malignancies and other diseases in multiple myeloma: a case-control study. *Cancer Causes Control* 3: 63–67
- Frank C, Fallah M, Chen T et al (2016) Search for familial clustering of multiple myeloma with any cancer. *Leukemia* 30: 627–632
- Frost G, Brown T, Harding AH (2011) Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med (Lond)* 61: 303–310
- Gallagher RP, Threlfall WJ (1983) Cancer mortality in metal workers. *Can Med Assoc J* 129: 1191–1194
- Greenberg AJ, Rajkumar SV, Larson DR et al (2012a) Increased prevalence of light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance (LC-MGUS) in first-degree relatives of individuals with multiple myeloma. *Br J Haematol* 157: 472–475
- Greenberg AJ, Rajkumar SV, Vachon CM (2012b) Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: epidemiology, risk factors, and biological characteristics. *Blood* 119(23): 5359–5366
- Greenberg AJ, Vachon CM, Rajkumar SV (2012c) Disparities in the prevalence, pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma between blacks and whites. *Leukemia* 26: 609–614
- Greenberg AJ, Philip S, Paner A et al (2015) Racial differences in primary cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: a multi-center study. *Blood Cancer J* 5: e271
- Grosbois B, Jegou P, Attal M et al (1999) Familial multiple myeloma: report of fifteen families. *Br J Haematol* 105: 768–770
- Hagmar L, Bellander T, Englander V et al (1986) Mortality and morbidity among workers in a chemical factory. *Scand J Work Environ Health* 12: 545–549
- Hemminki K, Li X, Czene K (2004) Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *Int J Cancer* 108: 109–114
- Herrinton LJ, Weiss NS, Ojshian AF (1995) The epidemiology of myeloma. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA (eds) *Myeloma: biology and management*. Oxford: Oxford University Press, pp 128–168
- Herrinton LJ (1996) The epidemiology of monoclonal gammopathy of unknown significance: a review. *Curr Top Microbiol Immunol* 210: 389–395
- Huang SY, Yao M, Tang JL et al (2007) Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan. *Cancer* 110: 896–905
- Iwanaga M, Tagawa M, Tshukasaki K et al (2007) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 82: 1474–1479
- Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K et al (2009) Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood* 113: 1639–1650
- Jain M, Ascensao J, Schechter GP (2008) Familial myeloma and monoclonal gammopathy: a report of eight African American families. *Am J Hematol* 84: 34–38
- Kaya H, Peressini B, Jawed I et al (2012) Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. *Int J Hematol* 95: 64–70
- Kyle RA, Rajkumar SV (2003) Monoclonal gammopathies of undetermined significance: A review. *Immunol Rev* 194: 112–139
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al (2004) Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota. *Cancer* 101: 2667–2674
- Landgren O, Linet MS, McMaster ML et al (2006) Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 118: 3095–3098
- Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW (2007) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc* 82: 1468–1473
- Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM et al (2010) Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood* 116: 1056–1059
- Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O et al (2011) Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood* 118: 6284–6291
- Lynch HAT, Sanger WG, Pirruccello S et al (2001) Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 93: 1479–1483
- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B et al (2008) Familial myeloma. *N Engl J Med* 359: 152–157
- Matanoski GM (1982) Risk of cancer associated with occupational exposure in radiologists and other radiation workers. In: Burchenal JH, Oettgen HF (eds) *Cancer: achievements, challenges, and prospects for the 1980's*. New York: Grune & Stratton, pp 241–256
- Mitchell JS, Johnson DC, Litchfield K et al (2015) Implementation of genome-wide complex trait analysis to quantify the heritability in multiple myeloma. *Sci Rep* 5: 12473

- Morris PD, Koepsell TD, Daling JR et al (1986) Toxic substance exposure and multiple myeloma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 76: 987–994
- Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM et al (2004) Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 159: 259–268
- Patel AV, Hildebrand JS, Campbell PT et al (2015) Leisure-time spent sitting and site-specific cancer incidence in a large U.S. cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24: 1350–1359
- Pearce NE, Smith AH, Howard JK et al (1986) Case-control study of multiple myeloma and farming. *Br J Cancer* 54: 493–500
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al (2005) Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 106: 812–817
- Rettig MB, Ma HJ, Vescio RA et al (1997) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 276: 1851–1854
- Riedel DA, Pottern LM (1992) The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 6: 225–247
- Ries LAG, Hankey BF, Miller BA et al (1991) Cancer statistics review 1973–1988. Washington, DC: U.S. Government Printing Office
- Rios R, Lupianez CB, Campa D et al (2015) Type 2 diabetes-related variants influence the risk of developing multiple myeloma: results from the IMMEnSE consortium. *Endocr Relat Cancer* 22: 545–559
- Roddie PH, Dang R, Parker AC (1998) Multiple myeloma in three siblings. *Clin Lab Haematol* 20: 191–193
- Samy EF, Ross J, Bolton E et al (2015) Variation in incidence and survival by ethnicity for patients with myeloma in England (2002–2008). *Leuk Lymphoma* 56: 2660–2667
- Schmidt KL, Vangsted AJ, Hansen B et al (2015) Synergy of two human endogenous retroviruses in multiple myeloma. *Leuk Res* 39: 1125–1128
- Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Bertke SJ et al (2015) Cancer mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation. *Radiat Res* 183: 620–631
- Selby JV, Friedman GD, Fireman BH (1989) Screening prescription drugs for possible carcinogenicity: eleven to fifteen years of follow-up. *Cancer Res* 49: 5736–5743
- Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G et al (2015) Risk factors for multiple myeloma: a systematic review of meta-analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15: 563–577
- Shimizu Y, Kato H, Schull W (1990) Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985: part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 121: 120–141
- Shoenfeld Y, Berliner S, Shaklai M et al (1982) Familial multiple myeloma. A review of thirty-seven families. *Postgrad Med J* 58: 12–17
- Stenehjem JS, Kjaerheim K, Bratveit M et al (2015) Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25 000 offshore oil industry workers. *Br J Cancer* 112: 1603–1612
- Stephens OW, Zhang Q, Qu P et al (2012) An intermediate-risk multiple myeloma subgroup is defined by sIL-6r: levels synergistically increase with incidence of SNP rs2228145 and 1q21 amplification. *Blood* 119: 503–512
- Vachon C, Kyle R, Therneau T et al (2009) Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 114: 785–790
- Vangsted A, Klausen TW, Vogel U (2011) Genetic variations in multiple myeloma I: effect on risk of multiple myeloma. *Eur J Haematol* 88: 8–30
- Wallin A, Larsson SC (2011) Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 47: 1606–1615
- Weiss BM, Minter A, Abadie J et al (2011) Patterns of monoclonal immunoglobulins and serum free light chains are significantly different in blacks compared to white monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) patients. *Am J Hematol* 86: 475–478
- Ziv E, Dean E, Hu D et al (2015) Genome-wide association study identifies variants at 16p13 associated with survival in multiple myeloma patients. *Nat Commun* 6: 7539

## Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese

*R. Schmidmaier, F. Bassermann, R. Lamerz*

Im Folgenden sollen die Charakteristika der Myelompathogenese dargestellt werden, wie sie für den Leser dieses Manuals für die tägliche Praxis relevant sind. Für Einzelheiten verweisen wir auf entsprechende Übersichtsartikel bzw. die darin zitierte Originalliteratur (Bsp.: Podar et al. 2009, Palumbo/Anderson 2011, Bianchi/Munshi 2015).

### Transformation zur malignen Plasmazelle

#### *Genetische Veränderungen*

Gemäß der Klassifikation für hämatologische Neoplasien der Weltgesundheitsorganisation WHO handelt es sich beim multiplen Myelom um eine Erkrankung aus der Gruppe der malignen Lymphome. Eine wesentliche Gemeinsamkeit der allermeisten B-Zell-Lymphome sind Mutationen im 14. Chromosom, und zwar an der Stelle, wo die Gene liegen, die die schwere Immunglobulinkette kodieren. Im Rahmen der physiologischen B-Zell-Entwicklung kommt es in dieser Region mehrmals zu einer Veränderung der Keimbahngene: Zunächst findet die sog. VDJ-Umlagerung statt, um die notwendige Antigendiversität zu erreichen. Nach Antigenkontakt kommt es nach somatischer Hypermutation der variablen Region zur sog. Switch-Rekombination, also der Veränderung der Immunglobulinklasse von IgM zu IgG oder IgA. Hierbei kann es aber auch zu Translokationen mit anderen Genen anderer Chromosomen kommen. Beim follikulären Lymphom oder beim Mantelzelllymphom zeigen sich krankheitscharakteristische Translokationen mit dem Promotor der schweren Immunglobulinkette, was zur Überexpression anti-apoptotischer (Bsp. Bcl-2) oder pro-proliferativer (Bsp. Cyclin D1) Proteine führt. Auch bei der malignen Transformation des multi-

plen Myeloms spielen solche IgH-Translokationen eine zentrale Rolle in der frühen Kanzerogenese. Zu den sog. primären rekurrierenden IgH-Translokationen zählen t(11;14) (Cyclin D1), t(4;14) (FGFR-3 und MMSET), t(14;16) (C-MAF), t(6;14) (Cyclin D3) und t(14;20) (MAFB). Ungefähr 30 % der Myelome und 45 % der MGUS weisen weder IgH- noch IgL-Translokationen auf.

Fast die Hälfte der Myelome ist jedoch hyperdiploid (v. a. durch Trisomien der Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15 und 19), was auf eine genetische Instabilität hinweist. Diese Gruppe von Myelomen zeigt eher selten die fünf myelomtypischen rekurrierenden IgH-Translokationen und scheint die zweite Möglichkeit der frühen genetischen Veränderung darzustellen. Dagegen gibt es sekundäre Mutationen, die später in der Myelomentwicklung auftreten und beide Untergruppen (IgH-Translokationen, Hyperdiploidie) gleichermaßen betreffen (Bsp. NRAS- und KRAS-Mutationen, FGF3- und TP53-Mutationen, Veränderungen von MYC, Inaktivierung von CDKN2A und CDKN2C). So fehlen MYC-Translokationen bei der MGUS, sind aber bei 45 % der fortgeschrittenen Myelome zu finden (Kuehl/Bergsagel 2002). In Abbildung 1 ist ein international anerkanntes Schema zur genetischen Evolution der MGUS dargestellt, das dies zusammenfasst (Bianchi/Munshi 2015). Die genetischen Ereignisse führen zur Expression von Adhäsionsmolekülen, zur Aktivierung pro-proliferativer und anti-apoptotischer Signalwege und zur Sekretion von Wachstumsfaktoren, wodurch sich der Klon im Microenvironment des Knochenmarks vermehrt. Aufgrund der genetischen Instabilität und der Knochenmarkstimuli kommt es schließlich zur Entwicklung von Endorganschäden und damit zum multiplen Myelom.

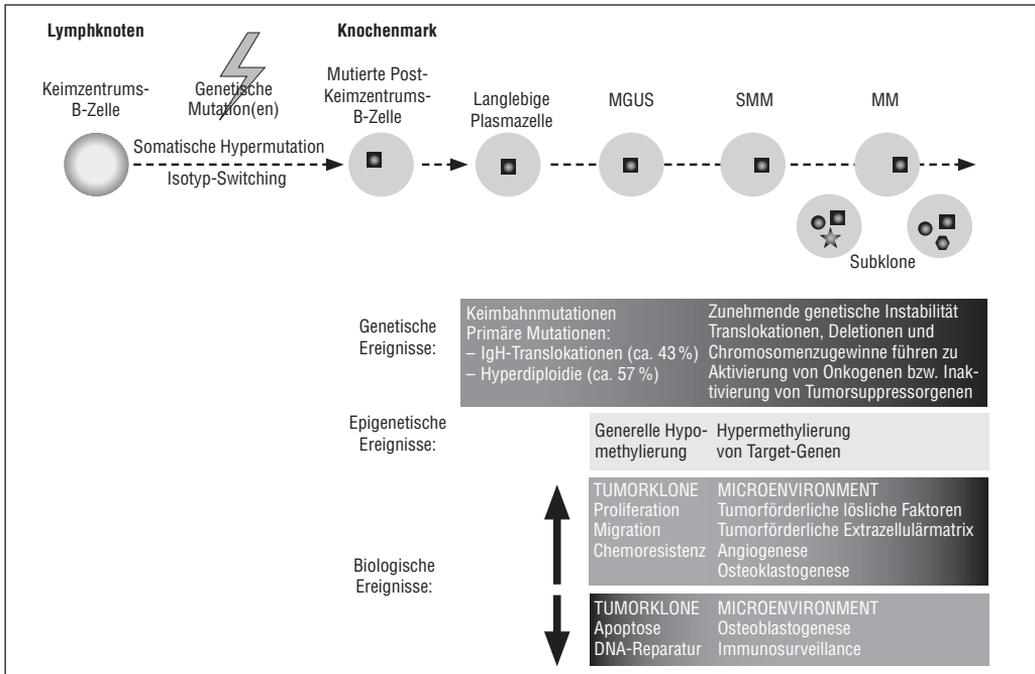


Abbildung 1. Genetische, epigenetische und biologische Ereignisse bei der Myelompathogenese (Bianchi/Munshi 2015).

In einer longitudinalen Bevölkerungsstudie konnte zweifelsfrei gezeigt werden, dass jedem multiplen Myelom eine MGUS vorausgeht (Landgren et al. 2009). Die MGUS ist bereits eine klonale Plasmazellerkrankung. Durch weitere genetische Veränderungen und Einflüsse des Microenvironments des Knochenmarks kann sich – muss aber nicht – daraus ein multiples Myelom mit Endorganschäden entwickeln. Bei einer durchschnittlichen Transformationsrate von 1 % pro Jahr haben nach 30 Jahren immerhin 70 % der Patienten weiterhin nur eine asymptotische Laborwertveränderung im Sinne einer MGUS.

*Progression im Microenvironment des Knochenmarks*

Ob sich aus einer prämaligen MGUS ein multiples Myelom entwickelt, ist in erster Linie von weiteren genetischen und epigenetischen Veränderungen bei bestehender genetischer Instabilität abhängig. Das weitere Überleben und die Vermehrung der klonalen Zellen sowie die Differenzierung führen schließlich zu Endorganschäden, also zur Progression zum symptomatischen multiplen Myelom. Überleben,

Wachstum und Differenzierung sind streng abhängig vom Knochenmark-Microenvironment (Bianchi/Munshi 2015). Diese Mikroumgebung besteht aus den Myelomzellen selbst, aus Knochenmarkstromazellen, Osteoblasten und Osteoklasten sowie Endothelzellen und im weiteren Sinne auch aus Makrophagen, dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen sowie B- und T-Lymphozyten und schließlich den Zellen der normalen Hämatopoese.

Myelomzellen adhären an Knochenmarkstromazellen sowie an extrazelluläre Matrixproteine des Knochenmarks. Autokrin und parakrin stimulieren sich die beteiligten Zellen gegenseitig, was zur Aktivierung von intrazellulären Signalwegen für Proliferation und Antiapoptose sowie zur Expression von Adhäsionsmolekülen und zur Sekretion von Zytokinen führt. Interleukin-6 (IL-6) ist ein ganz zentrales Zytokin, das überwiegend durch die Knochenmarkstromazelle gebildet wird. Die IL-6-Produktion wird vorwiegend durch TGFβ der Myelomzellen stimuliert. IL-6 aktiviert wiederum pro-proliferative und anti-apoptotische Signalwege in den Myelomzellen. TNFα dagegen ist ein wichtiger Stimulus zur Hochregulation von Adhäsionsmolekülen wie LFA-1 oder VLA-4 auf Myelomzellen bzw. ICAM-1 und

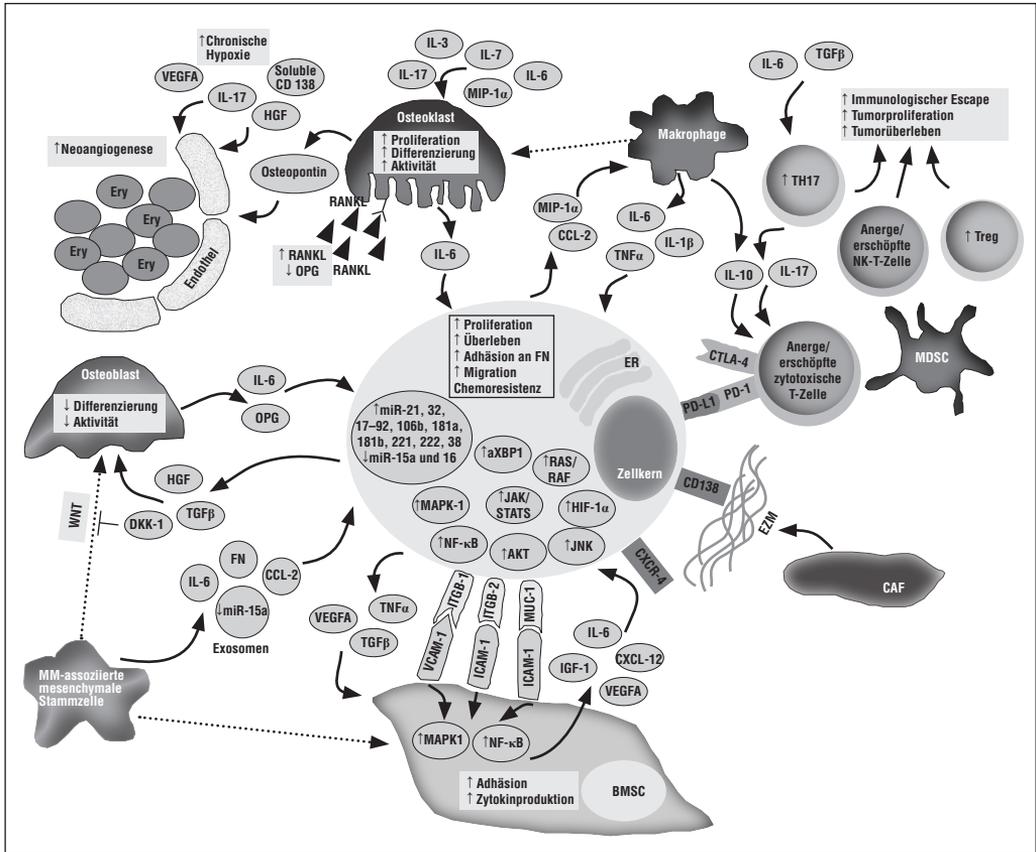


Abbildung 2. Zusammenspiel der Zellen des Knochenmarks bei der Myelompathogenese (Bianchi/Munshi 2015). BMSC = Knochenmarkstromazelle, CAF = tumorassoziiertes Fibroblast, EZM = Extrazellulärmatrix, FN = Fibronectin, MDSC = myeloide Suppressorzelle.

VCAM-1 auf Stromazellen. Die dadurch bedingte stärkere Adhäsion von Myelomzellen an Knochenmarkstromazellen führt zur gesteigerten Sekretion von IL-6 und VEGF durch die Myelomzellen. VEGF stimuliert wiederum die IL-6-Sekretion durch Stromazellen und zum anderen auch die Neovaskulogenese. Die Bildung neuer Blutgefäße ist für die Proliferation und Metastasierung der meisten Malignome essenziell und wurde als negativer prognostischer Faktor bei mehreren hämatologischen Malignomen einschließlich des MM beschrieben (Rajkumar et al. 2002). Abbildung 2 zeigt ein vereinfachtes Schema zum Zusammenspiel der verschiedenen Zellen über direkte Adhäsion bzw. durch lösliche Faktoren (Palumbo/Anderson 2011).

### Die zentrale Rolle des Knochenmarks

Trotz der umfangreichen Erkenntnisse über die genetischen Veränderungen bei MGUS und multiplem Myelom lassen sich beide Entitäten durch genetische Marker nicht eindeutig voneinander unterscheiden. Neben den onkogenen Ereignissen spielen also Umgebungsfaktoren eine wichtige Rolle bei der Entscheidung, ob sich eine zum Tode führende Krankheit entwickelt (multiples Myelom) oder ob es bei einer Laborwertveränderung mit klonaler Eiweißvermehrung (MGUS) bleibt (Bianchi/Munshi 2015).

Um die zentrale Bedeutung des Knochenmarks in der Entwicklung des multiplen Myeloms zu verstehen, muss man sich die normale B-Zell-/Plasmazell-Entwicklung in Erinnerung rufen. Die oben

beschriebene VDJ-Umlagerung der schweren Immunglobulinkette findet während der frühen B-Zell-Differenzierung im Knochenmark statt. Erst nach erfolgreicher IgH- und IgL-Rekombination wird das fertige Immunglobulin als IgM auf der Oberfläche der B-Zelle exprimiert und die naive B-Zelle verlässt das Knochenmark, um sich in sekundären lymphatischen Organen anzusiedeln. Erst nach Antigenstimulation kommt es zur Proliferation des Klons und zur weiteren Differenzierung. Zum einen können kurzlebige, niedrig Antigenaffine, IgM produzierende Plasmazellen entstehen. In den Keimzentren der Lymphknoten kommt es jedoch zur aktiven somatischen Hypermutation der IgH- und IgL-Gene, um hoch affine Subklone zu selektionieren. Einige der somatisch hypermutierten IgM-positiven B-Zellen werden zu Gedächtniszellen. Andere differenzieren zu Post-Keimzentrum-Plasmablasten mit Änderung der Immunglobulinklasse zu IgG oder IgA (selten IgD oder IgE). Nach diesem Isotyp-Switch migrieren die B-Zellen ins Knochenmark und differenzieren zu langlebigen Plasmazellen, die große Mengen Antikörper produzieren und ins Serum abgeben.

Myelomzellen eines individuellen Patienten haben alle den gleichen Isotyp-Switch durchlaufen, sodass schon lange postuliert wurde, dass die eigentliche Ursprungszelle eine Post-Keimzentrum-B-Zelle sein muss. Genauere genetische Analysen haben ergeben, dass sich Myelomzellen eines individuellen Patienten in der variablen Region des Immunglobulins nicht unterscheiden, d. h. dass die Ursprungszelle die somatische Hypermutation schon abgeschlossen haben muss. Die seltenen IgM-Myelome lassen sich durch eine Arretierung nach somatischer Hypermutation und unmittelbar vor dem Isotyp-Switch erklären. Die Tatsache, dass stets alle blutbildenden Knochen betroffen sind, unterstützt die These, dass es sich bei der klonogenen Ursprungszelle um eine Post-Keimzentrum-B-Zelle handelt, die sich vom Lymphknoten aus – analog der physiologischen Plasmazellmigration – auf alle hämatopoetischen Knochen verteilt. Nur hier findet die Zelle das Milieu aus Adhäsionsmolekülen und Zytokinen, in dem sie sich weiter vermehren und weiter differenzieren kann.

Inwieweit die aktuell verwendeten Zytostatika und Biologika auch auf die Ursprungszelle wirken ist unbekannt. Einige Forscher vertreten die These, dass die meisten Therapien nur auf die symptomverursachenden reifen Plasmazellen gerichtet sind, aber die

zur Heilung der Erkrankung notwendige Abtötung der „Myelomstammzelle“ nicht stattfindet. Dies könnte jedenfalls die klinische Diskrepanz zwischen den mittlerweile hohen Raten kompletter Remissionen und der Tatsache, dass die Krankheit weiterhin nicht heilbar ist, erklären. In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass durch Purgung von B-Zellen im Gegensatz zum Purgung von Plasmazellen aus dem autologen Stammzell-Graft die Prognose von Myelompatienten verbessert werden kann (Mitterer et al. 1999), was auf die größere Rolle der Myelom-B-Zelle im Gegensatz zur Myelomplasmazelle bei der dauerhaften Krankheitskontrolle hinweist.

Erst in späten Stadien (Plasmazelleukämie, Extramedullärmanifestationen) sind die Myelomzellen genetisch so stark verändert, dass sie nicht mehr auf die Unterstützung des Knochenmark-Microenvironments angewiesen sind. Für alle anderen Fälle des Myelomzellwachstums und wahrscheinlich auch für die Myelomzellenentstehung ist das Knochenmark-Microenvironment essenziell. Daher richten sich viele moderne Therapieformen gegen dieses Milieu. Die Vermehrung der Myelomzellen im Knochenmark führt zur Verdrängung der gesunden Hämatopoese (Anämie, Granulozytopenie, Thrombopenie), zur vermehrten Antikörperproduktion (Nephropathie, Hyperviskosität, Amyloidose) und zur Destruktion des Knochens (Osteolysen, Frakturen, Hyperkalzämie). All diese krankheitsdefinierenden Endorganschäden können durch eine gezielte Beeinflussung des Knochenmark-Microenvironments behandelt werden.

### **Knochenkrankheit**

Ursache der Knochenkrankheit ist eine Imbalance zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. Vereinfacht gesagt entsteht auf Zytokinebene ein Ungleichgewicht zwischen Osteoprotegerin (OPG) und Osteoprotegerin-Ligand (auch receptor activator of NF $\kappa$ B ligand [RANKL] genannt). RANKL wird von Osteoblasten und Knochenmarkstromazellen produziert, bindet an seinen spezifischen Rezeptor (RANK) auf Osteoklasten und stimuliert dadurch die Entwicklung von Osteoklasten aus monozytischen Vorläuferzellen. OPG ist der natürlich vorkommende Inhibitor von RANKL, der auch überwiegend von Stromazellen produziert wird.

Die Osteoklastenentwicklung und damit die physiologische Knochendichte wird über Hormone gesteuert (z. B. Östrogen oder Vitamin D3), die die Produktion von RANKL und OPG durch Stromazellen beeinflussen. Beim multiplen Myelom kommt es nun zur Überproduktion von RANKL und einer Hemmung der OPG-Produktion, was zur Verschiebung der OPG/RANKL-Ratio und damit zum verstärkten Knochenabbau führt (Sezer et al. 2003). Neben OPG und RANKL gibt es noch weitere Osteoklasten aktivierende (Bsp. MIP-1 $\alpha$ ) und Osteoklasten hemmende (Bsp. IFN $\gamma$ ) Faktoren im Knochenmark, die für die Osteoklasten/Osteoblasten-Imbalance beim Myelom mit verantwortlich sind.

Die etablierte Therapie der Knochenkrankheit des Myeloms besteht zum einen in der Entfernung der Myelomplasmazellen und/oder der Beeinflussung des Knochenmark-Microenvironments durch gezielte Medikamente wie Bortezomib, Thalidomid oder Lenalidomid, auf der anderen Seite in der Hemmung der Osteoklastenfunktion durch moderne Bisphosphonate. Die gezielte Hemmung der RANKL/RANK-Interaktion durch den RANKL-Antikörper Denosumab ist präklinisch vielversprechend. Klinisch konnte der Wirksamkeitsnachweis beim Myelom noch nicht erbracht werden.

### Molekulare Therapie-Targets

Die beschriebenen Zell-Zell-/Zell-Matrix-Interaktionen und das charakteristische Zytokinmilieu im Knochenmark sowie die genetischen und epigenetischen Veränderungen führen zur Aktivierung charakteristischer Signalwege in Myelom(plasma)zellen, die Proliferation, Chemoresistenz und Überleben vermitteln.

Wichtige Adhäsionsmoleküle und damit potenzielle therapeutische Targets (Schmidmaier/Baumann 2008) sind Syndecan-1 (CD138), HCAM (CD44), VLA-4 (CD49d/CD29), ICAM-1 (CD54), NCAM (CD56), LFA-3 (CD58), CD74, HM1.24, VLA-5 (CD49e/CD29), VLA-6, CS-1, HLA-A,  $\beta_2$ -Mikroglobulin und CD51 (Podar et al. 2009).

Die löslichen Faktoren des Knochenmarks umfassen im Wesentlichen IL-6, VEGF, IGF-1, TNF $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ , CD40, TGF $\beta$ , bFGF, MIP-1 $\alpha$ , SCF, HGF, IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-10, IL-15, IL-21, Angiopoetin-1, MMP-2 und MMP-9 (Podar et al. 2009).

Die wichtigsten Signalwege, die durch Adhäsion und Zytokine aktiviert werden, sind der Ras/Raf/MEK/MAPK-Signalweg, der PI3K/Akt-Signalweg, der JAK/STAT3-Signalweg, der NF $\kappa$ B-Signalweg und der Wnt-Signalweg. Daneben sind Proteinkinase C (PKC) und Hitzeschockproteine (HSP) wichtige Signalmoleküle in der Myelomzelle (Abbildung 3) (Podar et al. 2009).

Der Ras/Raf/MEK/MAPK-Signalweg wird u. a. durch Adhäsion, IL-6, IGF-1 und VEGF aktiviert bzw. ist bei Ras-Mutationen konstitutiv aktiviert. Er vermittelt Zellwachstum und Chemoresistenz. Farnesyltransferase-Inhibitoren wie Tipafarnib, Raf-Inhibitoren wie Sorafenib und auch MEK1/2-Inhibitoren wie AZD6244 befinden sich in der frühen klinischen Entwicklung. Integrine sowie IL-6, IGF-1 und VEGF aktivieren zudem den PI3K-Akt-Signalweg. Perifosin ist ein bereits weit entwickelter Akt-Inhibitor, der vermutlich zur Zulassung beim multiplen Myelom kommen wird. Akt phosphoryliert unter anderem mTOR (mammalian target of rapamycin), das über P70S6 und 4E-BP1 zur Hochregulation von c-MYC und D-Cyclinen führt. Dies ist insbesondere interessant, da mit Temsirolimus und Everolimus bereits zwei mTOR-Inhibitoren – bei anderen Tumorentitäten – in der Onkologie zugelassen sind. Klinische Phase-II-Studien zu diesen Substanzen und zu Deforolimus laufen.

NF $\kappa$ B spielt eine sehr zentrale Rolle in der Myelomzelle, und da die indirekte Hemmung über das Proteasom bereits klinische Aktivität gezeigt hat, ist es ein besonders interessantes Target. Bei den meisten Myelompatienten ist der NF $\kappa$ B-Signalweg konstitutiv aktiviert aufgrund genetischer und epigenetischer Alterationen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit klassischen Zytostatika zur weiteren NF $\kappa$ B-Aktivierung und damit zur Chemoresistenz führt (Baumann et al. 2008). Auch in der Stromazelle ist NF $\kappa$ B ein wichtiges Signalmolekül. Es gibt über 750 Inhibitoren des NF $\kappa$ B-Signalwegs. *In vitro* sind viele dieser Inhibitoren sehr aktiv (Meinel et al. 2010), die klinische Entwicklung spezifischer Substanzen ist jedoch aufgrund des ubiquitären Vorkommens des Transkriptionsfaktors schwierig.

Der kanonische Wnt/ $\beta$ -Catenin- und der alternative Wnt/RhoA-Signalweg sind ebenfalls bei vielen Myelompatienten konstitutiv aktiviert. Dies führt zur Hypermethylierung und damit Inaktivierung von Wnt-antagonistischen Genen und schließlich

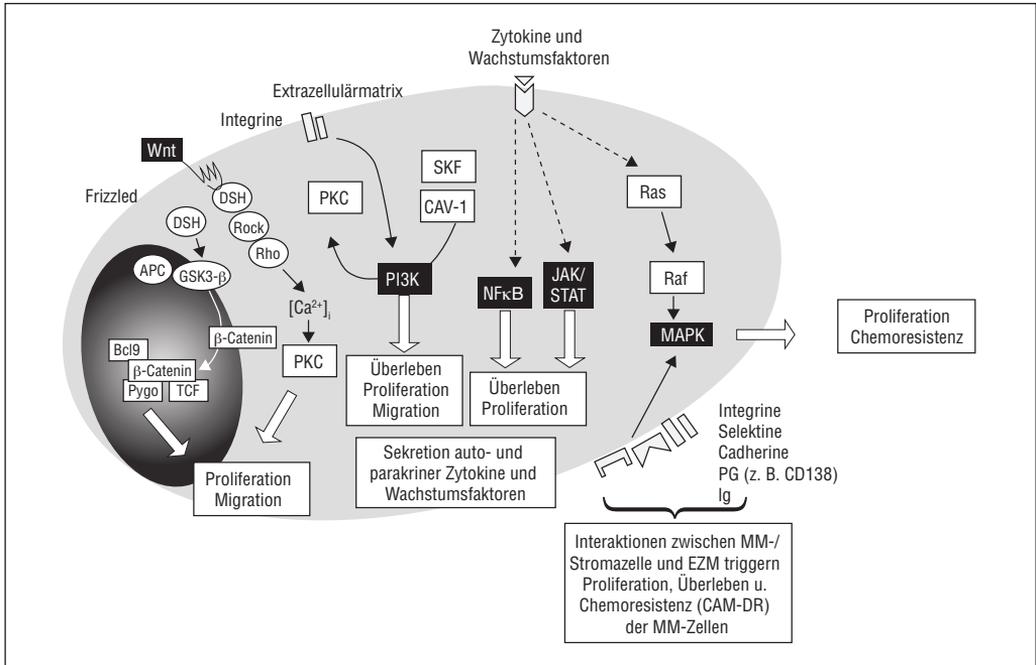


Abbildung 3. Wichtige intrazelluläre Signalwege in Myelomzellen als potenzielle Therapieziele (Podar et al. 2009).

zur gesteigerten Proliferation der Myelomzellen. PKF115-584 ist ein Small-Molecule-Inhibitor, der die Bildung des β-Catenin/TCF-Transkriptionskomplexes und damit die Expression von Wnt-Zielgenen hemmt und bei Myelomzellen von Patienten den Zelltod induziert (Sukhdeo et al. 2007). Alternative Therapiestrategien im Wnt-Signalweg betreffen die Hemmung der Interaktion von β-Catenin mit CREB-binding protein (Lepourcelet et al. 2004) sowie siRNAs und Antikörper, die gegen Wnt gerichtet sind.

Der Wnt-Signalweg ist zudem bei der zelladhäsionsvermittelten Chemoresistenz (CAM-DR) involviert (Kobune et al. 2007). CAM-DR kann nur durch direkten Zell-Zell-Kontakt ausgelöst werden, die gegenseitige parakrine Stimulation von MM-Zellen und Knochenmarkstromazellen ist nicht ausreichend (Schmidmaier et al. 2004). Durch quantitative durchflusszytometrische Messung der Expression wichtiger Adhäsionsmoleküle wie VLA-4, VCAM, LFA-1 und ICAM-1 auf primären Myelomzellen von Patienten vor und nach Chemotherapie konnte gezeigt werden, dass die Expressionsstärke zunimmt, also die selektionierten, resistenten Zellen die Adhäsionsmoleküle stärker exprimieren und die Zellen mit niedriger Expressionsstärke unter Zytos-

tatikatherapie abgestorben sind (Schmidmaier et al. 2006). Pathophysiologisch liegt der CAM-DR eine Aktivierung des Mevalonat-Signalwegs mit konsekutiver G-Protein-vermittelter Rho-Kinase-Aktivierung zugrunde. Inhibitoren dieses Signalwegs, wie z. B. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, können die CAM-DR *in vitro* und *in vivo* aufheben (Schmidmaier et al. 2007a). In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass Bisphosphonate, die zur Therapie der Knochenkrankheit beim MM ohnehin zugelassen sind, ebenfalls den Mevalonat-Signalweg inhibieren. Alternativ zur intrazellulären Signalweginhibition wurden Möglichkeiten zur direkten Inhibition der Adhäsion erprobt. So kann z. B. durch LFA-1-Inhibitoren der FAK/PI3-K/Akt-Signalweg gehemmt und dadurch eine Apoptose induziert werden (Schmidmaier et al. 2007b).

Weitere therapeutische Zielstrukturen stellen Komponenten des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS) dar. Dies ist insbesondere in der hohen genomischen Instabilität des multiplen Myeloms sowie in dessen hoher Ansprechrates auf eine allgemeine/unspezifische proteasomale Inhibition begründet (Palumbo/Anderson 2011). Beide Eigenschaften sprechen dafür, dass bei dieser Tumorentität in

hohem Maße aberrante Signalwege des UPS vorliegen. Die Ubiquitynylierung verläuft über eine Kaskade mehrerer Enzyme, wobei die Spezifität durch E3-Ubiquitin-Ligasen sowie deren Gegenspieler, die Deubiquitynylasen (DUBs), vermittelt wird. Am Ende der Reaktion steht schließlich der irreversible Abbau des ubiquitynylierten Proteins im S26-Proteasom. Funktionell spielt das UPS eine zentrale Rolle bei der Regulation des Zellzyklus und der zellulären Antwort auf DNA-Schäden (Bassermann et al. 2005, 2008, Bassermann/Pagano 2010, Shi/Grossman 2010). Dadurch ist es zentral an der Sicherstellung der genomischen Stabilität beteiligt. Umgekehrt führen Störungen zur Akkumulation von DNA-Schäden und Instabilität des Genoms, die typisch für das multiple Myelom sind.

Die derzeit durchgeführte unspezifische proteasomale Inhibition mit Bortezomib weist zwar eine relative Selektivität für Myelomzellen auf, hat jedoch ein breites Nebenwirkungsspektrum und führt im Verlauf häufig zur Resistenzentwicklung (Mahindra et al. 2012). Ein alternativer und verbesserter Ansatz ist die Inhibition spezifischer E3-Ligasen oder Deubiquitynylasen, welche Tumorsuppressoren destabilisieren bzw. Onkogene stabilisieren. Wichtige Zielstrukturen sind hier beispielsweise die E3-Ligasen SCF-FBXO9, SCF-Fbxw7, SCF- $\beta$ TrCP und MDM2, welche den mTORC1-Signalweg aktivieren und die Tumorsuppressoren Cyclin E, c-Myc, Wee1, I $\kappa$ B $\alpha$  und p53 destabilisieren (Shi/Grossman 2010, Fernández-Sáiz et al. 2013). Seitens der Deubiquitynylasen ist beispielsweise USP9X ein interessanter Kandidat, welcher das Onkogen MCL-1 stabilisiert (Schwickart et al. 2010). Zuletzt konnten wichtige Fortschritte in der Entwicklung spezifischer Small-Molecule-Inhibitoren erzielt werden (Aghajan et al. 2010, Orlicky et al. 2010). Zudem weisen genomweite Screens darauf hin, dass unterschiedliche Ubiquitin-Ligasen und Deubiquitynylasen in spezifischen Subentitäten des Myeloms verändert sind (Carrasco et al. 2006). Die Identifizierung dieser Entitäten in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie könnte daher einen wichtigen Schritt zur individualisierten Therapie des multiplen Myeloms darstellen.

### Zusammenfassung

Die maligne Transformation ereignet sich nach heutigem Kenntnisstand in einer Post-Keimzentrums-

B-Zelle, und zwar entweder durch eine Translokation am Genlokus für die schwere Immunglobulinkette (IgH-Translokation) oder durch genetische Instabilität mit Vermehrung der Chromosomen (Hyperdiploidie). Diese Zelle findet wie die physiologische langlebige Plasmazelle ihren Weg ins Knochenmark, wo sie beginnt Antikörper zu produzieren. Damit ist eine klonale Plasmazellpopulation entstanden, die in der Regel klonales Immunglobulin bildet. Dies entspricht dem klinischen Bild einer MGUS. Die Entwicklung einer MGUS ist die notwendige Vorstufe für ein multiples Myelom, aber nicht aus jeder MGUS entwickelt sich ein multiples Myelom. Die Transformationsrate von der MGUS zum Myelom liegt über Jahre und Jahrzehnte konstant um 1 % pro Jahr, sodass es sich hierbei aller Wahrscheinlichkeit nach um einen „second hit“, also ein zweites zufälliges Ereignis handelt und nicht um einen kumulativen Schaden. Infrage kommen weitere genetische Mutationen, aber auch Veränderungen des Knochenmark-Microenvironments.

Nach dem „second hit“ kommt es zu einem charakteristischen, pathologischen Zusammenspiel von Myelomzellen, Stromazellen, Extrazellulärmatrixproteinen und Wachstumsfaktoren, das eine Vermehrung der klonalen, zunehmend chemoresistenten Plasmazellen bedingt. Intrazellulär kommt es zur Aktivierung myelomtypischer Signalwege – zum einen durch Aktivierung von Onkogenen und zum anderen durch die Stimuli des Knochenmark-Microenvironments. Hierbei spielen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch aberrante Ubiquitynylierungsprozesse eine Rolle, welche funktionell zu einer hohen Expression von Onkogenen und niedrigen Expression von Tumorsuppressoren führen. Die malignen Plasmazellen verdrängen die gesunde Hämatopoese (Anämie), sezernieren exzessive Mengen an klonalen Immunglobulinen (Niereninsuffizienz) und aktivieren die Osteoklasten (Osteolyse, Hyperkalzämie). Durch Auftreten dieser Endorganschäden ist klinisch die Transformation von der prä-malignen MGUS zum malignen multiplen Myelom definiert. Basierend auf diesen Erkenntnissen werden neue Therapien entwickelt, die sich gegen extrazelluläre Wachstumsfaktoren bzw. ihre Rezeptoren, gegen membrangebundene Adhäsionsmoleküle und/oder gegen intrazelluläre Signaltransmitter richten.

## Literatur

- Aghajan M, Jonai N, Flick K et al (2010) Chemical genetics screen for enhancers of rapamycin identifies a specific inhibitor of an SCF family E3 ubiquitin ligase. *Nat Biotechnol* 28: 738–742
- Bassermann F, Pagano M (2010) Dissecting the role of ubiquitylation in the DNA damage response checkpoint in G2. *Cell Death Differ* 17: 78–85
- Bassermann F, von Klitzing C, Munch S et al (2005) NIPA defines an SCF-type mammalian E3 ligase that regulates mitotic entry. *Cell* 122: 45–57
- Bassermann F, Frescas D, Guardavaccaro D et al (2008) The Cdc14B-Cdh1-Plk1 axis controls the G2 DNA-damage-response checkpoint. *Cell* 134: 256–267
- Baumann P, Mandl-Weber S, Oduncu F et al (2008) Alkylating agents induce activation of NFkappaB in multiple myeloma cells. *Leuk Res* 32: 1144–1147
- Bianchi G, Munshi NC (2015) Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood* 125: 3049–3058
- Carrasco DR, Tonon G, Huang Y et al (2006) High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell* 9: 313–325
- Fernández-Sáiz V, Targosz BS, Lemeer S et al (2013) SCF-Fbxo9 and CK2 direct the cellular response to growth factor withdrawal via Tel2/Tti1 degradation and promote survival in multiple myeloma. *Nature Cell Biol* 15: 72–81
- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al (2004) Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 104: 607–618
- Kobune M, Chiba H, Kato J et al (2007) Wnt3/RhoA/ROCK signaling pathway is involved in adhesion-mediated drug resistance of multiple myeloma in an autocrine mechanism. *Mol Cancer Ther* 6: 1774–1784
- Kuehl WM, Bergsagel PL (2002) Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2: 175–187
- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al (2009) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 113: 5412–5417
- Lepourcelet M, Chen YN, France DS et al (2004) Small-molecule antagonists of the oncogenic Tcf/beta-catenin protein complex. *Cancer Cell* 5: 91–102
- Mahindra A, Laubach J, Raje N et al (2012) Latest advances and current challenges in the treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 9: 135–143
- Meinel FG, Mandl-Weber S, Baumann P et al (2010) The novel, proteasome-independent NF-kappaB inhibitor V1810 induces apoptosis and cell cycle arrest in multiple myeloma and overcomes NF-kappaB-mediated drug resistance. *Mol Cancer Ther* 9: 300–310
- Mitterer M, Oduncu F, Lanthaler AJ et al (1999) The relationship between monoclonal myeloma precursor B cells in the peripheral blood stem cell harvests and the clinical response of multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 106: 737–743
- Orlicky S, Tang X, Neduva V et al (2010) An allosteric inhibitor of substrate recognition by the SCF(Cdc4) ubiquitin ligase. *Nat Biotechnol* 28: 733–737
- Palumbo A, Anderson K (2011) Multiple myeloma. *N Engl J Med* 364: 1046–1060
- Podar K, Chauhan D, Anderson KC (2009) Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia* 23: 10–24
- Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R et al (2002) Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 8: 2210–2216
- Schmidmaier R, Baumann P (2008) ANTI-ADHESION evolves to a promising therapeutic concept in oncology. *Curr Med Chem* 15: 978–990
- Schmidmaier R, Baumann P, Simsek M et al (2004) The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin overcomes cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma by geranylgeranylation of Rho protein and activation of Rho kinase. *Blood* 104: 1825–1832
- Schmidmaier R, Morsdorf K, Baumann P et al (2006) Evidence for cell adhesion-mediated drug resistance of multiple myeloma cells in vivo. *Int J Biol Markers* 21: 218–222
- Schmidmaier R, Baumann P, Bumedel I et al (2007a) First clinical experience with simvastatin to overcome drug resistance in refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 79: 240–243
- Schmidmaier R, Mandl-Weber S, Gaul L et al (2007b) Inhibition of lymphocyte function associated antigen 1 by LFA878 induces apoptosis in multiple myeloma cells and is associated with downregulation of the focal adhesion kinase/phosphatidylinositol 3 kinase/Akt pathway. *Int J Oncol* 31: 969–976
- Schwickart M, Huang X, Lill JR et al (2010) Deubiquitinase USP9X stabilizes MCL1 and promotes tumour cell survival. *Nature* 463: 103–107
- Sezer O, Heider U, Zavrski I et al (2003) RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood* 101: 2094–2098
- Shi D, Grossman SR (2010) Ubiquitin becomes ubiquitous in cancer: emerging roles of ubiquitin ligases and deubiquitinases in tumorigenesis and as therapeutic targets. *Cancer Biol Ther* 10: 737–747
- Sukhdeo K, Mani M, Zhang Y et al (2007) Targeting the beta-catenin/TCF transcriptional complex in the treatment of multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 7516–7521

## Formenkreis der Plasmazellneoplasien

H.-P. Horny, K. Sotlar

Den Plasmazellneoplasien liegt eine klonale Proliferation terminal differenzierter B-Zellen zugrunde, zumeist mit überschießender Sekretion eines monoklonalen Immunglobulins (Paraprotein oder M-Komponente). Plasmazellmyelome sind die mit Abstand häufigsten malignen Tumoren des Knochens (hier besser: des Knochenmarks) und machen etwa 5 % bis 10 % aller hämatologischen Neoplasien aus. Die klinische Trias Paraproteinämie, Hyperkalzämie und Osteolysen ist praktisch beweisend für diese Erkrankung.

Das Spektrum der Erkrankungen, die sich hinter einer monoklonalen Gammopathie verbergen können, umfasst neben eindeutig malignen hämatologischen Systemerkrankungen, in der Regel Plasmazellmyelomen bzw. multiplen Myelomen, auch Veränderungen, deren Dignität nicht eindeutig ist und die daher als monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) bezeichnet werden. Die Bildung des pathologischen Paraproteins kann ganz im Vordergrund der Erkrankung stehen, wobei die Plasmazellpopulation gelegentlich sehr klein, eventuell morphologisch gar nicht fassbar ist, wie z. B. bei einem Teil der sekundären Amyloidosen, die nicht selten mit massiver Gewebeschädigung ohne direkte plasmazelluläre Infiltration assoziiert sind. Nichtsekretorische Plasmazellmyelome sind sehr selten und machen nur maximal 3 % der Fälle aus. Eine Übersicht über das Spektrum der Plasmazellneoplasien nach der aktuellen WHO-Klassifikation (2008) ist in Tabelle 1 dargestellt.

Die Mehrzahl der klonalen Plasmazellerkrankungen geht von den hämatopoetisch aktiven Arealen des Knochenmarks aus. Primäre extramedulläre Plasmazytome, vorzugsweise mit Befall der Schleimhäute, kommen jedoch vor. Bei diesen Fäl-

Tabelle 1. WHO-Klassifikation der Plasmazellneoplasien.

Monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS)
Plasmazellmyelom Varianten: – asymptomatisches (smoldering) Myelom – nichtsekretorisches Myelom – Plasmazelleukämie
Plasmazytom – solitäres Plasmazytom des Knochens – extramedulläres (= extraossäres) Plasmazytom
Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen – primäre Amyloidose – systemische Leicht- und Schwerekettenkrankung
Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom)

len muss eine Beteiligung des Knochenmarks stets ausgeschlossen werden. Bei der seltenen Plasmazelleukämie sind neben dem Knochenmark *ab initio* stets weitere Organe wie z. B. Milz, Leber und Lymphknoten befallen, während extramedulläre (sekundäre) Manifestationen bei Plasmazellmyelomen eher selten zu beobachten sind.

Bei der Einschätzung der Dignität einer Plasmazellvermehrung spielt die morphologische Untersuchung eine ganz wesentliche Rolle. Zytologisch zeichnen sich atypische Plasmazellen zum einen durch eine auffallende Anisozytose mit dem Vorkommen besonders großer oder auch auffallend kleiner (lymphoider bzw. plasmazytoider) Zellen aus. Es besteht zumeist eine klare Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des chromatinarm wirkenden Kerns mit prominenten, fast bläschenförmig imponierenden Nukleolen. Hochgradige Atypien kennzeichnen das anaplastische Plas-

mazellmyelom, wobei die klare Abgrenzung von plasmablastischen Lymphomen aus zytomorphologischer Sicht allein hier sehr schwierig oder gar unmöglich sein kann.

### Rationale einer morphologischen Diagnostik in der Hämatopathologie bei monoklonaler Gammopathie bzw. Paraproteinämie

Die moderne hämatopathologische Diagnostik der monoklonalen Gammopathien enthält als wesentliches Standbein die histologische Untersuchung des Knochenmarks und geht damit weit über die Möglichkeiten der alleinigen zytomorphologischen Untersuchung von Ausstrichpräparaten des Knochenmarks und des Blutes hinaus.

Dem Hämatopathologen sollten im idealen Fall vorliegen:

1. Ein ausreichend langes, nicht gequetschtes Beckenkammtrepanat von mindestens 1 cm Länge (besser: > 1,5 cm), das unmittelbar nach Entnahme in ca. 3–5 % gepuffertes Formalin eingebracht wurde.
2. Drei frische und unfixierte, luftgetrocknete Ausstriche des Knochenmarks inkl. gequetschter Markbröckel, die ohne jegliche Zusätze (Fixierungsmittel) versandt werden sollten.
3. Drei gleichartig hergestellte Blutausstriche.

Neben den Routinefärbungen (Giemsa am Schnittpräparat des Knochenmarks, Pappenheim bei den Ausstrichen) sollten bei der üblichen klinischen Fragestellung „MGUS oder Plasmozytom?“ die folgenden immunhistochemischen Färbungen stets angewendet werden:

1. *CD38* als sehr spezifischer und sensitiver Plasmazellmarker, nur bei den extrem seltenen (<1%) *CD38*-negativen Plasmazellmyelomen oder speziellen Fragestellungen auch Antikörper gegen die ebenfalls Plasmazellen-assoziierten Antigene *CD138* (Syndecan) oder *MUM1*-Protein.
2. *Immunglobulinleichtketten Kappa und Lambda* (ökonomisch sinnvoll und viel geringerer Aufwand als die immunhistochemische Untersuchung von 3 oder gar 5 schweren Ketten, um ein monotypisches Färbemuster als immunhistochemischen Hinweis auf eine klonale Plasmazellexpansion zu erkennen).
3. *CD20*, *CD56* und *Zyklin D1* zum Nachweis eines aberranten Markerprofils der Plasmazellen.

4. *CD3* ist als T-Zell-Antigen zwar prinzipiell entbehrlich, sollte aber stets komplementär mit *CD20* untersucht werden. *CD3* exprimierende Plasmazellmyelome sind extreme Raritäten, stellen aber einen typischen Fallstrick in der hämatopathologischen Diagnostik dar, um so mehr, da in solchen Fällen auch eine *TCRγ*-Klonalität vorliegen kann.

In der Regel ergibt die histologische Untersuchung des Knochenmarks eines der drei folgenden Muster:

1. *CD38+ Plasmazellen > 5%*, aber maximal 10% der kernhaltigen Markzellen, wobei die Plasmazellen teils locker verstreut sind, teils auch kleine perikapilläre Gruppen ausbilden (kompakte größere Infiltrate fehlen). Dieser Befund ist typisch zum einen für reaktive Plasmozytosen, zum anderen für eine MGUS (ein Plasmazellmyelom ist hier ausgeschlossen). Entscheidend ist nun die Untersuchung von Kappa und Lambda hinsichtlich eines monotypischen Färbemusters als Hinweis auf die klonale Expansion der Plasmazellen im Sinne einer MGUS. Eine aberrante Markerexpression wird hier nur selten beobachtet.

1.A (reaktive) *Plasmozytose* mit bitypischem Färbemuster, d.h. etwa gleich viele Kappa- und Lambda-positive Plasmazellen oder geringe Prädominanz der Kappa- gegenüber den Lambda-positiven Plasmazellen.

1.B *Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)* mit monotypischem Färbemuster entweder für Kappa oder für Lambda, oder auch bei Prädominanz von Lambda- gegenüber den Kappa-positiven Plasmazellen.

2. *CD38+ Plasmazellen > 10%*, aber maximal 20% der kernhaltigen Zellen, wobei auch hier die Plasmazellen zumeist locker verstreut sind, aber oft auch ungewöhnlich große perikapilläre Gruppen ausbilden. Kompakte größere plasmazelluläre Infiltrate fehlen. Derartige Befunde sind in der Regel mit einem monotypischen Färbemuster für eine der Immunglobulinleichtketten assoziiert, nur ganz ausnahmsweise liegt eine Plasmozytose vor. Diagnostisch richtungsweisend ist hier oft der Nachweis einer aberranten Antigenexpression (*CD20*, *CD56* und/oder *Zyklin D1*).

2.A *Grenzbefund zwischen MGUS und reifzelligem (smoldering?) Plasmazellmyelom*, wenn eine aberrante Markerexpression fehlt.

2.B. *Reifzelliges (smoldering?) Plasmazellmyelom* bei Nachweis einer aberranten Markerexpression.

3. *CD38+ Plasmazellen > 20 % aller kernhaltigen Markzellen*, wobei in der Regel kompakte plasmazelluläre Infiltrate und eine aberrante Markerexpression in > 50 % der Fälle vorkommen. Die Diagnose lautet dann „*reifzelliges Plasmazellmyelom*“. Der neoplastisch-plasmazelluläre Infiltrationsgrad sollte stets sowohl auf die Fläche als auch auf die Zellularität bezogen angegeben werden (hinsichtlich der Zellularität können Diskrepanzen zwischen histologischem Befund am Beckenkammtrepanat und zytologischem Aspekt an Markausstrichen vorkommen; hierauf sollte im Bericht auch ausdrücklich hingewiesen werden).

Im Folgenden seien die wichtigsten klonalen Plasmazellerkrankungen kurz charakterisiert.

**Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)**

Die diagnostischen Kriterien einer MGUS sind wie folgt anzugeben:

1. Nachweis einer Serum-M-Komponente von < 30 g/l,
2. maximal 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark,
3. Fehlen einer Organschädigung und
4. keine Hinweise auf eine B-Zell-Neoplasie (Lymphom) oder andere lymphoproliferative Erkrankung mit Paraproteinbildung.

Die MGUS ist die mit Abstand häufigste hämatologische Präneoplasie mit relativ geringem Progressionsrisiko, sie ist selbst aber keine maligne hämatologische Systemerkrankung und damit auch keine echte Neoplasie. Eine MGUS ist – abhängig von der Sensitivität der Untersuchungstechniken – bei bis zu 3 % aller Menschen zwischen 50 und 70 Jahren und sogar bei > 5 % aller über 70-Jährigen nachweisbar. Bei einer MGUS findet sich eine morphologisch eher unauffällige Plasmazellpopulation, speziell fehlen stärkergradige zytomorphologische Atypien. Ungefähr 25 % der Patienten mit MGUS entwickeln im Verlauf von 20 Jahren ein Plasmazellmyelom, sehr viel weniger eine primäre Amyloidose, eine Makroglobulinämie oder auch andere lymphoproliferative Erkrankungen.

**Asymptomatisches (smoldering) Myelom**

Die diagnostischen Kriterien für ein multiples Myelom sind erfüllt: Es findet sich serologisch mehr monoklonales Immunglobulin und auch eine deutlichere Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark (10–20 %) als bei den Patienten mit MGUS. Die Plasmazellen zeigen in der Regel keine stärkeren Atypien, eine aberrante Antigenexpression kommt vor. Allerdings weisen die Patienten keine Myelom-typischen klinischen Befunde auf (Tabelle 2).

*Tabelle 2.* Diagnostische Kriterien für das multiple Myelom (WHO 2008).

<p>Symptomatisches multiples Myelom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– M-Protein im Serum und/oder Urin*</li> <li>– klonale Plasmazellen im Knochenmark oder (solitäres) Plasmozytom<sup>§</sup></li> <li>– assoziierte Organinsuffizienz oder Gewebeschädigung<sup>#</sup></li> </ul>
<p>Asymptomatisches (smoldering) Myelom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– M-Protein im Serum auf Myelom-Level (&gt; 30 g/l) und/oder</li> <li>– ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark</li> <li>– keine assoziierte Organinsuffizienz oder Gewebeschädigung (Endorganschädigung oder Knochenbefall [Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen]) oder Myelom-assoziierte Symptome</li> </ul>
<p>* Keine festgelegten Grenzwerte für Serum- oder Urin-M-Protein. M-Protein in den meisten Fällen &gt; 30 g/l des monoklonalen IgG oder &gt; 25 g/l des monoklonalen IgA oder &gt; 1 g/24 h Leichtketten im Urin; manche Patienten haben niedrigere Werte.</p> <p>§ Monoklonale Plasmazellen gewöhnlich &gt; 10 % der kernhaltigen Zellen im Knochenmark; keine festgelegten Grenzwerte, denn ca. 5 % der Patienten mit „symptomatischem Myelom“ haben &lt; 10 % Plasmazellen im Knochenmark.</p> <p># Die wichtigsten Kriterien für das „symptomatische Myelom“ sind Zeichen einer manifesten Endorganschädigung, wie Anämie, Hyperkalzämie, lytische Knochenläsionen, Niereninsuffizienz, Hyperviskositätssyndrome, Amyloidose oder rezidivierende Infekte.</p>

## Multiple Myelom bzw. Plasmazellmyelom

Die Diagnose eines multiplen Myeloms basiert auf einer Kombination pathologischer, radiologischer und klinischer Befunde. Die diagnostischen Kriterien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

In der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist die Diagnose eines Plasmazellmyeloms in der Beckenkammbiopsie zweifelsfrei zu stellen. Wie oben dargestellt, erlauben immunhistochemische Färbungen hiernach eine exakte Quantifizierung des Infiltrationsgrads (Fläche und Zellularität). Das Spektrum reicht von einem Grenzbefund zwischen MGUS und Plasmazellmyelom mit einzelnen kleinen, aber diagnostisch richtungsweisenden plasmazellulären Infiltraten (klinisch meist smoldering Typ des Plasmazellmyeloms) bis hin zu einer diffus-kompakten Infiltration und Destruktion des blutbildenden Knochenmarks durch das Plasmazellmyelom, dann auch mit entsprechender Verdrängungsmyelopathie (klinisch dann zumeist multiples Myelom mit Osteolysen).

Bis zu 20 % der Plasmazellmyelome zeigen eine genetische Anomalie vom Typ  $t(11;14)$ , was immunhistochemisch fast immer mit einer aberranten Überexpression des Transkriptionsfaktors Zyklin D1 assoziiert ist. Bei bis zu 50 % dieser Fälle liegt eine auffällig kleinzellige Plasmazellproliferation, nicht selten auch eine Expression von CD20 vor, was die Abgrenzung von einem Lymphom der B-Zell-Reihe, speziell einem Mantelzelllymphom schwierig machen kann. Die homogene Expression von Plasmazellen-assoziierten Antigenen wie z. B. CD38, CD56 und CD138 erlaubt in solchen Fällen aber stets eine sichere Abgrenzung des Plasmazellmyeloms von dem ebenfalls Zyklin-D1-positiven Mantelzelllymphom. Das extrem seltene IgM-Plasmazellmyelom ist interessanterweise zu etwa 80 % mit einer  $t(11;14)$  assoziiert, bei oft fehlender aberranter Expression von CD56.

### *Plasmazellmyelom mit assoziierter systemischer Mastozytose (SM-AHNMD)*

Die Assoziation einer systemischen Mastozytose (SM) mit einem Plasmazellmyelom ist selten. Diese Befundkonstellation entspricht dann einer nach WHO (2008) so definierten SM mit assoziierter hämatologischer, nichtmastozytärer Erkrankung (bzw. „disease“: SM-AHNMD). In mehr als 90 %

der Fälle entspricht die AHNMD einer myeloischen Neoplasie, am häufigsten ist hier die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) zu nennen. Unter den lymphoproliferativen AHNMD-Erkrankungen ist das Plasmazellmyelom mit Abstand die häufigste Entität, maligne Lymphome der B-Zell-Reihe, wie z. B. die chronische lymphatische Leukämie (CLL) oder die Haarzellenleukämie (HCL), sind sehr selten, T-Zell-Neoplasien oder Hodgkin-Lymphome ganz ausgesprochene Raritäten. Die MGUS ist keine AHNMD im engeren Sinne.

Der histologische Nachweis einer SM ist in der Regel als Zufallsbefund bei der Routinediagnostik von Plasmazellmyelomen zu werten. Im Einsendematerial des Universitätsklinikums Großhadern konnte im Jahr 2015 bei 2 Fällen mit Plasmazellmyelomen eine SM entdeckt werden. Die morphologische Diagnose der SM wird dann komplettiert durch den molekularbiologischen Nachweis der aktivierenden Punktmutation *KIT*-D816V. Die endgültige Diagnose könnte dann wie folgt lauten: *KIT*-D816-positive SM mit assoziiertem (reifzelligem) Plasmazellmyelom (SM-AHNMD).

Die WHO-Klassifikation (2008) unterscheidet weitere definierte Varianten des Plasmazellmyeloms bzw. multiplen Myeloms:

### *Nichtsekretorisches Myelom*

Das nichtsekretorische Myelom tritt in zirka 3 % der Fälle multipler Myelome auf. In der Mehrzahl liegt vermutlich eine gestörte Exkretion mit zytoplasmatischer Akkumulation der atypischen Immunglobuline vor. Nur selten fehlt die Immunglobulinsynthese vollständig. Klinisch führen nichtsekretorische Myelome nur ausnahmsweise zur Niereninsuffizienz und Hyperkalzämie.

### *Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom)*

Das osteosklerotische Myelom stellt eine Komponente des seltenen POEMS-Syndroms (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie, Hautläsionen) dar. Im Knochenmark finden sich disseminierte kompakte plasmazelluläre Infiltrate, oft manschettenartig in endostaler Position und mit starker Begleitfibrose. Der histomorphologische Aspekt ist recht typisch, jedoch nicht immer beweisend für ein osteosklerotisches Plasmazellmyelom. Innerhalb der kollagen-

fibrotischen Herde können die Plasmazellen eine Spindelform annehmen und damit Fibroblasten und Gewebsmastzellen ähneln. Reine spindelzellige Plasmazellmyelome sind extreme Raritäten und diagnostische Fallstricke für den Hämatopathologen.

### *Plasmazelleukämie*

Eine Plasmazelleukämie ist definiert durch eine hohe Zahl zirkulierender Plasmazellen ( $> 2 \times 10^9/l$ ), in der Regel  $> 20\%$  Plasmazellen im Differenzialblutbild. Die Plasmazelleukämie imponiert initial oft wie ein malignes Lymphom mit Hepatosplenomegalie. Bei einem kleinen Teil der Patienten mit multiplem Myelom kann es sekundär im Verlauf der Erkrankung und im Sinne einer Progression zum Übergang in eine dann sekundäre Plasmazelleukämie kommen. Die geringe Ausschwemmung atypischer Plasmazellen bei Patienten mit Plasmazellmyelomen ist nicht selten, definitionsgemäß aber keine Plasmazelleukämie. Im Knochenmark zeigt sich meist eine diffus-kompakte Infiltration durch kleine plasmazytoide Zellen. Es handelt sich in der Regel um eine aggressive Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit.

### *Solitäres Plasmazytom des Knochens*

Ein solitäres Plasmazytom des Knochens liegt vor, wenn ein isolierter Plasmazellherd nachgewiesen wird, die Kriterien eines multiplen Myeloms aber nicht erfüllt sind. So dürfen in der Beckenkambiopsie keine Infiltrate eines Plasmazellmyeloms und auch radiologisch keine Osteolysen nachweisbar sein. Mit der zunehmenden Verfeinerung der radiologischen Diagnostik (Kernspintomografie) werden derartige Fälle seltener und machen nur maximal 5% der Myelome aus. Die häufigsten Lokalisationen sind Wirbelsäule, Rippen, Schädel, Becken und Femur. Innerhalb von 10 Jahren entwickelt sich bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Plasmazellmyelom.

### *Solitäre extramedulläre Plasmazytome*

Weniger als 5% der solitären Plasmazytome entsprechen extramedullär lokalisierten Tumoren. Nur bei sicherem Ausschluss von malignen Lymphomen mit lymphoplasmazytischer Differenzierung, insbesondere auch von extranodalen Marginalzonenlymphomen (MALT), darf ein extramedulläres Plasmazytom

diagnostiziert werden. Die Mehrzahl (ca. 75%) extramedullärer Plasmazytome findet sich in den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes. Eine monoklonale Gammopathie (Serum oder Urin) ist nur in einem Fünftel der Fälle nachweisbar. Bei zirka 15% der Patienten entwickelt sich in der Folgezeit ein typisches Plasmazellmyelom.

### **Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen**

#### *Primäre Amyloidose*

Hierbei handelt es sich um die Ablagerung abnormer Immunglobulinleichtketten oder derer Fragmente in Form von Amyloidfibrillen (sekundäres AL-Amyloid) mit charakteristischer  $\beta$ -Faltblattstruktur und daraus resultierenden spezifischen Färbeeigenschaften (Kongorot-Positivität sowie Fluoreszenz bzw. grünem Dichroismus bei Polarisation) im Interstitium und in Gefäßwänden zahlreicher Organe. Betroffen sind in erster Linie Herz, Lunge, Gastrointestinaltrakt und Nieren. Bei 90% der Patienten findet sich eine monoklonale Gammopathie, nur ca. 20% haben ein manifestes Plasmazellmyelom. Bei vielen Patienten ist die Plasmazellvermehrung im Knochenmark gering, wobei die Kriterien für ein Plasmazellmyelom nicht erfüllt sind. Der morphologische Knochenmarkbefund entspricht nicht selten genau den Veränderungen, die bei MGUS beobachtet werden.

#### *Erkrankungen durch monoklonale Leicht- und Schwerekettenablagerungen*

Für diese heterogene Gruppe sehr seltener Krankheiten ist die vermehrte Produktion und Ablagerung monoklonaler leichter oder schwerer Immunglobulinketten kennzeichnend. Die Immunglobulinablagerungen führen zur Dysfunktion der betroffenen Organe (Niere  $>$  Herz  $>$  Leber). Im Unterschied zur Amyloidose lassen sich diese Ablagerungen nicht mit Kongorot darstellen, da die charakteristische  $\beta$ -Faltblattstruktur nicht vorliegt. In der Regel ist ein Plasmazellmyelom als Grunderkrankung anzugeben, lymphoplasmazytische Lymphome sind hier selten zu beobachten. Entscheidend ist, dass bei vielen Patienten die Manifestation des Plasmazellmyeloms erst nach den klinischen Symptomen beobachtet wird.

### Immunglobulinschwerketten-Krankheiten und Makroglobulinämie:

- *γ-Schwerketten-Krankheit.* Bei zwei Drittel der Patienten mit  $\gamma$ -Schwerketten-Krankheit zeigt sich ein Befall des Knochenmarks durch die Grunderkrankung, wobei nicht nur Plasmazellmyelome, sondern auch lymphoplasmazytische Lymphome vorkommen können. Ein Befall von Lymphknoten und Milz ist bei einem Teil der Patienten klinisch sogar das führende Symptom. Nur bei wenigen Patienten ist eine lymphoproliferative Erkrankung nicht zweifelsfrei nachweisbar.
- *μ-Schwerketten-Krankheit.* Die  $\mu$ -Schwerketten-Krankheit ähnelt morphologisch meist der chronischen lymphatischen Leukämie mit Befall des Knochenmarks. Bei mehr als der Hälfte der Patienten produzieren die proliferierenden Zellen auch Immunglobulinleichtketten, die allerdings nicht mit den Schwerketten Komplexe bilden, sondern im Urin als Bence-Jones-Protein ausgeschieden werden.
- *α-Schwerketten-Krankheit.* Bei der  $\alpha$ -Schwerketten-Krankheit liegen ursächlich lymphoproliferative Erkrankungen des Dünndarms (MALT-Lymphome) zugrunde. Das Knochenmark ist in der Regel nicht befallen.

### Makroglobulinämie

Eine IgM-Paraproteinämie ist zum einen bei einer MGUS vom IgM-Typ, zum anderen beim lymphoplasmazytischen Lymphom (LPL) nachweisbar. Sehr selten sind IgM-Plasmazellmyelome. Liegen zusätzlich die klinischen Symptome eines Hyperviskositätssyndroms vor, spricht man von einer Makroglobulinämie Waldenström. Das Knochenmark ist in der Regel befallen und zeigt histomorphologisch oft ein multifokales Infiltrationsmuster mit disseminierten kompakten lymphoiden Aggregaten in markzentraler Position. Ein diffus-kompakter Befall, der der CLL ähnelt, ist eher selten zu beobachten. Es gibt quantitative Grenzbefunde zwischen MGUS vom IgM-Typ und einem LPL mit geringem Befall des Knochenmarks. Die diagnostische Sicherheit wird erhöht durch den Nachweis der für LPL sehr charakteristischen aktivierenden Punktmutation vom Typ *MyD88-L265P*, die nur selten bei anderen Lymphomen beobachtet wird.

### Differenzialdiagnose des Plasmazellmyeloms

1. Reifzelliges Plasmazellmyelom
2. Anaplastisches Plasmazellmyelom
3. Osteosklerotisches Plasmazellmyelom
4. Plasmazellleukämie
5. Plasmazellmyelom mit assoziierter systemischer Mastozytose (SM-AHNMD)
6. Solitäres Plasmazytom (des Knochens oder extramedullär, insb. Schleimhaut)
7. Immunglobulinschwerketten-Erkrankung
8. Immunglobulinleichtketten-Erkrankung
9. Lymphoplasmazytisches Lymphom (M. Waldenström)
10. Plasmoblastische Lymphome (z. B. im Rahmen einer PTLD)
11. Mantelzelllymphom
12. Marginalzonenlymphome mit starker plasmazellulärer Differenzierung
13. MGUS
14. Plasmazytose

### Ausgewählte weiterführende Literatur

- Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A et al (1987) Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol* 87: 342–355
- Bink K, Haralambieva E, Kremer M et al (2008) Primary extramedullary plasmacytoma: similarities with and differences from multiple myeloma revealed by interphase cytogenetics. *Haematologica* 93: 623–626
- Chang ST, Liao YL, Lu CL et al (2007) Plasmablastic cytomorphic features in plasma cell neoplasms in immunocompetent patients are significantly associated with EBV. *Am J Clin Pathol* 128: 339–344
- Durie BG, Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36: 842–854
- Fend F, Quintanilla-Martinez L (2013) B-Zell-Neoplasien mit plasmazellulärer und plasmoblastischer Differenzierung. *Pathologe* 34: 198–209
- Gauer IC, Hagen V, Merz H (2003) A new sarcomatoid variant of multiple myeloma in a 20 year-old male. *Ann Hematol* 83: 251–252
- Horny H-P, Sotlar K, Valent P (2012) Systemic mastocytosis associated with lymphoproliferative disorders (SM-AHNMD). In: Anagnostou D, Matutes E (Hrsg) *Bone marrow lymphoid infiltrates*. Dordrecht: Springer

- International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121: 749–757
- McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM et al (2008) Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds) World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, pp 200–213
- Petruch UR, Horny H-P, Kaiserling E (1992) Frequent expression of haemopoietic and non-haemopoietic antigens by neoplastic plasma cells: an immunohistochemical study using formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Histopathology* 20: 35–40
- Stellmacher F, Sotlar K, Balleisen L et al (2004) Bone marrow mastocytosis associated with IgM kappa plasma cell myeloma. *Leuk Lymphoma* 45: 801–805

## Kriterien für MGUS, smoldering Myelom und multiples Myelom

M. Hentrich, I. Rassmann, N. Graf, P. Bojko, C. Straka

Die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) ist eine zumeist asymptomatische Plasmazellveränderung, die häufig als Zufallsbefund bei der Durchführung einer Serumelektrophorese diagnostiziert wird. Bereits in der Erstbeschreibung der MGUS wurde gezeigt, dass asymptomatische Patienten mit einem monoklonalen Protein ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms, einer Makroglobulinämie Waldenström oder einer Leichtkettenamyloidose aufweisen (Kyle 1978).

Das „schwelende“ multiple Myelom (smoldering multiple myeloma, SMM) unterscheidet sich von der MGUS durch eine höhere Zahl monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark und einen höheren M-Protein-Spiegel. Trotz des in der Regel indolenten klinischen Verlaufs weist das SMM im Vergleich zur MGUS ein deutlich höheres Progressionsrisiko auf. In Abgrenzung zum SMM sind die Kriterien für das multiple Myelom (MM) von der *International Myeloma Working Group (IMWG)* im Jahre 2014 neu festgelegt worden (Rajkumar et al. 2014).

### Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

In der Neufassung der IMWG-Diagnosekriterien werden, anders als zuvor (IMWG 2003, Kyle et al. 2010), drei Formen der MGUS unterschieden, die sich in ihrem klinischen Verlauf unterscheiden und wie folgt definiert sind (Rajkumar et al. 2014):

Eine **Nicht-IgM-MGUS** liegt vor, wenn sämtliche drei folgenden Kriterien erfüllt sind:

- monoklonales Protein im Serum  $< 3,0$  g/dl
- klonale Plasmazellen im Knochenmark  $< 10\%$

- keine Endorganschädigung oder Amyloidose als Folge der Plasmazellerkrankung

Als Endorganschädigung werden Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie (Hb  $< 10$  g/dl) und Knochenläsionen definiert (CRAB-Kriterien).

Für die Diagnose einer **IgM-MGUS** müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- monoklonales Protein im Serum  $< 3,0$  g/dl
- lymphoplasmazytische Infiltration im Knochenmark  $< 10\%$
- kein Hinweis auf Anämie, konstitutionelle Symptome, Hyperviskosität, Lymphadenopathie, Hepatomegalie oder andere Endorganschädigungen als Folge der Plasmazellerkrankung

Eine **Leichtketten-MGUS** ist durch folgende Kriterien definiert:

- pathologisches Verhältnis der freien Leichtketten (FLC-Ratio) ( $< 0,26$  oder  $> 1,65$ )
- erhöhte Werte der betroffenen Leichtketten (erhöhte Kappa-LK bei FLC  $> 1,65$  bzw. Lambda-LK bei FLC  $< 0,26$ )
- keine Schwerkettenexpression in der Immunfixation
- keine Endorganschädigung (CRAB) oder Amyloidose als Folge der Plasmazellerkrankung
- klonale Plasmazellen im Knochenmark  $< 10\%$
- monoklonales Protein im Urin  $< 500$  mg/24 h

### Epidemiologie und Ätiologie

Die Prävalenz der MGUS beträgt einer populationsbasierten Studie mit 21 463 Einwohnern aus Olmsted County (USA) zufolge 3,2% und nimmt mit dem Alter zu (Kyle et al. 2006). Während 2% der

50- bis 59-Jährigen betroffen sind, beträgt die Prävalenz bei 70- bis 79-Jährigen 5,6 % und bei Über-80-Jährigen 8,3 %. Männer sind mit 3,9 % gegenüber Frauen (2,9 %) etwas häufiger betroffen (Kyle et al. 2006). Bei Afrikanern bzw. Afroamerikanern ist die Prävalenz um das 2- bis 3-Fache erhöht (Landgren et al. 2007, 2014). Leichtketten-MGUS sind hingegen mit einer Prävalenz von 0,8 % sehr selten (Dispenzieri et al. 2010).

Die Ätiologie der MGUS ist im Wesentlichen ungeklärt. Da Verwandte 1. Grades ein erhöhtes Risiko aufweisen, scheinen neben Umweltfaktoren auch genetische Faktoren eine Rolle zu spielen (Landgren et al. 2009, Kristinsson et al. 2009, Korde et al. 2011, Greenberg et al. 2012).

### Klinik und Diagnostik

In den meisten Fällen ist die MGUS asymptomatisch. Allerdings werden symptomatische Kryoglobulinämien gehäuft beobachtet und bis zu ein Drittel der Patienten weisen eine Polyneuropathie auf (Rajkumar et al. 2010, Ramchandren/Lewis 2012). Geachtet werden sollte auf mögliche Begleiterkrankungen wie chronische Infektionskrankheiten (Hepatitis, Tuberkulose, Osteomyelitis), Autoimmunerkrankungen (RA, SLE, Sklerodermie) oder dermatologische Erkrankungen. Zudem sollten ein B-Zell-Lymphom mit Immunglobulinsekretion sowie Kryoglobulinämien Typ I und II bzw. eine Kälteagglutininkrankheit ausgeschlossen werden.

Im Rahmen der MGUS-Diagnostik sind in Ergänzung zu Anamnese und körperlicher Untersuchung folgende Laboruntersuchungen indiziert (van de Donk et al. 2014):

- Blutbild mit Differenzialblutbild
- Kalzium und Kreatinin im Serum
- Gesamteiweiß, Albumin und  $\beta_2$ -Mikroglobulin
- Serumelektrophorese
- Immundefixation, Immunglobuline quantitativ
- freie Leichtketten im Serum mit  $\kappa/\lambda$ -Quotient (FLC)
- qualitativer Test auf Eiweiß im Urin und gegebenenfalls 24-h-Urin mit Immundefixation und Bestimmung der Eiweißausscheidung

Die Erweiterung der Diagnostik sollte entsprechend der Risikobewertung der MGUS und dem Alter des Patienten erfolgen. Die Empfehlungen des *Europä-*

*ischen Myelom Netzwerks* (EMN) sehen obligat bildgebende Untersuchungen des Skelettsystems und eine Knochenmarkdiagnostik vor (van de Donk et al. 2014). Allerdings erscheint dies bei Symptomfreiheit, normalem Blutbild und Vorliegen von Niedrigrisikokriterien insbesondere bei älteren Patienten durchaus verzichtbar.

Im Falle einer IgM-MGUS sollte eine abdominale Bildgebung zum Ausschluss vergrößerter Lymphknoten oder einer Splenomegalie erfolgen und das Labor um die Bestimmung von LDH und CRP ergänzt werden.

### Risikostratifizierung und Verlauf

Bei Patienten mit MGUS beträgt das Risiko, eine lymphoproliferative Erkrankung zu entwickeln, ca. 1 % pro Jahr (Abbildung 1) (Kyle et al. 2002). Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von pathologischen Frakturen oder einer venösen Thrombose (Gregersen et al. 2006, Kristinsson et al. 2010, Landgren 2010). Nach den Kriterien der *Mayo Clinic* kann zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Risikostratifizierung anhand von drei Kriterien vorgenommen werden (Tabelle 1):

- IgG-Subtyp
- Serum-M-Protein < 1,5 g/dl
- normale FLC-Ratio (0,26–1,65)

Ein niedriges Progressionsrisiko für die Entwicklung einer malignen Erkrankung liegt vor, wenn alle drei Faktoren gegeben sind. Das Progressionsrisiko nimmt mit Anzahl der abweichenden Faktoren zu und beträgt bei Abweichen aller drei Kriterien (Hochrisiko) 58 % nach 20 Jahren (Rajkumar et al. 2005). Aufwendiger und in der Routineversorgung weniger verfügbar ist die Risikostratifizierung mittels Immunphänotypisierung der Plasmazellen im Knochenmark (Perez-Persona et al. 2007). In einer Verlaufsanalyse von 241 Patienten der *Mayo Clinic* zeigte sich im Vergleich zur Normalbevölkerung ein nur gering vermindertes Gesamtüberleben von Patienten mit MGUS (Abbildung 2) (Kyle et al. 2004).

Bei Patienten mit Leichtketten-MGUS beträgt das Risiko für eine Progression zum multiplen Myelom 0,3 pro 100 Personen-Jahre (Dispenzieri et al. 2010). Patienten mit MM und zuvor bekanntem MGUS weisen einer populationsbasierten Studie

aus Schweden zufolge eine bessere Prognose auf als Patienten, bei denen zuvor kein MGUS bekannt war (medianes Überleben 2,8 vs. 2,1 Jahre) (Sigurdardottir et al. 2015).

Den Empfehlungen der IMWG und des EMN zufolge ist unabhängig vom Progressionsrisiko eine erste Kontrolluntersuchung nach ca. 6 Monaten sinnvoll (IMWG 2003, van de Donk et al. 2014). Bei Patienten mit niedrigem Risiko werden anschließend Kontrollen in 1- bis 3-jährigen Abständen bzw. je nach klinischem Verlauf, bei

Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko jährliche Kontrollen empfohlen. Bei hochbetagten Patienten mit signifikanten Komorbiditäten kann auf Verlaufskontrollen ganz verzichtet werden.

**Smoldering multiple myeloma (SMM)**

Die seit 2003 gültige Definition des smoldering Myeloms (SMM) durch die IMWG (IMWG 2003, Kyle et al. 2010) wurde in der aktuellen Version neu gefasst unter Hinzunahme eines Grenzwertes für

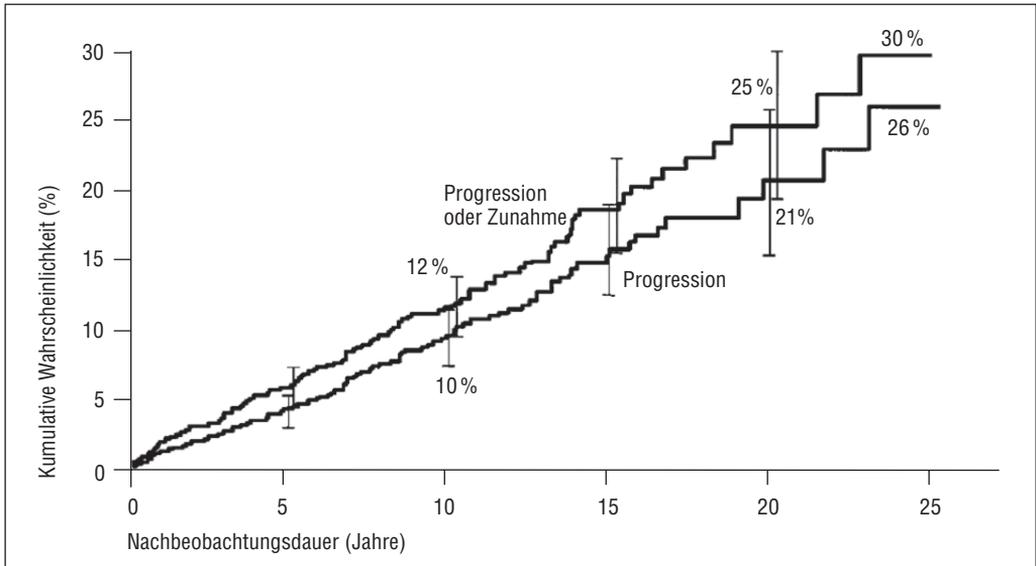


Abbildung 1. Progressionswahrscheinlichkeit bei Patienten mit MGUS (n = 1384) (Kyle et al. 2002). Die obere Kurve zeigt die Progressionswahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer malignen Plasmazellerkrankung, für einen Anstieg des IgG auf  $\geq 3$  g/dl oder für eine Zunahme der Plasmazellen im Knochenmark auf  $\geq 10\%$ . Die untere Kurve zeigt die Wahrscheinlichkeit für die Progression in ein multiples Myelom, IgM-Lymphom, eine AL-Amyloidose, Makroglobulinämie, B-CLL oder ein solitäres Plasmazytom.

Tabelle 1. MGUS – Risikostratifizierung (Landgren 2010, Rajkumar et al. 2005).

Zahl der RF (Risikogruppe)	Patienten n (%)	Progressionsrisiko nach 20 Jahren (%)	Relatives Risiko	Progressionsrisiko nach 20 Jahren unter Berücksichtigung der mittleren Lebenserwartung
0 (niedrig)	449 (38)	5	1	2
1 (niedrig-intermediär)	420 (37)	21	5,4	10
2 (hoch-intermediär)	226 (20)	37	10,1	18
3 (hoch)	53 (5)	58	20,8	27
Gesamt	1148 (100)	20	–	–

Risikofaktoren (RF): M-Protein > 1,5 g/dl – Non-IgG-MGUS – FLC-Ratio < 0,26 oder > 1,65

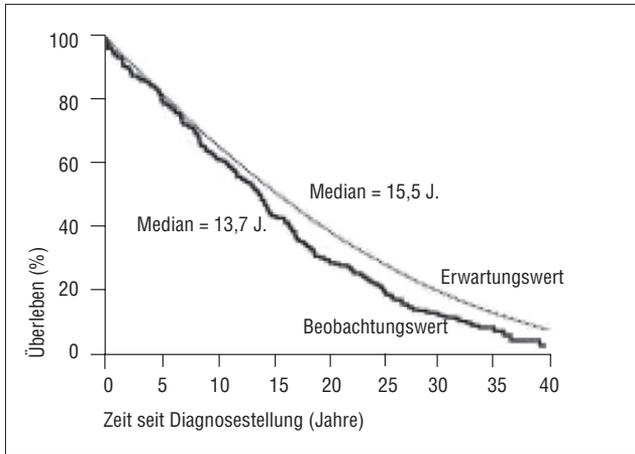


Abbildung 2. Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit MGUS (n = 241, Beobachtungswert) und der US-Bevölkerung als Kontrolle (Erwartungswert) (Kyle et al. 2004).

das M-Protein im Urin, der quantitativen Begrenzung der Plasmazellinfiltration im Knochenmark und der Abgrenzung zu Myelom-definierenden Ereignissen. Das SMM ist nunmehr durch folgende Kriterien definiert (Rajkumar et al. 2014):

- M-Protein (IgG oder IgA)  $\geq 3$  g/dl im Serum oder M-Protein  $\geq 500$  mg im 24-h-Urin und/oder
- Nachweis von 10–60 % klonalen Plasmazellen im Knochenmark
- und kein Nachweis eines Myelom-definierenden Ereignisses oder einer AL-Amyloidose

Ein Skelettstatus (bevorzugt MRT) sollte zum Zeitpunkt der Diagnose obligat erhoben werden.

#### Risikostratifizierung und Verlauf

Das Risiko für die Entwicklung eines symptomatischen Myeloms oder einer AL-Amyloidose beträgt bei Patienten mit SMM ca. 10 % pro Jahr in den ersten 5 Jahren, 3 % in den folgenden 5 Jahren und danach ca. 1 % pro Jahr bei einer kumulativen Progressionswahrscheinlichkeit von 73 % nach 15 Jahren (Kyle et al. 2007).

Maßgebliche Faktoren für das Progressionsrisiko sind die Zahl der Plasmazellen im Knochenmark und die Höhe des M-Protein-Spiegels im Serum. In einer Studie der *Mayo Clinic* betrug die kumulative Progressionswahrscheinlichkeit nach 15 Jahren bei  $\geq 10$  % KM-Plasmazellen und einem M-Protein  $\geq 3$  g/dl 87 % im Vergleich zu 39 % bei Patienten mit  $< 10$  % Plasmazellen und  $\geq 3$  g/dl (Kyle et al. 2007). 27 der 276 eingeschlossenen Patienten

(9,8 %) wiesen mehr als 50 % Plasmazellen auf, die mediane Zeit bis zur Progression betrug 21 Monate. In einer weiteren Analyse der Mayo-Clinic-Kohorte zeigte sich, dass die mediane Zeit bis zur Progression bei Patienten mit  $\geq 60$  % KM-Plasmazellen signifikant kürzer ist (7 Monate) als bei Patienten mit  $< 60$  % Plasmazellen im Knochenmark, bei einer Wahrscheinlichkeit von 40 % pro Jahr, ein MM zu entwickeln (Rajkumar et al. 2011). Diese Daten waren Grundlage für die Entscheidung, das Kriterium einer  $> 60$  %igen Plasmazellinfiltration des Knochenmarks als Myelom-definierend zu betrachten (Rajkumar et al. 2014).

Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung zum MM ist der Nachweis einer abnormen Serum-FLC-Ratio (sFLC-Ratio). In einer Untersuchung an 273 Patienten mit SMM wurde bei 90 % der Patienten zum Diagnosezeitpunkt eine veränderte sFLC-Ratio festgestellt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,4 Jahren entwickelten 59 % der Patienten ein MM. Hierbei stellte sich eine sFLC-Ratio  $\leq 0,125$  oder  $\geq 8$  als ein unabhängiger Parameter für ein erhöhtes Progressionsrisiko heraus (Dispenzieri et al. 2008). In einer weiteren Untersuchung an 586 Patienten mit SMM lag das Risiko für einen Progress zum MM bei 72 % nach 2 Jahren, wenn die sFLC-Ratio  $< 0,01$  oder  $\geq 100$  betrug (Larsen et al. 2013). Auch in anderen Studien war eine sFLC-Ratio  $\geq 100$  mg/l mit einem 70–80 %igen Risiko für einen Progress zum MM verbunden (Kastritis et al. 2013, Waxman et al. 2015). Vor diesem Hintergrund wurde in die aktuelle IMWG-Klassifikation eine sFLC-Ratio  $> 100$

als MM-definierendes Kriterium aufgenommen (Rajkumar et al. 2014). Die Verlässlichkeit eines einmalig gemessenen Leichtkettenwertes erscheint jedoch fraglich. Bevor therapeutische Konsequenzen gezogen werden, sollten mindestens zwei Bestimmungen der freien Leichtketten erfolgt sein.

Auch durch eine durchflusszytometrische Bestimmung aberranter Plasmazellen im Knochenmark lässt sich ein erhöhtes Progressionsrisiko darstellen. Allerdings ist dieses Vorgehen aufwendig und nicht im Routinebetrieb verfügbar (Perez-Persona et al. 2007).

In einer Untersuchung an 149 Patienten mit asymptomatischem MM zeigten sich in der Magnetresonanztomografie (MRT) bei 28 % fokale Knochenherde. Wurde >1 fokaler Herd detektiert, was bei 15 % der Patienten der Fall war, entwickelten 70 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren ein MM (Hilengass et al. 2010). Diese Daten wurden in einer kleineren retrospektiven Studie mit 65 SMM-Patienten bestätigt (Kastritis et al. 2014). Schließlich zeigte eine prospektive Beobachtungsstudie mit MGUS/SMM-Patienten ein 4,7-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MM, wenn im MRT >1 fokale Läsion nachweisbar war (Dhodapkar et al. 2014).

Diese Patienten haben der aktuellen IMWG-Klassifikation zufolge nunmehr ein behandlungsbedürftiges MM (Rajkumar et al. 2014). Dieser Punkt wird durchaus kritisch betrachtet, da die Beurteilung des MRTs stark von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängt und die Einleitung einer Therapie auf alleiniger Basis des MRT-Befundes für ca. 30 % der Patienten eine Überbehandlung bedeutet. Demgegenüber argumentieren Befürworter der Hinzunahme dieses Kriteriums, dass durch eine frühzeitige therapeutische Intervention Myelom-assoziierte Komplikationen verhindert werden können (Dispenzieri et al. 2013).

Patienten mit SMM und Nachweis einer t(4;14), einer del(17p) oder eines 1q-Zugewinns weisen ein erhöhtes Risiko für einen Progress zum MM auf (Rajkumar et al. 2013, Neben et al. 2013).

Hochrisikokriterien eines SMM sind in Tabelle 2 zusammengefasst (Rajkumar et al. 2015).

Bei Patienten mit SMM sollte eine Laborkontrolle nach ca. 3 Monaten erfolgen. Die Zeitabstände der weiteren Kontrollen richten sich dann nach den jeweiligen Ergebnissen (bei Befundkonstanz z. B. 2–4 x pro Jahr).

*Tabelle 2.* Definition des Hochrisiko-SMM (Rajkumar et al. 2015).

- ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark sowie mindestens eines der folgenden Kriterien:
  - Serum-M-Protein ≥ 30 g/l
  - IgA-SMM
  - Immundefizienz mit Verminderung von 2 nicht betroffenen Immunglobulin-Isotypen
  - Serum-FLC-Ratio ≥ 8 (aber < 100)
  - Anstieg des M-Proteins um ≥ 25 % bei zwei Bestimmungen innerhalb von 6 Monaten
  - 50–60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark
  - immunphänotypisch ≥ 95 % klonale Plasmazellen im Knochenmark und Verminderung mindestens eines nicht betroffenen Immunglobulin-Isotyps
  - t(4;14) oder del(17p) oder 1q-Zugewinn
  - Vermehrung zirkulierender Plasmazellen
  - im MRT Zeichen eines diffusen Befalls oder Nachweis einer fokalen Läsion
  - im PET-CT Nachweis einer fokalen Läsion ohne zugrundeliegende Osteolyse

### Therapie

Für Patienten mit SMM besteht außerhalb von klinischen Studien keine Therapieindikation (Dispenzieri et al. 2013, Rajkumar et al. 2015). Die Gabe von Bisphosphonaten führte in randomisierten Studien zu keiner Verlängerung der progressionsfreien Zeit oder des Gesamtüberlebens (Musto et al. 2008, D’Arena et al. 2011). Auch Thalidomid ist nicht mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden (Witzig et al. 2013).

Die frühzeitige Behandlung mit Lenalidomid/Dexamethason über 9 Zyklen, gefolgt von einer 15-monatigen Lenalidomid-Erhaltungstherapie führte in einer spanischen Studie (Mateos et al. 2013) bei 119 Patienten mit Hochrisiko-SMM zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (77 % vs. 30 %) und des Gesamtüberlebens nach 3 Jahren (94 % vs. 80 %). Allerdings weist diese Studie einige methodische Schwächen auf. So konnte im Behandlungsarm im Falle einer biochemischen Progresses Dexamethason hinzugegeben oder eine Eskalation der Lenalidomid-Dosis vorgenommen werden, während im Beobachtungsarm bis zum Vorliegen eines CRAB-Kriteriums keine Therapie vorgesehen war. Zudem ging ein asymptomatischer biochemischer Progress nicht in die Kaplan-Maier-Kurven ein. Schließlich war die 3-Jahres-Mortalität im Beobachtungsarm

**Tabelle 3.** Definition des multiplen Myeloms (Rajkumar et al. 2014).

- ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark oder durch Biopsie gesichertes ossäres/extramedulläres Plasmazytom sowie mindestens eines der folgenden Myelom-definierenden Ereignisse:
- Zeichen einer durch die Plasmazellerkrankung bedingten Endorganschädigung:
    - Hyperkalzämie (Serumkalzium > 1 mg/dl über dem oberen Normwert)
    - Niereninsuffizienz (Krea-Clearance < 40 ml/min oder Kreatinin > 2 mg/dl)
    - Anämie (Hb > 2 g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder < 10 g/dl)
    - Knochenläsionen: mindestens eine Osteolyse (im konvent. Röntgen, CT oder PET-CT)
  - Einer oder mehrere der folgenden Biomarker:
    - ≥ 60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark
    - Serum-FLC-Ratio ≥ 100
    - im MRT > 1 fokale Läsion

mit 20 % höher als erwartet und nur ein Teil der Patienten erhielt eine Salvage-Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason. Da im Therapiearm zudem relevante Toxizitäten berichtet wurden (gastrointestinal, kutan, Beinvenenthrombosen, ein Pneumonie-bedingter Todesfall), ist ein klarer Vorteil einer frühzeitigen Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason auf Basis dieser Daten noch nicht erkennbar.

### Multiples Myelom (MM)

Der Neufassung der diagnostischen Kriterien eines MM durch die IMWG lag das Anliegen zugrunde, Patienten mit MM nicht erst dann zu behandeln, wenn Organschädigungen eingetreten sind, sondern Komplikationen durch eine frühzeitige Therapie zu verhindern. Die Einleitung einer Therapie wird als gerechtfertigt betrachtet, wenn das Risiko für einen Progress zum MM innerhalb von 2 Jahren 70 %–80 % beträgt (Rajkumar et al. 2014). Deshalb wurden neben einer leichten Modifikation der CRAB-Kriterien drei neue MM-definierende Kriterien, die sog. SLiM-Kriterien („Sixty, Light chains, MRI“) aufgenommen (Tabelle 3). Die Diagnose eines MM ist nunmehr gleichbedeutend mit einer Therapiebedürftigkeit, die bisherige Unterscheidung in ein symptomatisches (therapiebedürftiges) und ein asymptomatisches MM, das nicht behandelt werden sollte, entfällt. Auch wenn, wie oben dargestellt, das MRT-Kriterium sowie der Stellenwert

einer einzelnen Bestimmung der freien Leichtketten kritisch betrachtet werden sollten, ist die Erweiterung der MM-Definition durchaus ein sinnvoller Schritt, möglichen Myelom-bedingten Komplikationen bereits im Vorfeld entgegenzuwirken.

### Literatur

- D’Arena G, Gobbi PG, Broglia C et al (2011) Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma* 52: 771–775
- Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S et al (2014) Clinical, genomic, and imaging predictors of myeloma progression from asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120). *Blood* 123: 78–85
- Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA (2008) Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 111: 785–789
- Dispenzieri A, Katzman JA, Kyle RA et al (2010) Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 375: 1721–1728
- Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A et al (2013) Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood* 122: 4172–4181
- Greenberg AJ, Rajkumar SV, Vachon CM (2012) Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: epidemiology, risk factors, and biological characteristics. *Blood* 119: 5359–5366
- Gregersen H, Jensen P, Gislum M et al (2006) Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 135: 62–67
- Hillengass J, Fechtner K, Weber MA et al (2010) Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 28: 1606–1610
- IMWG International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121: 749–757
- Kastritis E, Terpos E, Moulouopoulos L et al (2013) Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* 27: 947–953
- Kastritis E, Moulouopoulos LA, Terpos E et al (2014) The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 28: 2402–2403
- Korde N, Kristinsson SY, Landgren O (2011) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel bio-

- logic insights and development of early treatment strategies. *Blood* 117: 5573–5581
- Kristinsson SY, Goldin LR, Björkholm M et al (2009) Genetic and immune-related factors in the pathogenesis of lymphoproliferative and plasma cell malignancies. *Haematologica* 94: 1581–1589
- Kristinsson SY, Pefieffer RM, Björkholm M et al (2010) Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 115: 4991–4998
- Kyle RA (1978) Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural histories in 241 cases. *Am J Med* 64: 814–826
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al (2002) A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Engl J Med* 346: 564–569
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al (2004) Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathies of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* 79: 859–866
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al (2006) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 354: 1362–1369
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM (2007) Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 356: 2582–2590
- Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV et al (2010) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives, risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 24: 1121–1127
- Landgren O (2010) Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma: new insights into pathophysiology and epidemiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 295–302
- Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW (2007) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc* 82: 1468–1473
- Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW et al (2009) Risk of plasma-cell and lymphoproliferative disorders among 14,621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Sweden. *Blood* 114: 791–795
- Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA et al (2014) Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia* 28: 1537–1542
- Larsen JT, Kumar S, Dispenzieri A et al (2013) Serum free light chain ratio as a biomarker for high risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 27: 941–946
- Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P et al (2013) Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 369: 438–447
- Musto P, Petrucci MT, Brinchen S et al (2008) A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 113: 1588–1595
- Neben K, Jauch A, Hielscher T et al (2013) Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J Clin Oncol* 31: 4325–4332
- Perez-Persona E, Vidrales MB, Mateo G et al (2007) New criteria to identify risk progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 110: 2586–2592
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al (2005) Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood* 106: 812–817
- Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK (2010) Advances in diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Mayo Clin Proc* 85: 945–949
- Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA (2011) Time to progression of disease in patients diagnosed with smoldering multiple myeloma, as stratified according to the percentage of plasma cells in the bone marrow (BMPC) at baseline. *N Engl J Med* 365: 474–475
- Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R et al (2013) Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Blood* 122: 1738–1744
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15: e538–e548
- Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV (2015) Smoldering multiple myeloma. *Blood* 125: 3060–3075
- Ramchandren S, Lewis RA (2012) An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 12: 102–110
- Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH et al (2015) The role of diagnosis and clinical follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on survival in multiple myeloma. *JAMA Oncol* 1: 168–174
- van de Donk N, Palumbo A, Johnson HE et al (2014) The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 99: 984–996
- Waxman AJ, Mick R, Garfall AL et al (2015) Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. *Leukemia* 29: 751–753
- Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ et al (2013) A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia* 27: 220–225

## Stadieneinteilung

*F. Abedinpour, N. Fischer*

Da die Bestimmung der individuellen Tumorzellmasse (Salmon/Smith 1970) eines multiplen Myeloms als Prognoseparameter nicht praktikabel war, entwickelten *Durie* und *Salmon* im Jahre 1975 ihre Stadieneinteilung (D&S-System), indem sie verschiedene klinische Kriterien, das Ansprechen auf die Therapie, Überlebensrate von Myelompatienten und die mögliche Tumorzellmasse (Myelomzellen/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) analysierten. Dieses System teilt die Patienten abhängig von Hämoglobin, Serumkalzium, Ausmaß der Knochenläsionen und der Paraproteinkonzentration in drei Stadien ein und korreliert somit annähernd mit der Tumorzell-

masse. Darüber hinaus wurde eine Unterteilung in Stadien A und B entsprechend der Nierenfunktion unternommen (Tabelle 1).

*Durie* und *Salmon* verbanden dabei letztendlich Elemente einer klassischen Stadieneinteilung und eines Prognose-Scores. Zu den Vorteilen des D&S-Systems zählen die sehr einfache Handhabung und die Möglichkeit, Patienten mit geringer Tumorlast (Stadium I) zu identifizieren, die in der Regel keine sofortige Behandlung benötigen.

Als Nachteil erwies sich, dass bereits in der Primärstudie 70 % der Patienten dem Stadium III zuzuord-

*Tabelle 1.* Stadieneinteilung nach *Durie* und *Salmon* (*Durie/Salmon* 1975).

Stadium	Kriterien	Myelomzellen (× 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> KO)
I	Alle folgende Kriterien: 1. Hämoglobin > 10 g/dl 2. Serumkalzium normal 3. Skelettsystem röntgenologisch normal oder nur solitärer Herd 4. Paraproteinkonzentration gering: – IgG < 5 g/dl – IgA < 3 g/dl – Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24 h	< 0,6
II	Weder I noch III	0,6–1,2
III	Mindestens eines der folgenden Kriterien: 1. Hämoglobin < 8,5 g/dl 2. Serumkalzium erhöht 3. multiple Osteolysen oder generalisierte strähnige Osteoporose 4. Paraproteinkonzentration hoch: – IgG > 7 g/dl – IgA > 5 g/dl – Bence-Jones-Proteinurie > 12 g/24 h	> 1,2
	Zusatz A: Serumkreatinin < 2 mg/dl Zusatz B: Serumkreatinin > 2 mg/dl	

nen waren. Diese Gruppe war zudem sehr heterogen: 25 % der Patienten überlebten weniger als ein Jahr, weitere 25 % dagegen länger als 6 Jahre. Außerdem ist einer der wichtigsten Parameter, nämlich das Ausmaß der Knochenläsionen, mit den im D&S-System angewandten konventionellen radiologischen Verfahren schwer zu quantifizieren. Trotzdem konnte der prognostische Wert dieser Stadieneinteilung in vielen Therapiestudien bestätigt werden (Alexanian et al. 1975, Woodruff et al. 1979).

Um die Prognoseabschätzung des D&S-Systems weiter zu verbessern, wurde in der Folgezeit eine Vielzahl von Vorschlägen publiziert. Dabei wurden jedoch zunächst überwiegend zusätzliche Parameter aufgenommen, die wie das D&S-System mit der Tumormasse korrelieren (Bladé et al. 1989, Corrado et al. 1989, Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults 1980, Merlini et al. 1980). Dies gilt auch für das nach einer Konsensuskonferenz im Jahre 2003 empfohlene „Durie and Salmon PLUS staging system“, das die Ganzkörper-MRT und -FDG-PET bei der initialen Stadieneinteilung berücksichtigt und ein hoch signifikantes Ergebnis bezüglich der Abschätzung des Überlebens zeigte (siehe Kapitel *Bildgebende Diagnostik*) (Durie et al. 2003, Bauer-Melnyk et al. 2005).

Um zusätzlich biologischen Faktoren, wie z. B. der proliferativen Aktivität der Myelomzellen, Rechnung zu tragen, berücksichtigte das System von *Bataille* (Bataille et al. 1992) das  $\beta_2$ -Mikroglobulin als Parameter für die Tumormasse (und die Nierenfunktion) sowie das C-reaktive Protein als Maß für die proliferative Aktivität. Die Gruppe um *Greipp* ersetzte das C-reaktive Protein durch den „Labeling-Index“ und erhielt dadurch eine noch stärkere Unterteilung der Risikogruppen (Greipp et al. 1993).

Mit dem 2003 von der *International Myeloma Working Group* publizierten Vorschlag zur Klassifizierung von MGUS und multiplem Myelom (The International Myeloma Working Group 2003), der die Behandlungsindikation von einer Myelom-induzierten Organschädigung abhängig macht (ROTI-Konzept), erfolgte schließlich eine Trennung von Stadieneinteilung (im Sinne einer Klassifikation) und Prognose-Score.

Bezüglich der Prognoseabschätzung hat sich das von *Greipp* et al. (2005) vorgeschlagene *International Staging System* (ISS) durchgesetzt, das allein durch die Kombination von  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Albumin hoch signifikant drei Stadien definiert, die in der untersuchten Patientenkohorte (n = 10.750)

Tabelle 2. Internationales Staging-System des multiplen Myeloms (ISS) (Greipp et al. 2005).

Stadium	Kriterien	Medianes Überleben (Monate)
I	$\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	62
II	Weder Stadium I noch III*	44
III	$\beta_2$ -Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l	29

\* Entweder Albumin < 3,5 g/dl bei  $\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l oder  $\beta_2$ -Mikroglobulin 3,5–5,4 mg/l unabhängig vom Albuminwert

Tabelle 3. Überarbeitetes Internationales Staging-System des multiplen Myeloms (R-ISS) (Palumbo et al. 2015).

Stadium	Kriterien	5-Jahres-Überlebensrate (%)
I	$\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l Albumin $\geq$ 3,5 g/dl Keine Hochrisikozytogenetik Normaler LDH-Wert	82
II	Weder Stadium I noch III	62
III	$\beta_2$ -Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/l Hochrisikozytogenetik [t(4;14), t(14;16) oder del(17p)] oder erhöhter LDH-Wert	40

mit medianen Überlebenszeiten von 62, 44 und 29 Monaten einhergingen (Tabelle 2). Die prognostische Bedeutung des ISS hatte in allen untersuchten Subgruppen Bestand und zeigte sich für sämtliche Therapieformen einschließlich der Hochdosischemotherapie valide.

Mittels zytogenetischer Untersuchungen (FISH) können folgende prognostisch ungünstige chromosomale Aberrationen in den angegebenen Häufigkeiten detektiert werden: Translokation (4;14) (15%), Translokation (14;16) (4%), Deletion 17p13 (7%) (Sonneveld et al. 2016). Basierend auf den Daten von mehr als 3.000 Patienten vereinigt die Stadieneinteilung gemäß *Revised International Staging System* (R-ISS) – unter Hinzunahme der Laktatdehydrogenase (LDH) – Laborparameter und Zytogenetik in einem gemeinsamen prognostischen Modell (Tabelle 3). Es handelt sich bei der neuen Klassifikation um ein einfaches und aussagekräftiges System zur Stadieneinteilung und Vorhersage der Prognose beim multiplen Myelom und sie sollte bei Diagnose bzw. vor Therapiebeginn erhoben werden. Mit dem breiter werdenden Spektrum an therapeutischen Möglichkeiten sind jedoch auch Allgemeinzustand und Komorbiditäten von prognostischer Relevanz und werden bei der Therapieentscheidung entsprechend berücksichtigt (Kleber et al. 2011).

## Literatur

- Alexanian R, Balcerzak S, Bonnet JD (1975) Prognostic factors in multiple myeloma. *Cancer* 36: 1192–1201
- Bataille R, Boccadoro M, Durie BG et al (1992) C-reactive protein and serum beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 80: 733–737
- Bauer-Melnyk A, Buhmann S, Dürr HR et al (2005) Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 55: 56–63
- Bladé J, Rozman C, Cervantes F et al (1989) A new prognostic system for multiple myeloma based on easily available parameters. *Br J Haematol* 72: 507–511
- Corrado C, Santarelli MT, Pavlovsky S et al (1989) Prognostic factors in multiple myeloma: definition of risk groups in 410 previously untreated patients. *J Clin Oncol* 7: 1839–1844
- Durie BG, Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 36: 842–854
- Durie BG, Kyle RA, Belch A et al; Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation (2003) Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 4: 379–398
- Greipp PR, Lust JA, O’Fallon WM et al (1993) Plasma cell labelling index and beta-2 microglobulin predict survival independent of thymidine-kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 81: 3382–3387
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al (2005) International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23: 3412–3420
- Kleber M, Ihorst G, Terhorst M et al (2011) Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J* 1(9): e35
- Medical Research Council’s Working Party on Leukaemia in Adults (1980) Prognostic features in the third MRC myelomatosis trial. *Br J Cancer* 42: 831–840
- Merlini GP, Waldenstroem JG, Jayakar SD (1980) A new improved clinical staging system for multiple myeloma based on analysis of 123 treated patients. *Blood* 55: 1011–1019
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al (2015) Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 33: 2863–2869
- Salmon SE, Smith BA (1970) Immunoglobulin synthesis and total body tumor cell number in IgG multiple myeloma. *J Clin Invest* 49: 1114–1121
- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S et al (2016) Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 127: 2955–2962
- The International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121: 749–757
- Woodruff RK, Wadsworth J, Malpas JS et al (1979) Clinical staging in multiple myeloma. *Br J Haematol* 42: 199–205

## Diagnostisches Konzept

R. Schmidmaier, M. Hubmann

Beim multiplen Myelom handelt es sich um eine Krankheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark. Differenzialdiagnostisch ist an andere Krankheiten mit monoklonaler Gammopathie (B-Zell-Lymphome) zu denken. Zudem muss das multiple Myelom von der MGUS abgegrenzt werden (siehe Kapitel *Kriterien für MGUS, smoldering Myelom und multiples Myelom*).

Der Nachweis von klonalen Plasmazellen im Knochenmark erfolgt heute in der Regel immunzytologisch und/oder immunhistochemisch (Leichtkettenrestriktion) aus der Knochenmarkpunktion. Auf eine Klonalität der Plasmazellen kann auch geschlossen werden, wenn morphologisch auffällige Plasmazellen im Knochenmark vermehrt sind (> 10 %) und gleichzeitig in Serum und/oder Urin eine monoklonale Gammopathie nachgewiesen werden kann (Immunfixation). Sollte kein klonales Protein im Serum und Urin vorliegen, kann durch die Bestimmung der freien Leichtketten (FLC) in vielen Fällen dennoch der Klonalitätsnachweis geführt werden. Sollte es sich um eine komplett asekretorische Plasmazellvermehrung handeln, wäre der Nachweis von Osteolysen ein ausreichender Hinweis auf die Malignität der Erkrankung.

Liegen klonale Plasmazellen im Knochenmark vor, dann erfolgt die Abgrenzung von der MGUS mittels M-Gradient (< 3 g/dl) und der Plasmazellinfiltration des Knochenmarks (< 10 %). Nur wenn beide Kriterien vorliegen und gleichzeitig keine Endorganschäden (s. u. CRAB-Kriterien) nachweisbar sind, kann die Diagnose MGUS gestellt werden. Wenn die MGUS-Kriterien nicht erfüllt werden, aber auch keine Myelom-definierenden Ereignisse (MDE, s. u.) nachweisbar sind, spricht man von einem „smoldering myeloma“, das ebenfalls nicht behan-

delt wird, aber engmaschiger als die MGUS kontrolliert wird, da das Konversionsrisiko deutlich höher ist.

Im Hinblick auf die spätere Remissionsbestimmung muss bei Diagnosestellung die Art und Menge des klonalen Proteins genau bestimmt werden:

- M-Protein im Serum durch Serumeiweißelektrophorese und Immunfixation
- M-Protein im 24-Stunden-Sammelurin mittels Eiweißelektrophorese und Immunfixation, Bence-Jones-Proteinurie
- FLC im Serum (insbesondere bei fehlendem M-Protein)

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline im Serum (IgG, IgA, IgM) hat sich zur groben Verlaufskontrolle bewährt, kann aber die Eiweißelektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten nicht ersetzen, weil der Anteil von gesunden Immunglobulinen in der Eiweißelektrophorese besser abgegrenzt werden kann. Bei unklaren osteolytischen Veränderungen sollte noch ein Monoklonalitätsnachweis für IgD und IgE durchgeführt werden.

Die Eiweißbestimmung pro Gramm Kreatinin im Spontanurin hat sich in der Nephrologie als verlässliche Methode durchgesetzt und wird hier auch explizit empfohlen. Doch sind diese Werte für die formale, international gültige Remissionsbeurteilung nicht ausreichend, sodass bei Diagnose auch die Bestimmung der absoluten Proteinmenge im 24-Stunden-Urin notwendig ist. Zudem ist eine Bestimmung der Gesamtproteinurie und Albuminurie (pro Gramm Kreatinin im Spontanurin) zu empfehlen, um ggf. einen glomerulären Schaden im Rahmen z. B. einer renalen Amyloidose oder auch anderer Störungen frühzeitig erkennen zu können.

Zur Beurteilung der Therapiebedürftigkeit muss auf „Endorganschäden“ (related organ tissue impairments, ROTI) hin untersucht werden (CRAB-Kriterien):

- Kalzium im Serum (C, calcium)
- Kreatinin im Serum (R, renal)
- Blutbild (A, anemia)
- Skelett-CT (B, bone)

Wichtig ist es, den Nachweis zu führen, dass der Endorganschaden tatsächlich krankheitsassoziiert ist („related“): z. B. Nachweis der Tumorkalzämie durch erniedrigtes Parathormon, Nachweis der Verdrängungsanämie mittels Knochenmarkpunktion.

Zum Nachweis möglicher Osteolysen oder einer generalisierten Osteoporose wurde früher eine konventionelle Röntgenuntersuchung nach dem Pariser Schema durchgeführt. Diese recht aufwendige Bildgebung ist heutzutage größtenteils durch die Skelett-CT abgelöst worden. Hier hat man neben der höheren Sensitivität den Vorteil einer rasch durchführbaren Untersuchung. Da kein Kontrastmittel verwendet wird, kann die Untersuchung auch bei eingeschränkter Nierenfunktion erfolgen. Die Ganzkörper-MRT hat nur bei speziellen Fragestellungen eine klinische Relevanz. Bei einem solitären Befall sollte eine Ganzkörper-MRT zum Ausschluss weiterer Herde erfolgen. Bei Verdacht auf einen

extramedullären Befall des multiplen Myeloms sollte die Darstellung durch MRT oder ein PET-CT erfolgen.

Im Alltag gibt es Patienten, die die Kriterien der Endorganschäden (noch) nicht erfüllen, aber nach klinischer Einschätzung mit hoher Wahrscheinlichkeit bald einen Schaden entwickeln werden. Damit nicht der Schaden abgewartet werden muss, wurden neben den o. g. CRAB-Kriterien als weitere Myelom-definierende Ereignisse (MDE) sog. „Biomarker für Malignität“ definiert, bei deren Nachweis das Risiko für eine Konversion zu einem manifesten Myelom bei > 80 % in 2 Jahren liegt und damit eine Therapieeinleitung zu erwägen ist:

- FLC-Ratio  $\geq 100$  und/oder
- PZ  $\geq 60$  % und/oder
- > 1 Läsion  $\geq 5$  mm im MRT

Bei festgestellter Therapiebedürftigkeit sollten zur Abschätzung der Prognose bestimmt werden:

- Albumin im Serum
- $\beta_2$ -Mikroglobulin im Serum
- Zytogenetik aus dem Knochenmark

Bei Verdacht auf Vorliegen eines multiplen Myeloms sollte deshalb schon bei der initialen Knochenmarkpunktion eine Aspirations-spritze für die Zytogenetik asserviert werden.

## Knochenmarkdiagnostik

*M. Truger, H. Dietzfelbinger, M. Kremer, T. Haferlach*

### Technik der Knochenmarkaspiration und -biopsie

Die Knochenmarkentnahme erfolgt vorzugsweise am hinteren Beckenkamm (Spina iliaca posterior superior). Das Os ilium ist hier mit ca. 3 cm am breitesten, Verletzungen lebenswichtiger Organe oder größerer Gefäße sind bei korrekter Durchführung praktisch ausgeschlossen. Bei Problempatienten, z. B. auf der Intensivstation, bei Adipositas per magna oder während einer Operation, kann zur Vermeidung einer Umlagerung des Patienten auch der vordere Beckenkamm (Spina iliaca anterior superior) punktiert werden. Abgesehen von Ausnahmesituationen (z. B. vorherige Bestrahlung) kann am Becken fast immer aussagekräftiges Material gewonnen werden. Die früher praktizierte Sternalpunktion ist obsolet.

Der Patient wird möglichst noch am Vortag über den Eingriff und dessen Komplikationsrisiken aufgeklärt und unterschreibt eine Einverständniserklärung. Die Punktion kann auch bei blutungsgefährdeten Patienten ambulant, aber mit ausreichender Nachbeobachtungszeit (1 Stunde) erfolgen. Selbst eine ausgeprägte Thrombozytopenie stellt keine Kontraindikation für eine Knochenmarkaspiration dar, vorausgesetzt, eine zusätzliche Gerinnungsstörung (Bestimmung des Quickwerts und der PTT) wurde ausgeschlossen. In besonderen Fällen muss vor der Punktion die Gabe eines Thrombozytenkonzentrats erwogen werden, um Thrombozytenwerte über  $20 \times 10^9/l$  zu erreichen. Eine Prämedikation etwa mit Benzodiazepinen ist bei Erwachsenen nur in Ausnahmefällen notwendig; auf eine ausreichende Überwachung nach der Punktion ist zu achten.

Der Patient wird am besten so gelagert, dass er flach und entspannt auf dem Bauch liegt. Alternativ ist

auch eine Lagerung auf der Seite möglich. Nach Palpation des Beckenkamms, gründlicher Desinfektion und steriler Abdeckung wird die Haut bis zum Periost der Spina iliaca posterior superior z. B. mit 10 ml Ultracain anästhesiert. Der Zeitraum bis zur befriedigenden Anästhesie beträgt wenige Minuten. Zunächst wird ggf. eine Stichinzision von ca. 3 mm gesetzt. Zur Gewinnung artefaktfreien Materials wird zuerst die Knochenmarkbiopsie („Stanze“) durchgeführt. Meist wird die sog. Jamshidi-Nadel verwendet. Bevorzugt wird eine Nadelweite von 8 Gauge, bei jungen Patienten mit kräftigem Knochen hat sich die dünnere 11-Gauge-Nadel besonders bewährt. Bei sehr adipösen Patienten steht eine besonders lange Nadel zur Verfügung. Die Nadel wird auf die Mitte des hinteren Beckenkamms aufgesetzt und nach Entfernung des Mandrins in Richtung der gut tastbaren Spina iliaca anterior superior vorgeschoben. Eine Biopsielänge bis zu 4 cm ist so möglich und erlaubt eine repräsentative Beurteilung des Knochenmarkzyllinders. Eine tiefe Biopsie erlaubt zudem ein leichteres „Abdrehen“ und besseres Haften des gestanzten Zylinders in der Hohladel. Nach Gewinnung des Zylinders können davon Abrollpräparate gewonnen werden (z. B. bei *Punctio sicca*) und je nach der vorgesehenen Einbettungsmethode erfolgt dann die Fixation der Biopsie (entsprechend den Anleitungen des jeweiligen Einsendelabors).

Nach der Biopsiegewinnung wird am gleichen Beckenkamm Knochenmark aspiriert. Verwendet werden zumeist Punktionsnadeln nach *Klima* und *Rosegger* ohne Arretierung (die man bei der Sternalpunktion benötigen würde). Auch hier sollte Einmalnadeln wegen des schärferen Schliffs und aus hygienischen Gründen der Vorzug gegeben

werden. Das Knochenmark wird durch die bereits erfolgte Hautinzision punktiert, ungefähr 1 cm entfernt von der Biopsiestelle und in schrägem Winkel zur vorherigen Biopsierichtung. Vor der Aspiration macht man den Patienten darauf aufmerksam, dass ein kurzzeitiger Schmerz auftreten wird, der auch durch sorgfältige Lokalanästhesie nicht verhindert werden kann.

Dabei reichen für die erste EDTA-Probe zur zytomorphologischen Untersuchung 2–3 ml aspiriertes Knochenmark, um Verdünnung mit nachströmendem peripherem Blut zu vermeiden. Die zweite und dritte Spritze werden mit Heparin als Antikoagulans bis auf 5 oder 10 ml aufgezogen. Die Entnahme aller Proben von einer Stelle birgt das Problem, dass die letzten Aspirate durch zunehmende Blutverdünnung eine andere Zellzusammensetzung als das erste Aspirat aufweisen. Bei unbefriedigender Aspiration gilt es deshalb, die Lage der Punktionsnadel durch Drehen unter Sog oder durch nochmaliges Punktieren zu verändern. Bei *Punctio sicca* verhilft häufig ein Drehen der Nadel im Knochen unter weiterer Aspiration doch noch zur erfolgreichen Materialgewinnung. Bei weiterhin erfolgloser Punktion bietet die Punktion der anderen Seite oder des vorderen Beckenkamms nach entsprechender Anästhesie Optionen. Auch eine Sternalpunktion ist als *Ultima Ratio* möglich, allerdings muss dann unbedingt ein Tiefenstopper verwendet werden. Bei Säuglingen kommt zur Punktion im Ausnahmefall die Tibiavorderkante unterhalb des Ansatzes des *M. quadriceps* in Frage.

Nach Anlegen eines Heftpflasterverbands wird die Punktionsstelle durch Liegen auf einem Sandsack komprimiert. Zumindest 30 min später wird die Stelle auf eine Nachblutung hin kontrolliert.

### Probenverteilung und Präanalytik

Die Aspirationszytologie mit EDTA-Zusatz steht immer an erster Stelle, da eine potenzielle Heparinkontamination durch den Spritzenkonus deutliche Färbeartefakte in der Pappenheim-Färbung verursacht und die morphologische Beurteilung stört. Generell gilt: je kleiner das Entnahmevervolumen ist (empfohlen 2–3 ml), desto geringer ist die Kontamination mit nachströmendem peripherem Blut, d. h. umso repräsentativer ist die aspirierte Knochenmarkprobe. Für die Zytomorphologie sollten die Ausstriche nach Möglichkeit innerhalb weniger Stunden nach der Aspiration hergestellt und dann ausreichend (> 30 min) luftgetrocknet werden, bevor man sie ggf. zum Versand verpackt. Auch nach mehreren Tagen sind so gute Färbeergebnisse möglich. Für die Fragestellung Plasmazellmyelom im Knochenmarkspirat ist in der Regel die May-Giemsa-Grünwald- bzw. Pappenheim-Färbung ausreichend (Abbildung 1; Löffler/Haferlach 2010, Haferlach et al. 2012). Ist die Fragestellung breiter (z. B. unklare Zytopenie), müssen entsprechend den möglichen Verdachtsdiagnosen noch Zytochemie (Myeloperoxidase, unspezifische Esterase) und eine Eisenfärbung durchgeführt werden.

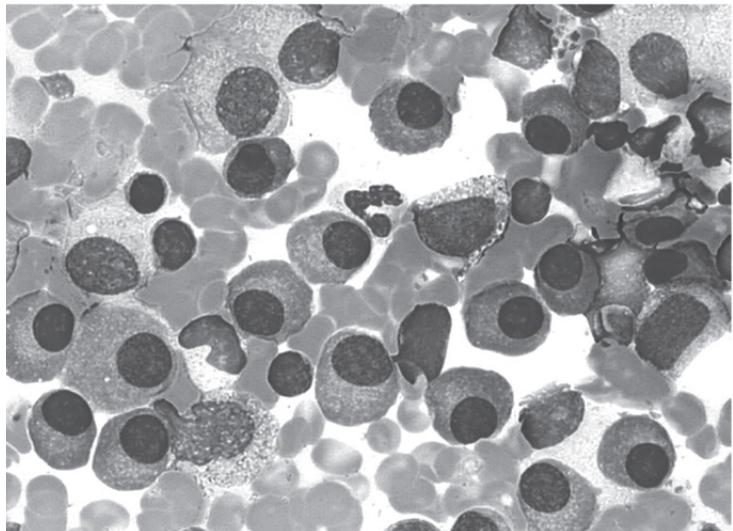


Abbildung 1. Hochgradige Knochenmarkinfiltration durch ein Plasmazellmyelom in der Pappenheim-Färbung ( $\times 630$ ).

Tabelle 1. Präanalytik für die verschiedenen diagnostischen Methoden.

Diagnostische Methode	Antikoagulans			Vorsicht	Transport
	EDTA	Heparin	Citrat		
Zytomorphologie	+	–	+	Nur EDTA! Ausstriche vor Versand > 30 min trocknen lassen!	≤ 24 Stunden bei Raumtemperatur
Immunphänotypisierung	+	+	+	–	
Zytogenetik (Chromosomen- bänderungsanalyse)	–	+	–	Nur Heparin!	
FISH	+	+	+	–	
Molekulargenetik	+	+	+	Instabilität von RNA bei längerer Transportzeit	

+ kann als Antikoagulans verwendet werden, – ist kontraindiziert für die jeweilige diagnostische Methode.  
FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung.

Das Probenmaterial für Zytogenetik, Immunphänotypisierung und eventuelle molekulargenetische Untersuchungsverfahren sollte nach 24 h das Zielabor erreichen. Die Stanze sollte in der vom Labor vorgeschlagenen Fixationslösung ebenso innerhalb eines Tages verschickt werden. Tabelle 1 fasst die Präanalytik für die verschiedenen diagnostischen Methoden zum Plasmazellmyelom zusammen.

### Zytomorphologie und Histopathologie

Bei Nachweis von mindestens 10% Plasmazellen im Knochenmarkspirat gilt die Diagnose eines Plasmazellmyeloms als gesichert, sofern die restlichen klinischen und laborchemischen Befunde ebenfalls in diesen Kontext passen. Allerdings ist auch bei einem geringeren Infiltrationsgrad im Aspirat ein Myelom möglich, falls die Gesamtkonstellation auf einen derartigen Befund schließen lässt. Atypien der Plasmazellen oder ein blastärer Zellcharakter sind weitere Kriterien für Malignität. Russell-Bodies im Zytoplasma der Plasmazellen sind durch Proteinansammlungen bedingt, können jedoch auch in normalen polyklonalen Plasmazellen vorkommen. Selbst einzelne doppelkernige Plasmazellen weisen nicht zwingend auf einen pathologischen Befund hin. Es gilt stets zu beachten, dass deutliche Plasmazellvermehrungen auch bei anderen Krankheitsbildern möglich sind, z. B. bei einer HIV-Infektion, bei Alkoholabusus oder im Sinne reaktiver Veränderungen. In solchen unklaren Fällen müssen dann weitere Untersuchungen zugezogen werden (siehe unten, z. B. die Immunphänotypisierung).

Auch die Histopathologie spielt eine wichtige Rolle für die Diagnose von Plasmazellmyelomen, etwa für die Detektion fokaler Infiltrate. Der Infiltrationsgrad mit Plasmazellen kann in der Stanze oftmals exakter abgeschätzt werden als im Knochenmarkspirat. Werden sowohl Zytomorphologie als auch Histopathologie durchgeführt, wird der höhere Infiltrationsgrad als maßgeblich angenommen. Lässt sich zytomorphologisch keine eindeutige Diagnose stellen, etwa aufgrund von Hypozellularität im Aspirat, kann anhand der Knochenmarkstanze immer noch eine eindeutige Diagnose gelingen.

Die WHO verlangt folgende Kriterien zur Sicherung der Diagnose eines Plasmazellmyeloms (McKenna et al. 2008):

- Nachweis von monoklonalem Protein im Serum oder Urin (IgG meist > 3 g/dl, IgA meist > 2 g/dl im Serum)
- Nachweis klonaler Plasmazellen im Knochenmark (meist ≥ 10%, allerdings kann auch bei geringerer Plasmazellinfiltration ein Myelom vorliegen)
- assoziierte Organschäden (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen, u. a.).

Eine Plasmazelleukämie ist definiert als: mindestens  $2,0 \times 10^9/l$  Plasmazellen im peripheren Blut bzw. Nachweis von mindestens 20% Plasmazellen im Differenzialblutbild. Die Ausschwemmung einzelner Plasmazellen bei einem Patienten mit Plasmazellmyelom erfüllt somit noch nicht die Kriterien der Plasmazelleukämie.

Eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) wird durch monoklonales Serum-

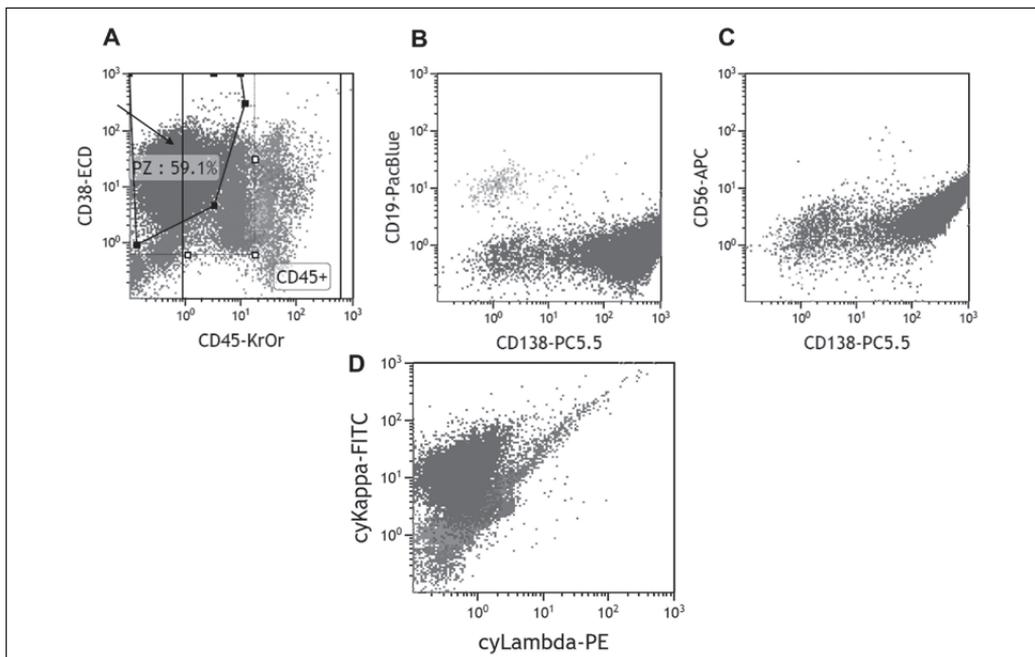
protein  $< 3$  g/dl, eine geringe Infiltration mit  $< 10\%$  Plasmazellen im Knochenmark und das Fehlen typischer Symptome definiert. Das asymptomatische Plasmazellmyelom (Smoldering myeloma) grenzt sich von der MGUS durch einen höheren Infiltrationsgrad von Plasmazellen (10–60% im Knochenmark) und eine höhere Paraproteinkonzentration ( $\geq 3$  g/dl) ab, Osteolysen oder andere klinische Symptome dürfen dann jedoch noch nicht aufgetreten sein.

### Multiparametrische Durchflusszytometrie und Immunhistochemie

Die Immunphänotypisierung anhand der multiparametrischen Durchflusszytometrie lässt sich bei Erstdiagnose sowie im Verlauf bei Patienten mit einem Plasmazellmyelom einsetzen. Die Expression des Pan-B-Zell-Markers CD19 ist in den meisten Myelomfällen auf den Plasmazellen abgeschwächt oder negativ. Die Antigene CD56 und/oder CD117 werden oftmals aberrant von den Plasmazellen exprimiert. Nach den Konsensuskriterien des *European Myeloma Network* sollte die Identifi-

kation und Quantifizierung der Plasmazellen anhand der Antigene CD38, CD138 sowie CD45 erfolgen. Plasmazellen mit aberrantem Antigenexpressionsmuster werden anhand der Antigene CD19 sowie CD56 identifiziert (Abbildung 2). Wünschenswert wäre daneben die Bestimmung von CD20, CD117, CD28 sowie CD27 (Rawstron et al. 2008). Darüber hinaus lässt sich der Nachweis einer Restriktion der intrazytoplasmatischen Leichtketten auf den klonalen Plasmazellen erbringen. Die Kombination dieser Marker erlaubt die Identifikation von phänotypischen Anomalien der Plasmazellen bei fast allen Patienten mit MGUS, Plasmazellmyelom sowie Plasmazellleukämie (Kumar et al. 2016).

Die Immunphänotypisierung kann gerade bei Fällen von Plasmazellvermehrung, deren Genese nicht eindeutig klar ist, sehr hilfreich zur differenzialdiagnostischen Zuordnung sein. Bei MGUS lässt sich immunphänotypisch zumeist ein Anteil von  $> 3\%$  Plasmazellen (bezogen auf die Gesamtheit der Plasmazellen) mit physiologischem Phänotyp feststellen. Beim Plasmazellmyelom hingegen zeigt sich in



**Abbildung 2.** Nachweis einer hochgradigen Infiltration des Knochenmarks durch ein Plasmazellmyelom in der multiparametrischen Durchflusszytometrie. Die malignen Plasmazellen exprimieren CD38 (A) und CD138 (B, C) und zeigen einen Verlust von CD19 (B) und CD45 (A). Sie exprimieren aberrant CD56 (C). Ferner lässt sich eine Restriktion der zyttoplasmatischen Leichtketten zugunsten von Kappa nachweisen (D).

der Regel ein hoher Infiltrationsgrad  $> 97\%$  maligner Plasmazellen (wiederrum bezogen auf die Gesamtheit der Plasmazellen). So kann die Abgrenzung zwischen einer MGUS und einem Plasmazellmyelom verbessert werden (Rawstron et al. 2008). Ein Minimum von 100 Zellevents wurde für die Dokumentation einer aberranten Plasmazellpopulation empfohlen. Dies kann auch durch die Summation mehrerer Röhrchen erreicht werden (Rawstron et al. 2008). Darüber hinaus erlaubt die Durchflusszytometrie eine Bestimmung der „Minimal residual disease“ (MRD) im Verlauf der Erkrankung mit einer Sensitivität bis zu  $10^{-4}$  (Kumar et al. 2016). Es gilt allerdings zu beachten, dass für die Durchflusszytometrie die Qualität des Probenmaterials entscheidend ist; avitale Zellen oder nicht repräsentatives Probenmaterial mit einer Kontamination durch peripheres Blut können die Aussagekraft erheblich einschränken.

Der prozentuale Anteil von Plasmazellen ist in der Immunphänotypisierung stets geringer als in der Morphologie oder Histologie bei gleicher Punktionsstelle. Als ursächlich sind eine Zerstörung der Plasmazellen bei der Prozessierung der Zellen für die Durchflusszytometrie (etwa im Rahmen der Erythrozytenlyse) oder die Durchmischung bei der Aspiration mit peripherem Blut – wenn nicht „die erste Spritze“ genommen wird – anzunehmen. Somit darf die Durchflusszytometrie nie allein betrachtet werden, sondern ist immer im diagnostischen Gesamtkontext zu sehen.

In der Immunhistochemie an Knochenstanzen sind die Plasmazellen anhand der Expression von CD138 zu identifizieren. CD138 (Syndecan-1) wird spezifisch auf Plasmazellen exprimiert; andere lymphoplasmazytoide Lymphome sind hingegen negativ. Dies ermöglicht eine Abschätzung des Infiltrationsgrads bei Erstdiagnose sowie im Verlauf der Erkrankung. Allerdings erlaubt die Expression von CD138 keine Abgrenzung benignen von malignen Plasmazellen. VS38c (welches mit einem intrazellulären Protein innerhalb des endoplasmatischen Retikulums reagiert) zeigt eine höhere Sensitivität als CD138, ist jedoch weniger spezifisch. In vielen Fällen zeigen maligne Plasmazellen eine aberrante Expression des Markers CD56, wohingegen physiologische Plasmazellen keine Expression dieses Markers aufweisen. Immunhistochemisch lässt sich darüber hinaus bei Plasmazellmyelomen eine intrazytoplasmatische monoklonale Leichtkettenexpres-

sion feststellen. Dies erlaubt eine genauere Abschätzung des Infiltrationsgrads maligner Plasmazellen. Darüber hinaus ist eine Untersuchung auf die B-Zell-Marker Bcl-2, CD79a sowie CD20 möglich.

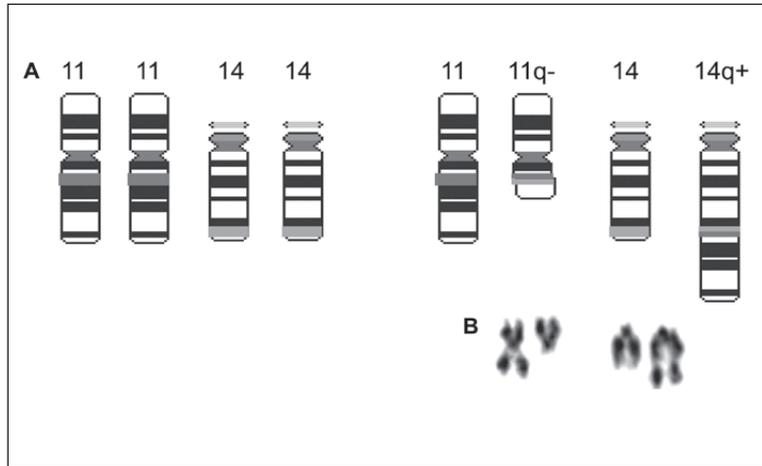
### Zytogenetik und Molekulargenetik

Mithilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) an Interphasekernen kann man nach Anreicherung CD138-positiver Zellen (Magnet-aktivierte Zellsortierung, MACS) bei über 90 % der Patienten mit einem Plasmazellmyelom zytogenetische Aberrationen nachweisen. Durch den zusätzlichen Schritt der Zellanreicherung werden in der Regel Präparate mit einem Reinheitsgrad von  $> 85\%$  Plasmazellen erreicht, was die Durchführung einer FISH-Diagnostik selbst bei geringem Infiltrationsgrad im Knochenmark sowie bei MGUS ermöglicht. Bei der konventionellen Chromosomenbänderungsanalyse werden die aberranten Plasmazellen aufgrund der geringen Proliferationsaktivität *in vitro* hingegen meist nicht erfasst.

Zytogenetisch unterscheidet man zwei große Gruppen: Die hyperdiploide Gruppe weist multiple Trisomien, insbesondere der Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 und 21 auf, und ist mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Ein positiver Einfluss auf die Prognose wurde explizit für Trisomien der Chromosomen 3 und 5 beschrieben, wohingegen die Trisomie 21 den Krankheitsverlauf negativ beeinflusst (Chretien et al. 2015). Zudem zeigt eine Subgruppe, die keine Trisomien der Chromosomen 7 und 11, jedoch einen 1q-Zugewinn und eine 13q-Deletion aufzeigt, einen ungünstigeren Krankheitsverlauf. In der nicht hyperdiploiden Gruppe, welche mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist, finden sich hypodiploide/pseudodiploide Chromosomensätze sowie eine hohe Inzidenz von *IGH*-Rearrangements (Fonseca et al. 2009). Die Chromosomenverluste betreffen meist die Chromosomen 13, 14, 16 und 22.

*IGH*-Rearrangements gehören zu den häufigsten strukturellen Aberrationen beim Plasmazellmyelom. Als Translokationspartner finden sich u. a. *CCND1* (11q13), *CCND3* (6p21), *FGFR3* (4p16), *MAF* (16q23) und *MAFB* (20q12). Während *IGH-CCND1*-Rearrangements [t(11;14)(q13;q32)] (Abbildung 3) und *IGH-CCND3*-Rearrangements [t(6;14)(p21;q32)] eine günstigere Prognose vermitteln, sind *IGH-FGFR3*-Rearrangements [t(4;14)

Abbildung 3. A) Schematische Darstellung einer Translokation  $t(11;14)(q13;q32)$ . Es findet ein Stückaustausch zwischen den Chromosomen 11 und 14 statt, wodurch das Chromosom 11 verkürzt erscheint und das Chromosom 14 verlängert. Es resultiert ein Rearrangement der Gene *IGH* und *CCND1*. B) Partielles Karyogramm mit einer Darstellung der Chromosomen 11 und 14; links ist jeweils das intakte Chromosom abgebildet, rechts das in die Translokation einbezogene Chromosom.



(p16;q32]), *IGH-MAF*-Rearrangements [ $t(14;16)(q32;q23)$ ] sowie *IGH-MAFB*-Rearrangements [ $t(14;20)(q32;q12)$ ] mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert. Durch Bortezomib enthaltende Therapieprotokolle wurde jedoch eine Verbesserung der Prognose für Patienten mit  $t(4;14)$  erreicht (Sonneveld et al. 2016). Die Translokationen  $t(4;14)$  und  $t(14;16)$  finden sich häufig zusammen mit 13q-Deletionen.

13q-Deletionen werden mittels Chromosomenanalyse bei ca. 15 % der Patienten mit Plasmazellmyelom bei Diagnosestellung beobachtet, während sie mittels Interphase-FISH bei über 45 % der Patienten nachgewiesen werden. Dies ist dadurch bedingt, dass in der Chromosomenanalyse nur die Plasmazellmyelome analysiert werden können, die *in vitro* eine hohe Proliferationsaktivität aufweisen (also *per se* sehr maligne sind), während die FISH-Analyse vom Proliferationsindex unabhängig ist. Ein Zusammenhang zwischen 13q-Deletionen und einem ungünstigen Krankheitsverlauf wurde gezeigt, wobei der negative prognostische Effekt stärker ist, wenn die 13q-Deletion mittels Chromosomenanalyse nachgewiesen wurde. Allerdings stellt die 13q-Deletion als alleinige Veränderung offenbar keinen negativen prognostischen Faktor dar, sondern geht erst in Kombination mit anderen prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen – wie der  $t(4;14)$  – mit einer ungünstigen Prognose einher (Gutierrez et al. 2007).

17p-Deletionen, welche bei 7–13 % der Patienten vorliegen, involvieren das *TP53*-Tumorsuppressorgen und sind prognostisch sehr ungünstig. Patienten

mit 17p/*TP53*-Deletion profitieren jedoch von Therapieregimen mit Bortezomib, wenn diese vor oder nach autologer Stammzelltransplantation eingesetzt wurden (Neben et al. 2012). Etwa 33–45 % der Patienten weisen 1q-Zugewinne und 1q-Amplifikationen auf, welche mit einer schnelleren Krankheitsprogression und einem kürzeren Überleben assoziiert sind (Avet-Loiseau et al. 2012). Auch für 1p-Deletionen, die bei ca. 30 % der Patienten auftreten, wurde eine Assoziation mit einer ungünstigen Prognose beschrieben, insbesondere bei Deletionen der Region 1p32 (Hebraud et al. 2015). 16q-Deletionen finden sich bei 20–35 % der Patienten und sind prognostisch ungünstig. *MYC*-Rearrangements und *MYC*-Amplifikationen gehen mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf einher und werden bei 5–15 % der Plasmazellmyelom-Patienten bzw. bei ca. 45 % der Patienten mit fortgeschrittenem Plasmazellmyelom nachgewiesen.

Nach zytogenetischen Kriterien lässt sich eine Hochrisikogruppe identifizieren: Diese zeigt in der FISH-Analyse eine  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$ ,  $t(14;20)$  oder eine 17p/*TP53*-Deletion. Weitere Kriterien sind der Nachweis eines 1q-Zugewinns oder von Aneuploidie mittels FISH, bzw. einer 13q-Deletion mittels Chromosomenanalyse (Sonneveld et al. 2016). Durch diese Kriterien können die meisten der ca. 25 % Plasmazellmyelom-Patienten mit aktuell ungünstiger Prognose identifiziert werden, wobei der Krankheitsverlauf besonders negativ beeinflusst wird, wenn eine der drei genannten *IGH*-Translokationen, eine 17p/*TP53*-Deletion und ein 1q-Zuge-

winn gemeinsam vorliegen. Die übrigen 75 % der Patienten sprechen besser auf die heute üblichen Therapien an und zeigen keinen der aufgeführten negativen Faktoren bzw. weisen eine Hyperdiploidie,  $t(11;14)$  oder  $t(6;14)$  auf.

Die beim Plasmazellmyelom beobachteten genetischen Veränderungen finden sich, wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit, ebenfalls bei der MGUS. *IGH*-Rearrangements werden bei 20–25 % der Patienten mit MGUS festgestellt, wobei die  $t(11;14)$ ,  $t(4;14)$  und  $t(14;16)$  die häufigsten Translokationen darstellen (Bacher et al. 2010). Es scheint sich hierbei eher um initiiierende Ereignisse der MGUS und nicht um Progressionsmarker zum Plasmazellmyelom zu handeln. Ca. 40 % der Patienten mit MGUS zeigen einen hyperdiploiden Karyotyp. 13q-Deletionen finden sich bei MGUS mit 20–25 % seltener als beim Plasmazellmyelom (45–58 %).

Durch molekulargenetische Studien wurde die biologische Heterogenität und komplexe klonale Dynamik von Plasmazellmyelomen weiter verdeutlicht. Im Median können ca. 52 Mutationen pro Patient nachgewiesen werden, wobei weniger als 30 Gene bei mehr als 5 % der Patienten mutiert sind (Bolli et al. 2014). Über 50 % der Patienten weisen eine Mutation in einer Komponente des MAPK/ERK-Signalwegs auf. Dabei finden sich in ca. 24 % bzw. 27 % der Patienten eine *NRAS*- bzw. *KRAS*-Mutation und in ca. 4 % eine *BRAF*-Mutation (Chapman et al. 2011). Es wurde gezeigt, dass Patienten mit einer *NRAS*-Mutation, nicht jedoch Patienten mit einer *KRAS*-Mutation schlechter auf Bortezomib ansprechen, wohingegen für die Therapie mit Dexamethason kein Einfluss der *NRAS*-Mutation nachgewiesen wurde (Mulligan et al. 2014).

Ein weiterer Signalweg, welcher bei ca. 17 % der Patienten von Mutationen beispielsweise in den Genen *TRAF3*, *CYLD* und *IRF4* betroffen ist und damit ein mögliches Ziel neuer therapeutischer Ansätze darstellt, ist der NFκB-Signalweg (Walker et al. 2015). Ferner wurde eine Assoziation von *TP53*-Mutationen (bei 3–8 % der Patienten) mit 17p/*TP53*-Deletionen sowie einer ungünstigen Prognose beschrieben (Chapman et al. 2011, Bolli et al. 2014, Walker et al. 2015).

## Ausblick

Die molekulare Forschung der letzten Jahre hat zu neuen Einblicken hinsichtlich der Pathogenese des Plasmazellmyeloms verholfen und darüber hinaus neue Parameter identifiziert, welche das Spektrum prognostischer Faktoren für Patienten mit einem Plasmazellmyelom erweitern. So wurden eine Vielzahl rekurrenter Genmutationen beschrieben, komplexe subklonale Strukturen nachgewiesen und Genexpressionsprofile mit hoher prognostischer Relevanz identifiziert. *Shaughnessy et al. (2007)* analysierten den prognostischen Wert verschiedener Parameter bei 220 Plasmazellmyelom-Patienten, wobei die Ergebnisse der Genexpressionsanalysen als stärkster prognostischer Faktor identifiziert wurden, gefolgt von einer mittels FISH-Analyse nachgewiesenen 1q21-Amplifikation. Auch für die Kombination von Genexpressionsprofilen mit dem *International Staging System (ISS)* konnte eine herausragende prognostische Bedeutung für Patienten mit Plasmazellmyelom gezeigt werden (Kuiper et al. 2015). Die erworbenen Kenntnisse über spezifische Genmutationen und ihre erleichterte Detektion mithilfe neuer Sequenzierverfahren („next generation sequencing“, NGS) können jetzt für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien (z. B. Einsatz von *BRAF*-Inhibitoren) für Subgruppen der Plasmazellmyelom-Patienten bedeutsam werden. Die Herausforderung zukünftiger Studien wird sein, alle beschriebenen Aspekte einzubeziehen und dadurch, basierend auf einer umfassenden genetischen Charakterisierung des Plasmazellmyeloms, zu einer verbesserten Risikostratifizierung und zu neuen zielgerichteten Therapieoptionen zu kommen.

## Literatur

- Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L et al (2012) Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gain] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol* 30: 1949-1952
- Bacher U, Haferlach T, Kern W et al (2010) Correlation of cytomorphology, immunophenotyping, and interphase fluorescence in situ hybridization in 381 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and 301 patients with plasma cell myeloma. *Cancer Genet Cytogenet* 203: 169–175

- Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC et al (2014) Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun* 5: 2997
- Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ et al (2011) Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature* 471: 467–472
- Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V et al (2015) Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter. *Blood* 126: 2713–2719
- Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J et al (2009) International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 23: 2210–2221
- Gutierrez NC, Castellanos MV, Martin ML et al (2007) Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia* 21: 143–150
- Haferlach T, Bacher U, Thiel H, Diem H (2012) Taschenatlas Hämatologie, 6. Aufl., Stuttgart: Thieme
- Hebraud B, Magrangeas F, Cleyne A et al (2015) Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood* 125: 2095–2100
- Kuiper R, van Duin M, van Vliet MH et al (2015) Prediction of high- and low-risk multiple myeloma based on gene expression and the International Staging System. *Blood* 126: 1996–2004
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al (2016) International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 17: e328–e346
- Löffler H, Haferlach T (2010) Hämatologische Erkrankungen: Ein diagnostisches Handbuch, 1. Aufl., Berlin–Heidelberg: Springer
- McKenna R, Kyle R, Kuehl W et al (2008) Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N et al (eds) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, pp. 200–213
- Mulligan G, Lichter DI, Di Bacco A et al (2014) Mutation of NRAS but not KRAS significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy. *Blood* 123: 632–639
- Neben K, Lokhorst HM, Jauch A et al (2012) Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 119: 940–948
- Rawstron AC, Orfao A, Beksac M et al (2008) Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 93: 431–438
- Shaughnessy Jr JD, van Haessler J, van Rhee F et al (2007) Testing standard and genetic parameters in 220 patients with multiple myeloma with complete data sets: superiority of molecular genetics. *Br J Haematol* 137: 530–536
- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S et al (2016) Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 127: 2955–2962
- Walker BA, Boyle EM, Wardell CP et al (2015) Mutational spectrum, copy number changes, and outcome: results of a sequencing study of patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 33: 3911–3920

## Klinisch-chemische Diagnostik

M. Wick, R. Lamerz, R. Bartl

### Monoklonale Immunglobuline

#### Grundlagen

Da sowohl das multiple Myelom als auch die Makroglobulinämie Waldenström Neoplasien der terminalen B-Zell-Differenzierung darstellen, gehört die Synthese und Sekretion von monoklonalem Immunglobulin bzw. Immunglobulinleichtketten zu den charakteristischen und gleichzeitig diagnostisch richtungsweisenden Befunden (Bartl/Fateh-Moghadam 1986). Die Struktur eines typischen Immunglobulins ist in Abbildung 1 dargestellt

Über 99 % aller multiplen Myelome zeichnen sich durch monoklonale Gammopathien aus, und zwar in abnehmender Häufigkeit durch monoklonales

IgG, IgA, Bence-Jones-Kappa, Bence-Jones-Lambda, IgD und IgE. Diese Häufigkeiten entsprechen ungefähr der Situation wie bei den monoklonalen Gammopathien (Abbildung 2). Eine Ausnahme bildet IgM, das nur selten von Myelomen sezerniert wird. Bence-Jones-, IgD- und IgE-Myelome verlaufen prognostisch ungünstiger. Weniger als 1 % der multiplen Myelome erweisen sich als komplett nichtsekretorisch, zeigen aber immunzytologisch den Nachweis von monoklonalem Immunglobulin bzw. Leichtketten im Zytoplasma der Plasmazellen. Inzwischen wurde bekannt, dass die Mehrzahl der sogenannten nichtsekretorischen Myelome in geringem Umfang monoklonale Leichtketten unterhalb der Detektionsschwelle der Immunfixation (< 20–200 mg/l) sezerniert, die auch

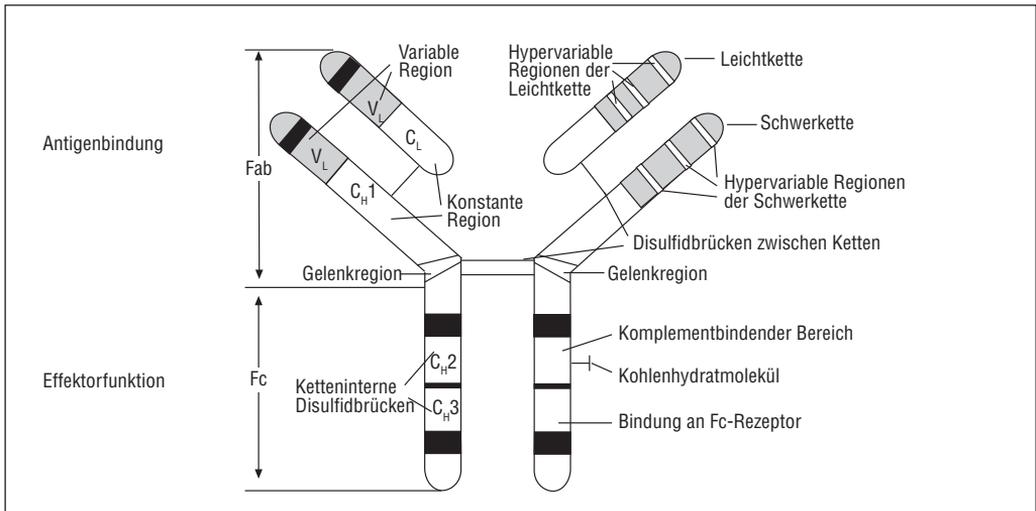


Abbildung 1. Schematische Darstellung des Immunglobulin-G (IgG)-Moleküls, mit Papain-Spaltung in Fab- und Fc-Fragmente unterteilt (nach Terhorst/David 1990).

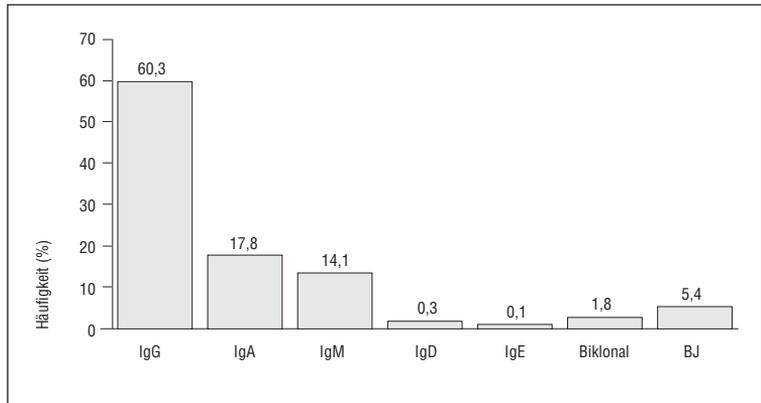


Abbildung 2. Häufigkeit und Verteilung monoklonaler Gammopathien im Serum.

quantitativ messbar sind (Drayson et al. 2001, Bradwell 2010, Dispenzieri et al. 2009). Im Gegensatz zum multiplen Myelom sezerniert nur etwa die Hälfte der Immunozytome in größerem Ausmaß monoklonales IgM und wird dann als Makroglobulinämie Waldenström bezeichnet. Ausgesprochen selten sind die sogenannten Schwerekettenkrankungen, bei denen nur monoklonale Schwereketten sezerniert werden und die mit unterschiedlichen Lymphomtypen assoziiert sein können. Monoklonales Immunglobulin entspricht in der Struktur polyklonalem Immunglobulin. Es weist lediglich einen einheitlichen Schwer- und Leichtkettentyp auf.

Monoklonale Gammopathien, insbesondere höherer Konzentrationen, können zwar als charakteristisch für die plasmazellulären Neoplasien angesehen werden, sind jedoch diagnostisch nicht beweisend (Thomas 2012). Abhängig von der Empfindlichkeit der Nachweismethode werden mit zunehmendem Alter mit einer Wahrscheinlichkeit von zirka 1–5% sogenannte benigne monoklonale Gammopathien meist geringer Konzentration nachgewiesen, die besser als monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) bezeichnet werden, da die benigne Natur letztlich nur im Ausschlussverfahren und in der Verlaufsbeobachtung festgestellt werden kann. Maligne monoklonale Gammopathien unterscheiden sich durch eine höhere Konzentration ( $> 30 \text{ g/l}$ ), deutlichere Leichtkettenproduktion ( $\kappa/\lambda$ -Ratio  $> 100$  oder  $< 0,01$ ; Rajkumar et al. 2014) sowie Absolutkonzentration der monoklonalen Leichtkette  $> 100 \text{ mg/l}$ , und typischerweise durch die begleitende Verminderung der polyklonalen Immunglobuline. Neben einem M-Gradienten  $> 15 \text{ g/l}$  und einem Nicht-IgG-Typ wird auch die monoklonale Leicht-

kettenproduktion als unabhängiger Risikofaktor für die Progression einer MGUS zum multiplen Myelom angesehen (Bradwell 2010, Rajkumar et al. 2005). Eine aktuelle methodische Diskussion des Stellenwerts verschiedener elektrophoretischer Methoden und von Leichtkettenbestimmungen findet sich bei Tate et al. (2016).

#### Nachweismethoden

##### Proteinelektrophorese

Im Screeningverfahren (Tate et al. 2016) lassen sich monoklonale Gammopathien und Bence-Jones-Proteinurien höherer Konzentration als sogenannter schmalbasiger M-Gradient in der konventionellen CAF-Eiweißelektrophorese des Serums oder Urins erkennen (Abbildung 3). Niedrigere Konzentrationen ( $< 1 \text{ g/l}$ ) sind nicht mehr eindeutig nachweisbar bzw. werden durch die Glättungsfunktionen üblicher Densitometer auch verschleiert. Somit sollte im Rahmen eines M-Protein-Screenings unbedingt auch die Originalfolie betrachtet werden. Bei der neueren Kapillarelektrophorese ist dies nicht möglich, sie weist jedoch wegen der höheren Trennschärfe eine etwas höhere Sensitivität auf. Neuerdings wird für das erste Screening die Kombination von Proteinelektrophorese und Bestimmung der freien Leichtketten im Serum empfohlen (Bradwell 2010, Dispenzieri et al. 2009), die Anwendung der Immunfixation bereits zum Screening ist umstritten (Tate et al. 2016).

Der monoklonale Gradient ist dabei am häufigsten in der  $\gamma$ -Fraktion, weniger häufig in der  $\beta$ - und selten in der  $\alpha_2$ -Fraktion lokalisiert. Diese Lokalisa-

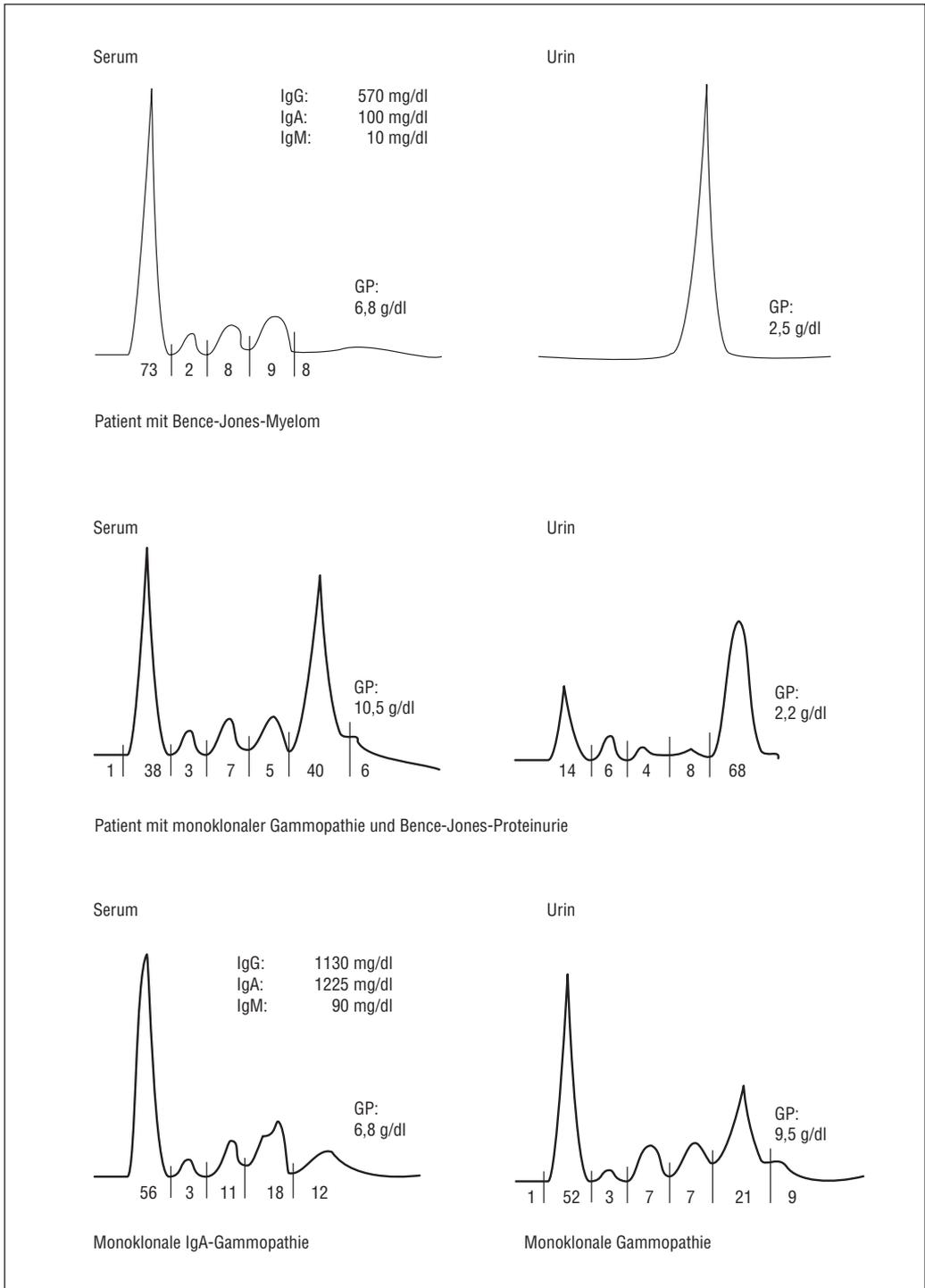


Abbildung 3. Proteinelektrophorese monoklonaler Gammopathien im Serum und Urin.

tion erlaubt keinen sicheren Rückschluss auf die Immunglobulinklasse, wenn auch monoklonale IgA-Gammopathien häufig in der  $\beta$ -Fraktion zu finden sind und dann gegebenenfalls nur als vermehrte  $\beta$ -Fraktion erscheinen. In der Kapillarelektrophorese ist dies durch die Auftrennung in  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Fraktion besser erkennbar. Lässt sich ein monoklonaler Gradient höherer Konzentration elektrophoretisch gut von den übrigen Fraktionen abtrennen, so kann mithilfe seines Relativanteils und der meist erhöhten Gesamteweißkonzentration näherungsweise die Absolutkonzentration des M-Proteins bestimmt werden. Dies ist auch für die Verlaufskontrolle bedeutend und stellt eine bessere Annäherung an den Absolutwert dar als die quantitative immunologische Bestimmung der entsprechenden Immunglobulinklasse.

#### Immunelektrophorese und Immunfixation

Wird im Screeningverfahren ein M-Gradient nachgewiesen oder wird aus anderen Gründen ein multiples Myelom bzw. ein Immunozytom vermutet, so muss zur Bestätigung und Charakterisierung der einheitliche Schwer- und Leichtkettentyp nachgewiesen werden. Dies geschieht mithilfe der Immunelektrophorese (IE, kaum noch verwendet) oder Immunfixationselektrophorese (IFE), neuerdings auch durch Kapillarelektrophorese mit Immunsubtraktion. In der IE zeigt sich das monoklonale Immunglobulin jeweils in der entsprechenden Schwer- und Leichtkette als Deformierung der Präzipitatlinien, in der IFE dagegen als scharf abgegrenzte monoklonale Bande.

Auch bi- oder triklonale Gammopathien kommen vor, die nicht in jedem Falle den gleichen Schwer- und Leichtkettentyp aufweisen müssen. Bei niedriger Konzentration ist in diesem Fall die Abgrenzung von oligoklonalen Gammopathien schwierig.

Bei der Erstdiagnose muss zumindest initial der Urin mit untersucht werden<sup>1</sup> (zum Screening genügt der zweite Morgenurin), da zirka 5 % aller multiplen Myelome nur eine sog. Bence-Jones-Protein-Bildung (= monoklonale Leichtkettenbildung) aufweisen. Dies bedeutet, dass im Serum immunfixationselektrophoretisch unter Umständen überhaupt keine

monoklonale Komponente nachgewiesen werden kann, da bei intakter Nierenfunktion das mikromolekulare Bence-Jones-Protein häufig nahezu komplett ausgeschieden bzw. tubulär reabsorbiert wird. Mit der empfindlicheren quantitativen Leichtkettenbestimmung ist jedoch auch in diesen Fällen meist eine geringe monoklonale Leichtkettenproduktion mit verschobenem  $\kappa/\lambda$ -Verhältnis nachweisbar, die für die Verlaufskontrolle zur Abschätzung der Tumormasse in der Regel ausreicht und die Frequenz der Urinuntersuchungen stark reduziert hat. Dennoch wird nach überwiegender Auffassung zumindest im Falle eines Leichtkettenplasmozytoms mit hochgradiger Bence-Jones-Proteinurie, bei Nierenbeteiligung mit auch renaler Proteinurie sowie bei einer AL-Amyloidose weiterhin die Urinuntersuchung auch im Verlauf – besonders zur Remissionskontrolle – empfohlen (Tabelle 1). Ein 24-h-Urin ist nur erforderlich, wenn die Ausscheidung einzelner Proteine präzise bestimmt werden soll. Nachdem die Leichtkettenkonzentration im Serum besser mit der Tumormasse korreliert als die Leichtkettenkonzentration im Urin, genügt ansonsten meist der zweite Morgenurin.

Die absolute Nachweisgrenze der Methoden lässt sich nur näherungsweise definieren, da sie auch vom polyklonalen Untergrund und einer evtl. Vorkonzentration des Urins abhängt. Relativ gesehen kann jedoch die Immunfixationselektrophorese als 5- bis 10-fach empfindlicher angesehen werden als die Immunelektrophorese (Nachweisgrenze 0,02–0,2 g/l im Vergleich zu zirka 0,5–1 g/l für die IE). Dies führt dazu, dass mit der IFE inzwischen deutlich häufiger geringe monoklonale Gammopathien meist unbestimmter Signifikanz gefunden werden.

#### Quantitative Bestimmung der Immunglobuline und freien Leichtketten

Zur Abschätzung der Konzentration des monoklonalen Immunglobulins und auch zur Beurteilung der polyklonalen Immunglobuline sollte parallel zur Immunelektrophorese bzw. Immunfixation auch eine quantitative Bestimmung der Immunglobuline G, A und M mit Nephelometrie, Turbidimetrie oder, bei Vorliegen von Störgrößen, evtl. auch noch mit der radialen Immundiffusion durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer IgD- oder IgE-Gammopathie ist selbstverständlich zusätzlich die quantitative Bestimmung von IgD bzw. IgE erforderlich. Ein-

1 Die nach ihrem Erstbeschreiber benannte Bence-Jones-Kochprobe wird hierfür nicht mehr verwendet; sie ist wegen der höheren Sensitivität moderner immunochemischer Methoden obsolet.

Tabelle 1. Indikationen und Zeitpunkte für die Urindiagnostik beim MM.

Zeitpunkt	Indikation
Erstdiagnostik	MM-Diagnose bei negativer Immunfixationselektrophorese im Serum
	Malignitätsbeurteilung
Verlaufsuntersuchung	Remissionsbeurteilung nach intensiver Therapie, insbesondere zur Feststellung einer „stringenten kompletten Remission“
	Nachweis einer hohen Leichtkettenbelastung im Tubulussystem
	Nachweis einer zusätzlichen renalen Proteinurie als Frühzeichen einer Myelomniere

In der Regel ist der 2. Morgenurin ausreichend, außer zu einer exakten Quantifizierung der Proteinausscheidung.

schränkend hierzu sei vermerkt, dass handelsübliche Methoden auf der Basis von polyklonalem Immunglobulin standardisiert und kalibriert werden. Monoklonale Immunglobuline zeigen jedoch eine einheitlichere Epitopverteilung, was dazu führt, dass ihre absolute Konzentration nicht selten zu hoch bestimmt wird. Dieser systematische Fehler kann jedoch bei der Verlaufsbeobachtung des einzelnen Patienten als konstant angesehen werden.

Das gleiche Problem tritt, im Urin zum Teil noch ausgeprägter als im Serum, auch bei der quantitativen Bestimmung freier Leichtketten auf, die erst seit ca. 15 Jahren ohne Kreuzreaktivität mit gebundenen Leichtketten möglich ist (Bradwell et al. 2001) und wegen größerer Aussagekraft und geringeren Störeinflüssen schwerpunktmäßig für die Bestimmung im Serum empfohlen wird (Bradwell 2010, Dispenzieri et al. 2009). Klinische Kernindikationen bestehen insbesondere in den Fällen, in denen die monoklonalen Leichtketten (= Bence-Jones-Protein) die einzigen sezernierten monoklonalen Proteine darstellen (Dispenzieri et al. 2009), z. B. beim sogenannten Leichtkettenmyelom. Mit dieser Methode kann auch bei den sog. nichtsekretorischen Myelomen in zirka 70 % der Fälle eine sehr geringe Sekretion monoklonaler Leichtketten nachgewiesen werden, die mithilfe der Immunfixation nicht gefunden wurde (Drayson et al. 2001, Bradwell 2010). Ähnliches gilt auch für einen Teil der Leichtkettenamyloidosen.

In diesen Fällen dürfte der quantitativen Bestimmung und Bewertung der jeweils betroffenen Leichtkette eine erhebliche Bedeutung für die Verlaufsbeurteilung zukommen. Die Bestätigung der Monoklonalität bei der Erstdiagnose allein anhand des  $\kappa/\lambda$ -Verhältnisses erscheint jedoch aus heutiger Sicht sowohl bezüglich der Sensitivität als auch der

Spezifität problematisch, da sich die  $\kappa/\lambda$ -Verhältnisse von Patienten mit geringer monoklonaler Leichtkettenproduktion einerseits und Leichtkettenanstieg bei Niereninsuffizienz sowie insbesondere oligoklonalen entzündlichen Reaktionen andererseits überlappen können. Bei malignen monoklonalen Gammopathien ist dagegen mit einer deutlicheren Verschiebung der Leichtkettenratio als Zeichen der Monoklonalität zu rechnen: betroffene Leichtkette im Serum  $>100$  mg/l und Leichtkettenratio  $>100$  oder  $<0,01$  (Rajkumar et al. 2014).

Nahezu alle bisherigen Erfahrungen und klinischen Studien basieren auf Daten aus dem polyklonalen Assay (Bradwell et al. 2001); neuere, auch monoklonale Assays weisen z. T. andere Testcharakteristika auf, sind zumindest bei pathologischen Proben nicht vergleichbar und können zumindest in Einzelfällen zu Fehlzuordnungen führen (Lock et al. 2013, Jacobs et al. 2016). Somit sollte eine Verlaufskontrolle bekannter monoklonaler Gammopathien immer mit derselben Methode durchgeführt werden.

Daneben ist mittlerweile auch die Quantifizierung von M-Gradienten niedriger Konzentration in einer festen Schwer- und Leichtkettenkombination (z. B. IgA-Kappa, „Hevylite<sup>®</sup>“) möglich geworden, die ein sensitives Monitoring insbesondere bei IgA-Myelomen verspricht und gegenwärtig in verschiedenen Studien klinisch validiert wird (Katzmann et al. 2015).

#### Klinische Bedeutung

Der Nachweis einer monoklonalen Gammopathie allein beweist noch nicht das Vorliegen einer B-Zell-Neoplasie. Für die Diagnose eines multiplen Myeloms müssen zusätzlich eine atypische bzw. monoklonale Plasmazellinfiltration oder sog.

CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Osteolysen) gefordert werden (Bartl/Fateh-Moghadam 1986, Rajkumar et al. 2014). Dennoch können aus der Konzentration des monoklonalen Immunglobulins, einer eventuellen Bildung von Bence-Jones-Protein (monoklonalen Leichtketten) sowie der Konzentration der polyklonalen Immunglobuline Rückschlüsse gezogen werden (Thomas 2012).

Eine MGUS zeichnet sich durch eine stabil niedrige Konzentration des monoklonalen Immunglobulins bzw. der Leichtketten sowie des  $\beta_2$ -Mikroglobulins (B2M), durch einen niedrigen Plasmazell-Labeling-Index (Schambeck et al. 1996) sowie durch das Fehlen einer Verminderung der polyklonalen Immunglobuline und einer nennenswerten Bence-Jones-Proteinurie ( $< 0,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ ) aus. Umgekehrt können eine hohe Konzentration des monoklonalen Immunglobulins ( $> 30 \text{ g/l}$ ) sowie ein begleitendes Antikörpermangelsyndrom oder eine deutliche Bence-Jones-Protein-Bildung (freie Leichtketten im Serum  $> 100 \text{ mg/l}$  und  $\kappa/\lambda$ -Ratio  $> 100$  oder  $< 0,01$ , FLC im Urin  $> 500 \text{ mg}/24 \text{ h}$ ) als Malignitätszeichen angesehen werden, ferner auch der Anstieg des monoklonalen Immunglobulins im Verlauf ( $> 25\%$  in 6 Monaten). Sofern noch keine Endorganschäden vorliegen und die erwähnten quantitativen Kriterien keine Progressionstendenz zeigen (Anstieg M-Gradient  $< 25\%$  in 6 Monaten, monoklonale Leichtkette zwar  $> 100 \text{ mg/l}$ , aber Leichtkettenratio  $< 100$  oder  $> 0,01$  bleibend), sind die hier als Malignitätszeichen gewerteten Befunde noch mit einem smoldering Myelom vereinbar (Rajkumar et al. 2014, 2015), anderenfalls ist mit einer Progression zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom zu rechnen.

Konnte früher die Mehrzahl der mit Immunelektrophorese nachgewiesenen monoklonalen Gammopathien als maligne angesehen werden, so hat sich dies durch die höhere Empfindlichkeit der jetzt üblicherweise durchgeführten Immunfixationselektrophorese geändert, d.h., ein nachgewiesenes M-Protein geringer Konzentration muss in Bezug auf die weiteren diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen entsprechend zurückhaltend bewertet werden: Mindestens 50% der Fälle sind bis zum Beweis des Gegenteils zunächst als MGUS (monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz) anzusehen und als solche zwar kontroll-, aber nicht behandlungsbedürftig. Auf das erhöhte Pro-

gressionsrisiko bei einem M-Gradienten  $> 15 \text{ g/l}$ , nicht IgG-Typ sowie abnormer Leichtkettenratio sei jedoch hingewiesen (Rajkumar et al. 2005).

Die Konzentration des monoklonalen Immunglobulins bzw. der Leichtkette stellt nach wie vor den wichtigsten intraindividuellen Verlaufsparemeter für die Tumormasse unter Therapie dar (Abnahme = Therapieansprechen) und kann ohne invasive Diagnostik sowie mit vergleichsweise geringem Aufwand gemessen werden. Die wesentlich kürzere Halbwertszeit der Leichtketten kann für die schnelle Therapiekontrolle wertvoll werden, solange keine wesentliche Einschränkung der GFR vorliegt; der klinische Nutzen bezüglich der Langzeitprognose ist jedoch für die Fälle noch umstritten, in denen auch ein komplettes Paraprotein sezerniert wird (Dispenzieri et al. 2009). Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist allerdings mit einem Tumormasse-unabhängigen Anstieg der Leichtkettenkonzentration zu rechnen.

Es sei betont, dass *interindividuell* nur eine schlechte Korrelation zwischen der absoluten Konzentration des M-Proteins und der Tumormasse besteht. Dies liegt vor allem daran, dass die Sekretionsrate sehr vom individuellen Differenzierungsgrad der Myelomzellen abhängt. Plasmablastische Myelome und Plasmazellleukämien weisen häufig nur eine sehr geringe Paraproteinsynthese auf. Zur Abschätzung der Tumormasse sind in diesen Fällen daher B2M und der histologische Knochenmarkbefund besser geeignet.

### **$\beta_2$ -Mikroglobulin (B2M)**

B2M ist die leichte Kette des HLA1-Antigens und somit auf nahezu allen Zelltypen nachweisbar, in höherer Dichte jedoch vor allem auch auf Lymphozyten. Da es sich dabei um ein mikromolekulares Protein von zirka 11,8 kD Molekulargewicht handelt, hängt seine Serumkonzentration einerseits vom Lymphozytenumsatz und andererseits von der renalen Elimination ab. Damit wird bei normaler glomerulärer Filtrationsrate der Lymphozytenumsatz – also bei Lymphomen und auch dem multiplen Myelom die Tumormasse – zum bestimmenden Faktor für die B2M-Konzentration. Falls keine interkurrente Infektion vorliegt, kann somit das B2M als Tumormarker beim multiplen Myelom eingesetzt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die B2M-Konzentration auch einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt (Schambeck et al. 1996, Bartl et al. 1989): Bei Werten unter 3 mg/l hatten die Patienten eine mediane Überlebenszeit von zirka 5 Jahren, bei 3–5 mg/l lediglich von 2,5 Jahren und bei über 5 mg/l nur von etwa 1 Jahr. In diese Werte geht selbstverständlich auch die Nierenfunktion mit ein. Patienten, die gleichzeitig eine große Tumormasse und eine Niereninsuffizienz aufweisen, haben eine besonders ungünstige Prognose mit besonders hohen B2M-Konzentrationen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Elimination von B2M gestört und die Serumkonzentration steigt dementsprechend stärker an, als es der tatsächlichen Tumormasse entspricht.

B2M kann nephelometrisch, turbidimetrisch und mit Liganden-Assays bestimmt werden. Da noch keine allgemeingültige Standardisierung vorliegt, müssen für jede Methode separate Referenzbereiche und prognostisch relevante Cut-off-Werte bestimmt werden. Unter dieser Voraussetzung sind prinzipiell alle Methoden für das Monitoring von multiplen Myelomen geeignet. Die Auswahl hängt auch von Praktikabilitätserwägungen des Labors ab.

### Proteinurie und Nierenfunktion

Myelompatienten mit deutlicher Bence-Jones-Protein-Bildung (= hoher Konzentration monoklonaler Leichtketten) oder Hyperkalzämie weisen ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung einer sog. Myelomniere auf. Auch rezidivierende Pyelonephritiden und das Hyperviskositätssyndrom tragen zur chronischen Nierenschädigung bei. Der toxische Effekt der freien Leichtketten kann auf unterschiedlichem Wege zustande kommen: als sog. Cast-Nephropathie bei hohen Bence-Jones-Protein-Konzentrationen (> 1500 mg/l) zusammen mit Tamm-Horsefall-Mukoprotein in den Tubuli, sowie als „light chain deposit disease“ (vorwiegend Kappa) oder gar Amyloidose (vorwiegend Lambda), in den Glomeruli auch bei niedrigen Leichtkettenkonzentrationen < 500 mg/l (Rajkumar et al. 2014). Im letzteren Fall kann dann eine Nierenbiopsie zur Klärung indiziert sein.

Eine beginnende tubuläre Schädigung lässt sich durch eine differenzierte Proteinurie-Analytik nachweisen. Diese erfasst nicht nur das Bence-Jones-Pro-

tein, sondern auch andere mikromolekulare physiologische Proteine, die als Marker für eine tubuläre Schädigung gelten (z. B.  $\alpha_1$ -Mikroglobulin) und dann vermehrt ausgeschieden werden. Die Gesamteiweißbestimmung im Urin allein ist hierfür wenig aussagekräftig, da sie in frühen Stadien häufig von der Bence-Jones-Protein-Ausscheidung bestimmt wird und somit keine weitere Aussage über andere mikromolekulare Proteine ermöglicht.

Schreitet die Nierenschädigung über das Stadium der Tubulopathie hinaus fort, so ist im weiteren Verlauf außer einem mikromolekularen tubulären Ausscheidungsmuster auch eine makromolekulare glomeruläre Proteinurie nachzuweisen, während als Folge der abnehmenden glomerulären Filtrationsrate die Ausscheidung von Bence-Jones-Protein (d. h. monoklonalen Leichtketten) ebenfalls abnimmt und Bence-Jones-Protein im Blut retiniert wird (Bradwell 2010). Die Gesamteiweißausscheidung im Urin steigt in diesen Fällen häufig trotz gleichzeitig fallender Bence-Jones-Protein-Ausscheidung an. Die letztgenannten Effekte können dann bereits als Zeichen einer fortgeschrittenen Myelomniere angesehen werden. Besonders deutlich ist das Missverhältnis zwischen nur geringer Bence-Jones-Proteinurie und ausgeprägter glomerulärer Proteinurie bei Amyloidosen. Somit sollte die Proteinurie-Analytik überwiegend der Erstabklärung und im weiteren Verlauf, insbesondere auch bei der AL-Amyloidose, der Erkennung renaler Komplikationen dienen, während sich die Bence-Jones-Protein-Bildung inzwischen besser mit der Leichtkettenbestimmung im Serum überwachen lässt (Bradwell 2010). Als sensitiver Parameter für eine abnehmende GFR im sog. „kreatininblinden Bereich“ hat sich inzwischen die Bestimmung von Cystatin C im Serum bewährt, alternativ die Abschätzung der GFR anhand der Kreatininclearance. Eine GFR < 40 ml/min dürfte eine signifikante Niereninsuffizienz als Zeichen eines symptomatischen multiplen Myeloms im Sinne der CRAB-Kriterien besser definieren als das üblicherweise angewandte Serumkreatinin > 2 mg/dl (Rajkumar et al. 2014).

### Serumviskosität

Während der Konzentration eines M-Proteins im Serum keine entscheidende prognostische Bedeutung zukommt, hat sie doch erheblichen Einfluss

auf die *in vitro* gemessene Serumviskosität und damit auf ein mögliches Hyperviskositätssyndrom. Dabei muss berücksichtigt werden, dass mit üblichen Kapillarviskosimetern nur die Serum- und Plasmaviskosität bestimmt werden kann (Referenzbereich: bis 1,2 cSt bzw. cPs bei 37 °C). Diese Messungen erlauben noch keine zwingenden Rückschlüsse auf die Blutrheologie, da die Vollblutviskosität auch von der Zahl korpuskulärer Elemente im Blut abhängt. Somit wird eine erhöhte Serum- bzw. Plasmaviskosität bei Patienten mit multiplen Myelom und insbesondere mit Makroglobulinämie Waldenström durch die häufig vorhandene Zytopenie teilkompensiert. Trotzdem kann die Serumviskositätsmessung als einzige praktikable, physikalische Methode zur klinisch-chemischen Diagnostik und Verlaufskontrolle eines Hyperviskositätssyndroms gelten.

### Kryoglobuline

Eine weitere Begleiterscheinung bzw. Komplikation des multiplen Myeloms und der Makroglobulinämie Waldenström stellt die Kryoglobulinämie dar (Brouet et al. 1974). Vor allem Myelompatienten mit temperaturabhängigen Durchblutungsstörungen und Hauterscheinungen sollten daraufhin untersucht werden.

Entscheidend für eine zuverlässige Diagnostik ist hierbei die Präanalytik. Blutproben für die Bestimmung von Kryoglobulinen müssen bis zur Zentrifugation auf Körpertemperatur gehalten werden. Nach Zentrifugation im vorgewärmten Zustand muss der Serumüberstand bis zu drei Tage bei Kühlschranktemperatur gekühlt werden. Kryoglobuline sind dadurch definiert, dass sie in Kälte ausfallen und sich bei Wiedererwärmen auf Körpertemperatur wieder auflösen. Die Konzentration ergibt sich aus der Differenz zwischen Gesamteiweiß oder dem entsprechenden Immunglobulin im Vollserum bei 37 °C und im Serumüberstand nach Kryopräzipitation. Bei der Erstdiagnose sollte auch eine immunfixationselektrophoretische Untersuchung des Kryopräzipitats nach Waschen durchgeführt werden. Bei Patienten mit multiplen Myelom oder Morbus Waldenström wird üblicherweise Kryoglobulin vom Typ 1 (monoklonales Immunglobulin) oder Typ 2 (gemischtes Immunglobulin mit monoklonalen Anteilen) gefunden. Für die Verlaufskontrolle ist die quantitative Bestimmung ausreichend.

### Anti-Myelin-Antikörper

Eine nicht seltene Komplikation insbesondere von monoklonalen IgM-Gammopathien stellt die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie dar (Takatsu et al. 1985). Diese beruht auf der Autoantikörpereigenschaft des monoklonalen Immunglobulins gegen Antigenstrukturen meist der Myelinscheiden, seltener auch der Axone. Diese Autoantikörpereigenschaft kann immunfluoreszenzmikroskopisch auf Schnitten peripherer Nerven nachgewiesen werden. In einem Teil der Fälle, insbesondere bei demyelinisierenden Neuropathien bei monoklonaler IgM-Gammopathie, konnte als Zielstruktur der Antikörper das sog. Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG) nachgewiesen werden. Diese inzwischen genau definierte Untergruppe lässt sich auch mittels ELISA oder Immunoblot als sog. Anti-MAG-Antikörper bestimmen und ist üblicherweise mit schweren Neuropathien assoziiert.

### Hyperkalzämie

Die Hyperkalzämie als Folge des Knochenabbaus stellt eine potenziell bedrohliche Komplikation des multiplen Myeloms dar und geht in die CRAB-Kriterien ein (Rajkumar et al. 2014). Bei der Bewertung der  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration im Serum muss die üblicherweise erhöhte Gesamtproteinkonzentration berücksichtigt werden. Bei normalem pH sind zirka 50 % der  $\text{Ca}^{++}$ -Ionen proteingebunden. Dieser Anteil steigt mit der Eiweißkonzentration, ohne dabei physiologisch wirksam zu werden. In Zweifelsfällen kann ionisiertes Kalzium bestimmt oder auch eine rechnerische Korrektur durchgeführt werden.

### Literatur

- Bartl R, Fateh-Moghadam A (1986) Die Diagnose des multiplen Myeloms. *Onkologie* 9: 183–188, 190–195
- Bartl R, Frisch B, Diem H et al (1989) Bone marrow histology and serum beta 2-microglobulin in multiple myeloma – a new prognostic strategy. *Eur J Hematol Suppl* 51: 88–98
- Bradwell AR (2010) Serum free light chain analysis (6<sup>th</sup> ed.). The Binding Site Ltd, Birmingham, UK
- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al (2001) Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 47: 673–680

- Brouet JC, Clarrer JP, Danon F et al (1974) Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 57: 775–788
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al; International Myeloma Working Group (2009) International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 23: 215–224
- Drayson M, Tang LX, Drew R et al (2001) Serum free light chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 97: 1–3
- Jacobs JF, Tate JR, Merlini G (2016) Is accuracy of serum free light chain measurement achievable? *Clin Chem Lab Med* 54: 1021–1030
- Katzmann JA, Willrich MA, Kohlhagen MC et al (2015) Monitoring IgA multiple myeloma: immunoglobulin heavy/light chain assays. *Clin Chem* 61: 360–367
- Lock RJ, Saleem R, Roberts EG et al (2013) A multicentre study comparing two methods for serum free light chain analysis. *Ann Clin Biochem* 50: 255–261
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al (2005) Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 106: 812–817
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15: e538–548
- Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV (2015) Smoldering multiple myeloma. *Blood* 125: 3069–3075
- Schambeck CM, Bartl R, Höchtlen-Vollmar W et al (1996) Characterization of myeloma cells by means of labeling index, bone marrow histology, and serum beta 2-microglobulin. *Am J Clin Pathol* 106: 64–68
- Takatsu M, Hays AP, Latov N et al (1985) Immunofluorescence study of patients with neuropathy and IgM M proteins. *Ann Neurol* 18: 173–181
- Tate JR, Graziani MS, Mollee P, Merlini G (2016) Protein electrophoresis and serum free light chains in the diagnosis and monitoring of plasma cell disorders: laboratory testing and current controversies. *Clin Chem Lab Med* 54: 899–905
- Terhorst C, David J (1990) Antigens, antibodies, and T cell receptors. In: Rubenstein E, Federman DD (eds) *Scientific American Medicine: Immunology*, Vol. 2. New York: Scientific American, Inc
- Thomas L (2012) Kap 22 Monoklonale Plasmazell-proliferative Erkrankungen. In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose*. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft, pp 1374–1396

## Bildgebende Diagnostik

*A. Baur-Melnyk, M. D'Anastasi, V. Pfahler, M. Reiser*

### Projektionsradiografie

Die Basisdiagnostik kann mit der Projektionsradiografie erfolgen. Sie umfasst die Aufnahme des Schädels in zwei Ebenen, der Wirbelsäule (HWS, BWS, LWS) in zwei Ebenen, der proximalen Röhrenknochen in zwei Ebenen sowie des Beckens und des Hemithorax beidseits zur Darstellung der Rippen. Diese Skelettanteile entsprechen der Verteilung des roten Knochenmarks beim Erwachsenen und damit dem häufigsten Manifestationsbereich des multiplen Myeloms.

Das röntgenologische Erscheinungsbild des multiplen Myeloms hängt vom Ausmaß der Plasmazellinfiltration im Knochenmark ab. Bei geringgradigem Befall fehlen röntgenologische Skelettveränderungen. Mit der immer sensitiveren und frühzeitiger durchgeführten Labordiagnostik, insbesondere der Elektrophorese und Immunfixation, steigt die Zahl der Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom ohne röntgenologisch erfassbare Skelettveränderungen. In einigen Fällen ist die Primärmanifestation pseudo-monoklonal. Dabei ist, wie beim solitären Plasmozytom, eine einzelne Knochenläsion mit einem deutlichen paraossären Tumorenteil, z.B. an den Rippen oder den Röhrenknochen, zu finden. Es liegt jedoch bereits eine diffuse Infiltration des Knochenmarks mit Plasmazellen vor. Zu der paraossären Tumorkomponente können auch Einblutungen in den Tumor beziehungsweise in das umgebende Weichteilgewebe beitragen.

Die häufigste Lokalisation des Myelombefalls ist die Wirbelsäule, wobei die Brust- und Lendenwirbelsäule dominieren. Bei zunehmender Knochenmarkinfiltration finden sich eine Osteoporose oder

umschriebene lytische Veränderungen ohne Sklerose. Die Osteoporose ist oft von der altersbedingten oder postmenopausalen Osteoporose nicht zu unterscheiden. Bei zunehmender Osteoklasie und Trabekelabbau zeigt sich eine „grobsträhnige“ oder „grobwabige“ Struktur. Es treten dann gehäuft Wirbelkörperinterungen und Frakturen auf, die zumeist zu einer verstärkten Kyphosierung und Größenabnahme des Patienten führen.

Im Bereich der Röhrenknochen können bei generalisiertem Befall des Knochenmarks und Knochenmarkrekonversion auch distale Abschnitte betroffen sein. Ein typisches Befallmuster sind ovale, wabige, scharf begrenzte Osteolysen im Markraum (Abbildung 1). Die Kortikalis ist anfangs, im Gegensatz zum Befund bei Metastasierung, noch unberührt. Später, wenn die Herde konfluieren, wird die Kortikalis von innen her ausgedünnt (sog. „Scalloping“). In fortgeschrittenen Fällen kommen auch Spontanfrakturen vor.

Bei einem Teil der Patienten findet sich der typische „Schrotschusschädel“, der durch reiskorn- bis erbsengroße, scharf begrenzte Osteolysen gekennzeichnet ist (Abbildung 2). Im Vergleich zu osteolytischen Metastasen haben diese häufig eine auffallend gleichmäßige Größe und Verteilung. Die Osteolysen entwickeln sich im roten Knochenmarkraum zwischen Tabula externa und interna. Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten können bei kleinen osteolytischen Herden entstehen, die Pacchioni'schen Granulationen ähneln. Die MRT des Schädels ist als Methode der Wahl zur Differenzierung anzusehen, wenn hiervon die Stadieneinteilung betroffen ist und damit ein Behandlungsbedarf festgestellt werden soll. Alternativ steht hierzu auch die CT zur Verfügung.

*Abbildung 1.* Multiple osteolytische Läsionen des Humerus und des mit abgebildeten Schultergelenks.



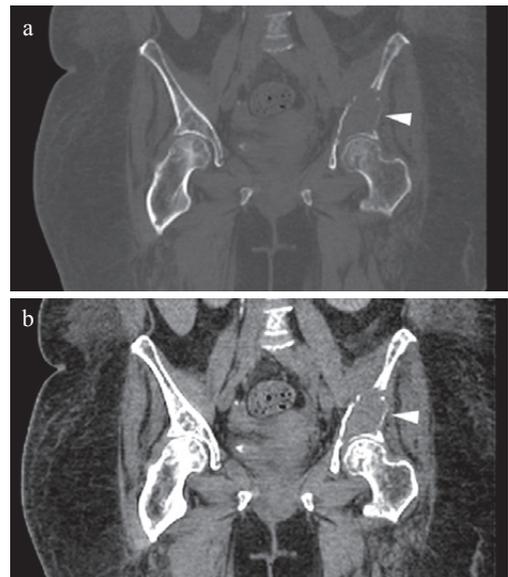
*Abbildung 2.* Typische Lochstanzdefekte des Schädels beim multiplen Myelom.



### Computertomografie

Die Ganzkörper-Computertomografie wird heute beim multiplen Myelom häufig anstelle des Ganzkörper-Skelettstatus durchgeführt. Erforderlich ist eine leistungsfähige 16-Zeilen- oder 64-Zeilen-Computertomografie. Die Bildakquisition dauert nur 1–2 Minuten und ist somit für den Patienten im Gegensatz zum langwierigen Röntgen sehr angenehm.

Die Strahlenbelastung ist ähnlich wie im Röntgen und beträgt zirka 4–5 mSv. Kontrastmittel muss nicht angewendet werden. Bei modernen CT-Geräten ist eine automatische Dosismodulation möglich. Es existieren verschiedene herstellerabhängige Dosismodulationsprogramme. Hier wird anhand der Übersichtsaufnahme eine automatische Dosisanpassung bei der untersuchten Schicht appliziert. Somit wird für jede Schicht nur die benötigte Strahlendosis für eine optimale Bildqualität abgegeben. Diese und andere neue Entwicklungen, wie die iterative Rekonstruktion, führt zu einer Reduktion der Strahlendosis bei der Ganzkörper-CT.



*Abbildung 3.* Koronare Rekonstruktion eines Becken-CTs von einer 48-jährigen Patientin mit multiplen Myelom im Knochenfenster (a) und im Weichteilfenster (b). Es zeigt sich eine große Osteolyse im linken Azetabulum/Os ilium (Pfeil) mit Ausdünnung und Destruktion der Kortikalis.

Die Bilder werden in der Regel mit 0,75 mm Schichtdicke akquiriert und dann in axialen, koronaren (Schädel, Thorax + Becken, Oberschenkel) und sagittalen (Wirbelsäule) 3-mm-Schichten rekonstruiert. Es lassen sich hierbei vor allem das genaue Ausmaß der Knochendestruktion (Abbildung 3) sowie eventuell vorhandene paraossäre Weichteilanteile beurteilen. Eine Destruktion der Spongiosastruktur ist in der Computertomografie früher als in der Projektionsradiografie nachzuweisen.

Des Weiteren ist die CT unbedingt vor operativen Eingriffen angezeigt. Insbesondere bei Wirbelsäuleneingriffen sind die Hinterkantenbeteiligung und die Beurteilung der Stabilität der angrenzenden Wirbelkörper und Wirbelbögen vor Einbringung von Pedikelschrauben von Bedeutung.

*CT vs. Röntgen*

Zwei Studien verglichen die Detektionsraten der Manifestationen des multiplen Myeloms mittels Röntgen und CT an Wirbelsäule und Becken (Schreiman et al. 1985, Mahnken et al. 2002); in beiden Studien zeigte die CT eine höhere Sensitivität. Bei einer weiteren Studie von Gleeson und Kollegen wurden Ganzkörper-CT und Röntgen mit der Ganzkörper-MRT und Knochenmarkbiopsie verglichen. Die Auswertung ergab, dass die Ganzkörper-CT bei 28 von 39 Patienten mehr Läsionen als im Röntgen nachweisen konnte. In 25 Fällen führte dies zu einer unterschiedlichen Stadienzuordnung (20 upstage, 5 downstage) (Gleeson et al. 2009).

**Szintigrafie**

Die Skelettszintigrafie ist beim multiplen Myelom nicht als Suchverfahren geeignet. Es ist in der Regel kein vermehrter Uptake des Tracers nachzuweisen. Wenngleich die Knochenmarkszintigrafie eine etwas höhere Sensitivität besitzt, konnte sich auch dieses Verfahren für die Diagnostik des multiplen Myeloms nicht durchsetzen (Fruehwald et al. 1988, Linden et al. 1992, Baur et al. 1996).

**Magnetresonanztomografie**

Die Magnetresonanztomografie eignet sich durch den hohen Weichteilkontrast und durch die Möglichkeit der Darstellung anatomischer Strukturen in

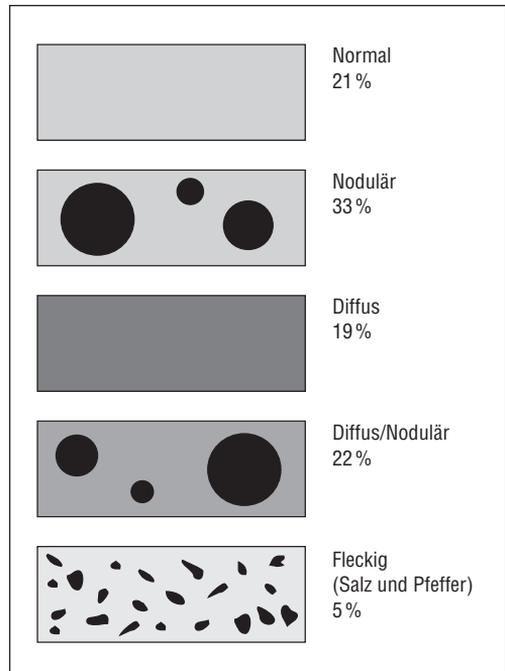


Abbildung 4. Magnetresonanztomografische Infiltrationsmuster des multiplen Myeloms im Knochenmark. Durch unterschiedliche Wachstumsfaktoren im Knochenmark ergibt sich ein unterschiedliches Signalverhalten in der MRT. Angabe der prozentualen Häufigkeit in unserem Patientenkollektiv (n = 108).

drei Raumebenen (axial, sagittal, koronar) besonders gut, um Knochen- und Weichteiltumoren abzubilden. Beim multiplen Myelom können paraossäre und paravertebrale beziehungsweise intraspinale Tumoransammlungen eindeutig nachgewiesen werden. Zudem erlaubt die Magnetresonanztomografie eine direkte und kontrastreiche Darstellung des Knochenmarkraums, wo fett- und wassergebundene Protonen das Signal liefern. Bei einer Verschiebung des Verhältnisses von Fett und Wasser, also bei der Verdrängung von Knochenmark durch Tumorzellen, ergibt sich ein geändertes Signalverhalten.

*Infiltrationsmuster in der MRT*

Bei Patienten mit multiplem Myelom können in der MRT fünf verschiedene Signalverhalten im Knochenmark auftreten (Abbildung 4) (Baur et al. 1996):

1. normales Signalverhalten bei nur minimalem bis geringgradigem Befall des Knochenmarks in der Biopsie (weniger als 20 Vol.-% Plasmazellen)
2. fokaler Befall
3. homogen-diffuse Infiltration
4. gemischte fokale und diffuse Infiltrationsform
5. sog. „Salz-und-Pfeffer“-Struktur des Knochenmarks

### Sequenzwahl

Als schnelles und somit kostengünstiges Untersuchungsverfahren empfiehlt sich ein Protokoll mit STIR-Sequenzen und T1-gewichteten Spinecho-Sequenzen vor und nach intravenöser Injektion von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel (Baur et al. 1998). Diese Sequenzen haben sich als am sensitivsten für den Nachweis der verschiedenen Infiltrationsmuster erwiesen, sodass für ein schnelles Basisprogramm auf weitere Sequenzen verzichtet werden kann. Zudem ist es möglich, mit modernen Wirbelsäulenspulenarrays die gesamte Wirbelsäule in einer Positionierung ohne Umlagerung des Patienten zu untersuchen, sodass die Untersuchungsdauer auf zirka 15 Minuten beschränkt werden kann.

Seit einigen Jahren steht die Ganzkörper-MRT zur Verfügung. Durch spezielle Spulensysteme kann der gesamte Knochenmarkraum in vier Positionen (Kopf-Thorax, Becken + Oberschenkel, HWS/obere BWS, untere BWS/LWS) ohne Patientenumlagerung oder zeitintensiven Spulenwechsel dargestellt werden (Baur-Melnyk et al. 2005). Manifestationen des multiplen Myeloms, aber auch Metastasen können so im gesamten Skelettsystem mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden (Baur-Melnyk et al. 2005).

### MRT vs. Röntgen

Es ist seit Längerem bekannt, dass die MRT dem konventionellen Röntgenbild beim Nachweis von Knochentumoren und Metastasen überlegen ist (Pettersson et al. 1987, Smoker et al. 1987). Auch bei der Suche nach Myelomherden hat sich die MRT in verschiedenen Studien als signifikant sensitiver als das konventionelle Röntgenbild erwiesen. In einer eigenen Auswertung waren 55 % der fokalen Plasmazellansammlungen „röntgennegativ“ (Baur et al. 1996). In einer Studie von Frühwald et al. (1988) und Ludwig et al. (1987) waren sogar nur 27 % respektive 10 % der Myelomherde auch im Röntgen-

bild anhand von Form- und/oder Strukturveränderungen nachweisbar. Auch neuere Studien, bei denen die Ganzkörper-MRT mit dem Röntgen verglichen wurde, zeigten eine höhere Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Plasmazytomläsionen (Ghanem et al. 2006, Dinter et al. 2009). Dies liegt darin begründet, dass die MRT die Tumorherde direkt darstellt. Im Summationsbild der Projektionsradiografie sind Knochendestruktionen erst erkennbar, wenn mindestens 50 % der Trabekel des spongiösen Knochens abgebaut sind. Aufgrund des weit höheren Weichteilkontrastes vermag die MRT die Infiltration des Knochenmarks direkt darzustellen und damit sehr sensitiv nachzuweisen (Abbildung 5).



Abbildung 5. a) T1-gewichtetes SE-Bild. Es zeigen sich multiple hypointense Herde in BWK 12 bis LWK 1. Wirbelkörperbruch von BWK 9 und 11. b) Im korrespondierenden fettunterdrückten STIR-Bild sind die Myelomherde hyperintens und sehr kontrastreich zum fett-supprimierten normalen Knochenmark dargestellt (aus: Baur-Melnyk 2012; mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media).

Ebenso ist die MRT sensitiver im Nachweis der diffusen Plasmazellinfiltration. In unserer Auswertung waren 59 % der diffusen Infiltrate „röntgennegativ“ (Baur et al. 1996). Durch eine pathologische Kontrastmittelaufnahme kann die diffuse Infiltration bei mittel- und hochgradigem Befall eindeutig nachgewiesen werden (Abbildung 6). Hierzu wird die prozentuale Gadoliniumzunahme im Knochenmark der Wirbelsäule bestimmt und mit einem alterskorrigierten Normalkollektiv verglichen (Baur et al. 1997). Die MRT kann also auch zur Differenzierung zwischen einer alters- oder postmenopausal bedingten Osteoporose und einer tumorbedingten Osteoporose herangezogen werden.

In einer Studie von *Dinter* und Kollegen wurden anhand des Ganzkörper-MRT-Befundes 19 von 60 Patienten im Vergleich zum Röntgen des Skelettsystems in ein höheres Stadium (nach *Durie* und *Salmon* PLUS) eingeteilt. Bei 10 von 19 Patienten führte die Ganzkörper-MRT zu einer geänderten Therapieentscheidung (Dinter et al. 2009).

Die MRT kann teilweise auch in frühen Stadien der Erkrankung bei asymptomatischen Patienten (Stadium I nach *Durie* und *Salmon*) Myelominfiltrationen nachweisen, wenn die Röntgenaufnahmen unauffällig sind (Dimopoulos et al. 1993, Mouloupoulos et al. 1995, Van de Berg et al. 1996, Mariette et al. 1999). In diesen Studien war bei durchschnittlich 40 % (29–52 %) der Patienten in der

MRT bereits eine diffuse oder fokale Tumordinfiltration vorhanden.

#### *Ganzkörper-MRT vs. MRT der Wirbelsäule*

In einer neueren Studie untersuchten *Bäuerle* und Kollegen (2009), ob bei neu diagnostizierten Patienten mit Plasmozytom oder MGUS eine MRT der Wirbelsäule (Wirbelsäule und Os sacrum) ausreicht oder ob eine Ganzkörper-MRT diagnostisch überlegen ist. Insgesamt wurden 100 Patienten mit einer Ganzkörper-MRT und mit einer MRT der Wirbelsäule untersucht. 39 Patienten hatten Läsionen im Achsenskelett, 37 Patienten hatten extraaxiale Skelettläsionen und 9 dieser 37 Patienten hatten keine Läsionen im Achsenskelett. Die extraaxialen Läsionen konnten nur mithilfe der Ganzkörper-MRT erfasst werden. Eine Ganzkörper-MRT anstatt lediglich einer MRT der Wirbelsäule ist deshalb bei der initialen Diagnostik wichtig, da fast die Hälfte der in der Studie beobachteten Läsionen ohne Ganzkörper-MRT nicht erfasst worden wären. Extraaxiale Läsionen können anhand der klinischen Parameter nicht ausgeschlossen werden (Bäuerle et al. 2009).

#### *MRT und Prognose*

Bezüglich des Infiltrationsmusters lässt sich feststellen, dass regelrechtes Signalverhalten und die „Salz-

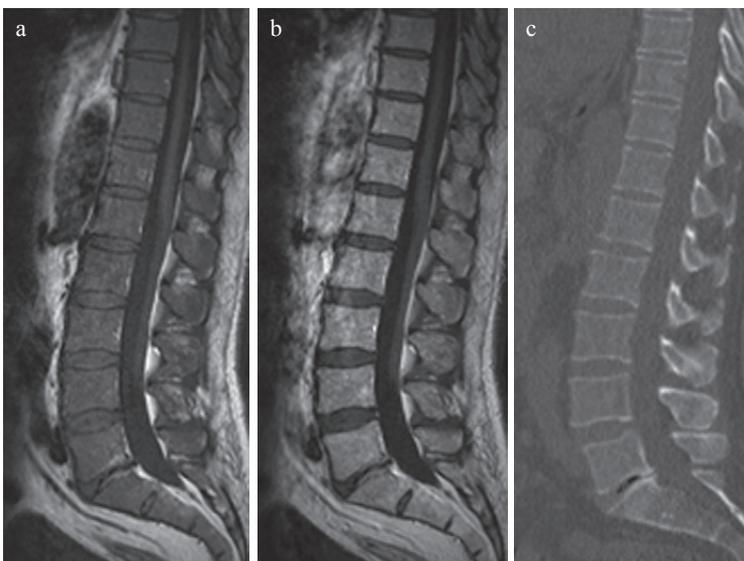


Abbildung 6.a) Die T1-gewichtete SE-Sequenz zeigt ein deutlich homogen abgesenktes Signal entsprechend einer hochgradig-diffusen Myelomzellinfiltration des Knochenmarks. b) T1-gewichtetes SE-Bild nach Gadoliniumgabe: deutliche und homogene Kontrastmittelaufnahme von ca. 100 %. c) Sagittale Rekonstruktion einer CT der BWS/LWS. Es sind trotz hochgradiger diffuser Infiltration keine grobstrahlige Osteoporose und keine ossären Destruktionen erkennbar (aus: Baur-Melnyk 2012; mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media).

und-Pfeffer“-Struktur des Knochenmarks in der MRT (Abbildung 7) bei Myelompatienten mit einem niedrigen Tumorstadium (Stadium I nach *Durie* und *Salmon*) assoziiert sind (Baur et al. 1996). Die übrigen Muster – fokal, diffus und kombiniert diffus und nodulär – weisen keine unterschiedlichen Überlebenszeiten auf (Stäbler et al. 1996).



**Abbildung 7.** a) T1-gewichtetes SE-Bild. Das Knochenmark stellt sich mit deutlich herdförmig-inhomogener Signalintensität dar, was primär verdächtig auf einen kleinherdigen, nodulären Befall ist. b) In der korrespondierenden STIR-Aufnahme sind jedoch keine fokalen Signalerhöhungen erkennbar. Es handelt sich um fokale Fetteinlagerungen bei einem Salz- und Pfeffer-Muster. Diese Patienten sind überwiegend im Stadium I der Erkrankung anzutreffen und benötigen keine Therapie (aus: Baur-Melnyk 2012; mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media).

Einige Studien haben sich speziell mit der Fragestellung der prognostischen Aussagekraft der MRT bei Patienten mit multiplem Myelom im Stadium I der Erkrankung beschäftigt. *Mariette* et al. (1999) konnten bei 55 Patienten mit Stadium I nach *Durie* und *Salmon* zeigen, dass eine MRT mit diffuser oder fokaler Infiltration im Gegensatz zu einer normalen MR-tomografischen Knochenmarkdarstellung mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert ist. 17 von 55 Patienten mit negativem Röntgenübersichtsbild hatten in der MRT bereits eine diffuse ( $n = 3$ ) oder eine fokale Infiltration ( $n = 14$ ). Während einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 25 Monaten war bei 8 von 17 Patienten mit pathologischer MRT und nur bei 2 von 38 Patienten mit normaler MRT ein Fortschreiten der Erkrankung feststellbar. Dies bestätigten auch verschiedene andere Autoren (*Dimopoulos* et al. 1993, *Moulopoulos* et al. 1995, *Van de Berg* et al. 1996). Patienten mit pathologischer MRT hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 30 %, während Patienten mit normaler MRT eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80 % aufwiesen.

Die Befunde der MRT können vom betreuenden Kliniker, aber auch vom Radiologen häufig nicht in den klinischen Kontext und das Stadium eingeordnet werden und die prognostische Aussagekraft ist nicht eindeutig. In Anlehnung an das Stadiensystem nach *Durie* und *Salmon* wurden in einer eigenen Studie 77 Patienten in drei Stadien eingeteilt, sodass das Ergebnis der MRT dem klinischen Stadium zugeordnet werden konnte (Tabelle 1).

- MRT-Stadium I: Patienten mit multiplem Myelom, aber ohne fokale oder diffuse Infiltration
- MRT-Stadium II: Patienten mit bis zu zehn fokalen Herden oder mäßiggradiger diffuser Infiltration (Signalerminderung im T1-gewichteten SE-Bild, aber noch bestehender Kontrast zu den Bandscheiben)
- MRT-Stadium III: mehr als zehn fokale Herde oder stark diffuse Infiltration (das Knochenmark ist stark signalgemindert und weist in etwa die Signalintensität der Bandscheiben auf, Abbildung 6a)

Bei kombiniert diffuser und fokaler Infiltration wird jeweils nach dem höheren Infiltrationsgrad eingeteilt. Diese Einteilung des Infiltrationsausmaßes korrelierte hoch signifikant mit dem Überleben ( $p < 0,0001$ ). Im MRT-Stadium I waren 1 von 22

Tabelle 1. Klinische Stadieneinteilung nach Durie und Salmon, ergänzt mit der MRT-Stadieneinteilung.

Stadium	Klinische Stadieneinteilung	Röntgen	MRT-Stadieneinteilung
I	Alle Kriterien müssen zutreffen: – Hb > 10 g/dl – Ca ≤ 12 mg/dl – IgG < 5 g/dl – IgA < 3 g/dl – Bence-Jones-Protein im Urin < 4 g/24 h	Normale Knochenstrukturen oder Einzelläsion	Keine fokalen Herde an der gesamten Wirbelsäule, keine diffuse Infiltration an der Wirbelsäule
II	Weder zu Stadium I noch zu Stadium III passend		
III	Eines der folgenden Kriterien muss zutreffen: – Hb < 8,5 g/dl – Ca > 12 mg/dl – IgG > 7 g/dl – IgA > 5 g/dl – Bence-Jones im Urin > 12 g/24 h	Fortgeschrittene Knochenläsionen	Mehr als zehn Herde an der Wirbelsäule oder deutliche diffuse Infiltration <sup>a</sup>

Durch die geringe Sensitivität des Röntgenbilds bezüglich der Detektion fokaler Herde bzw. einer diffusen Infiltration wird das Myelomstadium häufig unterschätzt. Hier kann die MRT der Wirbelsäule ergänzend eingesetzt werden. Die hier eingebrachte MRT-Stadieneinteilung (I–III) ergab ein hoch signifikantes Ergebnis bezüglich des Überlebens (p < 0,0001, Log-Rank-Analyse).

<sup>a</sup>Die Signalintensität des Knochenmarks ist deutlich gemindert und erreicht die Signalintensität der Bandscheiben.

Patienten, im Stadium II 13 von 28 Patienten und im Stadium III 22 von 27 Patienten verstorben. Die mittlere Überlebenszeit ergab 1310 Tage für Stadium II und 476 Tage für Stadium III.

In einer Studie von Hillengass und Kollegen (2010) wurden 149 Patienten mit asymptomatischem multiplen Myelom mit Ganzkörper-MRT untersucht. Das Vorhandensein von fokalen Läsionen und eine Läsionenzahl von > 1 wurden in der multivariaten Analyse als die wichtigsten Faktoren für eine schlechtere Prognose im Hinblick auf eine Progression zu einem symptomatischen multiplen Myelom identifiziert. Ein diffuses Infiltrationsmuster in der MRT, ein M-Protein-Serumspiegel von ≥ 40 g/l und eine Plasmazellinfiltration des Knochenmarks von ≥ 20 % wurden in der univariaten Analyse als wichtigste Faktoren für eine schlechtere Prognose identifiziert (Hillengass et al. 2010).

### PET-CT

Aktive Myelommanifestationen zeigen eine erhöhte Fluorodeoxyglucose(FDG)-Anreicherung im Vergleich zu gesunden Zellen (Durie et al. 2002,

Schirrmeister et al. 2002, Bredella et al. 2005). Die kombinierte Positronenemissionstomografie-Computertomografie (PET-CT) unter Verwendung des radioaktiven Tracers <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglucose (FDG) ermöglicht eine hervorragende Darstellung der ossären Anatomie, ergänzt durch die hohe Sensitivität der PET für aktive Myelommanifestationen.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Sensitivität der PET/PET-CT bei der Detektion von Osteolysen – mit Ausnahme von Osteolysen der Schädelkalotte – höher ist als die der Röntgenuntersuchung (van Lammeren-Venema et al. 2012). Einzelne Studien haben die PET-CT mit der MRT verglichen. Die Sensitivität der PET-CT in der Detektion fokaler ossärer Läsionen scheint im Wesentlichen vergleichbar bzw. etwas geringer als bei der MRT zu sein, allerdings ist die MRT in der Detektion einer diffusen Infiltration der PET-CT überlegen (Breyer et al. 2006, Zamagni et al. 2007, Fonti et al. 2008).

Die PET-CT ist auch eine sehr sensitive und hervorragende Methode in der Detektion extramedullärer Myelommanifestationen (Dimopoulos et al. 2009,

Ferraro et al. 2015). Die PET-CT ist in der Beurteilung des Therapieansprechens sensitiver als die MRT. In einer Studie von *Cascini* und Kollegen (2013) identifizierte die PET-CT ein Therapieansprechen bei 16 von 20 Patienten korrekt, während nur 12 von 20 Patienten mit einem Therapieansprechen durch die MRT korrekt identifiziert wurden (*Cascini* et al. 2013).

Die PET erlaubt die Bestimmung des Standardized Uptake Value (SUV), eine quantitative Messung der FDG-Aufnahme. Erhöhte SUV-Werte korrelieren mit einer schlechteren Prognose. In einer prospektiven Studie zeigten *Zamagni* und Kollegen (2011), dass die PET-CT nach Thalidomid-Dexamethason-Induktionstherapie und autologer Stammzelltransplantation ein guter prognostischer Indikator ist. Das Vorhandensein von 3 oder mehr fokalen Läsionen, ein maximaler SUV-Wert ( $SUV_{max}$ ) von  $>4,2$  und ein extramedullärer Befall stellen negative prognostische Parameter dar und sind mit einem schlechteren progressionsfreien Überleben assoziiert (*Zamagni* et al. 2011). Das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben von Patienten mit negativem PET-CT 3 Monate nach autologer Stammzelltransplantation betrug nach 4 Jahren 47 % bzw. 79 % und war besser als bei Patienten mit positivem PET-CT, die ein progressionsfreies 4-Jahres-Überleben von 32 % und ein Gesamtüberleben von 66 % zeigten (*Zamagni* et al. 2011).

Die PET-CT ermöglicht nicht nur ein akkurates Staging, sondern hat auch einen direkten Einfluss auf das Patientenmanagement. *Hillner* und Kollegen (2008) zeigten, dass das Management von Myelompatienten (Behandlung statt Nichtbehandlung oder umgekehrt) bei 48,7 % der Patienten durch die PET-CT-Ergebnisse geändert werden konnte (*Hillner* et al. 2008).

In Deutschland wird aktuell die PET-CT aus Kosten- bzw. Kapazitätsgründen bei multiplem Myelom nicht routinemäßig durchgeführt.

In den letzten Jahren wurden neue hybride PET-MRT-Geräte entwickelt. Dieses Verfahren kombiniert die Vorteile der hohen Sensitivität der MRT sowie die funktionelle Information bezüglich der Stoffwechselaktivität der Myelomläsionen und wird aktuell in neuen Studien untersucht.

## Knochendichtemessung

Zur Bestimmung des Osteoporosegrades bei Patienten mit multiplem Myelom ist die konventionelle Röntgendiagnostik der BWS und LWS in zwei Ebenen obligat. Für die Routinediagnostik der quantitativen Knochendichtebestimmung sind derzeit vor allem die QDR (quantitative digitale Radiografie) und die QCT (quantitative Computertomografie) zu empfehlen.

Die Messorte der QDR sind drei Wirbelkörper der LWS und die Hüfte. Es wird integral die Spongiosa und die Kortikalis des gesamten Wirbelkörpers inklusive der posterioren Elemente gemessen. Der Dichtewert wird in Gramm pro Fläche ( $g/cm^2$ ) ausgedrückt und die Standardabweichung gegenüber dem zugehörigen Altersmittel und dem junger Erwachsener angegeben. Gemäß der WHO-Einteilung liegt bei Werten zwischen  $-1$  und  $-2,5$  Standardabweichungen (T-Wert, 30-jähriges Normalkollektiv) eine Osteopenie, bei Werten kleiner als  $-2,5$  Standardabweichungen eine Osteoporose vor. Falsch hohe Werte können hierbei durch Wirbelkörperfrakturen, Osteochondrose und Spondylosis deformans, extraossäre Verkalkungen und vorangegangene Kontrastmittelapplikation entstehen.

Hier hat die QCT den Vorteil in der getrennten Messung der Kortikalis und Spongiosastruktur. Gemessen wird in axialer Schicht, sodass extraossäre Überlagerungen und Sklerosierungen ausgespart bleiben. Der Dichtewert wird als Volumenelement in Gramm angegeben ( $mg$  Ca-Hydroxylapatit/ml). Der Nachteil der QCT liegt in einer mangelnden übergreifenden Einteilung, wie sie von der WHO für die DXA vorgegeben wird. Neben dem primären absoluten Knochendichtewert ist jedoch auch die Verlaufskontrolle von Bedeutung. Sie sollte bei Patienten mit multiplem Myelom halbjährlich durchgeführt werden. Die Effizienz einer Bisphosphonattherapie oder eine rasche Progredienz des Trabekelabbaus kann hiermit kontrolliert werden.

## Sonderformen des Plasmozytoms

*Benigne monoklonale Gammopathie und Smoldering myeloma, POEMS, solitäres Plasmozytom, extramedulläres Plasmozytom*

Bei der benignen monoklonalen Gammopathie (BMG = MGUS) sind per Definition keine osteolytischen Läsionen nachweisbar. Dies liegt vermut-

lich an der geringen Anzahl von Plasmazellen im Knochenmark, die nicht zu einem weitergehenden Knochenabbau führen.

In einer Studie mit 137 MGUS-Patienten, die bei der Diagnosestellung eine Ganzkörper-MRT erhielten, wurde ein fokales Infiltrationsmuster bei 23 % nachgewiesen; Vorhandensein und Anzahl fokaler Läsionen sowie die M-Protein-Konzentration erwiesen sich als unabhängige Prediktoren für eine Progression zu einem symptomatischen Myelom (Hillengass et al. 2014). Die Ganzkörper-MRT kann Patienten mit MGUS mit fokalen Läsionen identifizieren, die möglicherweise eine beginnende Infiltration durch monoklonale Plasmazellen repräsentieren. Diese Patienten zeigen ein erhöhtes Progressionsrisiko zu einem symptomatischen Myelom (Dimopoulos et al. 2015). Nach aktuellen Empfehlungen wird eine MRT bei diesen Patienten nicht routinemäßig, sondern nur bei klinischen Verdachtszeichen empfohlen (Dimopoulos et al. 2015).

Die „schwelende“ (smoldering) Verlaufsform des Plasmozytoms ist auch durch eine fehlende Endorganschädigung definiert, sie ist jedoch mit einem höheren Progressionsrisiko zum MM assoziiert. Eine Ganzkörper-MRT (falls nicht verfügbar, eine MRT der Wirbelsäule und des Beckens) wird bei diesen Patienten empfohlen (Dimopoulos et al. 2015). Falls mehr als eine fokale Läsion mit einem Durchmesser  $> 5$  mm detektiert wird, kann die Erkrankung als symptomatisch betrachtet und eine Therapie erwogen werden (Dimopoulos et al. 2015). Bei unklaren kleinen Läsionen sollte eine Verlaufs-MRT in 3–6 Monaten durchgeführt werden. Bei einer Progredienz werden die Patienten behandelt (Dimopoulos et al. 2015).

Bei dem seltenen POEMS-Syndrom zeigen sich neben Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein und Hautveränderungen bevorzugt osteosklerotische Herde (Resnick et al. 1981, Hall/Gore 1988). Diese sind solitär oder multipel am Stammskelett oder auch an den Extremitätenknochen anzutreffen. In selteneren Fällen sind die Herde zentral osteolytisch und mit einem Sklerosesaum umgeben. Die osteosklerotischen Herde können in der Knochenszintigrafie negativ sein und unter Chemotherapie verschwinden.

Das solitäre Plasmozytom oder besser „vorerst solitäre Plasmozytom“ ist selten und zuverlässige Angaben über die bevorzugte Lokalisation existie-

ren nicht. Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation liegt zumeist eine einzelne, größere osteolytische Läsion vor, die zu Schmerz und Schwellung führt. Die Osteolyse ist oft wabig-zystisch konfiguriert, wölbt die Kortikalis vor oder führt zur Kortikalisdestruktion mit Bildung einer zarten Neokortikalis, sodass der Knochen blasig aufgetrieben erscheint. Endotumorale Verkalkungen finden sich nicht. Meist besitzt der Tumor einen deutlichen paraossären Weichteilanteil der computer- oder magnetresonanztomografisch eindeutig nachgewiesen werden kann. Differenzialdiagnostisch muss an Metastasen, Riesenzelltumoren, die aneurysmatische Knochenzyste und andere primäre Knochentumoren gedacht werden.

Das extramedulläre Plasmozytom kann als primäre und alleinige Manifestation eines Plasmozytoms auftreten. Die Tumorsammlungen sind meist im Naso- oder Oropharynx beziehungsweise in den Halsweichteilen lokalisiert. Sowohl die CT als auch die MRT eignen sich hierbei sehr gut, um die Tumorausdehnung und die Infiltration in die benachbarten Gefäß-Nerven-Straßen und Weichteile zu definieren. Zudem kann mit den Schnittbildverfahren bestimmt werden, ob das Tumorgewebe Anschluss zum Knochen hat. Des Weiteren sollten sowohl beim solitären als auch beim extramedullären Plasmozytom Osteolysen im übrigen Skelettsystem mittels Ganzkörper-MRT ausgeschlossen werden (Dimopoulos et al. 2015).

### Bildgebendes Staging

Das noch immer weithin verwendete Stadiensystem nach *Durie* und *Salmon* von 1975 berücksichtigt unter anderem den Skelettstatus. Aufgrund der Verfügbarkeit und niedrigen Kosten ist der Röntgen-Skelettstatus noch eine Standardmethode zum Screening bei der Erstdiagnose (Dimopoulos et al. 2011). Falls die Möglichkeit gegeben ist, eine Ganzkörper-CT durchzuführen, sollte diese jedoch nach den Empfehlungen der *International Myeloma Working Group* als Ersatz für den Röntgen-Skelettstatus verwendet werden (Dimopoulos et al. 2009). Falls in der CT keine Herde gefunden werden, sollte – sofern die Methode verfügbar ist – erwogen werden, eine Ganzkörper-MRT oder zumindest eine MRT der Wirbelsäule und des Beckens durchzuführen. Die MRT ist das sensitivste radiologische Verfahren zum Nachweis eines Myelombefalls des Knochenmarks (Dimopoulos et al. 2015). Deshalb hat die *Internation-*

Tabelle 2. Stadiensystem „Durie and Salmon PLUS“ (Bredella et al. 2005).

Klassifikation	Ganzkörper-MRT und/oder FDG-PET
MGUS	Alles negativ
Stadium I A (smoldering myeloma)	Negativ oder eine einzelne Läsion (limited disease)
Multiples Myelom	
– Stadium I B	< 5 fokale Läsionen
– Stadium II A/B	5–20 fokale Läsionen oder mittelgradig-diffuse Infiltration*
– Stadium III A/B	> 20 fokale Läsionen oder deutliche diffuse Infiltration**
Subklassifikation im Stadium II und III: A) normale Nierenfunktion, B) Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin > 2 mg/dl). Die Stadien waren signifikant zum Überleben korreliert.	
* Mittelgradig-diffuse Infiltration: mäßiggradig homogene Signalabsenkung auf T1-w SE-Aufnahmen, der Kontrast zur wasserhaltigen Bandscheibe ist jedoch noch erhalten. Leichte Signalanhebung auf STIR.	
** Hochgradig-diffuse Infiltration: starke homogene Signalabsenkung auf T1-w SE-Aufnahmen, deutliche Signalanhebung auf STIR. Die Signalintensität gleicht in etwa der der Bandscheibe.	

*tional Myeloma Foundation* ein erweitertes Stadiensystem vorgeschlagen (Tabelle 2). In einer eigenen Studie an 41 neu diagnostizierten Myelompatienten konnten wir eine signifikant höhere Detektionsrate der Ganzkörper-MRT gegenüber der Ganzkörper-CT nachweisen (Baur-Melnyk et al. 2008).

Die MRT ist bei symptomatischen Patienten für eine genaue Beurteilung eines schmerzhaften Skelettareals zum Ausschluss einer aus einer ossären Läsion hervorgehenden weichteiligen Raumforderung oder bei Verdacht auf Myelonkompression erforderlich (Dimopoulos et al. 2015). Die MRT kann auch sehr hilfreich in der Differenzierung von pathologischen und osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen sein (Dimopoulos et al. 2015).

Alternativ kann die Ganzkörper-MRT als sensitivstes Verfahren an den Anfang der bildgebenden Diagnostik gestellt werden. Sie ist sinnvoll zur Evaluation des Ausmaßes der Infiltration und deren Komplikationen (wie z. B. pathologische Wirbelkörperfrakturen) (Dimopoulos et al. 2015). Wenn kein Befall vorhanden ist, ist eine weitere Bildgebung nicht notwendig. Wenn fokale Herde gesehen werden, sollte eine Ganzkörper-CT erfolgen. Nur mit ihrer Hilfe kann der Knochen dargestellt und das Ausmaß der Osteolysen erfasst werden sowie eine Frakturrisikoabschätzung erfolgen.

## Literatur

Bäuerle T, Hillengass J, Fechtner K et al (2009) Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology* 252: 477–485

- Baur A, Stäbler A, Bartl R et al (1996) Infiltrationsmuster des Plasmozytoms in der Magnetresonanztomographie. *RoFo* 164: 457–463
- Baur A, Stäbler A, Bartl R et al (1997) MRI gadolinium enhancement of bone marrow: age-related changes in normals and in diffuse neoplastic infiltration. *Skeletal Radiol* 26: 414–418
- Baur A, Stäbler A, Steinborn M et al (1998) Magnetresonanztomographie beim Plasmozytom: Wertigkeit verschiedener Sequenzen bei diffuser und fokaler Infiltrationsform. *RoFo* 168: 323–329
- Baur-Melnyk A (ed) (2012) *Magnetic Resonance Imaging of the Bone Marrow*. Berlin–Heidelberg: Springer
- Baur-Melnyk A, Buhmann S, Dürr H, Reiser M (2005) Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 55: 56–63
- Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C et al (2008) Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *Am J Roentgenol* 190: 1097–1104
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G et al (2005) Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *Am J Roentgenol* 184: 1199–1204
- Breyer III RJ, Mulligan ME, Smith SE et al (2006) Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. *Skeletal Radiol* 35: 632–640
- Cascini GL, Falcone C, Console D et al (2013) Whole-body MRI and PET/CT in multiple myeloma patients during staging and after treatment: personal experience in a longitudinal study. *Radiol Med* 118: 930–948
- Dimopoulos MA, Mouloupos A, Smith T et al (1993) Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med* 94: 57–61
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo R et al; IMWG (2009) 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

- Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP et al (2011) International Myeloma Workshop Consensus Panel 3 (2011) Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 117: 4701–4705
- Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al (2015) Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 33: 657–664
- Dinter DJ, Neff WK, Klaus J et al (2009) Comparison of whole-body MR imaging and conventional X-ray examination in patients with multiple myeloma and implications for therapy. *Ann Hematol* 88: 457–464
- Durie BG, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM (2002) Whole-body 18F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 43: 1457–1463
- Ferraro R, Agarwal A, Martin-Macintosh EL et al (2015) MR imaging and PET/CT in diagnosis and management of multiple myeloma. *Radiographics* 35: 438–454
- Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M et al (2008) 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* 49: 195–200
- Fruehwald FX, Tscholakoff D, Schwaighofer B et al (1988) Magnetic resonance imaging of the lower vertebral column in patients with multiple myeloma. *Invest Radiol* 23: 193–199
- Ghanem N, Lohrmann C, Engelhardt M et al (2006) Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey. *Eur Radiol* 16: 1005–1014
- Gleeson T, Moriarty J, Shortt C et al (2009) Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol* 38: 225–236
- Hall FM, Gore SM (1988) Osteosclerotic myeloma variants. *Skeletal Radiol* 17: 101–105
- Hillengass J, Fechtner K, Weber MA et al (2010) Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 28: 1606–1610
- Hillengass J, Weber MA, Kilk K et al (2014) Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 28: 174–178
- Hillner BE, Siegel BA, Liu D et al (2008) Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol* 26: 2155–2161
- Linden A, Gückel C, Widder R et al (1992) Kernspintomographie beim Plasmozytom. *RoFo* 156: 83–88
- Ludwig H, Tscholakoff D, Neuhold A et al (1987) Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma. *Lancet* 330: 364–366
- Mahnken A, Wildberger J, Gehbauer G et al (2002) Multi-detector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *Am J Roentgenol* 178: 1429–1436
- Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A et al (1999) Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 104: 723–729
- Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL et al (1995) Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 13: 251–256
- Petersson H, Gillespy 3rd T, Hamlin D et al (1987) Primary musculoskeletal tumors: examination with MR imaging compared with conventional modalities. *Radiology* 164: 237–241
- Resnick D, Greenway G, Bardwick P et al (1981) Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Distinctive radiographic abnormalities. *Radiology* 140: 17–22
- Schirrmeister H, Bommer M, Buck A et al (2002) Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 361–366
- Schreiman J, McLeod R, Kyle R, Beabout J (1985) Multiple myeloma: evaluation by CT. *Radiology* 154: 483–486
- Smoker WR, Godersky JC, Knutzon RK et al (1987) The role of MR imaging in evaluating metastatic spinal disease. *AJR Am J Radiol* 149: 1241–1248
- Stähler A, Baur A, Bartl R et al (1996) Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *AJR Am J Roentgenol* 167: 1029–1036
- Van de Berg B, Lecouvet FE, Michaux L et al (1996) Stage I multiple myeloma: value of MR imaging of the bone marrow in the determination of prognosis. *Radiology* 201: 243–246
- van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II et al (2012) 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. *Cancer* 118: 1971–1981
- Zamagni E, Nanni C, Patriarca F et al (2007) A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 92: 50–55
- Zamagni E, Patriarca F, Nanni C et al (2011) Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 118: 5989–5995

## Klinik

*F. Abedinpour, H. Ostermann, N. Fischer*

Das multiple Myelom (MM) ist eine neoplastische Erkrankung des lymphatischen Systems, die durch eine klonale Expansion von terminal differenzierten B-Lymphozyten (Plasmazellen) charakterisiert ist. Das klinische Erscheinungsbild des multiplen Myeloms wird bestimmt durch eine Kombination von Symptomen infolge maligner Plasmazellproliferation, Paraproteinproduktion, Nierenversagen und Immundefizienz. Die wesentlichen pathophysiologischen Mechanismen sind in Abbildung 1 zusammengefasst (Bartl/Fateh-Moghadam 1986).

Die Diagnose eines multiplen Myeloms wird häufig zufällig im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen gestellt, wobei oft die Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit („Sturzsenkung“) oder ein pathologisches Serumproteinelektrophorese-Bild (M-Peak) in einem relativ symptomfreien Stadium der Anlass zu weiterführenden Untersuchungen ist. Die Häufigkeit der wichtigsten pathologischen Laborbefunde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist in Tabelle 1 angegeben.

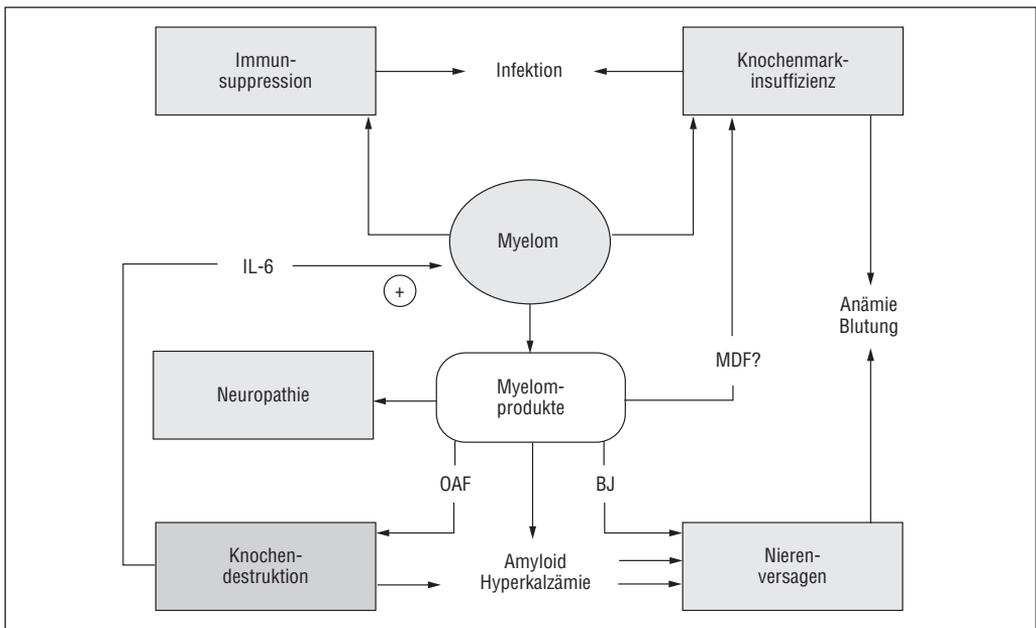


Abbildung 1. Pathophysiologie des multiplen Myeloms. OAF Osteoklasten aktivierende Faktoren, BJ Bence-Jones-Protein, MDF Myelopoiesis Depressing Factors, IL-6 Interleukin-6 (von Osteoklasten produziert) (Bartl/Fateh-Moghadam 1986).

Tabelle 1. Häufigkeit pathologischer Laborbefunde (Thomas 2005).

Pathologischer Befund		Prävalenz (%)
BSG	> 30 mm/1 Std.	70
	> 90 mm/1 Std.	32
Bence-Jones-Proteinurie		50
Erythrozyten	< 4 x 10 <sup>12</sup> /l	50
Hb-Wert	< 12 g/dl	46
Gesamtprotein im Serum	> 8 g/dl	40
Kreatinin	> 1,5 mg/dl (133 µmol/l)	30
Thrombozyten	< 50 000/µl	8
Leukozyten	< 4000/µl	18
	> 10 000/µl	12
Kalzium im Serum	< 2,25 mmol/l	17
	> 2,75 mmol/l	16

Tabelle 2. Häufigkeit klinischer Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose (Goldschmidt 2009, Khan et al. 1987).

Symptom	% der Patienten
Knochenschmerzen inklusive Frakturen	65
Anämie	48
Frakturen, die einer chirurgischen Therapie bedurften	10
Schwere bakterielle Infektionen	5
Zentralnervöse Symptome	3
Periphere Neuropathie	3
Urämie	3
Verstärkte Blutungsneigung	3
Herpes zoster	2
Fieber als B-Symptom	1
Ödeme	1
Symptomlos (Diagnose infolge einer Routine-Untersuchung)	25

Die klassische Kahler'sche Trias mit Schmerzen und abnormer Brüchigkeit der Knochen, Kachexie und (Bence-Jones-)Proteinurie ist Zeichen des fortgeschrittenen Stadiums des Leidens und wird bei der Erstdiagnose immer seltener beobachtet, da die Krankheit dank besserer diagnostischer Möglichkeiten immer häufiger im frühen Stadium erkannt wird. Der Beginn der Erkrankung ist zumeist symp-

tomlos und der Verlauf schleichend mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen. Dabei ist die Kinetik der Erkrankungsprogredienz hoch variabel und letztendlich ein individuelles Charakteristikum des einzelnen Patienten. Sie kann zwischen wenigen Wochen und Monaten bis mehreren Jahren schwanken. Nicht selten lässt sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durch Analyse alter Elektrophoresen nachweisen, dass schon Jahre früher ein meist diskreter Paraprotein-Peak vorlag, aber auch bei gezielter Anamnese dieser Patienten ist eine verdächtige oder auffällige Symptomatik nur für wenige Wochen zu erfragen. Die Häufigkeit der wichtigsten Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist in Tabelle 2 zusammengefasst (Goldschmidt 2009).

### Allgemeinsymptome

Erste subjektive Erscheinungen sind allgemeine Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit, Inappetenz, Durstgefühl, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß und leichtes Fieber als unspezifische Zeichen eines malignen Geschehens.

Die ersten relativ spezifischen Zeichen sind Anämie, Knochenschmerzen und rezidivierende bakterielle Infekte.

### Skelettsystem

Knochenschmerzen sind die häufigste klinische Erstmanifestation des multiplen Myeloms. Diese

beginnen meist schleichend und sind progredient. Die Beschwerden werden häufig zum Teil über Jahre fehlgedeutet und als „Rheuma“, Spondylosis deformans oder Altersosteoporose behandelt. Lumbago oder Interkostalneuralgie sind ebenfalls häufige Diagnosen, die sich aus der Anamnese ergeben.

Die Knochenschmerzen sind oft abhängig von Bewegung oder Druck. Die Schmerzintensität ist äußerst wechselhaft. Sie reicht von kurzem, über Stunden anhaltendem Schmerz bis zu fast unerträglichem Dauerschmerz, der den Patienten völlig bewegungsunfähig macht. Besonders Husten und Niesen kann schwerste Schmerzattacken auslösen. Immer wieder kommt es zu Spontanfrakturen von Rippen, Klavikula und Wirbelkörpern, aber auch anderer Knochen. Pathologische Frakturen der Extremitäten und des Beckens durch nur geringste Belastungen führen ebenfalls zu erheblichen Schmerzen und sind wegen der notwendigen Immobilisation gefürchtet.

Häufig stehen Beschwerden vonseiten der BWS und LWS im Vordergrund, die zum Teil eine radikuläre Symptomatik aufweisen (Wirbelfraktur, Kompression von Wurzel oder Myelon). Die Schmerzen sind oft fluktuierend, belastungsabhängig und werden mit der Zeit stärker. Oft lässt sich ein Größenverlust von mehreren cm infolge Wirbelkörpersinterung objektivieren. Durch eine Wirbelfraktur kann ein Querschnittsyndrom hervorgerufen werden, dessen neurologische Symptomatik von der Höhe der Myelonkompression abhängig ist.

Gelegentlich führen multiple, recht harte Schwellungen unterschiedlicher Größe im Bereich des Skelettsystems, besonders Sternum, Rippen, Schlüsselbein und Extremitäten, den Patienten zum Arzt. Diese sind oft äußerst schmerzhaft, wenn zusätzlich noch an den Rippen eine Dislokation durch eine pathologische Fraktur besteht.

Röntgenologisch weisen bei Diagnose zirka 80 % der Patienten eine diffuse Osteoporose und/oder Osteolysen auf. Bei der Röntgenuntersuchung finden sich zuerst eine trabekuläre Knochendestruktion, später ein Übergreifen auf die Kortikalis mit charakteristischen osteolytischen, wie ausgestanzt erscheinenden Defekten der Knochenstruktur ohne jede reaktive Knochenbildung bzw. Randsklerose. Diese Veränderungen lassen sich am besten am Schädel („Schrotschussschädel“), am Becken und an der Wirbelsäule nachweisen. Neben diesen Ver-

änderungen kann auch das Bild einer schweren diffusen Osteoporose vorherrschend sein. Bei der isolierten Osteolyse muss an das solitäre Plasmozytom gedacht werden. Da im Gegensatz zu Knochenmetastasen eine Aktivierung der Osteoblasten nicht vorliegt, ist das Knochenszintigramm diagnostisch bedeutungslos.

Pathophysiologisch sind Schmerzen, Osteoporose und Osteolysen Folge komplexer Interaktionen zwischen Myelom-, Stroma- und Knochenzellen, die über Zytokine gesteuert werden und zur osteoklastischen Knochendestruktion führen. Das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) spielt dabei eine Schlüsselrolle (siehe auch Kapitel *Bisphosphonate*).

### Hyperkalzämie

Die Hyperkalzämie mit ihren Komplikationen ist eher Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung. Als führender Befund bei Diagnose ist sie relativ selten, tritt aber im Krankheitsverlauf, insbesondere bei Immobilisation, häufig auf. Die Sekretion der Osteoklasten aktivierenden Faktoren (OAF) durch die Myelomzellen führt zu einem massiven Knochenabbau und zur Freisetzung von Kalzium.

Bei einer milden Hyperkalzämie ist der Patient meist beschwerdefrei. Unter einem Hyperkalzämie-syndrom versteht man einen Komplex renaler, gastrointestinaler und neuropsychiatrischer Symptome, die unabhängig von der Ätiologie der Hyperkalzämie auftreten. Die durch die Hyperkalzämie ausgelöste Hyperkalziurie führt über die Polyurie durch osmotische Diurese und Störung der tubulären Reabsorption zu schwerer Exsikkose. Übelkeit und Erbrechen verstärken den Flüssigkeitsverlust – ein Circulus vitiosus entsteht. Herzrhythmusstörungen treten als Folge der Elektrolytentgleisungen auf.

Neuropsychiatrische Störungen beinhalten Müdigkeit, Verlangsamung und Depression. Schwere Verlaufsformen führen zur hyperkalzämischen Krise mit Somnolenz bis hin zum Koma.

### Niere

Unter den sekundären Organschädigungen nimmt die Nierenerkrankung mit 20–50 % eine wichtige Stellung ein. Sie kann im Verlauf der Erkrankung jederzeit auftreten; der Anteil steigt mit zunehmenden

Tabelle 3. Pathogenetische Mechanismen einer Nephropathie.

Symptom	Bedingt durch
Hyperkalzämie	Exsikkose, Nephrokalzinose
Bence-Jones-Proteinurie	Tubulopathie, $\lambda$ -Leichtketten ungünstiger als $\kappa$ -Leichtketten, Myelomnieren
Hyperurikämie	vorbestehend/therapieinduziert
Infektionen	bei fortgeschrittener Erkrankung, gramnegative Erreger
Amyloidose	Glomerula befallen, selten im Interstitium
Plasmazellinfiltration	Interstitium befallen, meist geringe Funktionsstörung

der Krankheitsdauer. Das Spektrum reicht von der asymptomatischen reversiblen Erhöhung der Retentionswerte bis zum akuten Nierenversagen. Höhergradige Nierenfunktionseinschränkungen sind prognostisch ungünstig.

Die Genese der Niereninsuffizienz ist multifaktoriell. Die pathogenetischen Mechanismen, die zur Nephropathie führen, sind in Tabelle 3 aufgelistet (siehe auch Kapitel *Renale Komplikationen*).

An den vorgeschädigten Nieren kann ein akutes Ereignis, wie Exsikkose, Hyperkalzämie, Infekt, Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika oder nephrotoxischen Antibiotika, jederzeit ein akutes Nierenversagen auslösen.

## Hämatopoese

### Hämoglobin/Erythrozyten

Eine normozytäre, normochrome Anämie (Hämoglobin < 12 g/dl) ist bei zirka 70 % der Patienten bereits bei Diagnosestellung und bei fast allen Patienten im weiteren Verlauf der Erkrankung festzustellen und kann mit Blässe, Schwäche, Müdigkeit, Palpitationen oder Belastungsdyspnoe einhergehen (Kyle et al. 2003). Werte unter 12 g/dl haben mindestens 50 % der Patienten, unter 8 g/dl zirka 25 % (Fateh-Moghadam/Willmanns 1994, Salmon/Cassady 1997). Der Grad der Anämie korreliert mit der Tumorlast und ist Ausdruck der Markverdrängung durch die Myelomzellen. Von allen hämatopoetischen Reihen ist die Erythropoese in der Regel als erste beeinträchtigt. Offenbar kommt es neben der Verdrängung auch zu einer direkten Hemmung der Ausreifung. Neben der Hämolyse sind Eisenmangel oder Blutungen weitere Faktoren, die additiv die Anämie verstärken können (Salmon/Cassady 1997).

Die klinische Symptomatik wird durch eine hohe Paraproteinkonzentration verstärkt. Durch Aggregation von Erythrozyten (Sludge-Phänomen) und Hyperviskosität verschlechtert sich die Durchblutung im Kapillargebiet (Salmon/Cassady 1997). Diese Phänomene sind von der Konzentration und den physikochemischen Eigenschaften des Paraproteins abhängig und nicht vorhersagbar. Die Anämie wird auch durch die Vermehrung des Plasmavolumens im Sinne einer Verdünnungsanämie verstärkt.

### Leukozyten

Die Leukozytenzahl ist vor Beginn der Chemotherapie in der Regel im Normbereich. Eine Leukozytose findet man selten, Leukozytopenien unter 3000/ $\mu$ l bei Diagnose sind möglich und im weiteren Verlauf der Erkrankung häufig therapiebedingt. Im Differenzialblutbild kann eine milde Neutropenie bei bis zu 50 % der Patienten nachgewiesen werden (Kyle et al. 2003).

Die Leukozytopenie und speziell die Granulozytopenie sind zusammen mit dem Antikörpermangel für die deutlich erhöhte Infektanfälligkeit verantwortlich.

### Thrombozyten

Die Thrombozytenzahl ist bei Diagnosestellung meistens normal. Selten kommen Thrombozytopenien unter 50 000/ $\mu$ l vor und sind Ausdruck der Knochenmarkinsuffizienz. Im weiteren Krankheitsverlauf und unter Therapie wird der Befund häufiger beobachtet. Eine verkürzte Thrombozyten-Lebensdauer in Zusammenhang mit intravaskulärer Plättchenaktivierung konnte ebenfalls gezeigt werden (Fritz et al. 1986).

Eine Verlängerung der Blutungszeit bei normaler oder moderat erniedrigter Thrombozytenzahl ist häufig Ausdruck einer Medikamenten- oder Paraprotein-induzierten Plättchenfunktionsstörung. Weitere Ursachen können ein vaskulärer Defekt bei Kryoglobulinämie oder das Hyperviskositätssyndrom sein.

## Koagulopathie

### *Hämorrhagische Diathese*

Blutungskomplikationen werden bei Diagnosestellung selten beobachtet (Eby 2007). Im weiteren Verlauf der Erkrankung, bedingt unter anderem durch Krankheitsprogression, Niereninsuffizienz, Infektionen und therapieassoziierte Toxizität, kommen sie häufiger vor.

Eine hämorrhagische Diathese kann durch Komplexbildung zwischen dem Paraprotein und verschiedenen Gerinnungsfaktoren, wie Fibrinogen, Faktoren II, V, VII, VIII und X (Eby 2007) ausgelöst werden. Die Globaltests der Gerinnung (Quick und PTT) sind dann entsprechend pathologisch verändert und geben Anlass zu differenzierten Spezialuntersuchungen.

In Einzelfällen wurden Blutungen durch eine Hyperfibrinolyse oder exzessive Produktion eines zirkulierenden Heparin-ähnlichen Antikoagulans beschrieben (Eby 2007).

Weiter treten Blutungen bei Kryoglobulinämien auf, wenn es nach Kälteexposition zur Nekrose bzw. Gangrän kommt. Dies ist beim multiplen Myelom wesentlich seltener als beim M. Waldenström.

Schließlich kann ein Hyperviskositätssyndrom, das beim MM ebenfalls relativ selten gefunden wird, unter anderem zu Purpura, Epistaxis und gastrointestinalen Blutungen führen.

### *Thrombophile Diathese*

Das multiple Myelom kann mit einer Hyperkoagulabilität und Tendenz zur venösen Thromboembolie einhergehen. Dafür gibt es verschiedene Gründe (Zangari/Saghafifar 2003):

- Das Paraprotein kann als Autoantikörper gegen Phospholipide und Gerinnungsfaktoren wirken (Lupus-Antikoagulans).

- Die Konzentration der Akutphaseproteine (einschließlich Fibrinogen, Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) sind erhöht.
- Durch die erhöhte Konzentration der Immunglobuline wird die Ausbildung einer normalen Fibrinstruktur gehemmt, wodurch die Fibrinolyse nicht mehr optimal ablaufen kann.
- Die Konzentration der Inhibitoren Protein C und Protein S ist erniedrigt und eine erworbene APC-Resistenz ist nachzuweisen.
- Bei Einsatz von Thalidomid und Lenalidomid zur Behandlung des multiplen Myeloms ist die Inzidenz von thromboembolischen Komplikationen deutlich erhöht.

## Hyperviskositätssyndrom

Im Gegensatz zum M. Waldenström (IgM-Paraproteinämie) wird ein Hyperviskositätssyndrom nur in 2 % der Fälle, also wesentlich seltener gesehen. Sein Auftreten hängt von verschiedenen Paraproteincharakteristika wie Molekülgröße und -form, Konzentration, Protein-Protein- und Protein-Erythrozyten-Interaktion sowie eventuellen Kryoglobulineigenschaften ab. In seltenen Fällen wurde es auch bei Leichtkettengammopathien vom Typ Kappa beschrieben (Khan et al. 1987).

Klinisch stehen meist neurologische Symptome (Schwindel, Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit) im Vordergrund. Häufig werden Sehstörungen und Retinopathien sowie eine hämorrhagische Diathese beobachtet. Kardiologische Symptome werden auch durch die Hypervolämie verursacht.

Die Behandlung erfolgt durch die Therapie der Grundkrankheit. Wenn schwerwiegende klinische Symptome neurologischer Art oder Blutungen im Vordergrund stehen, kann eine Plasmapherese erforderlich werden.

## Infektionen

Erhöhte Infektanfälligkeit besteht häufig bereits bei Diagnosestellung. Infektionen zählen zu den häufigsten Todesursachen bei dieser Krankheit. Die Patienten leiden unter rezidivierenden, schwer therapierbaren, ganz überwiegend bakteriellen Infekten. In der frühen Erkrankungsphase stehen die Infekte der Atemwege im Vordergrund. Häufige Erreger sind hier *Streptococcus pneumoniae* und

*Haemophilus influenzae*. Bei Symptomen wie Fieber oder Auswurf sollte die Indikation zur bildgebenden Diagnostik großzügig und schnell gestellt und breit antibiotisch behandelt werden. Im weiteren Verlauf und mit zunehmender Therapiedauer stehen Infektionen mit *Staphylococcus aureus* im Vordergrund. Diese sind für zirka 80 % der septischen Komplikationen und die meisten infektbedingten Todesfälle verantwortlich (Savage et al. 1982).

Harnwegsinfekte, insbesondere durch gramnegative Erreger, stellen eine typische Komplikation bei fortgeschrittener Erkrankung dar. Rezidivierende Zoster-Infekte sind keine Seltenheit.

Eine Reihe von Faktoren dürfte für diese deutlich erhöhte Infektanfälligkeit verantwortlich sein:

- erniedrigte Plasmakonzentrationen der normalen Immunglobuline (Antikörpermangel)
- Beeinträchtigung der primären Immunantwort auf Antigenstimulation mit verzögerter und reduzierter IgM-Produktion und schnellem Konzentrationsabfall des Immunglobulins
- eine zelluläre Immundefizienz, bedingt durch pathologische, quantitative und qualitative Veränderungen von B- und T-Zell-Populationen (Jacobson/Zolla-Pazner 1986).

## Nervensystem

Neurologische Störungen sind meist sensorisch-motorischer Natur und Zeichen einer Kompressions-symptomatik mit Bevorzugung der unteren thorakalen und der lumbalen Segmente; jedoch ist prinzipiell eine Kompression in jedem Bereich möglich. Zu einem Querschnittssyndrom kommt es bei zirka 5–10 % aller Patienten, entweder als Primärmanifestation oder im Verlauf der Erkrankung. Prodromi sind meist radikuläre Beschwerden, die durch Husten und Niesen verstärkt werden. Neben Wirbelkörperfrakturen mit konsekutiven Sinterungen sind Raumforderungen, die durch die Foramina intervertebralia oder direkt aus dem Wirbelkörper hervorstehen, weitere Ursachen. Verlust der sensorischen und/oder motorischen Funktion, Inkontinenz und Paraplegie sind Spätsymptome und stellen eine Notfallsituation dar. Rasche Schnittbilddiagnostik als Grundlage für Entscheidungen über therapeutische Sofortmaßnahmen ist erforderlich, um

irreversible Schäden, die bereits nach 24 Stunden zu befürchten sind, abzuwenden.

Zirka 5 % der Patienten mit multiplem Myelom entwickeln eine diffuse, progressive sensomotorische Polyneuropathie (PNP). In etwa 50 % dieser Fälle ist eine Amyloidose festzustellen. Das klinische Erscheinungsbild mit vorwiegend sensorischer und autonomer Neuropathie ist oft distal betont und symmetrisch. Ein Karpaltunnelsyndrom mit entsprechender Beeinträchtigung des N. medianus ist in vielen Fällen nachzuweisen.

Die amyloidunabhängige periphere sensomotorische Neuropathie wird meist bei jüngeren Patienten beobachtet. Milde sensomotorische und reine sensorische Neuropathien, aber auch Polyneuropathie-Polyradikulopathien wie beim Guillain-Barré-Syndrom sowie rezidivierende Verlaufsformen werden beobachtet (Kelly et al. 1981).

Weniger als 3 % der Patienten mit multiplem Myelom lassen im Röntgenbild osteosklerotische Knochenveränderungen erkennen. Allerdings entwickeln bis zu 50 % dieser Patienten eine Neuropathie. Es handelt sich meistens um jüngere Männer. Auffällig ist der häufig niedrige Paraproteinspiegel (in der Regel IgG, selten IgA, fast ausschließlich mit leichter Kette vom Typ Lambda). In zirka 50 % der Fälle sind solitäre Knochenveränderungen nachzuweisen (Kelly et al. 1983).

Hinzuweisen ist auch auf das POEMS-Syndrom (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes), bei dem die Polyneuropathie meist klinisch führend ist.

Während Myelomherde der Schädelkalotte selten ZNS-Symptome auslösen, kommt es an der Schädelbasis zu kompressionsbedingten Hirnnervenausfällen. Ihr Sitz in der Orbita kann zur Protrusio bulbi führen. Sehr selten ist eine myelomatöse Meningitis mit Nachweis von Plasmazellen im Liquor.

Akute Enzephalopathien können bei Myelompatienten unterschiedlichster Genese sein. Differenzialdiagnostisch müssen erwogen werden:

- Hyperkalzämie
- Hyperviskositätssyndrom
- Urämie
- Meningitis (bakteriell)

**Haut**

Etwa 4 % aller Myelompatienten weisen Hautveränderungen auf (Salmon/Cassady 1997). Man sieht blau-rötliche bis fleischfarbene, nicht ulzerierende Plaques, denen histologisch lymphoplasmazytoide Infiltrate zugrunde liegen. Extrem selten ist dies ein diagnostischer Primärbefund.

Bei Patienten mit einer Koagulopathie oder Thrombozytopenie finden sich Bilder der hämorrhagischen Diathese. Auch können Paraproteine mit Kryoglobulineigenschaften Kälteurtikaria, Raynaud-Phänomen sowie Vaskulitis und Nekrose an den Akren verursachen.

Hautverdickung, Hyperpigmentierung und Hypertrichose gehören zu den beschriebenen Hautveränderungen des POEMS-Syndroms.

**Literatur**

- Bartl R, Fateh-Moghadam A (1986) Die Diagnose des multiplen Myeloms. *Onkologie* 9: 183–188, 190–195
- Eby CS (2007) Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 158–164
- Fateh-Moghadam A, Willmanns W (1994) Monoklonale Gammopathien. In: Willmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg.) *Internistische Onkologie*. Thieme, Stuttgart: S. 386–403
- Fritz E, Ludwig H, Scheithauer W, Sinzinger H (1986) Shortened platelet half-life in multiple myeloma. *Blood* 68: 514–520
- Goldschmidt H (2009) Multiples Myelom. *Best Practice Oncology* 4: 4–13
- Jacobson DR, Zolla-Pazner S (1986) Immunosuppression and infection in multiple myeloma. *Semin Oncol* 13: 282–290
- Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM et al (1981) The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 31: 24–31
- Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, Dyck PJ (1983) Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 33: 202–210
- Khan P et al (1987) Light chain disease associated with the hyperviscosity syndrome. *Cancer* 60: 2267–2268
- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al (2003) Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 78: 21–23
- Salmon SE, Cassady JR (1997) Plasma cell neoplasmas. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer*. 5<sup>th</sup> ed., Lippincott-Raven, Philadelphia–New York: pp. 2344–2387
- Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ (1982) Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 96: 47–50
- Thomas L (2005) *Labor und Diagnose*. TH Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main: S. 1099
- Zangari M, Saghafifar F (2003) The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost* 29: 275–281

## Prognostische Faktoren

*H. Dietzfelbinger, R. Lamerz, M. Wick, W. Hoectlen-Vollmar, P. Liebisch*

Die Überlebenszeit von Patienten mit multiplem Myelom schwankt individuell zwischen einigen Monaten und vielen Jahren. Das mediane Überleben beträgt etwa 3 Jahre bei Standardtherapie und ungefähr 4–5 Jahre nach Hochdosistherapie. Ziel und Zweck einer Aufstellung von Prognosefaktoren bestehen beim multiplen Myelom darin, für den einzelnen Patienten möglichst genau sowohl das Ansprechen auf die Therapie als auch sein Überleben vorherzusagen zu können.

Während es bis Mitte der 1980er Jahre zu Melphalan und Prednison keine therapeutische Alternative gab, stehen heute neben konventionellen Chemotherapien die Hochdosischemotherapie mit autologer und/oder allogener peripherer Stammzelltransplantation sowie inzwischen auch die neuen Subs-

tanzen Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid, Carfilzomib, Ixazomib und Antikörper (Daratumumab und Elotuzumab) als Therapieoptionen zur Verfügung. Nachdem das mediane Alter der Myelompatienten bei Diagnosestellung bei 65–70 Jahren liegt, stellt die Wahl der besten Therapie eine besondere Herausforderung dar. Sie sollte auf der Kenntnis möglichst zuverlässiger prognostischer Faktoren beruhen. Mit ihrer Hilfe sollen Subgruppen der Myelompatienten definiert werden, die von risikoadaptierten Therapieformen profitieren können (Drach 2004, Drach et al. 2006, Ludwig/Schmoll 2006).

Die wichtigsten unabhängigen Prognoseparameter sind Zytogenetik,  $\beta_2$ -Mikroglobulin, Zellproliferation und Plasmazellmorphologie (Tabelle 1). In den

*Tabelle 1.* Wichtige Prognosefaktoren beim multiplen Myelom (Drach et al. 2006).

Parameter	Ungünstige Prognose	Referenz
Stadium	III bzw. jedes B-Stadium	Durie/Salmon 1975
Plasmazellmorphologie	Plasmoblasten	Bartl et al. 1982, 1989, 1995, Greipp et al. 1985
$\beta_2$ -Mikroglobulin	> 6 mg/l	Bataille et al. 1992
CRP	> 6 mg/l	Bataille et al. 1992
Plasmazell-Labeling-Index	> 1 %	Greipp et al. 1993, Schambeck et al. 1996
Zytogenetik	Deletion 13q, t(4;14), Deletion 17p Hypodiploidie	Tricot et al. 1995, 1997, Zojer et al. 2000, van de Velde et al. 2007, Stewart et al. 2007, 2009 Shaughnessy et al. 2005
Freie Leichtketten im Serum	Erhöht, abnorme FLC-Ratio	Rajkumar et al. 2005, Dispenzieri et al. 2008, 2009
Serum-LDH-Spiegel	> 250 U/l	Dimopoulos et al. 1991
Serum-IL-6-Spiegel	> 7 ng/ml	Pulkki et al. 1996

**Tabelle 2.** Vergleich zwischen Durie/Salmon- und ISS-Stadien: Überlebensdauer nach Stadium in Monaten (n = 10 750).

<i>Durie und Salmon</i>			ISS = Internationales Staging-System		
Stadium	% Patienten*	Medianes Überleben (Monate)	Stadium	% Patienten*	Medianes Überleben (Monate)
IA	7,5	62	I	28	62
IB	0,5	22			
IIA	22	58	II	33	44
IIB	4	34			
IIIA	49	45	III	39	29
IIIB	17	24			

\*Prozent der Patienten, die dem jeweiligen Stadium zugeordnet werden (Greipp et al. 2005)

letzten Jahren sind noch die Bestimmung der freien Leichtketten (FLC) im Serum mit der FLC-Ratio  $\kappa/\lambda$  und in der 2014 revidierten Fassung der IMWG-Kriterien weitere 3 neue Biomarker dazugekommen. Durch eine Kombination mehrerer dieser Faktoren lassen sich Patientengruppen mit unterschiedlicher Prognose definieren (Schambeck et al. 1996, Haferlach/Löffler 1997, Smadja et al. 2001, Rajkumar et al. 2005, Shaughnessy et al. 2005, Drach et al. 2006, Ludwig/Schmoll 2006, Rajkumar 2012, 2015, 2016, Weisel 2016).

### Stadieneinteilungen

Die 1975 von *Durie* und *Salmon* eingeführte Stadieneinteilung ist trotz Einschränkungen am weitesten verbreitet (Durie et al. 1975). Dabei werden die Myelompatienten nach Hb-Wert, Kalziumspiegel, Immunglobulinkonzentration und Knochenläsionen sowie nach der Kreatininkonzentration (in A und B) unterteilt. Die Stadieneinteilung korreliert zwar mit der Tumormasse des multiplen Myeloms, sie ist aber nicht in der Lage, reproduzierbare prognostische Aussagen zu machen und den Therapieverlauf vorherzusagen. Durch Kombination mit weiteren Prognosefaktoren, wie z. B. dem  $\beta_2$ -Mikroglobulin, lässt sich die prognostische Vorhersage verbessern.

### Internationales Staging-System (ISS)

Das Internationale Staging-System (ISS; früher „Internationaler Prognostischer Index“, IPI) wurde anhand der klinischen und laborchemischen Daten

von 10 750 noch unbehandelten Patienten mit MM entwickelt und basiert auf den zwei leicht verfügbaren, bekannten Parametern Albumin und  $\beta_2$ -Mikroglobulin (Greipp et al. 2005). Es ermöglicht eine Trennung von drei Gruppen mit deutlich unterschiedlicher Überlebenszeit, unabhängig vom Kontinent, auf dem die Patienten leben (Nordamerika, Europa, Asien), und unabhängig von der Therapieform (Standard oder Hochdosis) (Abbildung 1; Greipp et al. 2005). Das ISS wird in der Routine genauso wie in klinischen Studien angewendet.

Die prognostische Bedeutung des Albumins ergibt sich aus den Erkenntnissen über die Rolle von Interleukin 6 (IL-6) beim multiplen Myelom: Während IL-6 in den Hepatozyten die Synthese von Akutphaseproteinen stimuliert, hemmt es die Bildung von Albumin.

Aus einer Gegenüberstellung der Stadieneinteilung nach *Durie* und *Salmon* und dem ISS geht hervor, dass in den Hauptstadien das mediane Überleben relativ gut vergleichbar ist (Tabelle 2; Greipp et al. 2005).

### Revidierte Fassung der IMWG-Kriterien

In der im Jahre 2014 revidierten Fassung der IMWG-Kriterien wurden drei neue Biomarker als weitere prognostische Faktoren definiert (Chng et al. 2014, Rajkumar 2016, Weisel 2016).

Dabei wurden die CRAB-Kriterien um drei spezielle Myelom-definierende Biomarker ergänzt, mit Hilfe derer es im Wesentlichen um eine schärfere

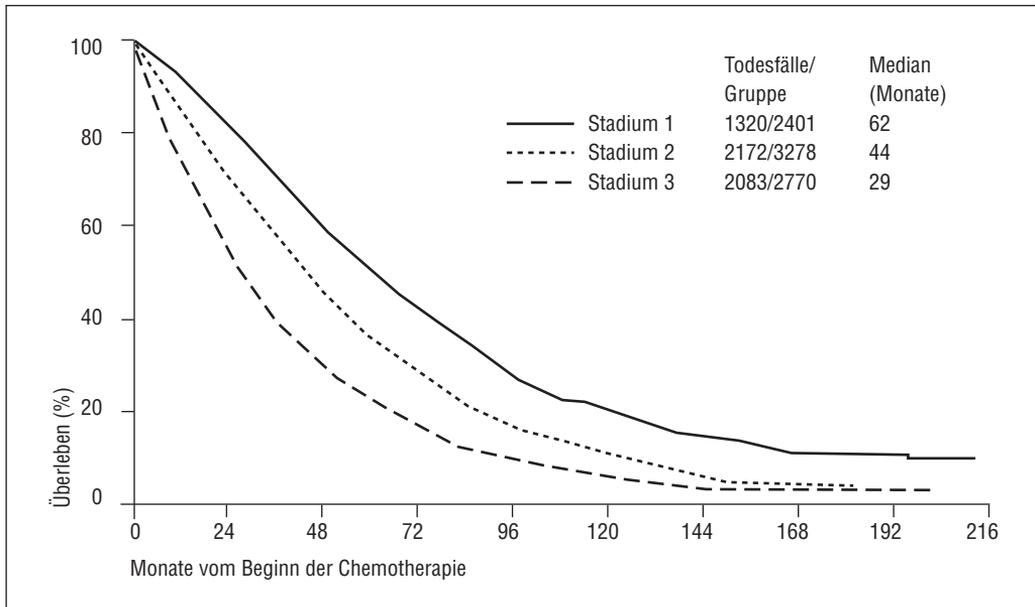


Abbildung 1. Prognosegruppen des Internationalen Staging-Systems (ISS) (aus Ludwig/Schmoll 2006, nach Greipp et al. 2005).

Abgrenzung der relevanten Plasmazeldyskrasien geht:

- MM (im Allgemeinen behandlungsbedürftig),
- SMM (engmaschige Beobachtung) und
- MGUS (nicht behandlungsbedürftig)

Diese drei neuen Biomarker lassen sich zusätzlich zu den CRAB-Kriterien in den SLiM-Crab-Kriterien zusammenfassen (Weisel 2016):

SLiM-Kriterien (zusätzlich zu den CRAB-Kriterien)

- S („sixty“) = Plasmazellinfiltration  $\geq 60\%$
- Li („light chain“) = Ratio der freien Leichtketten (beteiligte/unbeteiligte Leichtketten)  $\geq 100$ , wobei die Konzentration der erhöhten freien Leichtkette  $\geq 100$  mg/l betragen muss
- M („MRT“) = mehr als eine fokale Läsion im Ganzkörper-MRT, Größe  $\geq 5$  mm

Von den Myelomzellen nicht produzierte Immunglobuline sind oft erniedrigt („Immundefizienz“). Je nachdem, ob nur eine oder zwei Immunglobulin-Arten vermindert sind, werden darin mehr oder weniger ungünstige Prognosefaktoren gesehen.

Das asymptotische „SMM“ ist somit nach den aktuellen IMWG-Kriterien 2014 folgendermaßen definiert (Chng et al. 2014, Rajkumar 2016):

- monoklonales IgG oder IgA  $\geq 3$  g/dl im Serum oder monoklonales Protein  $\geq 500$  mg/24 h im Urin,
- klonale Plasmazellen im Knochenmark 10 bis 60 % und
- Fehlen von Myelom-definierenden Kriterien (CRAB, SLiM-CRAB) oder Amyloidose

Beim SMM liegt das Gesamt-Progressionsrisiko für die ersten 5 Jahre bei 10 % pro Jahr, für die nächsten 5 Jahre bei 3 % pro Jahr und in den folgenden Jahren bei 1 % pro Jahr. Im Hochrisiko-Stadium liegt dieses Risiko bei 25 % pro Jahr bzw. bei 80 % im Laufe von 2 Jahren. Jedes der SLiM-CRAB-Kriterien ging in Studien mit einem ca. 80%igen oder höheren Risiko einher, dass sich innerhalb von 2 Jahren ein Myelom-induzierter CRAB-Organ-schaden entwickelt (Rajkumar 2016, Weisel 2016).

Die Anwendung der drei neuen Biomarker führt bei etwa 10–15 % der Patienten zu einer Höherstufung der Diagnose von SMM zu MM (Rajkumar 2016).

Asymptomatische Patienten mit mindestens einem positiven SLiM-Crab-Kriterium werden häufig

auch als Patienten mit „Hochrisiko-SMM“ bezeichnet. Bei diesen Hochrisiko-SMM-Patienten sollte frühzeitig eine Therapie in Betracht gezogen werden (Rajkumar 2016, Weisel 2016). Allerdings muss bei Hochrisiko-SMM-Patienten die Frage einer Therapieindikation kritisch hinterfragt werden. Nach kleineren Studien haben MP, Thalidomid und Bisphosphonate bisher keinen Nutzen gezeigt. Beim Rd-Protokoll liegen Hinweise auf einen klinischen Effekt vor (Mateos et al. 2013).

#### Revidiertes Internationales Staging-System (R-ISS)

Durch die IMWG wurde auch das ISS durch Aufnahme von Hochrisiko-Zytogenetik und erhöhter LDH angepasst, womit im R-ISS weiterhin drei Krankheitsstadien unterschieden werden können (Tabelle 3.; Palumbo et al. 2015).

#### Parameter zur Beschreibung der Biologie des Plasmazellklons

##### *Plasmazellmorphologie*

Seit der ersten Beschreibung prognostischer Faktoren beim multiplen Myelom wurde immer wieder versucht Scoring-Systeme aufzustellen, die sich an der Plasmazellmorphologie orientieren, um zwischen einem niedrigen, intermediären und hohen Malignitätsgrad zu unterscheiden. *Bartl* et al. unterschieden 1982 zwischen plasmozytischen und plasmoblastischen Myelomen und unterteilten diese Gruppen je nach Zelltyp und prozentualem Plasmazellanteil im Knochenmark in drei weitere Subgruppen. Diese sechs unterschiedlichen Zelltypen zeigten signifikant unterschiedliche Überlebenszeiten. Die klinische und prognostische Relevanz wurde an mehr als 600 Fällen bestätigt. Daraus ließen sich analog zur Lymphomklassifikation drei Prognosegrade (niedrig, intermediär und hoch maligne) ableiten. Diese morphologische Klassifikation wurde in der *German Myeloma Treatment Group* (MM01 und MM02) getestet und erwies sich damals als signifikantester prognostischer Parameter (Koeffizient 0,67,  $p = 0,0001$ ) (*Bartl* et al. 1995).

Unreife Plasmazellen werden als Hinweis auf eine ungünstigere Prognose mit kürzerer Lebenserwartung gewertet (*Greipp* et al. 1985). Als weitere

*Tabelle 3.* Revidiertes ISS (R-ISS) (Palumbo et al. 2015).

Stadium	5-Jahres-Überleben*
<i>Stadium I:</i> Alle Folgenden: – Albumin $\geq 5$ g/dl – $\beta_2$ -Mikroglobulin $< 3,5$ mg/l – Keine Hochrisiko-Zytogenetik – LDH normal	82 %
<i>Stadium II:</i> Weder Stadium I noch Stadium III	62 %
<i>Stadium III:</i> Beide Folgenden: – $\beta_2$ -Mikroglobulin $> 5,5$ mg/l – Hochrisiko-Zytogenetik [t(4;14), t(14;16), oder del(17p)] oder LDH erhöht	40 %
*4445 Patienten mit neu diagnostiziertem MM aus 11 internationalen Studien	

unabhängige prognostische Faktoren erwiesen sich sowohl das Wachstumsmuster (diffus vs. nodulär) als auch die Infiltratmenge im Knochenmark (*Bartl* et al. 1982, 1989, 1995).

##### *Multiparameter-Durchflusszytometrie*

Durch die Multiparameter-Durchflusszytometrie lässt sich das Verhältnis von peripheren polyklonalen zu monoklonalen Plasmazellen ermitteln. Dieser Wert korreliert mit dem progressionsfreien Überleben beim SMM und MM. Die Methode ist jedoch noch nicht standardisiert und daher in der Routine als Hochrisiko-Prognosefaktor noch nicht routinemäßig anwendbar.

##### *Zytogenetik*

Die prognostische Wertigkeit der traditionellen Parameter wie Krankheitsstadium,  $\beta_2$ -Mikroglobulin, PCLI u. a. wird heute von der der zytogenetischen Befunde übertroffen. Nahezu alle Patienten mit MM und MGUS weisen bei Untersuchung mittels Durchflusszytometrie, Chromosomenbänderungsanalyse oder FISH eine Aneuploidie der klonalen Plasmazellen auf. Die konventionelle Zytogenetik (Chromosomenbänderungsanalyse) ist dafür nur bei einem Teil der Patienten aussagekräftig, da Myelomzellen in Kultur selten Metaphasen aufweisen,

die für die Auswertung Voraussetzung sind. Erst durch die auch in der Interphase anwendbare Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) konnte in den letzten Jahren das Verständnis der genetischen Veränderungen bei Plasmazeldyskrasien entscheidend verbessert werden.

Bei den meisten Myelompatienten (bis zu 80%) können reziproke Translokationen nachgewiesen werden, die dazu führen, dass ein Onkogen unter die Kontrolle des Immunglobulin-Enhancer-Gens auf Chromosom 14q31 kommt. Diese Translokationen können mit unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen korrelieren:

- Patienten mit t(4;14), t(14;16), Deletion 17p und mehr als 3 Kopien der +1q21-Amplifikation weisen eine ungünstige, Patienten mit t(11;14) und t(6;14) eine günstigere Prognose auf.
- Vorläufige Genexpressionsanalysen zeigen ebenfalls distinkte Genexpressionsmuster, die mit unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen assoziiert sind (Shaughnessy et al. 2005).
- Mittels FISH nachgewiesene Deletionen von Chromosom 13 finden sich bei etwa 45% der Patienten und weisen auf eine kürzere Überlebenszeit hin (Drach et al. 2006). Die Prognose von Patienten mit Deletion 13 ist noch ungünstiger, wenn der Befund mittels Metaphasenzytogenetik nachweisbar ist (bei 14% der Patienten) (Smadja et al. 2001, Stewart et al. 2007, Stewart 2009, Tricot et al. 1995, 1997, Zojer et al. 2000). Bislang zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss der 13q-Deletion auf die Überlebensparameter bei Patienten, die im Rezidiv ihrer Erkrankung mit dem Proteasominhibitor Bortezomib behandelt wurden (www.msmart.org).

Die Einteilung in Patienten mit hyperdiploidem bzw. nicht hyperdiploidem Chromosomensatz zeigte, dass die letztgenannte Gruppe häufig eine Deletion 13, ein geringeres Ansprechen auf Chemotherapie und eine schlechtere Prognose aufweist (Smadja et al. 2001, Stewart et al. 2007, Harousseau et al. 2009, Kastritis et al. 2011). Wo die an Bedeutung zunehmenden Genexpressionsprofile verfügbar sind, können sie zusätzliche Hinweise für die Beurteilung von Prognose und Therapieempfindlichkeit individueller Patienten liefern (Schambeck et al. 1996, Smadja et al. 2001, Stewart et al. 2007, Kastritis et al. 2011). Auch durch die Kombination der beiden Parameter Deletion 13q und  $\beta_2$ -Mikroglobulin werden Patientenpopulationen mit unterschiedlicher Prognose identifiziert (Tabelle 4, Abbildung 2; Stewart et al. 2007, Tricot et al. 1995).

Im Hinblick auf eine Therapieentscheidung ordnet *Rajkumar* die Myelompatienten in der Mayo-Klinik nach Diagnosestellung einer Standard-, Intermediär- oder Hochrisiko-Erkrankung zu. Das mediane Überleben liegt im Standardrisiko bei 6–7 Jahren und im Hochrisiko trotz ASZT bei weniger als 2–3 Jahren (Tabelle 5 und Tabelle 6; Rajkumar 2012, 2016, Weisel 2016).

Entsprechend dieser Mayo-Stratifikation erfolgt eine risikoadaptierte Therapiewahl: Standardrisiko-Patienten werden mit nicht alkylierenden Substanzen und anschließender Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation („early ASCT“) behandelt. Alternativ kommt die Fortsetzung der initialen Therapie infrage, um die ASZT für das erste Rezidiv zu reservieren („delayed ASCT“). Intermediär- und Hochrisiko-Patienten

Tabelle 4. Prognosemodell mit Deletion 13q und  $\beta_2$ -Mikroglobulin.

Del 13		$\beta_2$ -Mikroglobulin (mg/l)		Überlebenszeit (Median, Monate)	
		PCT <sup>1</sup>	HDT <sup>2</sup>	PCT	HDT
nein	und	< 4		10,2	
			< 2,5		> 111
ja	oder	> 4		46	
			> 2,5		47
ja	und	> 4		11	
			> 2,5		25

<sup>1</sup> Konventionelle Polychemotherapie (Königsberg et al. 2000); <sup>2</sup> Hochdosischemotherapie und autologe Transplantation (Facon et al. 2001)

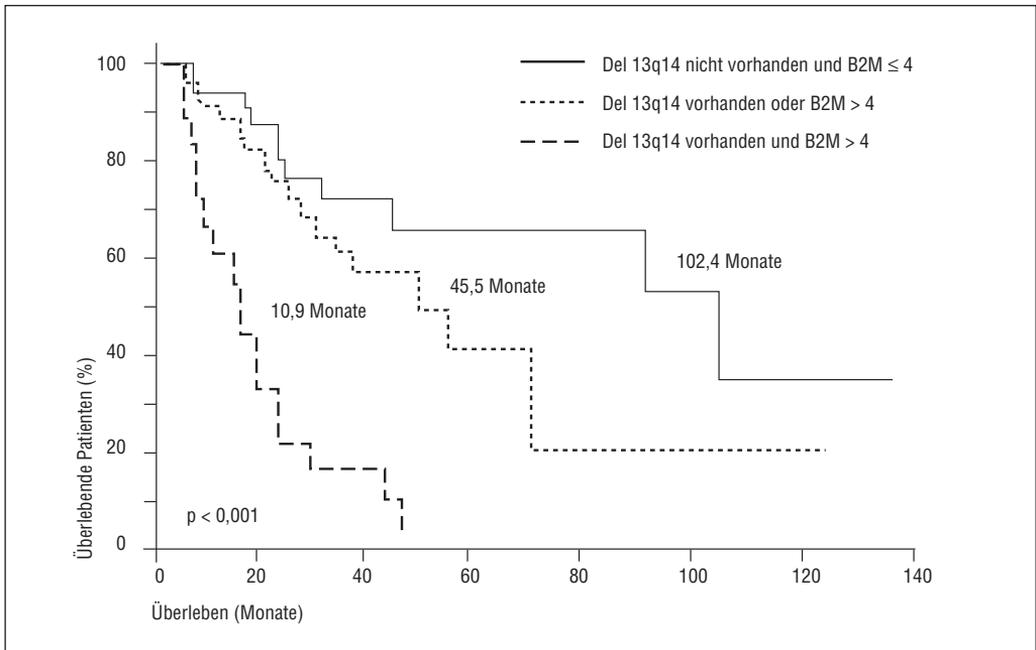


Abbildung 2. Einschätzung der Prognose von Patienten mit multiplem Myelom anhand von Chromosom-13-Status und  $\beta_2$ -Mikroglobulin. Eine Deletion von Chromosom 13 bzw. ein erhöhtes  $\beta_2$ -Mikroglobulin stellen unabhängige prognostische Parameter für ein verkürztes Überleben dar. Je nach Anzahl der ungünstigen Parameter (0, 1 oder 2) lassen sich Patienten mit günstiger, intermediärer oder schlechter Prognose identifizieren (modifiziert nach Königsgberg et al. 2000, aus Drach 2004).

Tabelle 5. Risikostratifikation bei Patienten mit multiplem Myelom zur Therapieberatung (aus Rajan et al. 2015).

Risiko	Medianes Überleben
Standard	
Trisomien t(11;14) t(6;14)	6–7 Jahre
Intermediär	
t(4;14) +1q21-Amplifikation	
Hoch	
17p-Deletion t(14;16) t(14;20) del(1p)	< 2–3 Jahre
Del(17p) entspricht einem Hochrisiko-MM unabhängig von anderen Anomalien; +1q21-Amplifikation gilt (mit oder ohne weitere Hochrisiko-Faktoren) als Intermediärrisiko-MM.	

werden mit Bortezomib-haltiger Therapie, anschließender ASZT und nachfolgender Bortezomib-basierter Erhaltungstherapie. Nicht transplantationsfähige Patienten können im Standardrisiko mit Lenalidomid-haltiger oder in den beiden anderen Risikostadien mit einer Bortezomib-haltigen Therapie behandelt werden. Zur Reduktion der Nebenwirkungen wird Bortezomib subkutan einmal wöchentlich verabreicht. Dexamethason wird niedrig dosiert (1 × 40 mg/Woche) vorgeschlagen, es sei denn, eine rasche Krankheitskontrolle ist erforderlich (Rajkumar 2012, 2016, Weisel 2016). Als Grundlage für die Therapieentscheidung wird bei Diagnosesstellung ein Basis-Testpanel (mSMART-Modell), jedoch ohne Anspruch auf Allgemeingültigkeit, empfohlen (Tabelle 7; www.msmart.org).

**Bestimmung der freien Leichtketten im Serum**

Die seit 2001 mit dem Freelite™-Test mögliche quantitative Bestimmung der freien Leichtketten Kappa und Lambda im Serum (sFLC) hat das diag-

**Tabelle 6.** Zytogenetische Stratifikation des smoldering Myeloms (Rajan et al. 2015, Rajkumar 2016).

Risiko	Zytogenetische Aberration	% der Patienten (n = 351)	Zeit bis zur Progression in MM (Monate)	Medianes Überleben ab SMM-Diagnose (Monate)	Medianes Überleben ab MM-Diagnose (Monate)
Hoch	t(4;14) del(17p) +1q21-Amplifikation	13 %	24	105	60
Intermediär	Trisomien	42 %	34	135	77
Standard	Weitere Aberrationen einschl. t(11;14), t(14;16), t(14;20), kombinierte IgH-Translokationen und Trisomien und isolierte Monosomie 13	30 %	55	147	86
Niedrig	Kein Nachweis von Aberrationen durch FISH	15 %	Nicht erreicht	135	112

**Tabelle 7.** Empfohlenes Basis-Testpanel zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit multiplem Myelom (Stewart 2009, Stewart et al. 2007).

1.	t(4;14)	FISH
2.	t(14;16)	FISH
3.	del 17p13	FISH
4.	del 13	Zytogenetik
5.	β <sub>2</sub> -Mikroglobulin und LDH	Serum

nostische Spektrum bei Plasmazeldyskrasien erweitert. Dabei liefern die FLC-Werte wichtige prognostische Informationen (van Rhee et al. 2007). In den IMWG-Guidelines wird dieser FLC-Assay für Screening, Diagnose, Verlauf und Therapiekontrolle sowie für prognostische Aussagen empfohlen (Rajkumar et al. 2005, Dispenzieri et al. 2008, 2009). Bei Diagnosestellung sollte daher immer der Ausgangswert der sFLC bestimmt werden. Dies gilt für das MM, die AL-Amyloidose, die MGUS, das smoldering MM (SMM) und das solitäre Plasmozytom.

Durch Kombination der κ/λ-Ratio mit anderen unabhängigen Prognosefaktoren wie Höhe des M-Gradienten, Ig-Typ und/oder Plasmazellinfiltration des Knochenmarks (≥ 10 %) wurden für MGUS

(Tabelle 8, Abbildung 3; Rajkumar et al. 2005) und auch für SMM (Tabelle 9, Abbildung 3; Dispenzieri et al. 2008) ab Diagnosestellung Risikomodelle aufgestellt.

Kastritis et al. (2011) und Larsen et al. (2011) wiesen unabhängig voneinander nach, dass innerhalb der heterogenen Gruppe der smoldering Myelome anhand der freien Leichtketten eine Subgruppe mit sehr hohem Progressionsrisiko identifiziert werden kann: Bei einer stark abnormen Freie-Leichtketten-Ratio (κ/λ > 100 oder < 0,01) zeigten 76 % dieser Patienten innerhalb von 2 Jahren eine Progression zu einem symptomatischen multiplen Myelom. Solche Patienten sollten engmaschig im Verlauf kontrolliert werden (s. o., neuer Biomarker in den SLiM-CRAB-Kriterien beim SMM).

Für das solitäre Plasmozytom mit einem über 2 Jahre persistierenden M-Gradienten ≥ 0,5 g/dl gilt: 47 % der Patienten mit solitärem Plasmozytom weisen eine abnormale κ/λ-FLC-Ratio auf. Für diese Patienten liegt nach 5 Jahren das Progressionsrisiko für den Übergang in ein multiples Myelom bei 44 % im Gegensatz zu 26 % bei Patienten mit normaler rFLC (Tabelle 10; Dispenzieri et al. 2009).

Tabelle 8. MGUS-Risikostratifizierung (Rajkumar et al. 2005).

Risiko	Anzahl Risikofaktoren	Anzahl Patienten	Progressionsrisiko nach 20 Jahren
Niedrig	0	449	2 %
Niedrig bis mittel	1	420	10 %
Mittel	2	226	18 %
Hoch	3	53	27 %

Risikofaktoren: abnorme  $\kappa/\lambda$ -Ratio ( $< 0,26$  oder  $> 1,65$ ); Serum-M-Protein  $> 1,5$  g/dl; kein IgG-Typ

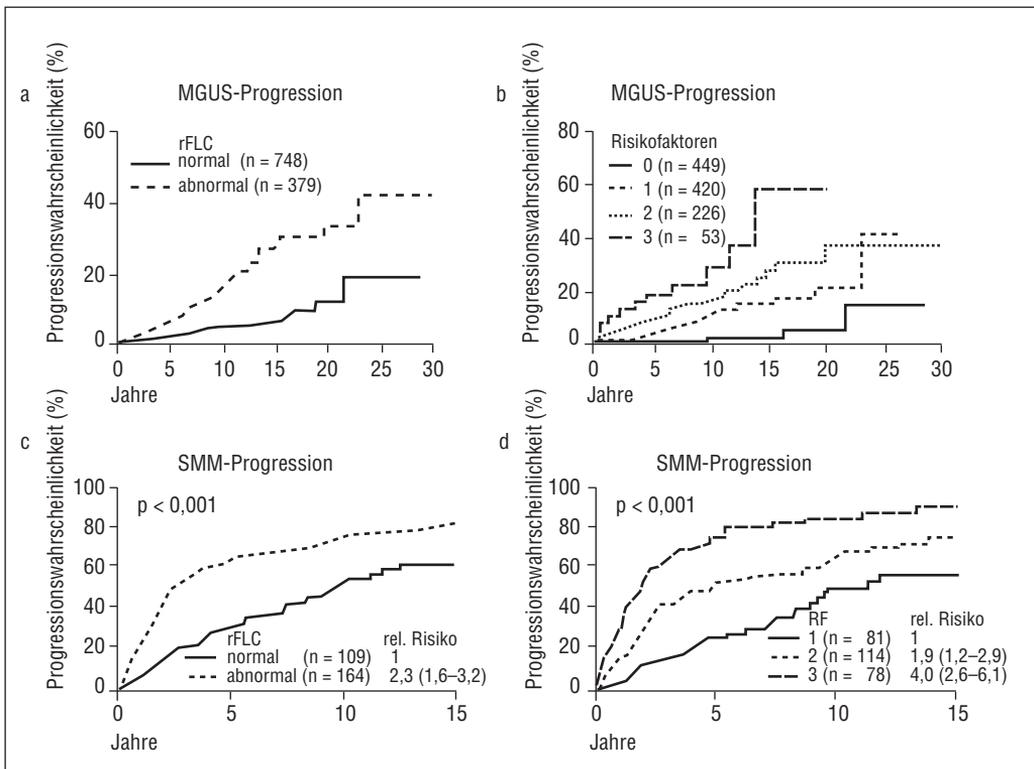


Abbildung 3. Risiko der Progression in ein symptomatisches multiples Myelom oder in eine andere maligne Plasmazellerkrankung bei MGUS oder smoldering Myelom (SMM) (absolutes Progressionsrisiko ohne Berücksichtigung der durchschnittlichen Lebenserwartung; nach Dispenzieri et al. 2009).

- a) 1148 Patienten mit MGUS mit normaler und abnormaler  $\kappa/\lambda$ -FLC-Ratio ( $rFLC < 0,26$  oder  $> 1,66$ ) (Dispenzieri et al. 2009, Rajkumar et al. 2005).
- b) Risikostratifikationsmodell für MGUS, basierend auf den drei Risikofaktoren: abnormale rFLC ( $< 0,26$  oder  $> 1,65$ ), Serum-M-Protein  $\geq 1,5$  g/dl und kein IgG-Typ (Dispenzieri et al. 2009, Rajkumar et al. 2005).
- c) 273 Patienten mit (asymptomatischem) SMM auf der Basis von rFLC  $< 0,125$  oder  $> 8$  ( $< 1 : 8$  oder  $> 8 : 1$ ) (Dispenzieri et al. 2008, 2009).
- d) Risikostratifikationsmodell für SMM-Patienten, basierend auf rFLC  $< 0,125$  oder  $> 8$ , Serum-M-Protein  $> 3,0$  g/dl und Knochenmarkinfiltration  $\geq 10$  % (Dispenzieri et al. 2008, 2009).

Tabelle 9. Risikostratifizierung beim (asymptomatischen) smoldering Myelom (nach Dispenzieri et al. 2008).

Risiko	Anzahl Risikofaktoren	Anzahl Patienten	Mediane Dauer bis zur Progression (Jahre)	Progressionsrisiko nach 10 Jahren*
Niedrig	1	81	10	35 %
Mittel	2	114	5,1	54 %
Hoch	3	78	1,9	75 %

*Risikofaktoren:* abnorme  $\kappa/\lambda$ -Ratio ( $< 0,125$  oder  $> 8$ ); Serum-M-Protein  $> 3,0$  g/dl; Knochenmarkinfiltration  $\geq 10$  %

\*unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Lebenserwartung ( $p < 0,001$ )

Tabelle 10. Progressionsrisiko bei Patienten mit solitärem Plasmozytom ( $p < 0,001$ ) (Dispenzieri et al. 2009).

Risiko	Anzahl Risikofaktoren	Anzahl Patienten	Progressionsrisiko nach 5 Jahren
Niedrig	0	31	13 %
Mittel	1	26	26 %
Hoch	2	18	62 %

*Risikofaktoren:* abnorme  $\kappa/\lambda$ -FLC-Ratio; persistierender M-Gradient  $\geq 0,5$  g/dl

### Traditionelle Prognoseparameter

Für die klinische Praxis ergibt sich eine Übergangsphase, in der zwar noch traditionelle Parameter wie  $\beta_2$ -Mikroglobulin, CRP und LDH, jedoch zunehmend mehr zytogenetische Daten für die Einschätzung der Prognose herangezogen werden. Dennoch bleiben die traditionellen Prognosefaktoren von klinischer Bedeutung, weil sie rascher verfügbar sind und in Kombination mit der Zytogenetik oft noch präzisere prognostische Voraussagen ermöglichen. Daher soll im Folgenden noch im Detail auf einige dieser Parameter eingegangen werden.

#### Immunglobulin-Subtyp

Bence-Jones-Proteine allein oder in Kombination mit einem anderen Paraprotein gehen mit einer schlechteren Prognose einher. Der Subtyp des IgD-Myeloms zeigt einen ungünstigen klinischen Verlauf. Meist werden dabei Lambda-Leichtketten ausgeschieden. Auch der IgA-Subtyp ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (Rajkumar 2012, 2016).

#### Parameter zur Beschreibung der proliferativen Aktivität

##### Plasmazell-Labeling-Index (PCLI)

Der Plasmazell-Labeling-Index (PCLI), der die proliferative Kapazität des malignen Klons widerspiegelt, stellt beim multiplen Myelom einen aussagekräftigen und auch im multivariaten Vergleich unabhängigen prognostischen Faktor dar. Der PCLI kann auch zwischen MGUS, smoldering Myelom und aktivem Myelom unterscheiden helfen (Greipp et al. 1993, Schambeck et al. 1996).

Methodisch wird dabei der während der S-Phase ablaufende Einbau des Thymidin-Analogons Bromdesoxyuridin (BrdU) in die Zellen verfolgt, der durch einen spezifischen monoklonalen Antikörper entweder auf dem Objektträger oder durchflusszytometrisch – allerdings mit hohem zeitlichen Aufwand – gemessen werden kann. Früher wurde der PCLI mittels Einbau von radioaktiv markiertem  $^3\text{H}$ -Thymidin in die S-Phasen-DNA ermittelt (Hoechtlen-Vollmar 1997, Schambeck et al. 1996).

Der Referenzbereich liegt bei  $< 0,8$  %. Ein eindeutig erhöhter PCLI weist auf ein aktives MM hin und spricht gegen ein SMM bzw. eine MGUS. In zwei Studien zeigten Patienten mit neu diagnostiziertem,

aktivem Myelom und erhöhtem PCLI eine um 2 Jahre kürzere Überlebenszeit (PCLI > 0,8 %: 17 Monate vs. PCLI < 0,8 %: 42–44 Monate). Als Indikation werden für den PCLI neben der Prognoseabschätzung die Differenzierung des aktiven MM von MGUS und SMM sowie der Verdacht auf eine Krankheitsprogression angegeben.

Der PCLI hat sich auch in der Kombination mit der Zytogenetik und Interphase-FISH sowie in Kombination mit  $\beta_2$ -Mikroglobulin bei Patienten mit oder ohne Deletion 13q14 bewährt (vgl. Tabelle 5, Tabelle 11 und Tabelle 12; Hoectlen-Vollmar 1997, Schambeck et al. 1996). Wegen des vergleichsweise hohen organisatorischen (Versand von zusätzlichem heparinisiertem Knochenmarkblut in ein Speziallabor) und zeitlichen Aufwands sowie der sehr seltenen Anforderungen wird die Untersuchung des PCLI allerdings derzeit kaum angeboten.

*Parameter zur Beschreibung der Tumormasse*

Immunglobulinkonzentration

Die quantitativen Immunglobuline sind Bestandteil der Stadieneinteilung nach *Durie* und *Salmon* und spiegeln die Tumorlast wider. Hohe Immunglobu-

linspiegel ließen jedoch oft keine unabhängige prognostische Bedeutung erkennen. Dennoch wird die Remission beim multiplen Myelom durch den Rückgang oder durch das Verschwinden des Paraproteins oder der Bence-Jones-Proteine definiert.

$\beta_2$ -Mikroglobulin (B2M)

Das B2M ist ein niedermolekulares Protein, das der leichten Kette der HLA-Klasse-1-Moleküle entspricht und an der Zytoplasmamembran der kernhaltigen Zellen nachgewiesen werden kann. Ursache erhöhter Serumwerte des B2M ist ein verstärkter Zell- oder Membranumsatz; daher spiegelt dieser Parameter die Tumorlast wider. B2M korreliert jedoch auch eng mit der Nierenfunktion. Schon seit 1983 ist bekannt, dass der initiale B2M-Spiegel klar mit der Prognose des multiplen Myeloms, insbesondere in den ersten 2 Jahren nach der Diagnosestellung, korreliert. Unklar ist jedoch seine Bedeutung während der Therapie. Es eignet sich deswegen kaum als Verlaufsparemeter. Darüber hinaus ist es auch unabhängig von der Nierenfunktion prognostisch aussagekräftig (Bartl et al. 1989, Greipp et al. 1993, Facon et al. 2001, Drach 2004, Rajkumar et al. 2005, Drach et al. 2006, Rajkumar 2016).

*Tabelle 11.* Multivariate Analyse von PCLI, B2M und Deletion 13q14 als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben (n = 60); sie sind unabhängige Prognosefaktoren und gehen bei Erhöhung mit einer Zunahme des relativen Risikos einher (Hoectlen-Vollmar 1997).

Parameter	Pathologischer Bereich	Häufigkeit	p	Relatives Risiko
PCLI	> 2 %	35 %	0,001	4,2
Deletion 13q14	> 10 Zellen	47 %	0,005	3,3
B2M	> 3,0 mg/l	42 %	0,01	2,9

*Tabelle 12.* Prognose-Score durch Kombination von  $\beta_2$ -Mikroglobulin und PCLI (Greipp et al. 1993).

Risiko	PCLI		B2M	Medianes Überleben
Niedrig	< 1 %		< 2,7 mg/l	71 Monate
Intermediär	$\geq$ 1 %	oder	$\geq$ 2,7 mg/l	40 Monate
Hoch	$\geq$ 1 %	und	$\geq$ 2,7 mg/l	16 Monate

*Tabelle 13.* Prognose-Score durch Kombination von  $\beta_2$ -Mikroglobulin mit CRP (Bataille et al. 1992).

Risiko	B2M		CRP	Medianes Überleben
Niedrig	< 6 mg/dl	und	< 6 mg/dl	54 Monate
Intermediär	> 6 mg/dl	oder	> 6 mg/dl	27 Monate
Hoch	> 6 mg/dl	und	> 6 mg/dl	6 Monate

Ein Prognose-Score mit Kombination von PCLl und B2M wurde vorgestellt (Greipp et al. 1993; Tabelle 12). *Bataille* et al. (1992) kombinierten B2M mit CRP und erhielten die in Tabelle 13 dargestellten Ergebnisse.

**LDH**

Die LDH ist bei einigen Myelompatienten erhöht, konnte in multivariaten Analysen aber keine zusätzliche prognostische Information liefern. Im Einzelfall kann sie jedoch krankheitstypisch über 250 E/l erhöht sein und so auf eine ungünstige Prognose hinweisen (Dimopoulos et al. 1991). Im Revidierten Internationalen Staging-System für das multiple Myelom (R-ISS) wurde die LDH neuerdings doch aufgenommen (Palumbo et al. 2015).

**Bildgebende Verfahren:** low-dose Ganzkörper-CT, Ganzkörper MRT und PET/CT

Einen zunehmenden Stellenwert als Prognosefaktor hat in den letzten Jahren auch die Kernspintomografie (Ganzkörper-MRT) erlangt, durch die sich nicht nur die Menge und Verteilung des Plasmazellinfiltrats im Knochenmark, sondern und vor allem auch die Anzahl von Knochenläsionen  $\geq 5$  mm bestimmen lassen. Dabei spielen auch das low-dose CT, aber auch das PET/CT in bestimmten Fällen eine immer größere Rolle (s. o., revidierte IMWG-Kriterien, SLiM-CRAB-Kriterien und Kapitel *Bildgebende Diagnostik*) (Baur-Melnyk et al. 2005).

*Parameter zur Beschreibung der Organschädigung*

**Niereninsuffizienz**

Kreatinin hat sich schon seit Jahrzehnten beim multiplen Myelom als guter Prognosefaktor erwiesen, und zwar auch dann, wenn hohe Kreatininwerte reversibel sind. Es gilt daher weiterhin als ein wich-

tiges Entscheidungskriterium für die Indikation zur Therapie. Wenn bei Diagnosestellung Bence-Jones-Proteine nachgewiesen werden, liegen wegen deren Nephrotoxizität zweimal häufiger Nierenprobleme vor. Die Nierenfunktion, die mit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) noch genauer bestimmt wird, kann als Prognosefaktor auch in Kombination mit anderen Faktoren wie PCLl oder Zytogenetik gewertet werden (Drach 2004, Ludwig/Schmoll 2006, Rajkumar 2016, Weisel 2016).

**Skelettdestruktionen**

Die durch Osteoklasten aktivierende Faktoren (OAF) verursachten Knochenläsionen sind zweifelsohne von klinischer Bedeutung. Daher sind bei der Diagnosestellung heute anstelle von Röntgenuntersuchungen die low-dose Ganzkörper-CT, die Ganzkörper-MRT und evtl. sogar die PET/CT erforderlich, um das Ausmaß der Osteoporose und der Osteolysen sowie frakturgefährdete Läsionen nachzuweisen (s. o., *Revidierte Fassung der IMWG-Kriterien*).

In den letzten Jahren hat sich allerdings gezeigt, dass ein ausgedehnter Skelettbefall, der dem prognostisch ungünstigen Stadium III nach *Durie* und *Salmon* entspricht, nicht unbedingt prädiktiv für ein kürzeres Überleben sein muss, denn oft liegt in diesen Fällen ein genetischer Subtyp vor, der mit einer langsameren Proliferation und einem längeren Überleben einhergeht (Stewart et al. 2007).

**Knochenmarkinsuffizienz**

Indirekte Indikatoren für die Plasmazellinfiltration im Knochenmark sind der Hb-Wert und insbesondere die Thrombozytenzahl – auch wenn diese Parameter nicht aus allen multivariaten Analysen als unabhängige Prognosefaktoren hervorgehen. *Cavo* et al. wiesen 1989 in einer univariaten Ana-

*Tabelle 14.* Risikogruppen nach Thrombozyten, Hb und Osteolysen (Cavo et al. 1989).

Risiko	Prognostische Faktoren	Anteil der Patienten	Medianes Überleben
Niedrig	$\leq 1$ Osteolyse	39 %	79 Monate
Intermediär	$\geq 2$ Osteolysen oder 1 RF	53 %	48 Monate
Hoch	2 RF	8 %	19 Monate

Risikofaktoren (RF): Thrombozyten  $< 150 \times 10^9/l$ ; Hb  $< 10$  g/dl

lyse bei 163 nicht vorbehandelten Myelompatienten den Prognosefaktoren nach ihrer Wichtigkeit die folgende Reihenfolge zu: Thrombozyten, Hb, Tumorzellmasse, Osteolysen, Kreatinin und Alter. Sie regten daher an, die Thrombozytenzahl in die Stadieneinteilung von *Durie* und *Salmon* mit aufzunehmen. Nach ihren Untersuchungen ließen sich damit in den Hochrisikogruppen, d. h. in den Stadien II und III, kleinere Untergruppen thrombozytopenischer Patienten ( $< 150\,000/\mu\text{l}$ ) definieren, deren Lebenserwartung deutlich kürzer ausfiel. Die Autoren teilten ihre Patienten nach Thrombozyten, Hb und Osteolysen in drei Risikogruppen ein (Tabelle 14).

### *Allgemeine Parameter*

#### Alter und Performance-Status

Alter und Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des multiplen Myeloms stellen ebenfalls Faktoren dar, welche die Behandlungsergebnisse und die Prognose bei diesem Krankheitsbild beeinflussen. In manchen Staging-Systemen konnten Patienten nach einem Aktivitäts-Score in Kombination mit Hb und Kreatinin gut eingeteilt werden (Ludwig/Schmoll 2006, Rajkumar 2016, Weisel 2016). Auch beim multiplen Myelom wie bei vielen anderen malignen Erkrankungen nimmt die Überlebenszeit mit zunehmendem Lebensalter ab. Dies ist nicht auf eine mit steigendem Alter aggressivere Tumorbiologie, sondern auf die im höheren Alter zunehmende Multimorbidität zurückzuführen (Ludwig/Schmoll 2006).

#### *Parameter zur Beschreibung der Wechselwirkung zwischen Wirt und Tumor (host-tumour interactions)*

##### Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 stellt *in vitro* den wichtigsten Wachstumsfaktor für Plasmazellen dar, *in vivo* konnten jedoch nur wenige Autoren seine Bedeutung für die Prognose nachweisen (z. B.  $> 7\text{ ng/ml}$ ). IL-6 kann zusätzlich zum PCLI und zum B2M prognostische Aussagen machen. Es liegen jedoch keine multivariaten Analysen vor (Ludwig et al. 1991, Pulkki et al. 1996).

##### C-reaktives Protein (CRP)

CRP scheint vollständig durch IL-6 reguliert zu werden und spiegelt in univariater Analyse die Prognose sehr gut wider. Es korreliert jedoch mit anderen wichtigen Prognosefaktoren wie PCLI oder B2M. In multivariater Analyse war das CRP nicht signifikant, wenn PCLI und B2M vorlagen. Es sollte nicht als Prognosefaktor für Therapieentscheidungen herangezogen werden, da es durch zahlreiche andere Faktoren beeinflusst wird, insbesondere durch Infektionen, die beim multiplen Myelom sehr häufig auftreten (Bataille et al. 1992, Greipp et al. 1993, Drach 2004, Drach et al. 2006, Ludwig/Schmoll 2006).

### **Weitere Parameter mit prognostischer Bedeutung**

#### *Bedeutung der Remission nach Therapie*

Im klinischen Verlauf hat sich auch das Erreichen einer kompletten (CR) oder sehr guten partiellen Remission (VGPR) als günstiger Prognosefaktor erwiesen, unabhängig davon, ob diese durch Stammzelltransplantation oder durch neue Substanzen erzielt wurde (Bensinger 2008). In einer neueren Metaanalyse an insgesamt 4990 MM-Patienten (21 Studien – 10 prospektiv, 11 retrospektiv) konnten sowohl bei der Induktionstherapie als auch während oder nach der Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation hoch signifikante Assoziationen zwischen maximalem Ansprechen (d. h. Erreichen einer CR, nCR oder VGPR) und dem Langzeitüberleben (OS und PFS) nachgewiesen werden. Nachdem inzwischen auch mit den neuen Substanzen immer bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden, gewinnen diese prognostischen Aspekte auch für die konventionelle Therapie zunehmend an Bedeutung (van de Velde et al. 2007, Harousseau et al. 2009).

### **Schlussfolgerungen und Ausblick**

Die Daten zu den Prognosefaktoren wurden im Wesentlichen unter konventioneller und HD-Therapie gewonnen. Die Frage ist weiterhin aktuell, ob durch die neuen Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid, Carfilzomib, Ixazomib und die neuen Antikörper Daratumumab und Elotuzumab die Prognose von Hochrisikopatienten verbessert wird. Unter Thalidomid-Monotherapie

scheinen die Prognosefaktoren ähnlich zu gelten wie bisher. Unter der Bortezomibtherapie zeigten MM-Patienten mit und ohne Chromosom-13-Deletionen keine Unterschiede, weder im Hinblick auf das Ansprechen noch bezüglich des Überlebens. Weitere Daten sind jedoch erforderlich. Die bisherigen Daten zeigen, dass die mit Chemotherapie gewonnenen prognostischen Faktoren wohl nicht ohne Weiteres auf die neuen Substanzen übertragbar sind.

Zuverlässige prognostische Faktoren sind beim multiplen Myelom für individuelle Therapieentscheidungen und vergleichende Therapiestudien gleichermaßen von Bedeutung. Sie vermitteln auch weitere Einsichten in die Pathophysiologie dieser Erkrankung sowie in die wichtigen Mechanismen, die zur Progression führen.

Während der letzten 20 Jahre wurden durch molekulargenetische Untersuchungen und Genexpressionsanalysen deutliche Fortschritte im Verständnis der molekularen Biologie des MM gemacht mit der Möglichkeit, Untergruppen des MM mit unterschiedlicher Prognose zu definieren. Zytogenetische und molekulargenetische Resultate korrelieren gut mit Labor- und klinischen Befunden. Es entstehen erste Ansätze, diese Befunde als diagnostische und prognostische Indikatoren für die Wahl der Therapie zu nutzen. Klinische Studien sind im Gang, um die therapeutische Wirksamkeit von Substanzen zu untersuchen, die auf spezifische molekulare Defekte in den Myelomzellen zielen. Schließlich wird auch die Suche nach neuen molekularen Strukturen als Ansatzpunkte für zukünftige weitere zielgerichtete therapeutische Maßnahmen intensiv verfolgt.

## Literatur

- Bartl R, Frisch B, Burkhardt R et al (1982) Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. *Br J Haematol* 51: 361–375
- Bartl R, Frisch B, Diehm H et al (1989) Bone marrow histology and serum beta 2 microglobulin in multiple myeloma – a new prognostic strategy. *Eur J Haematol* 43 (Suppl 51): 88–98
- Bartl R, Frisch B, Wilmanns W (1995) Morphology of multiple myeloma. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA (eds) *Myeloma, Biology and Management*. Oxford University Press: pp 82–123
- Bataille R, Baccadoro M, Klein B et al (1992) C-reactive protein and beta-2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 80: 733–737
- Baur-Melnyk A, Buhmann S, Dürr HR et al (2005) Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 55: 56–63
- Bensinger W (2008) Stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J Clin Oncol* 26: 480–492
- Cavo M, Galièni P, Zuffa M et al (1989) Prognostic variables and clinical staging in multiple myeloma. *Blood* 74: 1774–1780
- Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS et al (2014) IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. International Myeloma Working Group. *Leukemia* 28: 269–277
- Dimopoulos R, Barlogie B, Smith TL et al (1991) High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 115: 931–935
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al (2009) International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 23: 215–224
- Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA et al (2008) Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 111: 785–789
- Drach J (2004) *Multiple Myelom*. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram CR (Hrsg) *Die Onkologie*, Teil 2. Springer, Berlin: S. 1793–1813
- Drach J, Sagaster V, Achermann J et al (2006) Prognostic factors for multiple myeloma. *Hematology – The European Hematology Association Education Program (Education Book)*: 196–200
- Durie BGM, Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36: 842–854
- Facon T, Avet-Loiseau H, Guiller G et al (2001) Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta-2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 97: 1566–1571
- Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA et al (1985) Multiple myeloma: significance of plasmoblastic subtype in morphological classification. *Blood* 65: 305–312
- Greipp PR, Lust JA, Katzman JA et al (1993) Plasma cell labeling index and beta-2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 81: 3382–3387
- Greipp PR, San Miguel JF, Fonesca R et al (2005) An international staging system (ISS) for myeloma. *J Clin Oncol* 23: 3412–3420
- Haferlach T, Löffler H (1997) Prognostic factors in multiple myeloma: practicability for clinical practice and future perspectives. *Leukemia* 11(Suppl 5): S5–S9

- Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M et al (2009) Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 Trials. *J Clin Oncol* 27: 1–7
- Hoechtlen-Vollmar W (1997) Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben „Analyse pathogenetisch bedeutsamer Faktoren beim multiplen Myelom und deren prognostische Relevanz“. Sanderstiftung, Antrag Nr. 94.039.1, Förderungsdauer Juli 95–Juni 97
- Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P et al (2007) Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* 21: 151–157
- Kastritis E, Mouloupos LA, Gkotzamanidou M et al (2011) Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with smoldering myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Blood* 118: Abstract 3926
- Königsberg R, Zojer N, Ackermann J et al (2000) Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 81: 804–812
- Larsen JT, Kumar S, Rajkumar SV (2011) Serum free light chain ratio in distinguishing smoldering multiple myeloma from active myeloma. *Blood* 118: Abstract 3948
- Ludwig H, Nachbauer DM, Fritz E et al (1991) Interleukin-6 is a prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 77: 2894–2795
- Ludwig H, Schmoll HJ (2006) Multiples Myelom. In: Schmoll HJ, Höffgen K, Possinger K (Hrsg) Kompendium internistische Onkologie, Teil 2: S. 3165–3205
- Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P et al (2013) Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 369: 438–447
- Moehler T, Goldschmidt H (2011) Therapy of relapsed and refractory multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 183: 239–271
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al (2015) Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 33: 2863–2869
- Pulkki KTT, Pelliniemi A, Rajamaki A et al (1996) Soluble interleukin-6 receptor as a prognostic factor in multiple myeloma. Finnish Leukemia Group. *Br J Haematol* 92: 370–374
- Rajan AM, Rajkumar SV (2015) Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J* 5: e365
- Rajkumar SV (2012) Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 87: 78–88
- Rajkumar SV (2015) Smoldering multiple myeloma. *Blood* 125: 3069–3075
- Rajkumar SV (2016) Myeloma today: disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol* 91: 90–100
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau et al (2005) Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 106: 812–816
- Schambeck CM, Bartl R, Höchtlen-Vollmar W et al (1996) Characterization of myeloma cells by means of labeling index, bone marrow histology, and serum beta 2-microglobulin. *Am J Clin Pathol* 106: 64–68
- Shaughnessy J, Jacobson J, Sawjer J et al (2005) Continuous absence of metaphase defined cytogenetic abnormalities especially of chromosome 13 and hypodiploidy assures long-term survival in multiple myeloma treated with total therapy I: interpretation in the context of global gene expression. *Blood* 101: 3849–3856
- Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C et al (2001) Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 98: 2229–2238
- Stewart AK (2009) Staging and risk stratification of multiple myeloma. In: Rajkumar SV, Kyle RA (eds) Treatment of multiple myeloma and related disorders. Cambridge University Press: pp 18–25
- Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR et al (2007) A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 21: 529–534
- Tricot G, Barlogie B, Jagannath S et al (1995) Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 86: 4250–4256
- Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S et al (1997) Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants. *J Clin Oncol* 15: 2659–2666
- van de Velde HJK, Xiangyang L, Chen G et al (2007) Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 92: 1399–1406
- van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K et al (2007) High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood* 110: 827–832
- Weisel K (2016) Das Multiple Myelom – Fortschritte im Management der Erkrankung. Thieme-Refresher Onkologie R69–R84
- Zojer N, Königsberg N, Ackermann J et al (2000) Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 95: 1925–1930

## Therapeutisches Konzept

*C. Straka, F. S. Oduncu, H. Dietzfelbinger*

Die Erstdiagnose eines multiplen Myeloms (MM) führt häufig, aber nicht immer zur Therapienotwendigkeit. Wenn eine Behandlungsindikation vorliegt, gilt es, bei der Wahl des therapeutischen Konzeptes neben der Entscheidung über die systemische Therapie auch die Indikation für lokale Therapiemaßnahmen wie Strahlentherapie oder operative Eingriffe an Knochendefekten oder Knochenfrakturen zu berücksichtigen. In den seltenen Fällen solitärer Plasmozytome kommt auch eine alleinige Strahlentherapie oder Operation in Betracht. Die Supportivtherapie ist notwendiger Bestandteil eines umfassenden therapeutischen Konzeptes. Speziell ist hier die Knochenprotektion durch den Einsatz von Bisphosphonaten zu nennen. Aber auch die Infektionsprophylaxe sowie Maßgaben zur Thromboseprophylaxe müssen berücksichtigt werden.

Eine Therapieindikation ist bei symptomatischem Myelom gegeben und wird anhand der CRAB-Kriterien definiert. Diese Kriterien bilden eine eingetretene Organschädigung wie Knochenmarkinsuffizienz, Niereninsuffizienz und osteolytische Knochenkrankung ab.

Als Neuerung und in Abgrenzung zum nicht therapiebedürftigen „smoldering multiple myeloma“ (SMM) wurden Biomarker definiert, die – mit potenzieller Behandlungsindikation – zur Diagnose multiples Myelom führen. Ob eine Therapie bei positiven Biomarkern, aber fehlenden klassischen CRAB-Kriterien tatsächlich geboten ist, muss mit klinischem Sachverstand entschieden werden. Eine deutliche Progression der Biomarker würde für einen Therapiebeginn sprechen. Sowohl eine zu frühe als auch eine zu späte Therapieeinleitung sind zu vermeiden.

Daneben stellen auch besondere und seltenere Konstellationen weitere Therapieindikationen dar, z. B. eine ausgeprägte Infektanfälligkeit, eine einsetzende und fortschreitende Polyneuropathie, extramedulläre Manifestationen oder ein Hyperviskositätssyndrom. Auch ein alleiniger schneller Anstieg des typischen M-Gradienten im Serum oder des M-Proteins im Urin kann im Einzelfall als Therapieindikation gewertet werden, da sich bei starker Progression der Tumormasse noch nicht vorhandene Einschränkungen von Organfunktionen schnell entwickeln können.

Eine Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation ist weiterhin als Standardtherapie für alle geeigneten Myelompatienten (guter Allgemeinzustand, keine relevanten Organschäden oder schwerwiegenden Infektionen) zu betrachten. Eine definitive Altersobergrenze existiert nicht und macht auch klinisch keinen Sinn. Routinemäßig können Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren diese Therapieform erhalten, nicht selten auch in noch höherem Alter. In klinischen Studien erhalten heutzutage Patienten bis zu einem Alter von 75 Jahren eine Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation. Voraussetzung ist eine ausreichende autologe Blutstammzellgewinnung, die frühzeitig im Krankheitsverlauf erfolgen sollte, in jedem Fall aber vor umfangreicheren Therapien mit kumulativ stammzelltoxischen Substanzen. Insbesondere ist hier Melphalan in konventioneller Dosierung zu nennen, aber auch neue Substanzen wie Lenalidomid können bei ausgedehnter Anwendung problematisch für die Stammzellmobilisierung werden.

Der Stellenwert der allogenen Blutstammzelltransplantation beim multiplen Myelom wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Diese Therapieform ist

durch eine erhöhte therapieassoziierte Morbidität und Mortalität gekennzeichnet. Ein kuratives Potenzial ist auch hier nicht sicher. Sie sollte im Rahmen von klinischen Studien bei Hochrisikopatienten eingesetzt werden. Auch jüngere Patienten mit erstem Rezidiv und geringer Tumormasse erscheinen als ein geeignetes Studienkollektiv.

Für Patienten, bei denen eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation nicht infrage kommt, haben sich die therapeutischen Möglichkeiten deutlich erweitert. Das über Jahrzehnte benutzte Regime MP (Melfhalan + Prednison) ist heutzutage als Therapiestandard abgelöst, ist aber noch Teil der neueren Standardregime MP-Thalidomid (MPT), Bortezomib-MP (VMP) oder MP-Lenalidomid (MPR-R). Zusätzliche spezielle Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid, wie das Auftreten peripherer Neuropathien und ein erhöhtes Thromboserrisiko, sind ebenso zu berücksichtigen wie die kumulative Knochenmarktoxizität von Melfhalan. Zuletzt wurde als eine MP-freie Standardtherapie für diese Patienten die Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason (Rd) zugelassen. Diese verträgliche und effektive Therapie kann über längere Zeiträume bis zu mehreren Jahren kontinuierlich eingenommen werden.

In den Jahren 2015 und 2016 wurden gleich mehrere neue Substanzen und Kombinationen für das multiple Myelom zugelassen, darunter erstmals auch monoklonale Antikörper. Hieraus ergeben sich viele neue Kombinationsmöglichkeiten zwischen neuen Substanzen, alten Chemotherapeutika und Steroiden. Triplet-Therapien, die aus drei Substanzen bestehen, verzichten teilweise schon auf die altgedienten Chemotherapeutika (z. B. VRD) und werden häufig in der Primärtherapie, aber auch im Rezidiv mit und ohne Transplantation eingesetzt. Eine Vielzahl klinischer Studien untersucht derzeit neue Kombinationsregime.

Bei alten (über 75 Jahre) oder multimorbiden Patienten kommen auch weniger intensive Therapien, z. B. Zweierkombinationen oder sogar Monotherapien, häufig vorteilhaft für den Patienten zum Einsatz. Neben guten Chancen der Symptomkontrolle kann sich der Allgemeinzustand der Patienten stark verbessern und auch lebenswerte, therapiefreie Zeit erzielt werden. Neben dem dosisangepassten Einsatz der neuen Substanzen sollten jedoch auch die

in langjähriger Anwendung befindlichen Substanzen wie Cyclophosphamid, Bendamustin oder Adriamycin nicht vergessen werden. Hohe Dosen von Dexamethason gehen in dieser Patientengruppe mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher und müssen deshalb vermieden werden.

Die grundsätzlichen Therapieziele in der Behandlung des multiplen Myeloms sind eine möglichst starke Zurückdrängung des malignen Myelomklons mit Erreichen (falls möglich) einer kompletten Remission (CR) und, hiermit verbunden, ein möglichst langes progressionsfreies Überleben. Weitere Therapieziele sind der Erhalt der Nierenfunktion, die Stabilisierung von vorhandenen und Verhinderung von neuen Knochendefekten, Vermeidung bzw. Behandlung weiterer myelom- und/oder therapiebedingter Komplikationen (Infektion, Polyneuropathie, Thrombosen) sowie eine Verbesserung des Allgemeinzustands, der Mobilität, der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Überlebens. Über eine Heilungschance kann derzeit nur im Rahmen einer Hochdosistherapie mit autologer und/oder allogener Blutstammzelltransplantation und Einsatz aller aktiven Substanzen spekuliert werden. Heilung ist aber derzeit kein realistisches Therapieziel für den einzelnen Patienten.

Durch den Einsatz noch effektiverer Therapien kann die Rate kompletter Remissionen heutzutage auf über 50 % gesteigert werden. Dennoch sind auch diese Patienten nicht als komplett tumorfrei zu betrachten: Eine minimale Resterkrankung (MRD) kann mit hoch sensitiven durchflusszytometrischen und molekulargenetischen Verfahren häufig auch bei Patienten in kompletter Remission nachgewiesen und quantifiziert werden. Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist bei MRD-Positivität höher als bei MRD-Negativität. In aktuellen klinischen Studien wird die Bedeutung der MRD weiter untersucht und es wird versucht, die Häufigkeit MRD-negativer Verläufe durch hoch effektive Therapien zu erhöhen.

Parallel hierzu hat sich gezeigt, dass auch bildgebende Verfahren wie die MRT oder speziell die PET-CT fokale Befallsmuster und deren Abnahme bzw. Verschwinden unter Therapie sensitiv detektieren und prognostische Bedeutung besitzen können.

Nach zunächst erfolgreicher Therapie erleiden die meisten Patienten dennoch im weiteren Verlauf ein Rezidiv des multiplen Myeloms. Durch zusätzliche

Konsolidierungs- und Erhaltungstherapien nach Transplantation bzw. eine Erhaltungstherapie nach konventioneller Therapie können die Remissionstiefe und das progressionsfreie Überleben der Patienten verbessert werden. Diese Thematik stellt einen Schwerpunkt der aktuellen klinischen Studien dar.

Durch serologische und zytogenetische Parameter lassen sich Patientengruppen mit hohem, mittlerem und geringem Progressionsrisiko definieren. Auch wenn diese Modelle weiterhin stark verbesserungsbedürftig sind, erlauben sie doch schon heutzutage eine Stratifizierung von Patienten innerhalb klinischer Studien hin zur risikoadaptierten Therapie. Darüber hinaus geben sie auch in der klinischen Routine wertvolle Zusatzinformationen, die die Therapieentscheidungen beeinflussen können.

Zu betonen ist, dass die Komplexität der Krankheitserscheinungen beim multiplen Myelom häufig eine

interdisziplinäre und kollegiale Absprache und ein gemeinsames Vorgehen erfordert. Gefragt sind hier neben dem Hämatologen häufig Strahlentherapeuten, Nephrologen, Chirurgen, Orthopäden, Neurologen, Radiologen, physikalische Therapeuten und Psychoonkologen sowie die betreuenden Hausärzte.

Eine besondere Herausforderung ist auch die Betreuung der Patienten in der Endphase ihrer Erkrankung. In dieser rein palliativen Situation können die Beschwerden der Patienten häufig noch in effektiver Weise durch eine adäquate Schmerztherapie, Gabe von Bisphosphonaten, Blutprodukten, Steroiden und auch durch eine psychoonkologische Mitbetreuung verbessert werden.

In den folgenden Kapiteln werden nun die wichtigsten Therapieformen und ihre Anwendungsgebiete im Einzelnen dargestellt.

## Autologe Blutstammzelltransplantation

*C. Straka, M. Hentrich, N. Fischer, R. Reibke, H.-J. Kolb, F. S. Oduncu, R. Schmidmaier, B. Emmerich*

Mit konventioneller Chemotherapie (Melphalan und Prednison, MP) betrug das mediane Überleben von Patienten mit multiplem Myelom etwa 3 Jahre. Nur etwa 5 % der Myelompatienten überlebten länger als 10 Jahre (Kyle 1983, Alexanian/Dimopoulos 1995). Der Einsatz von Hochdosistherapie mit autologer Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation konnte die Therapieergebnisse seit den 1990er Jahren nachweislich verbessern. Die Anwendung des Verfahrens hat eine Entwicklung durchlaufen, die noch nicht abgeschlossen ist.

### Hochdosistherapie mit Melphalan ohne SZT

Pionierarbeiten zur Hochdosistherapie des multiplen Myeloms wurden Anfang der 1980er Jahre in London geleistet. Melphalan wurde bei unbehandelten oder rezidierten Myelomen in einer Dosierung von 100–140 mg/m<sup>2</sup> ohne autologe Stammzelltransplantation eingesetzt. Mit Melphalan in dieser hohen Dosierung konnte erstmals bei einem Teil der Patienten eine komplette Remission induziert werden (McElwain/Powles 1983). In darauf folgenden Studien mit größerer Patientenzahl und einer Melphalan-Dosierung von 140 mg/m<sup>2</sup> wurde eine hohe Remissionsrate (einschl. 20–30 % kompletter Remissionen) bestätigt (Selby et al. 1987, Cunningham et al. 1994a, Moreau et al. 1997).

Allerdings zeigte sich auch eine substanzialle therapieassoziierte Mortalität von 10–17 % aufgrund der ausgeprägten Myelosuppression. Die Regeneration der Neutrophilen und der Thrombozyten trat erst 4 Wochen nach Therapie ein. Durch die alleinige Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren konnten die Folgen und das Risiko der lang währenden Myelosuppression nicht aufgehoben werden. Ein Einsatz von GM-CSF nach Hochdosis-Melpha-

lan konnte die Dauer der Neutropenie zwar von 4 auf 3 Wochen verringern, dennoch wurde aber keine Reduktion der infektiösen Komplikationen oder der therapieassoziierten Mortalität erreicht (Moreau et al. 1997). Um die Dauer der schweren Myelosuppression wesentlich zu verkürzen, ist eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen unumgänglich.

### Autologe Knochenmarktransplantation

Die Einführung der autologen Knochenmarktransplantation beim multiplen Myelom Mitte der 1980er Jahre führte zu einer signifikanten Beschleunigung der hämatopoetischen Rekonstitution durch die im transplantierten autologen Knochenmark enthaltenen hämatopoetischen Vorläufer- und Stammzellen. Die Regenerationszeit der Neutrophilen und Thrombozyten nach autologer Knochenmarktransplantation betrug zwischen 2 und 3 Wochen, die therapieassoziierte Mortalität lag unter 5 % (Cunningham et al. 1994b, Harousseau et al. 1995, Attal et al. 1996).

### Autologe Blutstammzelltransplantation (ASZT)

Nach ersten positiven Erfahrungen bei zwei Myelompatienten mit durch Chemotherapie in Verbindung mit dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor GM-CSF ins Blut mobilisierten Stammzellen (Gianni et al. 1990), die nach Transplantation zu einer kompletten und anhaltenden hämatopoetischen Rekonstitution führten, erfolgte eine starke Hinwendung zur autologen Blutstammzelltransplantation, die heute die autologe Knochenmarktransplantation praktisch abgelöst hat. Der Vorteil der Blutstammzelltransplantation gegen-

über der Knochenmarktransplantation liegt vor allem in der schnelleren Regeneration der Hämatopoese, die meistens innerhalb von 14 Tagen erfolgt, also etwa eine Woche schneller als bei autologer Knochenmarktransplantation (Beyer et al. 1995, Schmitz et al. 1996). Dies verringert die Morbidität nach Transplantation.

Normalerweise zirkulieren nur sehr wenige Vorläufer- oder Stammzellen im peripheren Blut. Erst durch eine Mobilisierung aus dem Knochenmark durch Gabe von Chemotherapie und/oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren werden Stammzellen in ausreichendem Maße in die Blutbahn ausgeschwemmt. Der Stammzellgehalt der durch Leukapherese aus dem Blut gewonnenen Stammzellprodukte wird durch eine Messung der CD34<sup>+</sup> Zellen bestimmt. Als Standarddosis für eine autologe Blutstammzelltransplantation gelten  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg. Durch eine Stammzelldosis von  $> 5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg werden die erforderlichen supportiven Maßnahmen verringert und die hämatopoetische Regeneration noch etwas mehr beschleunigt (Bensinger et al. 1995, Tricot et al. 1995, Weaver et al. 1995, Ketterer et al. 1998, Schulman et al. 1999). Für eine Tandemtransplantation sind demnach  $> 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg das minimale Sammlungsziel oder besser noch  $> 6 \times 10^6$

CD34<sup>+</sup> Zellen/kg, um noch ein Reservetransplantat für spätere Zeitpunkte aufheben zu können.

Das Ausmaß der Therapie vor Stammzellmobilisierung korreliert negativ mit der gewonnenen Stammzellmenge (Bensinger et al. 1995, Tricot et al. 1995). Von Nachteil sind insbesondere die Gabe von stammzelltoxischen Substanzen wie Melphalan und großflächige Bestrahlungen. Die Stammzellmobilisierung sollte dementsprechend früh im Krankheitsverlauf, am besten im Rahmen der Primärtherapie und bei begrenzter vorangegangener Chemotherapie ( $\leq 6$  Zyklen) erfolgen. Die Substanzen Thalidomid und Bortezomib, die heutzutage häufig Bestandteil der Induktionstherapie vor der Stammzellmobilisierung sind, wirken sich nur sehr begrenzt nachteilig auf die Stammzellmobilisierung aus (Cavo et al. 2005, Moreau et al. 2010, Brioli et al. 2015). Bei der Anwendung Lenalidomid-haltiger Induktionsregime kann möglicherweise die Stammzellmobilisierung leiden, wenn mehr als 6 Zyklen verabreicht werden (Kumar et al. 2007, Cavallo et al. 2011). Da heutzutage meistens drei bis vier Zyklen Induktionstherapie unter Einschluss der neuen Substanzen vor Stammzellmobilisierung gegeben werden und nicht mehr, muss diese Problematik zwar im Auge behalten werden, sie ist jedoch meistens klinisch nicht relevant und kann durch adäquate Mobilisierungsstrategien kompensiert werden.

*Tabelle 1.* Randomisierte klinische Studien zum Vergleich der konventionellen Chemotherapie mit der Hochdosistherapie.

Merkmale	Studie	Anzahl Patienten	Alter (Jahre)	CR-Rate (%)		Medianes EFS (Monate)		Medianes OS (Monate)	
				CC	HDT	CC	HDT	CC	HDT
Upfront-Randomisierung und konventionelle Chemotherapie < 1 Jahr	IFM90 (Attal et al. 1996)	200	< 65	5*	22*	18*	28*	44*	57*
	MRC VII (Child et al. 2003)	401	< 65	8*	44*	20*	32*	42*	54*
Randomisierung upfront oder nach 3–4 Zyklen Induktion und konventionelle Chemotherapie > 1 Jahr oder bis Plateau	PETHEMA (Bladé et al. 2005)	164	$\leq 70$	11*	30*	33	42	66	61
	MAG91 (Femand et al. 2005)	190	55–65	4	6	19*	25*	48	48
	SWOG-9321 (Barlogie et al. 2006a)	516	$\leq 70$	11	11	21	26	62	60

CR komplette Remission, CC konventionelle Chemotherapie, EFS ereignisfreies Überleben, HDT Hochdosistherapie, OS Gesamtüberleben. \*signifikanter p-Wert.

**Konventionelle Chemotherapie versus Hochdosistherapie mit ASZT**

In verschiedenen prospektiv-randomisierten Studien wurde eine Hochdosistherapie mit autologer Transplantation verglichen mit der konventionellen Chemotherapie (Tabelle 1). Im von der französischen Studiengruppe durchgeführten Vergleich zwischen konventioneller Therapie und Hochdosistherapie (Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>, kombiniert mit einer Ganzkörperbestrahlung von 8 Gy) mit autologer Knochenmarkstransplantation bei Myelompatienten bis zum Alter von 65 Jahren zeigten sich eine signifikant bessere Remissionsrate, eine längere Remissionsdauer sowie ein längeres Überleben für die Hochdosisgruppe (Abbildung 1a; Attal et al. 1996). Das ereignisfreie Überleben konnte durch die Hochdosistherapie in dieser Studie um etwa ein Jahr gegenüber der konventionellen Therapie verlängert werden.

In einer nachfolgenden prospektiv-randomisierten Studie der englischen Studiengruppe konnte der Überlebensvorteil einer Hochdosistherapie mit

Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> (MEL200) mit ASZT gegenüber konventioneller Chemotherapie bei Patienten mit multiplem Myelom bis zu einem Alter von 65 Jahren bestätigt werden (Abbildung 1b; Child et al. 2003). Auch in einer populationsbasierten Studie der nordischen Myelom-Studiengruppe ließ sich in der Altersgruppe unter 60 Jahre ein signifikant besseres Überleben nach Hochdosistherapie mit MEL200 und ASZT als nach konventioneller Chemotherapie nachweisen (Lenhoff et al. 2000).

Allerdings zeigte sich in Studien mit größerer Intensität und längerer Dauer (> 1 Jahr) der konventionellen Chemotherapie nur noch teilweise ein signifikanter positiver Effekt der Hochdosistherapie auf die Rate kompletter Remissionen und auf das ereignisfreie Überleben (Bladé et al. 2005, Fermand et al. 2005, Barlogie et al. 2006a). Eine Hochdosistherapie mit ASZT war als Teil der Primärtherapie etwa gleich wirksam wie im Rezidiv (Fermand et al. 1998). Der Vorzug der Transplantation im Rahmen der Primärtherapie bestand in der längeren therapiefreien Zeit.

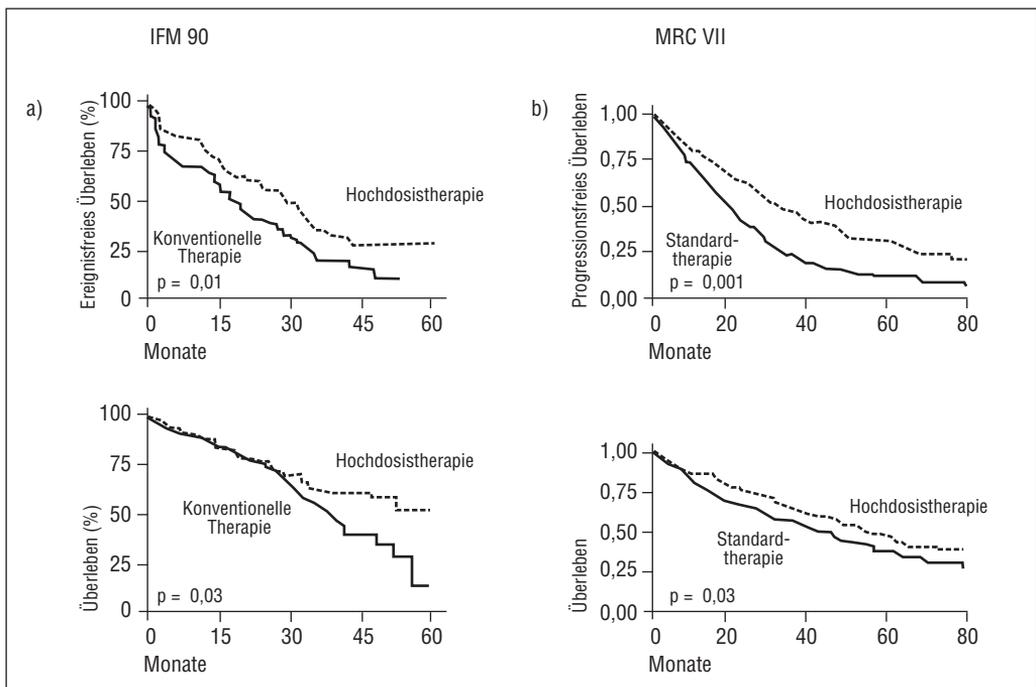


Abbildung 1. Prospektiv-randomisierter Vergleich zwischen konventioneller Chemotherapie und Hochdosistherapie mit autologer Transplantation a) nach Attal et al. 1996 und b) nach Child et al. 2003.

In den Überlebenskurven nach autologer Transplantation zeichnet sich keine sichere Plateaubildung als Hinweis für eine individuelle Heilungschance ab. Dennoch zeigen Langzeitverlaufsbeobachtungen, dass ein kleiner Teil der autolog transplantierten Patienten langjährig in Remission überleben kann. Nach einer im Median 12-jährigen Nachbeobachtungszeit eines der ersten großen autolog transplantierten Patientenkollektive (231 Patienten, „Total Therapy 1“<sup>4</sup>) zeigte sich ein ereignisfreies Überleben von 7% nach 15 Jahren sowie ein Gesamtüberleben von 17% nach 15 Jahren (Barlogie et al. 2006b). In diesen früheren Studien zur Hochdosistherapie mit autologer hämatopoetischer Transplantation beträgt das mediane Überleben etwa 5–6 Jahre (Attal et al. 1996, Barlogie et al. 1999, Palumbo et al. 1999, Lenhoff et al. 2000). Die therapieassoziierte Mortalität nach Hochdosis-Melphalan liegt mit der heutigen Supportivtherapie bei nur noch 1–2% und ist durch nicht beherrschbare Infektionen sowie Blutungen und Organversagen bedingt.

Mit den Erfolgen der neuen Substanzen in Rezidiv- und Erstlinientherapie stellte sich die Frage nach dem verbliebenen Stellenwert der autologen Blutstammzelltransplantation erneut. Phase-III-Studien verglichen moderne Therapien mit und ohne Hochdosis-Melphalan/ASZT in der Erstlinientherapie (Palumbo et al. 2014, Gay et al. 2015, Attal et al. 2015, Cavo et al. 2016; Tabelle 2). Die Ergebnisse belegen in eindrucksvoller Weise, dass die Integration der autologen Transplantation in diese modernen

Therapiesequenzen zu signifikant besseren Ergebnissen führt. Die ASZT bleibt also Standard für alle geeigneten Patienten. Neue Registerdaten zeigen, dass das mediane Überleben nach ASZT heute oberhalb von 5 Jahren und wahrscheinlich bei etwa 6–8 Jahren liegt (Sharma et al. 2014, Auner et al. 2015).

### Art der Hochdosistherapie

Eine dem Melphalan überlegene Hochdosistherapie ist nicht bekannt. Wegen der hohen Effektivität und einfachen Handhabung wird meistens Melphalan in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> (MEL200) oder 140 mg/m<sup>2</sup> (MEL140) eingesetzt. Eine Kombination aus Busulfan und Cyclophosphamid wurde zunächst an einigen Zentren der amerikanischen Westküste untersucht und zeigte ebenfalls eine gute Wirksamkeit (Bensinger et al. 1995, Schiller et al. 1994).

In einer Weiterentwicklung des Protokolls wurde eine modifizierte Ganzkörperbestrahlung (TMI = total marrow irradiation) hinzugefügt. In einer SHG-Studie ergab sich mit der Kombination Busulfan/Cyclophosphamid und TMI eine vorteilhaft hohe Rate an kompletten Remissionen von 48% bei nicht vorbehandelten Patienten (Einsele et al. 2003). Trotz der bekannten Strahlensensitivität des multiplen Myeloms erscheint eine Ganzkörperbestrahlung in der Regel jedoch keinen Vorteil im Rahmen der Hochdosistherapie zu erbringen. In einer randomisierten Studie der französischen Studiengruppe wurden MEL140 plus 8 Gy Ganzkörperbestrahlung verglichen mit alleiniger Melpha-

**Tabelle 2.** Randomisierte klinische Studien zum Vergleich moderner Erstlinientherapien mit und ohne Hochdosis-Melphalan/ASZT.

Autoren	Therapie	PFS	OS
Palumbo et al. 2014	4 x Rd, Tandem-ASZT, ± R-Erh.	43 Mon. (Median)	81,6 % (4 Jahre)
	vs. 4 x Rd, 6 x MPR, ± R-Erh.	$p < 0,001$ 22,4 Mon. (Median)	$p = 0,02$ 65,3 % (4 Jahre)
Gay et al. 2015	4 x Rd, Tandem-ASZT, R od. RP-Erh.	43,3 Mon. (Median)	86 % (4 Jahre)
	vs. 4 x Rd, 6 x CRD, R od. RP-Erh.	$p < 0,0001$ 28,6 Mon. (Median)	$p = 0,004$ 73 % (4 Jahre)
Attal et al. 2015	3 x RVD, ASZT, 2 x RVD, R-Erh.	61 % (3 Jahre)	88 % (3 Jahre)
	vs. 3 x RVD, 5 x RVD, R-Erh.	$p < 0,0002$ 48 % (3 Jahre)	$p = 0,25$ 88 % (3 Jahre)
Cavo et al. 2016	3–4 x VCD, 1 od. 2 ASZT, ± 2 x VRD, R-Erh.	66 % (3 Jahre)	nicht angegeben
	vs. 3–4 x VCD, 4 x VMP, ± 2 x VRD, R-Erh.	$p = 0,01$ 57,5 % (3 Jahre)	nicht angegeben

lan-Hochdosistherapie (MEL200) (Moreau et al. 2002). Mit Ganzkörperbestrahlung war die Mukositisrate höher, das ereignisfreie Überleben gleich, das Gesamtüberleben aber sogar etwas schlechter. Diese Studie definierte Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> (MEL200) als den Standard der Hochdosistherapie. In den allermeisten Hochdosisprotokollen wird auf eine Ganzkörperbestrahlung verzichtet.

Eine Hochdosistherapie mit Busulfan 12 mg/kg p. o. plus Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> zeigte ein etwas günstigeres progressionsfreies Überleben als Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>, war jedoch mit einer erhöhten Toxizität (speziell der venookklusiven Erkrankung der Leber) und einer höheren therapieassoziierten Mortalität verbunden, sodass sich auch kein Überlebensvorteil ergab (Lahuerta et al. 2010). Eine Erweiterung von Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> um vier Bortezomib-Gaben war mit einer vorteilhaften CR-Rate verbunden (Roussel et al. 2010). Randomisierte Studien müssen klären, ob es tatsächlich Vorteile im Vergleich zu Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> gibt.

### Einfach- versus Tandem-Hochdosistherapie

Von Barlogie wurde Anfang der 1990er Jahre das Konzept der „Total Therapy“ beim multiplen Myelom entwickelt. Im Zentrum von „Total Therapy“ steht eine Tandem-Hochdosistherapie mit jeweils 200 mg/m<sup>2</sup> Melphalan im Abstand von etwa 3–6 Monaten mit ASZT. Der Nutzen der zweiten Hoch-

dosistherapie zeigte sich durch eine effektive weitere Steigerung der Rate kompletter Remissionen (Barlogie et al. 1999). Über die Jahre wurden nur wenige prospektiv-randomisierte Studien durchgeführt, die eine Einfach- mit einer Tandem-Hochdosistherapie vergleichen. Drei dieser Studien sind bereits voll publiziert (Tabelle 3).

In der französischen IFM-94-Studie zeigte sich bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom ein signifikant besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben für die Patienten mit Tandem-Hochdosistherapie (Attal et al. 2003). Bemerkenswerterweise war der positive Effekt der zweiten Hochdosistherapie für das Überleben gerade bei den Patienten deutlich, die auf die erste Hochdosistherapie nicht optimal angesprochen hatten, d. h. bei denen nicht zumindest eine sehr gute partielle Remission erreicht worden war. In der italienischen Bologna-96-Studie war die Tandemtransplantation mit einer besseren CR-Rate und einem besseren progressionsfreien Überleben verbunden. Das Gesamtüberleben wurde allerdings nicht signifikant verbessert (Cavo et al. 2007). Eine fehlende Auswirkung der Tandemtransplantation auf das Gesamtüberleben kann heutzutage auf die verbesserten Möglichkeiten der Rezidivtherapie zurückgeführt werden. Eine weitere ältere (Mai et al. 2016) und eine aktuelle Studie (Stadtmauer et al. 2016) mit noch sehr kurzer Nachbeobachtungszeit zeigten keinen signifikanten Vorteil für die Tandemtransplantation zum jetzigen Zeitpunkt.

Tabelle 3. Randomisierte klinische Studien zum Vergleich der Einfach- und Tandem-Hochdosistherapie mit ASZT.

Autoren	1. Hochdosis	± 2. Hochdosis	Erhaltung	PFS	OS
Attal et al. 2003	MEL 140 + TMI	Nein	α-Interferon	25 Monate (Median) p=0,03	48 Monate (Median) p=0,01
	MEL 140	MEL 140	α-Interferon	30 Monate (Median)	58 Monate (Median)
Cavo et al. 2007	MEL 200	Nein	α-Interferon	23 Monate (Median) p=0,001	46 % (7 Jahre) p=0,9
	MEL 200	MEL 120 + Busulfan	α-Interferon	25 Monate (Median)	43 % (7 Jahre)
Mai et al. 2016	MEL 200	Nein	α-Interferon	25 Monate (Median) p=0,53	73 Monate (Median) p=0,33
	MEL 200	MEL 200	α-Interferon	28,7 Monate (Median)	75,3 Monate
Stadtmauer et al. 2016	MEL 200	Nein od. 4 x RVD	Lenalidomid	52 %/57 % (38 Monate) p=n. s.	83 %/86 % (38 Monate) p=n. s.
	MEL 200	MEL 200	Lenalidomid	56 % (38 Monate)	82 % (38 Monate)

Ob eine Einfach- oder eine Tandemtransplantation bei einem Patienten durchgeführt werden soll, ist zum einen in den aktuellen Studienprotokollen definiert, zum anderen stellt sich die Frage, wie in der Routine mit individuellen Patienten zu verfahren ist. Argumente, die für eine zweite Hochdosistherapie sprechen können, sind eine gute Verträglichkeit der ersten Hochdosistherapie und ein (Noch-)Nicht-Erreichen einer kompletten Remission. Im Rahmen der altersadaptierten Hochdosistherapie mit Reduktion der einzelnen Melphalandosis von  $200 \text{ mg/m}^2$  auf  $140 \text{ mg/m}^2$  oder  $100 \text{ mg/m}^2$  kompensiert die Tandemtransplantation die singuläre Dosisreduktion, sodass dort die Tandemtransplantation in der Regel Teil des Konzepts und damit gesetzt ist.

Die Frage ob eine Einfach- oder Tandemtransplantation richtiger oder besser ist, ist insgesamt noch sehr unzureichend beantwortet und wird wahrscheinlich durch die Merkmale der untersuchten Patientenkollektive sowie die Gesamttherapiesequenz, in die die Hochdosistherapie eingebettet ist, entscheidend beeinflusst.

### ASZT bei älteren Patienten

Der Altersmedian bei Diagnosestellung eines multiplen Myeloms liegt zwischen 65 und 70 Jahren. Dementsprechend gibt es viele ältere Myelompatienten, häufig auch mit gutem Allgemeinbefinden, die potenzielle Kandidaten für eine Hochdosistherapie sind. Von großer praktischer Bedeutung ist also die Frage, inwieweit eine Hochdosistherapie mit ASZT auch für die älteren Patienten in Betracht kommt. Ergebnisse bei Über-60-Jährigen zeigten eine gute Durchführbarkeit und Verträglichkeit von Hochdosis-Melphalan sowie Therapieergebnisse, die mit denen jüngerer Patienten vergleichbar sind (Palumbo et al. 1999, Siegel et al. 1999, Sirohi et al. 2000).

Erfahrungen der Universität von Arkansas zeigten jedoch auch, dass eine Dosisanpassung von Melphalan an ein höheres Alter erfolgen sollte (Badros et al. 2001a): Bei Patienten im Alter über 70 Jahren war Melphalan in einer Dosierung von  $200 \text{ mg/m}^2$  zu toxisch und mit einer unakzeptabel hohen Mortalität von 16 % verbunden. Nach Reduktion der Melphalan-Dosis auf  $140 \text{ mg/m}^2$  reduzierte sich die Mortalität signifikant auf die auch bei jüngeren Patienten zu erwartenden 1–2 %. Dennoch gibt es

heutzutage immer mehr Patienten im Alter über 65 Jahren in sehr gutem Allgemeinzustand, bei denen auch Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  (MEL200) in Betracht kommt (Garderet et al. 2016). Die Datenlage hierzu – gerade was die Toxizität und im Speziellen die Mukositis angeht – ist jedoch dünn und die Patientenselektion spielt eine entscheidende Rolle. Ältere Patienten, die keine Hochdosistherapie mit Transplantation erhalten, scheinen im Vergleich zu transplantierten Patienten eine kürzere Überlebenszeit zu haben (Kumar et al. 2014).

Die Turiner Arbeitsgruppe um *Palumbo* und *Boccardo* pilotierte eine altersadaptierte Tandemtherapie mit Melphalan in intermediärer Dosierung von  $100 \text{ mg/m}^2$  (MEL100) bei älteren Patienten mit multiplem Myelom bis zu einem Alter von 75 Jahren (Palumbo et al. 1999). Durch die Aufteilung der bei jüngeren Patienten verwendeten  $200 \text{ mg/m}^2$  Melphalan auf  $2 \times 100 \text{ mg/m}^2$  wurde die Toxizität deutlich reduziert und die Therapie dadurch für die älteren Patienten besser tolerierbar. In einer prospektiv-randomisierten Studie der italienischen Studiengruppe, die Tandem-MEL100/ASZT mit konventionellem MP (Melphalan, Prednison) verglich, verbesserte MEL100 das Therapieansprechen, das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben von älteren Myelompatienten bis zu einem Alter von 70 Jahren (Abbildung 2) (Palumbo et al. 2004).

Tandem-MEL100 wurde auch von der französischen Studiengruppe im Vergleich zu MP und MPT (mit Thalidomid) bei Patienten im Alter zwischen 65 und 75 Jahren geprüft (Facon et al. 2007). In dieser Studie schnitt Tandem-MEL100, vermutlich wegen schlechterer Durchführbarkeit (nur 70 % erhielten eine Hochdosistherapie) und des Fehlens von Thalidomid, im Vergleich zu MPT unvorteilhaft ab.

Von der *Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom* (DSMM) wurde seit 2001 in der DSMM-II-Studie eine altersadaptierte Tandem-Hochdosistherapie mit Blutstammzelltransplantation bei Myelompatienten im Alter von 60–70 Jahren untersucht. Die Melphalan-Dosierung wurde von  $100 \text{ mg/m}^2$  auf  $140 \text{ mg/m}^2$  gesteigert, um die Antitumorwirkung zu erhöhen. Bei über 400 in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigte sich eine gute Durchführbarkeit und Verträglichkeit der Therapie (Straka et al. 2016a). Tandem-MEL140 führte zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 2 Jah-

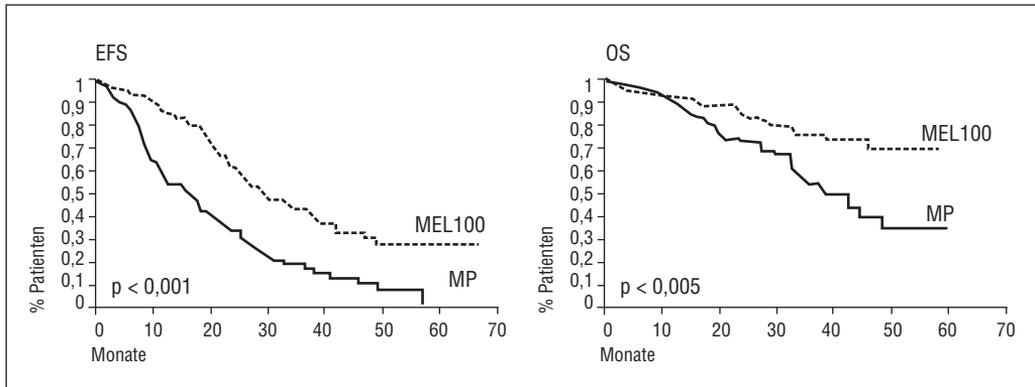


Abbildung 2. Altersadaptierte Tandemtherapie mit Melphalan (100 mg/m<sup>2</sup>) im Vergleich mit konventioneller MP-Chemotherapie (Palumbo et al. 2004). EFS ereignisfreies Überleben, OS Gesamtüberleben.

ren und einem medianen Gesamtüberleben von 5 ½ Jahren. Eine damals standardmäßige Anthrazyklinhaltige Induktionstherapie (ID, VAD, CAD u. a.) in einem der beiden Studienarme war im Vergleich mit dem Studienarm ohne Induktion hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens fast wirkungslos.

Patienten im Alter von 65–70 Jahren zeigten keine schlechteren Ergebnisse als die Patienten im Alter von 60–64 Jahren (Abbildung 3a). Das zytogenetische Risikoprofil spielte eine große Rolle. Unter den Patienten mit niedrigem Risiko (keine t(4;14), del17p und 1q21-Zugewinne), die etwa die Hälfte des Kollektivs ausmachten, befand sich die kleinere Gruppe von Patienten mit auch über mehrere Jahre anhaltender Remission, in der sich möglicherweise der eine oder andere geheilte Patient befinden könnte (Abbildung 3b). Insgesamt stellt Tandem-MEL140 eine gute Therapiemöglichkeit für ältere Myelompatienten dar, mit einer nachfolgenden progressions- und therapiefreien Zeit von etwa 1 ½ Jahren, wenn die Therapie nach dem zweiten MEL140 beendet wird. Wahrscheinlich können diese Patienten von einer zeitlich begrenzten Konsolidierungstherapie zur weiteren Vertiefung der Remission profitieren (Straka et al. 2016b).

Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass eine sequenzielle Therapie mit Bortezomib-haltiger Induktion, altersadaptierter Tandem-Hochdosistherapie mit ASZT, gefolgt von Lenalidomid-haltiger Konsolidierung und Erhaltung zu lang anhaltendem progressionsfreien Überleben älterer Myelompatienten führen kann (Gay et al. 2013). Insgesamt erscheint es von großer Bedeutung, Patienten über

65 Jahren konsequent eine Hochdosistherapie mit Melphalan anzubieten. Die Wahl zwischen MEL140 und MEL200 erfolgt auf der Basis der allerdings nur teilweise vorhersehbaren Toxizität. Oberhalb von 70 Jahren sollte MEL140 eingesetzt werden, um die Toxizität zu verringern. Eine willkürliche Altersobergrenze von 65 Jahren ist biologisch nicht sinnvoll und nicht zu rechtfertigen (El Cheikh et al. 2011). In den letzten Jahren hat die autologe Transplantation bei älteren Myelompatienten erfreulicherweise deutlich zugenommen (Auner et al. 2015, Sharma et al. 2014).

### Hochdosistherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Niereninsuffizienz selbst im Endstadium stellt keine Kontraindikation für eine Hochdosistherapie mit Melphalan/ASZT dar. Die Melphalan-Clearance ist auch bei starker Einschränkung der Nierenfunktion nicht wesentlich verzögert (Tricot et al. 1996).

Eine Studie an 81 Patienten mit multiplem Myelom und Niereninsuffizienz belegte die Durchführbarkeit einer Hochdosistherapie in dieser Situation (Badros et al. 2001b). Hierbei zeigte sich, dass die Niereninsuffizienz keine negative Auswirkung auf die Stammzellsammlung hatte und auch die hämatopoetische Regeneration nach Transplantation nicht nachteilig beeinflusste. Eine Melphalandosis von 200 mg/m<sup>2</sup> war allerdings zu toxisch, sodass eine Reduktion auf 140 mg/m<sup>2</sup> erforderlich wurde. Die Transplantations-assoziierte Mortalität kann erhöht sein, die Zeit bis zur Progression ist vergleichbar zu

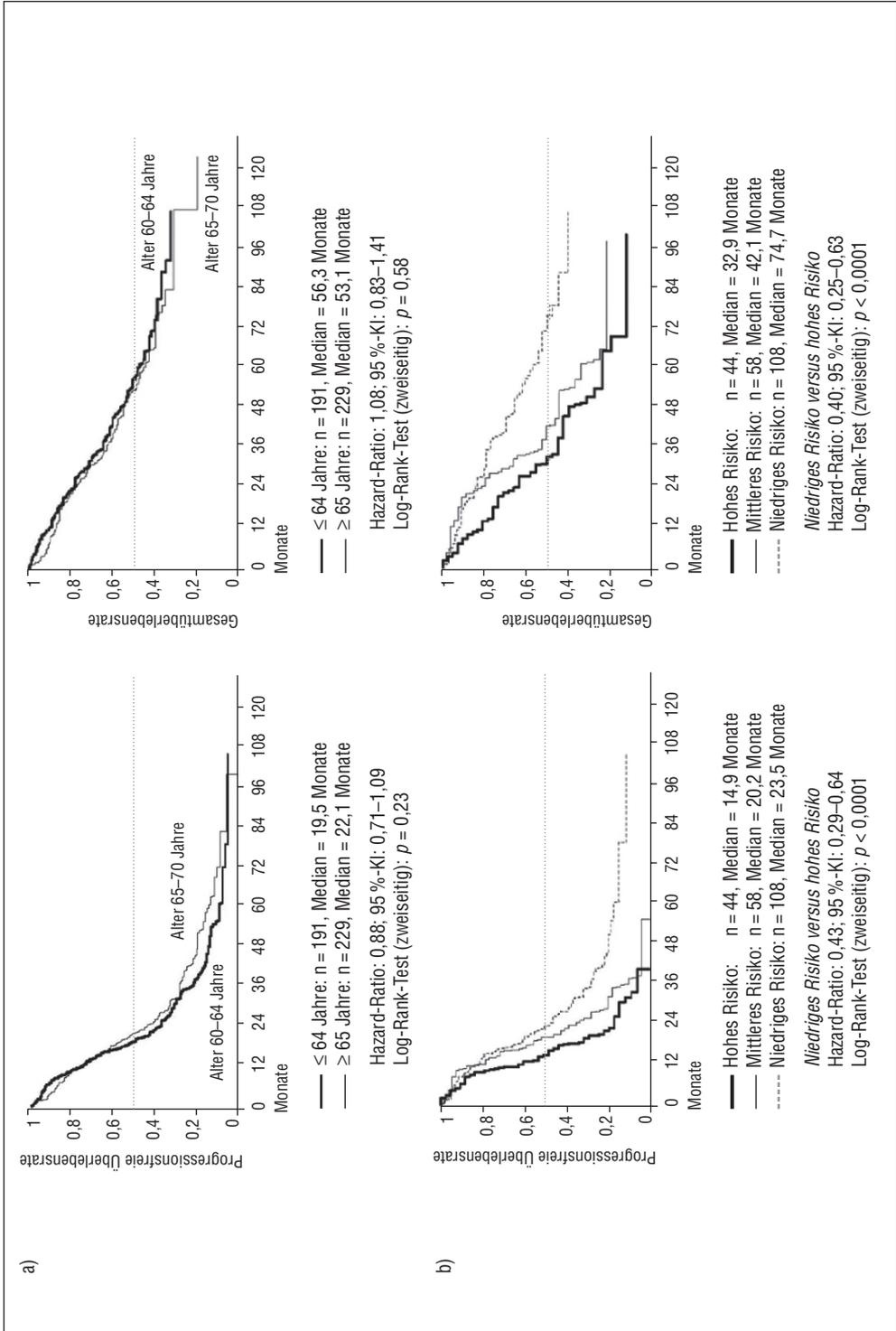


Abbildung 3. Einfluss des Alters (a) und des zytogenetischen Risikoprofils (b) auf die Therapieergebnisse (nach Straka et al. 2016a).

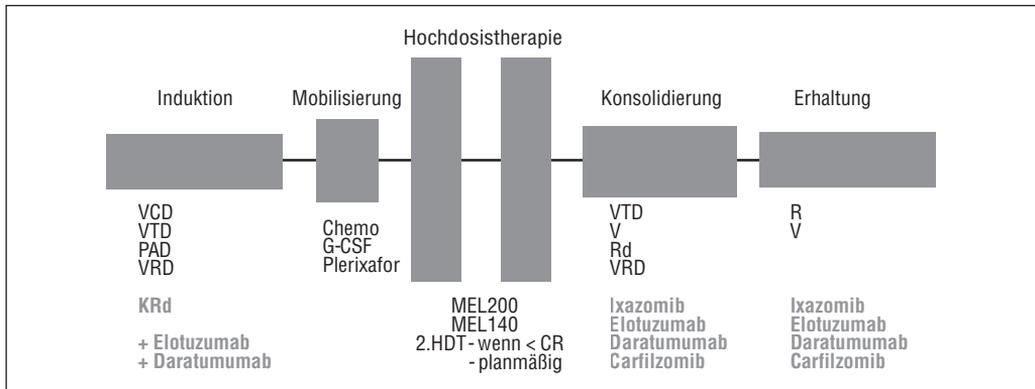


Abbildung 4. Aktuelle Therapieelemente unter Einbeziehung der Stammzelltransplantation und neuer Substanzen (hell = in Prüfung).

der bei normaler Nierenfunktion, das Gesamtüberleben kann sich verringern (Badros et al. 2001b, Gertz et al. 2007). Selbst bei Dialyse ist eine Hochdosistherapie möglich und kann bei frühem Einsatz unter Umständen sogar die Dialysetnotwendigkeit beseitigen (Badros et al. 2001b, Lee et al. 2004).

Eine Hochdosistherapie bei Niereninsuffizienz führt also nicht zu grundsätzlich schlechteren Ergebnissen. Die Melphaladosis muss reduziert werden (100–140 mg/m<sup>2</sup>) und die Möglichkeit zur Dialyse muss gegeben sein.

### Aktuelle Entwicklungen

Um das Gesamtergebnis der Primärtherapie weiter zu verbessern, wird in aktuellen klinischen Studien die Blutstammzelltransplantation mit dem Einsatz neuer Substanzen kombiniert (Abbildung 4). Die derzeitige Studienlage zeigt, dass durch die neuen Substanzen die Effektivität der Induktionstherapie (vor der Hochdosistherapie) sowie Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (nach der Hochdosistherapie) gesteigert werden kann, sodass sich die Rate an kompletten Remissionen bei Therapieabschluss erhöht (Abbildung 5). Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbesserten sich deutlich, allerdings nimmt auch häufig die Dauer und die Komplexität der Therapie zu.

#### Induktion vor Transplantation

Bortezomib-haltige Induktionsregime zeigten in prospektiv-randomisierten Studien Vorteile bezüglich der Ansprechraten und des progressionsfreien

Überlebens gegenüber dem alten Standard VAD (Tabelle 4.; Harousseau et al. 2010, Sonneveld et al. 2012) und werden regelhaft als Induktionstherapie vor Stammzellmobilisierung und Transplantation eingesetzt. In Deutschland sind das insbesondere VCD (Einsele et al. 2009) und PAD (Sonneveld et al. 2012). Normalerweise werden 3–4 Zyklen Induktionstherapie verabreicht. In einem prospektiv-randomisierten Vergleich zwischen VCD und PAD war die Verträglichkeit von VCD bei gleicher Wirksamkeit besser (Mai et al. 2015), sodass in Deutschland zurzeit VCD der Induktionsstandard ist. In südeuropäischen Ländern wird hingegen meistens VTD eingesetzt (Cavo et al. 2010, Rosinol et al. 2012), das mit höherer Polyneuropathierate einhergeht. In den USA wird derzeit meistens VRD gegeben (Richardson et al. 2010). In verschiedenen Studien wird aktuell KRd (Carfilzomib, Lenalidomid, niedrig dosiertes Dexamethason) untersucht, in Zukunft auch unter Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers.

#### Konsolidierung und Erhaltung nach Transplantation

Eine wesentliche Erkenntnis der letzten Jahre ist, dass der Einsatz neuer Substanzen nach Stammzelltransplantation das progressionsfreie Überleben der Patienten deutlich verbessern kann, möglicherweise auch das Gesamtüberleben. Ziel der Konsolidierung ist eine weitere Verbesserung der Remissionsrate und -tiefe nach Transplantation, Ziel der Erhaltungstherapie die Verlängerung der Remissionsdauer.

Zur Konsolidierung werden häufig 2–4 Zyklen einer Chemotherapie gegeben. Durch Konsolidierung mit VTD nach Transplantation konnte die CR-Rate signifikant gesteigert werden (Cavo et al. 2012). Auch eine Konsolidierung mit Lenalidomid steigerte die

Remissionsraten im Rahmen sequenzieller Therapieansätze nach Transplantation (Palumbo et al. 2010, Attal et al. 2012). Ebenso ist eine Monotherapie mit Bortezomib als Konsolidierung geeignet (Mellqvist et al. 2013, Straka et al. 2015).

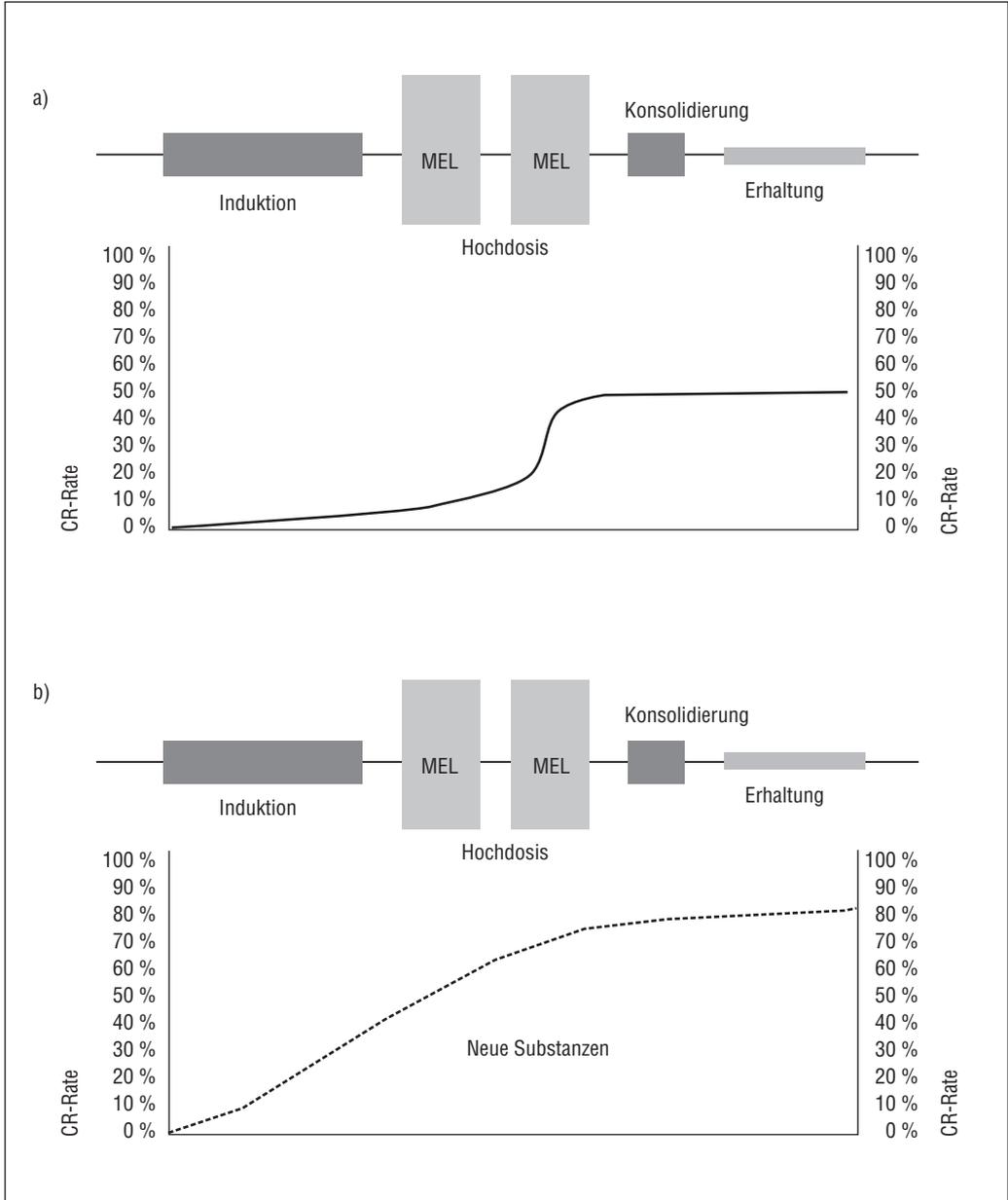


Abbildung 5 Das Erreichen einer kompletten Remission (CR) als Funktion der durchgeführten Therapiephasen, a) vor der Verfügbarkeit der neuen Substanzen, b) in der Ära der neuen Substanzen.

Tabelle 4. Studien zu Bortezomib in der Induktion.

Studie	n	Behandlung	CR-Rate (+ nCR) nach Induktion	Medianes PFS (Monate)	OS
IFM 2005-01 (Harousseau et al. 2010)	482	Bortezomib + Dex.	14,8 %*	36,0	81,4 %
		vs.	vs.	vs.	vs.
		VAD	6,4 %	29,7	77,4 % nach 3 Jahren
HOVON-65/GMMG-HD4 (Sonneveld et al. 2012)	827	PAD	31 %*	35*	61 %
		vs.	vs.	vs.	vs.
		VAD	15 %	28	55 % nach 5 Jahren

VAD Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason, PAD Bortezomib/Doxorubicin/Dexamethason. \*signifikanter p-Wert, CR komplette Remission, nCR nahezu komplette Remission, PFS progressionsfreies Überleben, OS Gesamtüberleben.

In einer aktuellen randomisierten Studie waren 2 Zyklen einer VRD-Konsolidierung sogar mit einem verbesserten progressionsfreien Überleben verbunden (Sonneveld et al. 2016). Wenn nach Konsolidierung eine Erhaltungstherapie durchgeführt wird, wird sich ein unabhängiger Beitrag der Konsolidierung zum erzielten progressionsfreien Überleben nicht immer nachweisen lassen (Stadtmauer et al. 2016).

Eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach Transplantation führt zu einer sehr ausgeprägten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, allerdings ist auch das Risiko von Sekundärmalignomen um den Faktor 2–3 erhöht. Unter dem Strich dürfte der Nutzen diesen Nachteil jedoch deutlich überwiegen (Palumbo et al. 2014, Attal et al. 2012, McCarthy et al. 2012). In einer Metaanalyse der verfügbaren Phase-III-Daten zeigte sich eine Überlebensverlängerung von etwa 2,5 Jahren mit einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie (Attal et al. 2016). Eine Zulassung wurde jedoch bislang nicht erteilt.

### Historie der „Total Therapy“

An der Universität von Arkansas entwickelten *Barlogie* und Mitarbeiter das Konzept der „Total Therapy“ (TT) mit unterschiedlichen Stufen (Pineda-Roman et al. 2008). In diesen Protokollen wurden sämtliche in einem Zeitraum verfügbaren und beim Myelom wirksamen Therapeutika im Rahmen der Primärtherapie eingesetzt. Zentraler Bestandteil war und blieb jedoch die Tandem-Transplantation. In TT1 wurde nach der Tandem-Hochdosistherapie mit ASZT noch eine Interferon-Erhaltungstherapie durchgeführt. In TT2 wurde Thalidomid vor und nach Tandem-Transplantation geprüft und eine Kon-

solidierungstherapie eingeführt. In TT3a wurden Bortezomib und Thalidomid, in TT3b Bortezomib und Lenalidomid eingesetzt. Mit Erhaltungstherapie beträgt die Gesamttherapiedauer 3 Jahre und mehr.

Ob den unweigerlich erzeugten Toxizitäten der einzelnen Therapieschritte immer ein relevanter Gewinn an progressionsfreier Zeit die Waage hält, kann angezweifelt werden. Dennoch konnte das Überleben der Patienten ab TT1 über TT2 bis hin zu TT3 schrittweise verbessert werden. Das 5-Jahres-Überleben nach TT1 lag bei 57 %, nach TT2 bei 65 % (ohne Thalidomid) bzw. 68 % (mit Thalidomid) und nach TT3 bei 73 % (Usmani et al. 2013).

Mit der TT5 wurde bei Hochrisikopatienten (definiert durch das genetische Expressionsprofil GEP70), die in Therapiepausen schnell rezidivieren, eine sequenzielle, dosisdichte Therapie ohne signifikante Pausen und mit reduzierter Therapieintensität appliziert (Jethava et al. 2016). Die CR-Dauer verkürzte sich jedoch im Vergleich zu TT3a und TT3b. Diese schlechteren Ergebnisse könnten in Zusammenhang mit der Reduktion der Melphalan-Hochdosistherapie von 200 mg/m<sup>2</sup> auf 80 mg/m<sup>2</sup> stehen.

Das Konzept der „Total Therapy“ hat die Entwicklung der modernen Therapieansätze in der Primärtherapie stark beeinflusst, auch wenn diese Maximalstrategie aufgrund der hohen Toxizität nur für einen kleineren Teil der Patienten geeignet war. Mit der Verfügbarkeit weiterer neuer, noch effektiverer Substanzen und den positiven Ergebnissen für Konsolidierungs- und Erhaltungstherapien, entstehen in den neuen Studienprotokollen Therapieregime, die dem Aufbau der „Total Therapy“ ähnlich sind, aber eine sehr toxische Therapieintensität vermeiden können.

## Transplantation im Rezidiv

Eine Melphalan-Hochdosistherapie mit ASZT kann – auch nach bereits erfolgter Transplantation während der Erstlinientherapie – im Rezidiv wieder mit Erfolg eingesetzt werden. Voraussetzung ist häufig, dass noch eingefrorene Blutstammzellen von der ersten Mobilisierung vorhanden sind. Profitieren können insbesondere Patienten, die nach der initialen Transplantation ein progressionsfreies Überleben von > 18 Monaten hatten und die ein Bortezomib- oder Lenalidomid-haltiges Regime zur Reduktion erhalten (Sellner et al. 2013, Atanackovic/Schilling 2013). In einer randomisierten Studie, die im Rezidiv eine ASZT nach MEL200 mit einer Cyclophosphamid-Therapie verglich, lag die Zeit bis zur Progression bei 19 versus 11 Monaten ( $p < 0,0001$ ) mit Vorteil für die autologe Transplantation (Cook et al. 2014). Auch das mediane Überleben in dieser Studie nach längerer Nachbeobachtung war besser nach ASZT (Cook et al. 2016).

## Fazit

Eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation ist nach wie vor die Standardtherapie für alle geeigneten Patienten. Eine definitive Altersobergrenze existiert nicht, die Komorbiditäten spielen im Einzelfall eine entscheidende Rolle. Orientierend kann diese Therapieform bis zu einem Alter von 70 Jahren und im Einzelfall auch darüber hinaus angewendet werden. In klinischen Studien zur Hochdosistherapie werden heute Patienten bis zum Alter von 75 Jahren eingeschlossen. Durch die Kombination von neuen Substanzen mit der Hochdosis-Chemotherapie und ASZT können die Ergebnisse der Primärtherapie verbessert werden.

## Literatur

Alexanian R, Dimopoulos MA (1995) Management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 32: 20–30  
 Atanackovic D, Schilling G (2013) Second autologous transplant as salvage therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 163: 565–572  
 Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335: 91–97

Attal M, Harousseau JL, Facon T et al (2003) Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349: 2495–2502  
 Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al (2012) Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1782–1791  
 Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al (2015) Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 trial). *Blood* 126(23): ASH Abstract 391  
 Attal M, Palumbo A, Holstein SA et al (2016) Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): a meta-analysis (MA) of overall survival (OS). *J Clin Oncol* 34(Suppl): ASCO Abstract 8001  
 Auner HW, Szydlo R, Hoek J et al (2015) Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplant* 50: 209–215  
 Badros A, Barlogie B, Siegel E et al (2001a) Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 114: 600–607  
 Badros A, Barlogie B, Siegel E et al (2001b) Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 114: 822–829  
 Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR et al (1999) Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 93: 55–65  
 Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC et al (2006a) Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup trial S9321. *J Clin Oncol* 24: 929–936  
 Barlogie B, Tricot GJ, Rhee F et al (2006b) Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 135: 158–164  
 Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S et al (1995) Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 13: 2547–2555  
 Beyer J, Schwella N, Zingsem J et al (1995) Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol* 13: 1328–1335  
 Bladé J, Rosinol L, Sureda A et al (2005) High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 106: 3755–3759  
 Brioli A, Perrone G, Patriarca F et al (2015) Successful mobilization of PBSCs predicts favorable outcomes in multiple myeloma patients treated with novel agents

- and autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 50: 673–678
- Cavallo F, Bringhen S, Milone G et al (2011) Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after lenalidomide induction therapy. *Leukemia* 25: 1627–1631
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P et al (2005) Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 106: 35–39
- Cavo M, Tosi P, Zamagni E et al (2007) Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 Clinical Study. *J Clin Oncol* 25: 2434–2441
- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F et al (2010) Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 376: 2075–2085
- Cavo M, Pantani L, Petrucci MT et al (2012) Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 120: 9–19
- Cavo M, Palumbo A, Zweegman S et al (2016) Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). *J Clin Oncol* 34(Suppl): ASCO Abstract 8000
- Child JA, Morgan GJ, Davies F et al (2003) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348: 1875–1883
- Cook G, Williams C, Brown JM et al; National Cancer Research Institute Haemato-oncology Clinical Studies Group (2014) High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 874–885
- Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA et al (2016) The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 3: e340–351
- Cunningham D, Paz-Ares L, Gore ME et al (1994a) High-dose melphalan for multiple myeloma. Long-term follow-up data. *J Clin Oncol* 12: 764–768
- Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S et al (1994b) High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol* 12: 759–763
- Einsele H, Bamberg M, Budach W et al (2003) A new conditioning regimen involving total marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide followed by autologous PBSCT in patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 32: 593–599
- Einsele H, Liebisch P, Langer C et al (2009) Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa trial). *Blood* 114(22): ASH Abstract 131
- El Cheikh J, Kfoury E, Calmels B et al (2011) Age at transplantation and outcome after autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 4: 30–36
- Facon T, Mary JY, Hulin C et al; Intergroupe Francophone du Myélome (2007) Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 370: 1209–1218
- Fernand JP, Ravaud P, Chevret S et al (1998) High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 92: 3131–3136
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M et al; Group Myélome-Autogreffe (2005) High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myélome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 23: 9227–9233
- Garderet L, Beohou E, Caillot D et al (2016) Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients: a prospective multicenter study. *Haematologica* 101: 1390–1397
- Gay F, Magarotto V, Crippa C et al (2013) Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood* 122: 1376–1383
- Gay F, Oliva S, Petrucci MT et al (2015) Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomized, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16: 1617–1629
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al (2007) Impact of age and serum creatinine value on outcome after autologous blood stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 39: 605–611
- Gianni AM, Tarella C, Siena S et al (1990) Durable and complete hematopoietic reconstitution after autografting of rhGM-CSF exposed peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant* 6: 143–145

- Harousseau JL, Attal M, Divine M et al (1995) Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French registry on autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood* 85: 3077–3085
- Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H et al (2010) Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 28: 4621–4629
- Jethava Y, Mitchell A, Zangari M et al (2016) Dose-dense and less dose-intensive Total Therapy 5 for gene expression profiling-defined high-risk multiple myeloma. *Blood Cancer Journal* 6: e453
- Ketterer N, Salles G, Raba M et al (1998) High CD34+ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood* 91: 3148–3155
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al (2007) Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 21: 2035–2042
- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ et al (2014) Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 28: 1122–1128
- Kyle RA (1983) Long-term survival in multiple myeloma. *N Engl J Med* 308: 314–316
- Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J et al (2010) Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 95: 1913–1920
- Lee CK, Zangari M, Barlogie B et al (2004) Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant* 33: 823–828
- Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E et al (2000) Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 95: 7–11
- Mai EK, Benner A, Bertsch U et al (2016) Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol* 173: 731–741
- Mai EK, Bertsch U, Dürig J et al (2015) Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 29: 1721–1729
- McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al (2012) Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1770–1781
- McElwain TJ, Powles RL (1983) High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 2: 822–824
- Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O et al (2013) Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood* 121: 4647–4654
- Moreau P, Fiere D, Bezwoda WR et al (1997) Prospective randomized placebo-controlled study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor without stem-cell transplantation after high-dose melphalan in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 15: 660–666
- Moreau P, Facon T, Attal M et al (2002) Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 99: 731–735
- Moreau P, Hulin C, Marit G et al (2010) Stem cell collection in patients with de novo multiple myeloma treated with the combination of bortezomib and dexamethasone before autologous stem cell transplantation according to IFM 2005-01 trial. *Leukemia* 24: 1233–1235
- Palumbo A, Triolo S, Argentino C et al (1999) Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL 100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood* 94: 1248–1253
- Palumbo A, Brinchen S, Petrucci MT et al (2004) Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 104: 3052–3057
- Palumbo A, Gay F, Falco P et al (2010) Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol* 28: 800–807
- Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al (2014) Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 371: 895–905
- Pineda-Roman M, Barlogie B, Anaissie E et al (2008) High-dose melphalan-based autotransplants for multiple myeloma. *Cancer* 112: 1754–1764
- Richardson PG, Weller E, Lonial S et al (2010) Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 116
- Rosinol L, Oriol A, Teruel AI et al; Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/ Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group (2012) Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 120: 1589–1596
- Roussel M, Moreau P, Huynh A et al; Intergroupe Francophone du Myélome (2010) Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous

- stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). *Blood* 115: 32–37
- Schiller G, Nimer S, Vescio R et al (1994) Phase I-II study of busulfan and cyclophosphamide conditioning for transplantation in advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 14: 131–136
- Schmitz N, Linch DC, Dreger P et al (1996) Randomized trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 347: 353–357
- Schulman KA, Birch R, Zhen B et al (1999) Effect of CD34+ cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral-blood stem-cell support. *J Clin Oncol* 17: 1227–1233
- Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC et al (1987) Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol* 66: 55–62
- Sellner L, Heiss C, Benner A et al (2013) Autologous transplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single center experience with 200 patients. *Cancer* 119: 2438–2446
- Sharma M, Zhang MJ, Zhong X et al (2014) Older patients with myeloma derive similar benefit from autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 1796–1803
- Siegel DS, Desikan KR, Mehta J et al (1999) Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 93: 51–54
- Sirohi B, Powles R, Treleaven J et al (2000) The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over. *Bone Marrow Transplant* 25: 533–539
- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al (2012) Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 30: 2946–2955
- Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B et al (2016) Consolidation followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 128(22): ASH Abstract 242
- Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B et al (2016) Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance (ACM), tandem autoHCT with Len maintenance (TAM) and autoHCT with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA trial). *Blood* 128(22): ASH Abstract LBA-1
- Straka C, Vogel M, Müller J et al (2015) Results from two phase III studies of bortezomib (BTZ) consolidation vs observation (OBS) post-transplant in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *J Clin Oncol* 33(Suppl): ASCO Abstract 8511
- Straka C, Liebisch P, Salwender H et al (2016a) Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica* 101: 1398–1406
- Straka C, Knop S, Vogel M et al (2016b) Bortezomib consolidation following autologous transplant equalizes the outcome for older patients with less intensive pre-treatment compared to younger patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 128(22) ASH Abstract 516
- Tricot G, Alberts D, Johnson C et al (1996) Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res* 2: 947–952
- Tricot G, Jagannath S, Vesole D et al (1995) Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 85: 588–596
- Usmani SZ, Crowley J, Hoering A et al (2013) Improvement in long-term outcomes with successive Total Therapy trials for multiple myeloma: are patients now being cured? *Leukemia* 27: 226–232
- Weaver CH, Hazelton B, Birch R et al (1995) An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood* 86: 3961–3969

## Allogene Stammzelltransplantation

*M. Hentrich, R. Reibke, J. Tischer, C. Straka, A. Hausmann, C. von Schilling, H.-J. Kolb*

Der Stellenwert einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) ergibt sich aus der Beobachtung, dass durch eine Hochdosischemotherapie mit autologer SZT (autoSZT) dauerhafte komplette Remissionen nur bei wenigen Patienten erreicht werden. Demgegenüber steht die Beobachtung, dass ca. 30 % der Patienten, die nach allogener Transplantation eine komplette Remission erreichen, nach 6 Jahren krankheitsfrei bleiben. Die allogene SZT stellt somit ein potenziell kuratives Therapiekonzept dar.

### Graft-versus-Myeloma-Effekt

Dem kurativen Potenzial einer alloSZT liegt der sog. Graft-versus-Myeloma-Effekt (GvM) zugrunde. Hierbei handelt es sich um eine Immunreaktion von T- bzw. NK-Zellen des Spenders gegen Zellen des Patienten, die zu einem Rückgang und ggf. Verschwinden des Myeloms führen. Die Mechanismen dieser Reaktion sind im Detail nicht geklärt und die Zielantigene der GvM-Reaktion noch nicht ausreichend definiert. Allerdings gibt es zahlreiche Hinweise dafür, dass Minor-Histokompatibilitäts-Antigene normaler und maligner hämatopoetischer Zellen als Zielantigene für eine GvM-Reaktion dienen können.

Patienten mit Myelomrezidiv nach alloSZT sprechen zu ca. 30–50 % auf die Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) an, zum Teil in Form von kompletten und länger anhaltenden Remissionen (Tricot et al. 1996, Lokhorst et al. 1997, 2000, Bellucci et al. 2004). Neben Faktoren wie chemosensitiver Erkrankung vor allo-Transplantation, Ansprechen auf die Re-Induktionstherapie vor DLI und Zahl der transfundierten Spenderlymphozyten korreliert vor

allem das Auftreten einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) mit einem Ansprechen auf DLI (Lokhorst et al. 2000, 2004). DLI-Responder entwickeln hohe Antikörpertiter gegen einige Myelom-assoziierte Antigene (Bellucci et al. 2004). In Abbildung 1 ist der Verlauf des M-Proteins eines Patienten mit multiplem Myelom nach DLI skizziert (Lokhorst et al. 1997). Dieser Patient rezidierte etwa ein Jahr nach allo-KMT und blieb nach Infusion von Spenderlymphozyten über drei Jahre anhaltend in kompletter Remission (negative Immunfixation und unauffällige Immunphänotypisierung).

Eine wichtige Komplikation der DLI ist die Entwicklung einer GvHD, zu deren klassischen Zielorganen bei der akuten Verlaufsform Haut, Darm und Leber zählen. Bei der chronischen Verlaufsform sind häufig Haut und Mundschleimhaut (sklerodermiforme Veränderungen) sowie Augen (Sicca-Symptomatik), seltener die Lunge (Bronchiolitis obliterans) betroffen. Auch schwere Knochenmarkaplasien sind möglich.

### Allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung (MAC)

Trotz einer im Vergleich zur autoSZT geringeren Rezidivrate waren die Ergebnisse der allogenen Knochenmarktransplantation nach MAC wegen der hohen transplantationsassoziierten Mortalität (TRM) lange Zeit enttäuschend. Selbst nach Transplantationen von HLA-identischen Geschwistern wurden TRM-Raten von 30 bis 50 % berichtet (Björkstrand et al. 1996, Bensinger et al. 1996, Hunter et al. 2005). Hauptursachen hierfür waren GvHD sowie schwere infektiöse Komplikationen.

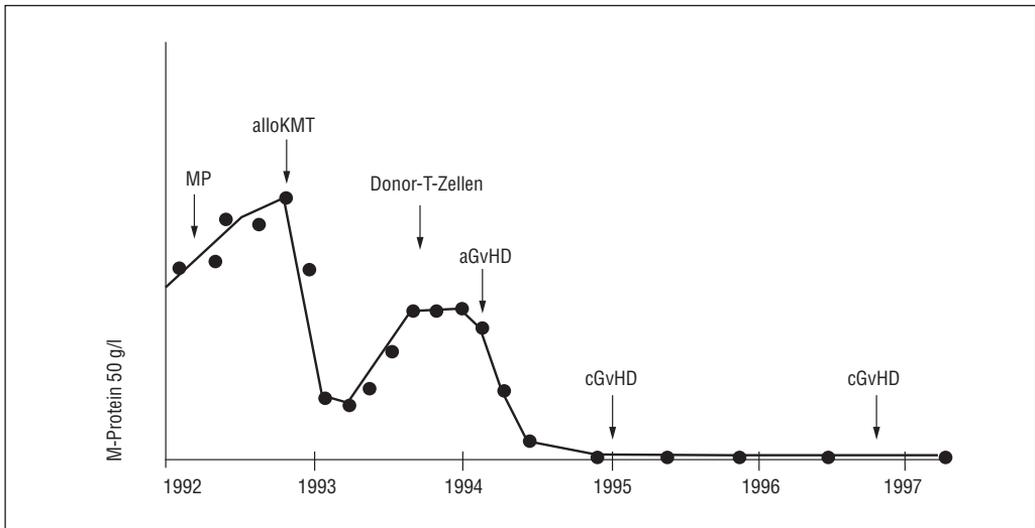


Abbildung 1. Verlauf des M-Proteins nach DLI bei einem Patienten mit Rezidiv nach alloKMT (aus Lokhorst et al. 1997).

Die hohe TRM war in einer Matched-Pair-Analyse der EBMT auch Hauptgrund für das signifikant schlechtere Gesamtüberleben (OS) nach alloSCT im Vergleich zur autoSCT (medianes Überleben 18 vs. 34 Monate; Björkstrand et al. 1996). Allerdings muss betont werden, dass ein Großteil der alloSCT-Patienten vielfach vorbehandelt war und dass bis zu 71 % der Patienten als chemoresistent eingestuft wurden (Gahrton et al. 1995, Bensinger et al. 1996, Hunter et al. 2005). Die Ergebnisse waren günstiger, wenn die alloSCT mit MAC innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung erfolgte. Als weitere prognostisch günstige Faktoren stellten sich weniger fortgeschrittene Erkrankungen (Stadium I/II;  $\beta_2$ -Mikroglobulin  $< 2,5$  mg/dl), die Zahl der Vortherapien ( $< 8$  Zyklen Chemotherapie,  $< 2$  autologe Transplantationen) und eine komplette Remission vor Transplantation heraus (Bensinger et al. 1996, Gahrton et al. 1995).

Eine Analyse der EBMT zeigte eine Verbesserung der Überlebensrate der Transplantation von HLA-identischen Geschwistern in den Jahren von 1994 bis 1998 im Vergleich zum Vorzeitraum (Gahrton et al. 2001). Hauptgrund hierfür war ein signifikanter Rückgang der TRM, der maßgeblich auf eine Reduktion von Infektionen einschließlich interstitieller Pneumonitiden zurückgeführt wurde. Als Gründe hierfür sind neben einer konsequenteren antiviralen und antimikrobiellen Prophylaxe auch Unterschiede in den Konditionierungsregimen

denkbar. Möglicherweise spielte auch der etwas frühere Transplantationszeitpunkt der seit 1994 transplantierten Patienten eine günstige Rolle (10 Monate vs. 14 Monate nach Diagnose). Todesfälle, die durch eine akute GvHD verursacht waren, traten in beiden Zeiträumen jedoch gleich häufig auf (12 % vs. 11 %).

### Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter, nicht myeloablativer Konditionierung (allo-RIC-SZT)

Wegen der deutlich geringeren Toxizität einer dosisreduzierten Konditionierung mit Transplantation peripherer Stammzellen (allo-RIC-SZT) ist die therapieassoziierte Frühmortalität im Vergleich zu einer myeloablativen Transplantation erheblich niedriger. Das Therapieziel einer allo-RIC-SZT besteht in der Induktion eines GvM-Effektes auf dem Boden einer immunologischen Toleranz gegenüber Spenderzellen mit Entwicklung eines Spenderzell-Chimärismus. Sofern zunächst ein nur unvollständiger Chimärismus besteht, kann bei fehlender GvHD durch Verabreichung von Spenderlymphozyten ein kompletter Chimärismus hergestellt werden (Dhakal et al. 2016b).

Erste Arbeiten zur allo-RIC-SZT waren vielversprechend mit CR-Raten von bis zu 40 % bei Patienten mit Myelomrezidiv (Badros et al. 2001,

2002). Allerdings profitieren intensiv vorbehandelte bzw. progrediente Patienten in der Regel nicht von einer allo-RIC-SZT. Eine Analyse der EBMT zum Verlauf von 229 Patienten mit multiplem Myelom nach allo-RIC-SZT ergab für die Subgruppe der Patienten mit progredienter Erkrankung ( $n=61$ ) ein 3-Jahres-OS von lediglich 28 % bei einer 1-Jahres-TRM von 36 % (Crawley et al. 2005). Insgesamt waren eine chemoresistente Erkrankung (relatives Risiko 2,0),  $> 1$  vorherige autologe Transplantation (RR 1,45) und die Konstellation männlicher Empfänger/weiblicher Spender (RR 1,8) mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Das 1-Jahres-OS aller Patienten betrug 22 %, das progressionsfreie Überleben (PFS) 21 %. Auch in dieser Analyse ergab sich ein klarer Zusammenhang zwischen chronischer GvHD und Überleben: Patienten ohne cGvHD hatten ein OS von 29 % und ein PFS von 12 %. Demgegenüber betrug bei Patienten mit „limited“ bzw. „extensive“ cGvHD das OS 84 % bzw. 58 % und das PFS 46 % bzw. 30 %.

Der Nachweis einer 17p13-Deletion ist auch nach allo-RIC-SZT ein ungünstiger prognostischer Faktor (Schilling et al. 2008). Bei Patienten mit Myelomrezidiv erwies sich zudem eine 13q14-Deletion (FISH) als prognostisch ungünstig (Kröger et al. 2004).

Eine vergleichende retrospektive Analyse der EBMT (RIC vs. MAC) bestätigte die bei RIC deutlich verringerte nicht rezidivbedingte Mortalität (NRM). Allerdings wurde dieser Vorteil durch eine höhere Rezidivrate nach allo-RIC-SZT wieder aufgehoben, sodass sich PFS und OS zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden (Crawley et al. 2007). Im Vergleich zu Knochenmark führt die Transplantation peripherer Stammzellen auch bei Myelom zu schnellerem Engraftment, aber auch zu mehr chronischer GvHD (Gahrton et al. 2007).

Allo-RIC-SZT werden überwiegend bei Patienten mit Myelomrezidiv durchgeführt (Michallet et al. 2014). Einer retrospektiven Registerstudie des CIBMTR zufolge führte eine allo-RIC-SZT bzw. alloSZT nach nicht myeloablativer Konditionierung ( $n=152$ ) bei Patienten mit Rezidiv nicht zu besseren Ergebnissen als eine zweite autoSZT ( $n=137$ ). Das 3-Jahres-PFS bzw. OS betrug 6 % bzw. 20 % in der alloSZT-Gruppe vs. 12 % bzw. 46 % nach zweiter autoSZT (Freytes et al. 2014). Erwartungsgemäß war die NRM der autoSZT-Gruppe mit

2 % deutlich geringer als die in der alloSZT-Gruppe (13 %). Allerdings muss betont werden, dass der Remissionsstatus vor SZT bei vielen Patienten nicht bekannt war, sodass ein Selektionsbias zu Ungunsten der alloSZT-Gruppe möglich ist. Andere vergleichende Arbeiten zur Verfügbarkeit eines Spenders (donor vs. no donor) fanden für Patienten mit Spender einen signifikanten PFS-Vorteil, jedoch ohne Vorteil im Gesamtüberleben (de Lavallade et al. 2008, Patriarca et al. 2012). Hierbei ist zu bedenken, dass Auswertungen zur alloSZT mit einer Beobachtungszeit von weniger als 5 Jahren bei Patienten mit multiplem Myelom von begrenzter Aussagekraft sind. Bei chronisch verlaufenden Erkrankungen können früh auftretende Komplikationen erst spät durch geringere Rezidivraten ausgeglichen werden.

Transplantationen mit HLA-kompatiblen Fremdspendern sind der HLA-identischen Geschwistertransplantation gleichwertig, eine etwas höhere Rate an GvHD wird durch eine geringere Rezidivrate ausgeglichen (Knop et al. 2009, Kröger et al. 2010). So führte die Fremdspender-SZT bei Patienten mit Myelomrezidiv in einer Phase-II-Studie zu einer CR-Rate von 46 % und einem geschätzten 5-Jahres-OS von 26 %. Bei Vorliegen eines HLA-Mismatch muss allerdings mit einer NRM von 53 % gerechnet werden. Der SZT von HLA-kompatiblen Fremdspendern sollte deshalb der Vorrang eingeräumt werden, die NRM betrug in diesen Fällen nur 10 % (Kröger et al. 2010).

Bortezomib wurde im Rahmen der Konditionierung, in der frühen Post-Transplantations-Phase und als Erhaltungstherapie eingesetzt, ohne dass sich hierdurch Vorteile in Bezug auf NRM, Rezidivrate oder Überleben abzeichnen (Caballero-Velásquez et al. 2013).

Spätrezidive sind sowohl nach MAC als auch nach allo-RIC-SZT beschrieben (Sahebi et al. 2013, Vekemans et al. 2014).

### **AutoSZT gefolgt von allo-RIC-SZT**

Erfolgt im Rahmen des primären Therapiekonzeptes im Anschluss an eine autoSZT eine allo-RIC-SZT (sog. Auto-allo-Konzept), werden zytoreduktive Effekte und GvM-Reaktion kombiniert (Sahebi et al. 2015). Dieses Vorgehen führte in zwei kleineren Serien mit relativ kurzem Follow-up zu CR-

Raten von 57 % bzw. 73 % und einer TRM von 18 % bzw. 19 % (Kröger et al. 2002, Maloney et al. 2003). Eine multizentrische Studie (n = 102) mit sehr niedriger Ganzkörperbestrahlungsdosis (2 Gy) vor alloSZT zeigte ebenfalls eine NRM von 18 %, nach 5 Jahren lagen OS und PFS bei 74 % bzw. 36 % (Rotta et al. 2009). 74 % der Patienten entwickelten eine extensive GvHD. Als Hauptprobleme dieser Form von auto-allo-SZT stellen sich somit die hohe Rate extensiver GvHD und eine noch immer unbefriedigende Langzeitkontrolle des Myeloms dar.

Ergebnisse von 7 prospektiven Studien zum Vergleich einer auto-allo-Transplantation mit einer autologen Tandem-SZT sind in Tabelle 1 zusammengefasst (Garban et al. 2006, Bruno et al. 2007, Moreau et al. 2008, Rosinol et al. 2008, Björkstrand et al. 2011, Giaccone et al. 2011, Krishnan et al. 2011, Lokhorst et al. 2012, Gahrton et al. 2013, Knop et al. 2009, 2014). In vier Studien zeigte sich kein Überlebensvorteil für Patienten nach allo-RIC und die Rate extensiver chronischer GvHD bewegt sich zwischen 23 % und 58 %.

Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse sind letztlich unklar. In der französischen Studie hängt das negative Ergebnis nach RIC möglicherweise mit der hohen ATG-Dosis in der Konditionierung zusammen (Moreau et al. 2008). Hingegen könnte der deutliche Vorteil für die RIC in der italienischen Studie u. a. durch die unerwartet niedrige CR-Rate im autologen Arm (26 %) begründet sein (Giaccone et al. 2011). Nur vier Studien weisen Beobachtungszeiten von mehr als 5 Jahren auf, sodass sich die Ergebnisse noch ändern können. So trennten sich die Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der EBMT-Studie erst nach 36 Monaten zugunsten der allo-RIC-SZT. Der Vorteil einer geringeren Rezidivrate nach allo-RIC-SZT kommt gegenüber dem Nachteil der höheren NRM erst nach einigen Jahren zum Tragen (Björkstrand et al. 2011, Gahrton et al. 2013). Allerdings ist in der HOVON-Studie die Nachbeobachtungszeit sehr lang (> 6 Jahre), ohne dass sich ein Überlebensvorteil nach allo-RIC darstellt (Lokhorst et al. 2012). Hierfür kann sowohl die geringe Intensität der Konditionierung als auch die wirksame Folgetherapie nach autologer SZT ausschlaggebend sein.

In der DSMM-V-Studie führte eine auto/allo-RIC-Transplantation bei Patienten mit del13q/del17p zu einem signifikanten Überlebensvorteil (Knop et al. 2014).

Insgesamt haben die Ergebnisse der prospektiv-vergleichenden Studien zu einer gewissen Ernüchterung in der Beurteilung der allo-RIC-SZT als Upfront-Therapie geführt. Allerdings sollte der Stellenwert einer Anti-Myelom-Zytotoxizität im Rahmen der Konditionierung neu bewertet werden. Je geringer die Myelomlast vor einer alloSZT, desto größer sind deren Erfolgsaussichten. In den prospektiv vergleichenden Studien wurden bisher keine neueren Substanzen eingesetzt.

Mittlerweile sind weltweit mehrere Studien zur alloSZT aktiv, in denen Bortezomib und/oder Lenalidomid als Induktions- oder Erhaltungstherapie eingesetzt werden (Lokhorst et al. 2010, Giralto et al. 2015). In einer niederländischen Studie erwies sich eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie (10 mg Tag 1–21) nach Upfront-allo-RIC-SZT jedoch als nicht praktikabel, da die Therapie bei 43 % der Patienten wegen Entwicklung einer akuten GvHD nach median 18 Tagen vorzeitig beendet werden musste (Kneppers et al. 2011). Eine ähnliche Studie (Alsina et al. 2014), in die auch Patienten mit Rezidiv nach autoSZT aufgenommen wurden, startete die Lenalidomid-Erhaltung geringfügig später (13,7 Wo. nach SZT vs. 12 Wo. in der niederländischen Arbeit). Auch hier musste die Therapie bei 74 % der Patienten wegen aGvHD (37 %) oder progredienter Erkrankung (37 %) vorzeitig beendet werden. Dennoch betrug die Ansprechrate unter Lenalidomid 33 % und die TRM war mit 11 % relativ gering.

Zirka die Hälfte der Patienten, die nach allo-RIC eine partielle Remission (PR) erreichen, können durch Kombination von DLI mit Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib in eine CR überführt werden, allerdings mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer chronischen GvHD (Kröger et al. 2009). Kleineren Studien und Fallserien zufolge führt der Einsatz von Bortezomib oder Lenalidomid mit oder ohne DLI bei Patienten mit Rezidiv/Progress und DLI-Versagen bei 60–75 % der Patienten zu Remissionen (Lioznov et al. 2010, El-Cheikh et al. 2008, 2012).

### Zusammenfassung

Angesichts der inkonsistenten Datenlage sind klare Empfehlungen zur alloSZT bei Patienten mit multiplem Myelom nicht unumstritten möglich (Gertz 2015, Nooka et al. 2015). Jüngere Patienten mit neu

Tabelle 1. Prospektive Studien zum Vergleich autologe Tandem-SZT vs. autologe + allogene SZT (bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Spenders).

Regime	N	CR	EFS/PFS	OS (median)	TRM/NRM	cGvHD	Follow-up <sup>a</sup>	Patienten	Autor
Frankreich (IFM)									
2 x auto Mel 200/220	219	33 %	22 Mo.	48 Mo.	5 %		56 Mo.	Hochrisiko (B2M > 3 mg/l, del13q)	Garban et al. 2006, Moreau et al. 2008
vs.									
auto Mel 200 + allo Flu/Bu/ATG	65	33 % (n. s.)	19 Mo. (n. s.)	34 Mo. p=0,07	11 %	7 % lim. 36 % ext.	56 Mo.		
Italien									
2 x auto Mel 100–200	82 <sup>c</sup>	26 %	2,4 J.	4,3 J.	2 %		7,4 J.	IIA-IIIB	Bruno et al. 2007, Giaccone et al. 2011
vs.									
auto Mel 200 + allo TBI 2 Gy	80	55 % (p =0,0026)	2,8 J. (p=0,005)	n. e. (p=0,001)	16 %	16 % lim. 58 % ext.	7,3 J.		
Spanien (PHETEMA)									
2 x auto Mel 200/CVB	85	11 %	31 Mo.	58 Mo.	5 %		5,2 J.	keine CR/nCR nach 1. auto-Tx	Rosiñol et al. 2008
vs.									
1 x auto + allo Flu/ Mel 140	25	40 % (p=0,01)	n. e. (n. s.)	n. e. (n. s.)	16 % (p=0,07)	66 %	5,2 J.		
Deutschland (DSMM V)									
2 x auto Mel 200	73	32 %	47 % (n. 49,2 Mo.) del13q/del17p: 6 Mo	72 % (n. 36 Mo.) Median n. e.	n. b.		49,2 Mo.	del13q	Knop et al. 2009, 2014
vs.									

Tabelle 1. Fortsetzung.

Regime	N	CR	EFS/PFS	OS (median)	TRM/NRM	cGvHD	Follow-up <sup>a</sup>	Patienten	Autor
1 x auto Mel 200 + allo Flu/Mel 140 ± ATG <sup>d</sup>	126	59% (p=0,003)	59% (p=0,005)	60% (n. 36 Mo.) Median n. e. (n. s.) del13q/17p: n. e. (p=0,0002)	11,9%	n. b.	49,2 Mo.		
<b>EBMT</b>									
1–2 x auto Mel 200	145 (1 x) 104 (2 x)	41%	12% (n. 96 Mo)	36% (n. 96 Mo.)	3% (n. 36 Mo)		96 Mo. <sup>b</sup>	≥ SD nach Erstlinientherapie	Björkstrand et al. 2011, Gahrton et al. 2013
vs.									
auto Mel 200 + allo Flu / 2 Gy TBI	108	51% (p=0,02)	22% (n. 96 Mo.) (p=0,027)	49% (n. 96 Mo.) (p=0,030)	13% (n. 36 Mo) (p=0,0004)		96 Mo. <sup>b</sup>		
<b>USA (BMT CTN)</b>									
2 x auto Mel 200 ± Erhalt	436	45% <sup>b</sup>	46%	77% (n. 36 Mo.)	4%		40 Mo.	Standardrisiko, < 70 J.	Krishnan et al. 2011
vs.									
auto Mel 200 + allo 2 Gy TBI	189	58% <sup>b</sup> (p=0,007)	43% (n. s.)	80% (n. 36 Mo.) (n. s.)	11% (p<0,0001)	54%	40 Mo.		

Tabelle 1. Fortsetzung.

Regime	N	CR	EFS/PFS	OS (median)	TRM/NRM	cGvHD	Follow-up <sup>a</sup>	Patienten	Autor
Holland (HOVON)									
1 x auto Mel 200 ± Erhalt	138	37%	22%	55% (n. 72 Mo.)	3%		77 Mo. <sup>b</sup>	Donor vs. kein Donor	Lokhorst et al. 2012
vs.									
auto Mel 200 + allo 2 Gy TBI	122	43% (n. s.)	28% (n. s.)	55% (n. 72 Mo.) (n. s.)	16% (p > 0,001)	9% lim. 55% ext.	77 Mo. <sup>b</sup>		

EFS ereignisfreies Überleben, PFS progressionsfreies Überleben, OS Gesamtüberleben, TRM therapieassoziierte Mortalität, NRM nicht rezidivbedingte Mortalität, TBI Ganzkörperbestrahlung, SD stabile Erkrankung, n. b. nicht berichtet, n. s. nicht signifikant, n. e. nicht erreicht, lim. limited cGvHD, ext. extensive cGvHD.  
<sup>a</sup> ab Diagnose bzw. Randomisation, <sup>b</sup> nach 2. SZT; <sup>c</sup> nur 46/82 Pat. erhielten eine 2. autoSZT, <sup>d</sup> ATG bei Fremdspenderin.

diagnostiziertem multiplem Myelom, die Hochrisikokriterien erfüllen und bei denen ein HLA-identischer Familien- oder Fremdspender verfügbar ist, können oder sollten frühzeitig für eine auto-alloSZT in Betracht gezogen werden (Bladé et al. 2010, Lokhorst et al. 2010, Giralt et al. 2015). Hauptargument hierfür sind die höheren Ansprech- und geringeren Rezidivraten nach allo-RIC. Wünschenswert sind klinische Studien, um die Faktoren für Erfolg und Misserfolg besser zu definieren (Gertz 2015, Nooka et al. 2015).

Die alloSZT kommt zudem bei jüngeren Patienten mit frühem Rezidiv (<24 Monate), refraktärem Verlauf nach autoSZT oder höherem Rezidiv zum Einsatz (Lokhorst et al. 2010, Giralt et al. 2015, Laubach et al. 2016). Aktuelle Empfehlungen zum Stellenwert der alloSZT beim multiplen Myelom im Rezidiv weisen darauf hin, dass Patienten vor alloSZT auf eine Salvagetherapie angesprochen haben sollten (Giralt et al. 2015). Eine komplette Remission vor alloSZT ist prognostisch besonders günstig (Iacobelli et al. 2015, Dhakal et al. 2016a).

**Literatur**

Alsina M, Becker P, Zhong X et al (2014) Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 1183–1189

Badros A, Barlogie B, Morris CH et al (2001) High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after transplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 97: 2574–2579

Badros A, Barlogie B, Siegel E et al (2002) Improved outcome of allogeneic transplantation in high risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 20: 1295–1303

Bellucci R, Wu CJ, Chiaretti S et al (2004) Complete response to donor lymphocyte infusion in multiple myeloma is associated with antibody responses to highly expressed antigens. *Blood* 103: 656–663

Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C et al (1996) Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 88: 2787–2793

Björkstrand B, Ljungman P, Svensson H et al (1996) Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 88: 4711–4718

- Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U et al (2011) Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 29: 3016–3022
- Bladé J, Rosinol L, Cibeira MT et al (2010) Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 115: 3655–3663
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F et al (2007) A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *New Engl J Med* 356: 1110–1120
- Caballero-Velásquez T, López-Corral L, Encinas C et al (2013) Phase II clinical trial for the evaluation of bortezomib within the reduced intensity regimen (RIC) and post-allogeneic transplantation for high-risk myeloma patients. *Br J Haematol* 162: 474–482
- Crawley C, Lalancette M, Szydlo R et al; Chronic Leukemia Working Party of the EBMT (2005) Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 105: 4532–4539
- Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B et al (2007) Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 109: 3588–3594
- de Lavallade H, El-Cheikh J, Faucher C et al (2008) Reduced-intensity conditioning allogeneic SCT as salvage treatment for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 41: 953–960
- Dhakal B, D'Souza A, Martens M et al (2016a) Allogeneic hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma: impact of disease risk and post allograft minimal residual disease on survival. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16: 379–386
- Dhakal B, Vesole DH, Hari PN (2016b) Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future? *Bone Marrow Transplant* 51: 492–500
- El-Cheikh J, Michallet M, Nagler N et al (2008) High response rate and improved graft-versus-host disease following bortezomib as salvage therapy after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 93: 455–458
- El-Cheikh J, Crocchiolo R, Furst S et al (2012) Lenalidomide plus donor-lymphocytes infusion after allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with high-risk multiple myeloma. *Exp Hematol* 40: 521–527
- Freytes CO, Vesole DH, LeRademacher J et al (2014) Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant—reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 49: 416–421
- Gahrton G, Tura S, Ljungman P et al (1995) Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 13: 1312–1322
- Gahrton G, Svensson H, Cavo M et al (2001) Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–93 and 1994–98 at European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation centers. *Br J Haematol* 113: 209–216
- Gahrton G, Iacobelli S, Bandini G et al (2007) Peripheral blood or bone marrow cells in reduced-intensity or myeloablative conditioning allogeneic HLA identical sibling donor transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 92: 1513–1518
- Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B et al (2013) Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood* 121: 5055–5063
- Garban F, Attal M, Michallet M et al; for the Intergroupe Francophone du Myélome and the Swiss Group for Clinical Cancer Research (2006) Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 107: 3474–3480
- Gertz M (2015) When to recommend allogeneic transplant in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 56: 2512–2517
- Giaccone L, Storer L, Patriarca F et al (2011) Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 117: 6721–6727
- Giralt S, Garderet L, Durie B et al (2015) American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 2039–2051
- Hunter HM, Peggs K, Powles R et al; Clinical Trials Committee of the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT) (2005) Analysis of outcome following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myeloma using myeloablative conditioning – evidence for a superior outcome using melphalan combined with total body irradiation. *Br J Haematol* 128: 496–502
- Iacobelli S, de Wreede LC, Schönland S et al (2015) Impact of CR before and after allogeneic and autologous transplantation in multiple myeloma: results from the EBMT NMAM2000 prospective trial. *Bone Marrow Transplant* 50: 505–510
- Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ et al (2011) Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood* 118: 2413–2419
- Knop S, Liebisch P, Hebart H et al (2009) Allogeneic stem cell transplant versus tandem high-dose melphalan for front-line treatment of deletion 13q14 myeloma – an interim analysis of the German DSMM V trial. *Blood* 114(22): ASH Abstract 51

- Knop S, Liebisch P, Hebart H et al (2014) Autologous followed by allogeneic versus tandem-autologous stem cell transplant in newly diagnosed FISH-del13q myeloma. *Blood* 124(21): ASH Abstract 43
- Krishnan A, Pasquini MC, Lagan B et al (2011) Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* 12: 1195–1203
- Kröger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M et al (2002) Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood* 100: 755–760
- Kröger N, Schilling G, Einsele H et al (2004) Deletion of chromosome band 13q14 as detected by fluorescence in situ hybridization is a prognostic factor in patients with multiple myeloma who are receiving dose-reduced stem cell transplantation. *Blood* 103: 4056–4061
- Kröger N, Badbaran A, Lioznov M et al (2009) Post-transplant immunotherapy with donor-lymphocyte infusion and novel agents to upgrade partial into complete and molecular remission in allografted patients with multiple myeloma. *Exp Hematol* 37: 791–798
- Kröger N, Shimoni A, Schilling G et al (2010) Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. A prospective multicenter phase II study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 148: 323–321
- Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al (2016) Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 30: 1005–1017
- Lioznov M, El-Cheikh J, Hoffmann F et al (2010) Lenalidomide as salvage therapy after allo-SCT for multiple myeloma is effective and leads to an increase of activated NK (NKp44(+)) and T (HLA-DR(+)) cells. *Bone Marrow Transplant* 45: 349–353
- Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ et al (1997) Donor lymphocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 90: 4206–4211
- Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ et al (2000) Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 18: 3031–3037
- Lokhorst HM, Wu K, Verdonck LF et al (2004) The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood* 103: 4362–4364
- Lokhorst H, Einsele H, Vesole D et al (2010) International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 28: 4521–4530
- Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ et al (2012) Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood* 119: 6219–6225
- Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F et al (2003) Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 102: 3447–3454
- Michallet M, Sobh M, Iacobelli S et al (2014) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: evolution and outcomes over more than two decades within EBMT centers. *Blood* 124(21): ASH Abstract 2554
- Moreau P, Garban F, Atal M et al (2008) Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 112: 3914–3915
- Nooka AK, Kastiris E, Dimopoulos MA et al (2015) Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 125: 3085–3099
- Patriarca F, Einsele H, Spina F et al (2012) Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: a multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant* 18: 617–626
- Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A et al (2008) A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed myeloma. *Blood* 112: 3591–3593
- Rotta M, Storer BE, Sahebi F et al (2009) Long-term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. *Blood* 113: 3383–3391
- Sahebi F, Shen Y, Thomas SH et al (2013) Late relapses following reduced intensity allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma: a long-term follow-up study. *Br J Haematol* 160: 199–206
- Sahebi F, Iacobelli S, Biezen AV et al (2015) Comparison of upfront tandem autologous-allogeneic transplantation versus reduced intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 50: 802–807
- Schilling G, Hansen T, Shimoni A et al (2008) Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 22: 1250–1255
- Tricot G, Vesole DH, Jagannath S et al (1996) Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood* 87: 1196–1198
- Vekemans MC, Michaux L, Van Den Neste E, Ferrant A (2014) Long-term survival after allogeneic stem cell transplantation for advanced stage multiple myeloma. *Br J Haematol* 166: 616–618

## Primärtherapie nicht transplantabler Patienten

*N. Fischer, N. K. Lang, H. Dietzfelbinger, C.-M. Wendtner, F. Abedinpour, F. Bassermann*

Nachdem bei der Behandlung des multiplen Myeloms trotz Einführung verschiedenster Polychemotherapie-Schemata über 25 Jahre kein Fortschritt bezüglich des Überlebens zu erkennen war (Anderson et al. 2000), hat die Einführung der Hochdosischemotherapie mit Reinfusion autologer hämatopoetischer Stammzellen zu einer substanziellen Verbesserung der Behandlungsergebnisse geführt (Attal et al. 1996, Barlogie et al. 1997). Sie stellt unverändert den derzeitigen Standard in der Therapie des multiplen Myeloms dar. Allerdings kann ein Großteil der Patienten aus Gründen des Alters und – damit verbunden – häufig bestehender Begleiterkrankungen keiner Hochdosischemotherapie zugeführt werden. Mit der Einführung neuer Substanzen in die Behandlung des multiplen Myeloms konnten in den letzten Jahren auch für diese Patientengruppe deutliche Fortschritte verzeichnet werden.

Da nachzeitigem Kenntnisstand mit keiner der zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen eine Heilung zu erzielen ist und andererseits die Spanne der Überlebenszeiten beim multiplen Myelom von einem bis zu mehr als 10 Jahren reicht, ist die sorgfältige Indikationsstellung für den Beginn einer zytostatischen Behandlung von größter Bedeutung. So führt in frühen Stadien und bei geringer Progredienz eine abwartende Haltung nicht zu einer Beeinträchtigung der Langzeitprognose (Alexanian et al. 1988).

Eine Behandlungsindikation besteht in der Regel erst bei einer symptomatischen Erkrankung. Bei Zweifeln an der Therapieindikation ist es in der Regel sinnvoll, den Erkrankungsverlauf weitere zwei bis drei Monate zu beobachten und dann nach einer erneuten Evaluation der relevanten Verlaufs-

parameter über den Beginn einer Chemotherapie zu entscheiden.

### Wahl der zytostatischen Therapie

#### *Melphalan/Prednison (MP)*

Die Einführung von Melphalan und Prednison im Jahre 1969 durch Alexanian et al. (Tabelle 1) stellt einen entscheidenden Meilenstein in der Behandlung des multiplen Myeloms dar (Alexanian et al. 1969). Zahlreiche Studien belegen eine Ansprechrate um 50 % in der Primärtherapie. Die Lebenserwartung behandlungspflichtiger Patienten konnte im Median von wenigen Monaten auf zirka 3 Jahre verbessert werden. Die Rate kompletter Remissionen durch MP liegt jedoch unter 5 %. Auch Modifikationen mit Ersatz von Prednison durch Dexamethason haben zu keiner Verbesserung geführt.

Wegen der sehr schlechten und individuell schwankenden Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Melphalan sollte die Dosis beim oralen MP-Schema entsprechend dem Leukozytenabfall von Zyklus zu Zyklus modifiziert und ein Leukozyten nadir von 1000–1500/μl angestrebt werden. In jedem Fall sollte die Einnahme nüchtern erfolgen. Durch intravenöse Gabe kann die im Einzelfall gelegentlich schwierige Dosisfindung umgangen werden.

Die dosislimitierende Toxizität von Melphalan betrifft die Hämatopoese und ist bereits bei Standarddosierung deutlich ausgeprägter als bei anderen Alkylantien in äquivalenter Dosierung. Diese Knochenmarktoxizität von Melphalan ist im Gegensatz zu den meisten anderen Substanzen kumulativ, anhaltende Zytopenien und Dysplasien

Tabelle 1. Melphalan/Prednison (MP) und Modifikationen.

Substanzen	Dosis	Applikation	Schema
MP p. o. (Alexanian et al. 1969)			
Melphalan	9 mg/m <sup>2</sup> (0,25 mg/kg KG)	p. o.	Tag 1–4
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	Tag 1–4
Steigerung von Melphalan in Schritten von 2 mg/d pro Zyklus bis zu einem Leukozytennadir von 1000/μl (oder Thrombozyten < 100 000/μl). Wiederholung alle 4–6 Wochen oder nach Regeneration des Blutbilds.			
MP i. v.			
Melphalan	15 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	Tag 1–4
Gegebenenfalls Steigerung von Melphalan bis 20 mg/m <sup>2</sup> . Wiederholung alle 4 Wochen oder nach Regeneration des Blutbilds.			
MPT (mod. n. Facon et al. 2007)			
Melphalan	0,25 mg/kg KG	p. o.	Tag 1–4
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	Tag 1–4
Thalidomid	100–200 mg/d	p. o.	kontinuierlich
Wiederholung alle 6 Wochen für maximal 12 Zyklen oder bis zum Erreichen eines Plateaus.			
VMP (San Miguel et al. 2008)			
Melphalan	9 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	Tag 1–4
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	Tag 1–4
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i. v.*	Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (Zyklus 1–4) Tag 1, 8, 22, 29 (Zyklus 5–9)
Wiederholung alle 6 Wochen für maximal 9 Zyklen. * subkutane Gabe führt zu weniger Polyneuropathie			

werden insbesondere bei älteren oder vorbestrahlten Patienten immer wieder beobachtet. Dabei ist die prospektive Angabe einer Schwellendosis bislang nicht möglich.

Nachdem in einer CALGB-Studie eine Zunahme der Myelotoxizität bei primär eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet wurde, sollte die Melphalan-Dosis in dieser Situation reduziert oder auf alternative Schemata ausgewichen werden (Cooper et al. 1986).

#### Melphalan/Prednison/Thalidomid (MPT)

Nachdem *Singhal* et al. 1999 über die Wirksamkeit von Thalidomid beim rezidierten multiplen Myelom berichtet hatten, konnte dies in der Folge in einer Vielzahl von Untersuchungen auch in der Primärtherapie bestätigt werden.

Inzwischen liegen sieben randomisierte Studien (Facon et al. 2007, Hulin et al. 2009, Palumbo et al. 2008, Waage et al. 2010, Wijermans et al. 2010,

Beksac et al. 2011, Sacchi et al. 2011) und eine Metaanalyse unter Einschluss von 6 Studien (Fayers et al. 2011) zur Erweiterung des Standard-MP-Protokolls um Thalidomid vor (Tabelle 2). Trotz Unterschieden in Patientenzusammensetzung und Behandlungsregimen zeigte sich durch die Hinzunahme von Thalidomid durchwegs eine signifikante Verbesserung von Remissionsraten und -tiefe sowie ganz überwiegend des progressionsfreien Überlebens. In vier von sieben Studien fand sich darüber hinaus eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. In der Metaanalyse von *Fayers* et al. (2011) konnte die Überlegenheit von MPT eindrucksvoll bestätigt werden.

Gemeinsam ist allen sieben Untersuchungen eine deutlich höhere Toxizität im MPT-Arm, insbesondere bezüglich Neuropathie, Neutropenie, Fatigue und Thromboembolien. Eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin ist für die ersten drei bis vier Behandlungszyklen obligat und sollte zumindest beim Vorliegen von weiteren Risikofaktoren oder einer Thalidomidosis über 100 mg

**Tabelle 2.** Melphalan/Prednison versus Melphalan/Prednison/Thalidomid in der Primärtherapie des multiplen Myeloms.

	GIMEMA (Palumbo et al. 2008)	IFM 99-06 (Facon et al. 2007)	IFM 01-01 (Hulin et al. 2009)	NMSG (Waage et al. 2010)	HOVON (Wijer- mans et al. 2010)	TMSG (Bek- sac et al. 2011)	Fayers et al. 2011	Sacchi et al. 2011
Patientenko- horte	331	321	232	363	344	122		135
Anzahl Patien- ten (MPT-Arm)	331 (167)	321 (125)	229 (113)	357 (182)	333 (165)	115 (58)	1685 (815)	118 (64)
Medianes Alter	72	69	78,5	74,5*	72	71		77
WHO 3/4 (%)	5	8	7	30	4	4		11
<b>Studiendesign (MPT-Regime)</b>								
Anzahl Zyklen	6	12	12	bis Pla- teau	8/bis Pla- teau	9		6–12
Melphalan- Dosierung	4 mg/m <sup>2</sup> d1–7	0,25 mg/kg d1–4	0,2 mg/kg d1–4	0,25 mg/kg d1–4	0,25 mg/kg d1–5	9 mg/m <sup>2</sup> d1–4		0,2 mg/kg d1–4
Thalidomid- Dosis	100 mg	bis 400 mg	100 mg	400 mg	200 mg	100 mg		100 mg
Erhaltung	+	–	–	+	+(50 mg)	–		21/118
<b>Ansprechrate (%)</b>								
MP	48	35	31	40	45	38		50
MPT	69	76	61	57	66	58		79
<b>CR-Rate (%)</b>								
MP	4	2	1	4	2	9		7
MPT	16	13	7	13	2	9		20
<b>CR + VGPR (%)</b>								
MP	11	7	8	7	10	16		n. a.
MPT	29	47	23	23	25	21		n. a.
<b>Medianes PFS (Monate)</b>								
MP	14,5	18	19	14	n. a.	n. a.	14,9	22
MPT	22	27,5	24	15	n. a.	n. a.	20,3	33
<i>p</i> -Wert	<0,001	<0,0001	0,001	n. s.	n. s.**		<0,0001	0,02
<b>Medianes OS (Monate)</b>								
MP	47	33	29	32	31	28	32,7	32
MPT	45	52	44	29	40	26	39,3	52
<i>p</i> -Wert	n. s.	0,0006	0,028	n. s.	0,05	n. s.	0,002	0,07

\*Mittelwert, \*\*24 Monate: 0,002. CR komplette Remission, VGPR sehr gute partielle Remission, PFS progressionsfreies Überleben, OS Gesamtüberleben, n.s. nicht signifikant, n.a. nicht angegeben

Tabelle 3. Bortezomib in der Primärtherapie des multiplen Myeloms (San Miguel et al. 2008).

	Anzahl Patienten	RR ( $\geq$ PR)	TTP	OS (Median)
VMP	344	71 %	24 Mon.	56,4
MP (VISTA/Phase III)	338	35 % ( $p < 0,001$ )	16,6 Mon. ( $p < 0,001$ )	43,1 ( $p < 0,001$ )

RR Ansprechrage, PR partielle Remission, TTP Zeitdauer bis zur Progression, OS Gesamtüberleben

pro Tag während der gesamten Behandlung fortgeführt werden.

Thalidomid in Kombination mit MP wurde im April 2008 durch die EMA zugelassen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von  $\geq 65$  Jahren bzw. von Patienten, für die eine hoch dosierte Chemotherapie nicht infrage kommt.

#### Melphalan/Prednison/Bortezomib (VMP)

Neben zahlreichen Berichten zur Wirksamkeit von Bortezomib in der Primär- und Rezidivtherapie des multiplen Myeloms liegt inzwischen auch eine Phase-III-Studie zum Vergleich von Melphalan/Prednison mit Melphalan/Prednison/Bortezomib (VMP) vor (San Miguel et al. 2008, 2011).

Aufgrund einer signifikanten Verbesserung im Kombinationsarm bezüglich Ansprechrage, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben war die Studie vorzeitig abgebrochen worden (Tabelle 3). Der Vorteil im Gesamtüberleben war dabei unabhängig von Alter, ISS-Stadium oder Nierenfunktion, wogegen für die Patientengruppe mit Hochrisiko-Zytogenetik (Translokation  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$  oder  $17p$ -Deletion) keine Verbesserung des Gesamtüberlebens belegt werden konnte.

Während die hämatologischen Toxizitäten in beiden Armen vergleichbar waren, traten im VMP-Arm häufiger Neuropathien (Grad 1: 14 %, Grad 2: 17 %, Grad 3: 13 %), gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 3–4 und Herpes-Zoster-Infektionen auf. Bei 74 % der Patienten besserte sich jedoch die Neuropathie nach Ende der Therapie, wie eine Follow-up-Analyse nach 16,3 Monaten zeigte; die Rate an Herpes-Zoster-Infektionen war unter antiviraler Prophylaxe deutlich niedriger.

Die eindrucksvollen Ergebnisse für VMP in der Primärtherapie wurden von Palumbo et al. (2010) im Rahmen eines weiterentwickelten Studienkonzeptes bestätigt. Bortezomib ist in Kombination mit

MP ebenfalls für die Primärtherapie nicht transplantabler Patienten zugelassen.

#### Lenalidomid-basiert (Rd und MPR-R)

Die Wirksamkeit von Lenalidomid beim multiplen Myelom ist auch für die Primärtherapie aus einer Vielzahl von Untersuchungen belegt, ganz überwiegend erfolgte der Einsatz jedoch im Rahmen der Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation.

Von Rajkumar et al. (2010) wurde die in der Rezidivtherapie angewandte Standardkombination aus Lenalidomid und Dexamethason (RD: 25 mg/d Lenalidomid Tag 1–21; 40 mg Dexamethason Tag 1–4, 9–12 und 17–20; Wiederholung alle 28 Tage) mit einer niedrigeren Dexamethason-Dosis (Rd: 25 mg/d Lenalidomid Tag 1–21; 40 mg Dexamethason Tag 1, 8, 15 und 22; Wiederholung alle 28 Tage) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen. Bei 445 randomisierten Patienten (223 RD, 222 Rd) fand sich nach 4 Zyklen ein signifikant besseres Ansprechen in der RD-Gruppe: mindestens PR 79 % vs. 68 % ( $p = 0,007$ ) dabei CR+VGPR von 42 % vs. 24 % ( $p < 0,0001$ ). Das Gesamtüberleben nach einem bzw. 2 Jahren war jedoch in der Rd-Gruppe signifikant besser: 96 bzw. 87 % versus 87 bzw. 75 % ( $p = 0,0002$ ). Maßgeblich dafür war die signifikant erhöhte Toxizität in der Gruppe mit hoch dosiertem Dexamethason (Grad 3–4: 50 % vs. 30 %;  $p < 0,001$ ). Bei diesen dritt- und viertgradigen Toxizitäten handelte es sich vorwiegend um Infektionen (16 % vs. 9 %;  $p = 0,031$ ), thromboembolische Ereignisse (18 % vs. 3 %;  $p < 0,001$ ), Vorhofflimmern (3 % vs. 0 %;  $p = 0,015$ ) und kardiale Ischämien (1,8 % vs. 0,5 %;  $p = 0,372$ ).

In der Folge wurde versucht, die Ergebnisse durch Kombination von Lenalidomid mit verschiedenen Kombinationspartnern zu verbessern.

Eine erste randomisierte Studie zu Lenalidomid in der Primärtherapie nicht transplantabler Patienten (Palumbo et al. 2012) verglich MP mit der Erweite-

Tabelle 4. Lenalidomid versus MPT (FIRST-Studie; Hulin et al. 2016).

	Anzahl Patienten	RR ( $\geq$ PR)	PFS (Median)	TTNT2	OS (Median)
Rd kontinuierlich	535	81 %	26,0 Mon.	16,4 Mon.	58,9 Mon.
Rd18	541	79 %	21,0 Mon.	15,9 Mon.	56,7 Mon.
MPT	547	67 %	21,9 Mon.	10,6 Mon.	48,5 Mon.
Hazard-Ratio:					
Rd kont. vs. MPT			0,69 (p < 0,001)		0,75 (p = 0,023)
Rd kont. vs. Rd18			0,71		0,91
Rd18 vs. MPT			0,99		0,83

Tabelle 5. Rd versus VRD (Durie et al. 2017).

	Anzahl Patienten	RR ( $\geq$ PR)	PFS (Median)	OS (Median)
Rd	261	71,5 %	30 Mon.	64 Mon.
VRD	264	81,5 %	43 Mon.	75 Mon.
<i>p</i> -Wert			0,0037	0,025

rung um Lenalidomid (MPR) sowie einem dritten Arm, in dem MPR durch eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie ergänzt wurde (MPR-R). Trotz höherer Ansprechraten in den MPR-Armen ergab sich bislang kein Unterschied im Gesamtüberleben. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens waren MP und MPR gleich wirksam, lediglich für MPR-R ergab sich ein deutlicher Vorteil, der mit dem Beginn der Erhaltungstherapie einsetzt.

Aufgrund der additiven Knochenmarktoxizität von Melphalan und Lenalidomid erforderte die Erweiterung des bisherigen Standardregimes MP um Lenalidomid eine Dosisanpassung beider Substanzen (Melphalan 0,18 mg/kg KG Tag 1–4; Lenalidomid 10 mg Tag 1–21) (Palumbo et al. 2007). Auch in dieser Dosierung zeigte sich MPR deutlich toxischer als MP. Bei etwa einem Drittel der Patienten bis 75 Jahre bzw. etwa der Hälfte der Patienten über 75 Jahre musste die Dosis von Lenalidomid und/oder Melphalan weiter reduziert werden.

Die FIRST-Studie verglich zwei Varianten der Kombination Lenalidomid/Dexamethason (Rd, Gabe für 18 Monate oder kontinuierlich bis zum Progress) mit MPT über 18 Monate (Benboubker et al. 2014, Hulin et al. 2016). Bezüglich des progressionsfreien Überlebens fand sich ein deutlicher Vorteil für Rd kontinuierlich gegenüber Rd18 und MPT, der jedoch nur für die Gruppe der Patienten unter 75 Jahren signifikant war. Bezüglich des Gesamtüberlebens fand sich kein Unterschied zwischen den Rd-Armen, die jedoch beide mit einem

verlängerten Überleben gegenüber MPT vergesellschaftet waren. Mit Ausnahme der Gruppe der High-risk-Patienten waren die Ergebnisse über alle Subgruppen konsistent. Aufgrund dieser Daten wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Primärtherapie beim multiplen Myelom zugelassen. Eine schlüssige Erklärung für den Vorteil im Gesamtüberleben von Rd18 gegenüber MPT bei nahezu identischem PFS steht bislang noch aus, insbesondere da sich nach erstem Progress die Zeit bis zur nächsten (Zweitlinien-)Behandlung zwischen Rd18 und MPT nicht signifikant unterscheidet (Tabelle 4).

In einer aktuellen Studie der South-West Oncology Group wurde Lenalidomid/Dexamethason mit der Kombination Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason verglichen (Durie et al. 2017); nach einer 6-monatigen Induktionsphase wurde in beiden Armen die Behandlung mit Lenalidomid/Dexamethason bis zum Progress fortgeführt. Die zusätzliche Gabe von Bortezomib führte zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die untersuchten Altersgruppen (< 65 J., 65–75 J., > 75 J.). Beides war für die Gesamtgruppe signifikant (Tabelle 5), jedoch nur für einen Teil der untersuchten Altersgruppen. Zu beachten ist eine durch die Zugabe von Bortezomib deutlich höhere Rate an Neuropathien (die Bortezomibgabe erfolgte intravenös) und an gastrointestinalen Nebenwirkungen.

## Alternative Chemotherapieschemata

### Alkylantien

Neben Melphalan ist auch für Cyclophosphamid und Bendamustin (Tabelle 6) eine gute Wirksamkeit beim multiplen Myelom belegt, wobei keine Kreuzresistenz zwischen den einzelnen Substanzen besteht.

Cyclophosphamid hat gegenüber Melphalan den Vorteil einer nicht kumulativen Myelotoxizität, beeinträchtigt insbesondere die Thrombopoese weniger und verschlechtert in adaptierter Dosis eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion nicht zusätzlich.

In einem randomisierten Vergleich mit hoher Fallzahl ( $n = 837$ ) wurde von *Morgan* et al. die Kombination Cyclophosphamid/Dexamethason/Thalidomid gegen Melphalan und Prednisolon geprüft. Bei höheren Ansprechraten ergab sich hierbei kein Unterschied im progressionsfreien Überleben oder Gesamtüberleben bei deutlich höherer Toxizität (*Morgan* et al. 2011).

Bendamustin, das Charakteristika sowohl der alkylierenden Substanzen als auch der Purinanaloga enthält, zeigte in Kombination mit Prednison (BP) im Vergleich zu Melphalan eine höhere Rate an kompletten Remissionen, ohne dass jedoch das ereignisfreie Überleben verbessert wurde (*Pönisch* et al. 2006). Im Gegensatz zu Melphalan ist der Einsatz von Bendamustin bei eingeschränkter Nierenfunktion unproblematisch. Im Einzelfall kann die praktisch fehlende Alopezie-Induktion ein Argument für den Einsatz von Bendamustin sein.

Für die Behandlung im Rezidiv nach Hochdosistherapie gibt es inzwischen erste Daten zur Kombination von BP mit Thalidomid, die eine hohe Aktivität bei moderater Toxizität erwarten lassen (*Pönisch* et al. 2008). Daten zur Primärtherapie stehen hier jedoch ebenso noch aus wie zur Kombination mit Bortezomib.

### Glukokortikosteroide

Prednison ist seit Jahrzehnten fester Bestandteil der meisten Chemotherapieschemata beim multiplen Myelom. Sowohl für Melphalan als auch für verschiedene Polychemotherapie-Protokolle konnten die meisten Studien eine Steigerung der Remissionsraten und einen rascheren Remissionseintritt belegen. Einzelne Untersuchungen berichten allerdings einen ungünstigen Effekt der Prednisonbehandlung auf das Überleben.

Dexamethason ist bei hoch dosierter Gabe (40 mg Tag 1–4, 9–12, 17–20; Wiederholung Tag 36) sowohl in der Primärtherapie als auch bei refraktärer Erkrankung eine der wirksamsten Einzelsubstanzen. Die Behandlung ist jedoch meist nur über kurze Zeit wirksam und durch die ausgeprägte Immunsuppression mit einem hohen Infektrisiko verbunden, zudem ist gerade bei älteren Patienten auf Blutzuckerentgleisungen zu achten.

### Polychemotherapie-Schemata und aktuelle Kombinationen

In den Jahrzehnten seit Einführung von Melphalan ist auch in der Primärtherapie eine Vielzahl von Polychemotherapie(PCT)-Schemata untersucht

Tabelle 6. Cyclophosphamid und Bendamustin beim multiplen Myelom.

Substanzen	Dosis	Applikation	Schema
CP			
Cyclophosphamid	200–600 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1–4
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	Tag 1–4
Wiederholung Tag 29 bzw. nach Regeneration des Blutbilds, ab 400 mg/m <sup>2</sup> G-CSF obligat.			
BP			
Bendamustin	(90–)120 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1–2
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	Tag 1–4
Wiederholung Tag 29 bzw. nach Regeneration des Blutbilds.			

worden. Sie stellen im Wesentlichen unterschiedliche Kombinationen von Alkylantien, Anthrazyklinen, Glukokortikoiden, Vincristin, Etoposid und gelegentlich Platinderivaten dar.

Für die meisten dieser Protokolle wurden gegenüber MP höhere Ansprechraten um 60–70 % sowie ein rascheres Eintreten der Wirkung bei allerdings zum Teil deutlich gesteigerter Toxizität angegeben. Eine signifikante Verbesserung des langfristigen Überlebens war nur in einzelnen Untersuchungen zu belegen, wohingegen eine Metaanalyse von 18

randomisierten Studien keinen Überlebensvorteil einer PCT gegenüber MP nachweisen konnte (Gregory et al. 1992).

Eine detailliertere Übersicht über die klassischen PCT-Schemata findet sich bei *Boccardo* (Boccardo/Pileri 1997). Übersichten über randomisierte Vergleiche zwischen klassischen PCT und MP haben *Alexanian* (Alexanian/Dimopoulos 1994) und *Gregory* (Gregory et al. 1992) zusammengestellt.

Inzwischen liegt eine Vielzahl von Untersuchungen zu Kombinationstherapien unter Einschluss von

*Tabelle 7.* Aktuelle Kombinationstherapien.

Substanzen	Dosis	Applikation	Schema
<b>Rd (Rajkumar 2010)</b>			
Lenalidomid	25 mg	p. o.	Tag 1–21
Dexamethason	40 mg	p. o.	Tag 1, 8, 15, 22
Wiederholung alle 4 Wochen oder nach Regeneration des Blutbilds.			
<b>PAD (Sonneveld et al. 2008)</b>			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	Bolus	Tag 1, 4, 8, 11
Adriamycin	9 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1–4
Dexamethason	40 mg	p. o.	Tag 1–4, 9–12, 17–20
Wiederholung alle 4 Wochen oder nach Regeneration des Blutbilds. Ab dem zweiten Zyklus Dexamethason nur Tag 1–4 und 17–20.			
<b>VCD (Einsele et al. 2009)</b>			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	Bolus	Tag 1, 4, 8, 11
Cyclophosphamid	900 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
Dexamethason	20 mg	p. o.	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Wiederholung Tag 22			
<b>VD (Harousseau et al. 2006)</b>			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	Bolus	Tag 1, 4, 8, 11
Dexamethason	40 mg	p. o.	Tag 1–4, 9–12, 17–20
Wiederholung alle 4 Wochen oder nach Regeneration des Blutbilds. Ab dem zweiten Zyklus Dexamethason nur Tag 1–4 und 17–20.			
<b>VRD (Durie et al. 2017)</b>			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	Bolus	Tag 1, 4, 8, 11
Lenalidomid	25 mg	p.o.	Tag 1–14
Dexamethason	20 mg	p. o.	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Wiederholung Tag 22			
<b>VTD (Cavo et al. 2010)</b>			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	Bolus	Tag 1, 4, 8, 11
Thalidomid	50–200 mg	p.o.	Tag 1–21
Dexamethason	40 mg	p. o.	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Wiederholung Tag 22			

Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib vor, die überwiegend im Rahmen der Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation mit einem klassischen Therapieschema – in der Regel VAD – verglichen wurden (Tabelle 7). Dabei zeigt sich durchgängig ein verbessertes Ansprechen. Ob sich dies im Rahmen der Primärtherapie nicht transplantabler Patienten auch in eine Verbesserung von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben übersetzt, bleibt noch zu prüfen. Solange dieser Vergleich mit MPT oder VMP oder Rd noch aussteht oder keinen Vorteil erbringt, bleibt der Stellenwert der Kombinationstherapien unter Einschluss neuer Substanzen vorerst offen. Im Einzelfall kann jedoch ein rascherer Wirkungseintritt und die damit verbundene frühere Symptomkontrolle für die Wahl eines solchen Schemas sprechen.

### Therapieziele und praktisches Vorgehen

Durch die Einführung neuer Substanzen konnten Melphalan und Prednison nach 40 Jahren als „Goldstandard“ in der Behandlung nicht transplantabler Patienten mit multiplem Myelom abgelöst werden. Mit der Erweiterung des MP-Schemas um Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib sowie der Kombination Lenalidomid/Dexamethason stehen mehrere Alternativen zur Verfügung. Nach einer Auswertung des Myelomregisters des Berufsverbandes der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen scheint in Deutschland Bortezomib-basierten Schemata derzeit der Vorzug gegeben zu werden (*Knauf*, pers. Mitteilung). Bei Einsatz von MPT sollte aus Gründen der Toxizität die Thalidomidosis nicht über 200 mg pro Tag gesteigert werden.

Für Patienten, die wegen schwerwiegender Begleiterkrankungen oder eines erheblich reduzierten Allgemeinzustands kein Thalidomid oder Bortezomib erhalten können, stellt eine Behandlung mit Melphalan und Prednison alleine weiter eine akzeptable Alternative dar. Je nach klinischer Situation kann Melphalan entsprechend den Unterschieden im Toxizitätsprofil gegebenenfalls gegen Bendamustin oder Cyclophosphamid ausgetauscht werden.

Eine Behandlung mit aggressiveren und damit nebenwirkungsträchtigeren Kombinationstherapien sollte außerhalb von klinischen Studien nur erfolgen, wenn die klinische Symptomatik ein möglichst

rasches Ansprechen notwendig macht. Hier können dann auch Kombinationen mit neuen Substanzen wie VRD oder VCD zum Einsatz kommen. Allerdings sind beide Schemata derzeit zur Erstlinientherapie nicht transplantabler Patienten nicht zugelassen.

Da insbesondere Bortezomib bei Niereninsuffizienz problemlos gegeben werden kann, ist die Bedeutung des klassischen VAD-Schemas auch in dieser Indikation weit in den Hintergrund getreten.

Offen ist weiter die Dauer der Primärtherapie. Klassischerweise wurde in der Mehrzahl der Studien über 12 bis 18 Monate oder bis zum maximalen Ansprechen behandelt. Für die Kombination Lenalidomid/Dexamethason scheint dagegen eine Behandlung bis zum Progress mit einem verbesserten Gesamtüberleben bei akzeptabler Toxizität verbunden zu sein.

Trotz aller Verbesserungen steht für nicht transplantable Patienten weiter keine kurative Therapie zur Verfügung. Eine eingehende Nutzen-Risiko-Abwägung zusammen mit dem jeweiligen Patienten ist daher unabdingbar.

### Literatur

- Alexanian R, Dimopoulos M (1994) The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 330: 484–489
- Alexanian R, Haut A, Khan AU (1969) Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 208: 1680–1685
- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D (1988) Prognosis of asymptomatic multiple myeloma. *Arch Intern Med* 148: 1963–1965
- Anderson KC, Kyle R, Dalton WS et al (2000) Multiple myeloma: new insights and therapeutic approaches. *Am Soc Hematol Educ Program* 42: 147–165
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al; Intergroupe Français du Myélome (1996) A prospective, randomised trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335: 91–97
- Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH et al (1997) Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 89: 789–793
- Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T et al (2011) Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomised trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 86: 16–22

- Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al (2014) Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371: 906–917
- Boccadoro M, Pileri A (1997) Diagnosis, prognosis and standard treatment of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 11: 111–131
- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F et al (2010) Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 376: 2075–2085
- Cooper MR, McIntyre OR, Propert KJ et al (1986) Single, sequential, and multiple alkylating agent therapy for multiple myeloma: a CALGB Study. *J Clin Oncol* (9): 1331–1339
- Durie B, Hoering A, Abidi M et al (2017) Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet* 389: 519–527
- Einsele H, Liebisch P, Langer C et al (2009) Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa trial). *Blood* 114(22): ASH Abstract 131
- Facon T, Mary JY, Hulin C et al; Intergroupe Francophone du Myélome (2007) Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 370: 1209–1218
- Fayers P, Palumbo A, Hulin C et al (2011) Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized trials. *Blood* 118: 1239–1247
- Gregory WM, Richards MA, Malpas JS (1992) Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 10: 334–342
- Harousseau JL, Attal M, Leleu X et al (2006) Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 91: 1498–1505
- Hulin C, Facon T, Rodon P et al (2009) Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 27: 3664–3670
- Hulin C, Belch A, Shustik C et al (2016) Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone and thalidomide in the randomized, phase III FIRST trial. *J Clin Oncol* 34: 3609–3617
- Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P et al; Dutch-Belgian HOVON; German GMMG (2008) Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 93: 134–127
- Morgan G, Davies FE, Gregory W et al (2011) Cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) as initial treatment for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 118: 1231–1238
- Palumbo A, Falco P, Corradini P et al; GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network (2007) Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 25: 4459–4465
- Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM et al (2008) Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 112: 3107–3114
- Palumbo A, Bringhen S, Ross D et al (2010) Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 28: 5101–5109
- Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al (2012) Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1759–1769
- Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al (2006) Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomised phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 132: 205–212
- Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H et al (2008) Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a phase I clinical trial. *Br J Hematol* 143: 191–200
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N et al (2010) Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11: 29–37
- Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A et al (2011) A randomised trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 52(10): 1942–1948

- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al; VISTA Trial Investigators (2008) Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359: 906–917
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al (2011) Continued overall survival benefit after 5 years follow-up with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) in patients with previously untreated multiple myeloma and no increased risk of second primary malignancies: Final results of the phase III VISTA trial. *Blood* 118(21): ASH Abstract 476
- Singhal S, Mehta J, Desikan R et al (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341: 1565–1571
- Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH et al (2008) First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycine, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood* 112(11): ASH Abstract 653
- Waage A, Gimsing P, Fayers P et al (2010) Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 116: 1405–1412
- Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F et al (2010) Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 study. *J Clin Oncol* 28: 3160–3166

## Erhaltungstherapie

*M. Hubmann, A. Pawlikowski, H. Dietzfelbinger, N. K. Lang, C. von Schilling, F. S. Oduncu*

Das multiple Myelom gilt auch weiterhin als eine unheilbare Erkrankung. Selbst nach einer Standardtherapie mit intensiver Induktionstherapie, gefolgt von einer hoch dosierten Melphalan-Gabe und autologer Stammzelltransplantation (ASZT) erleidet die Mehrheit der Patienten einen Rückfall ihrer Tumorerkrankung. Durch die neueren Therapieoptionen in der Erstlinien- und Rezidivtherapie wie Bortezomib und Lenalidomid sowie, aktueller, Carfilzomib, Ixazomib, Pomalidomid, Daratumumab und Elotuzumab werden deutlich verbesserte Ansprechraten und Überlebensraten erreicht. Eine Erhaltungstherapie im Anschluss an die Erstlinien- oder Rezidivtherapie kann die Tumorlast weiter reduzieren und damit die Remissionsqualität bzw. -tiefe verbessern und/oder eine stabile Krankheitslage auf dem erreichten Niveau aufrechterhalten.

Die meisten Studien zur Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie wurden und werden im Anschluss an eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation durchgeführt. Nachdem gerade für ältere Myelompatienten eine rein medikamentöse Therapie wirksamer geworden ist, gewinnt die Frage der Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie auch bei Nicht-Transplantationspatienten immer mehr an Bedeutung.

### Definition der Erhaltungstherapie

Unter einer Erhaltungstherapie (syn. Erhaltung) bei Transplantationspatienten versteht man eine niedrig dosierte Langzeit- oder Dauertherapie nach einer Induktions- und Konsolidierungstherapie mit dem Ziel, das erreichte Therapieergebnis zu erhalten bzw. das progressionsfreie Überleben zu verlängern. Wichtig dabei ist, dass die Erhaltungstherapie

möglichst niedrig dosiert wird, um eine gute Verträglichkeit zu gewährleisten. Bei Nicht-Transplantationspatienten besteht eine Erhaltungstherapie in der Regel darin, die Erstlinientherapie mit reduzierter Dosis und/oder verlängerten Zeitintervallen fortzusetzen. Auch hier gilt der Grundsatz einer guten Verträglichkeit, um die Lebensqualität des Patienten nicht zu beeinträchtigen.

### Ältere Ansätze für eine Erhaltungstherapie

Die ersten Versuche einer Erhaltungstherapie erfolgten in Form einer Fortführung der Induktionsbehandlung auf der Basis alkylierender Substanzen. Das Ergebnis einer Studie der Southwest Oncology Group zeigte, dass sich damit kein Vorteil für die Myelompatienten erzielen ließ (Alexanian et al. 1975). Die Wirksamkeit von Interferon als Erhaltungstherapie wurde in mehreren Studien untersucht; hierbei kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen: einige Untersuchungen zeigten eine signifikante Verlängerung der Remissionsdauer und des Überlebens, andere Studien negative Auswirkungen (Fritz/Ludwig 2000, Myeloma Trialists' Collaborative Group 2001). Wegen der signifikanten Toxizität wird das Konzept einer Interferon-Erhaltung nicht weiter empfohlen.

Kortikoide sind sowohl in der Induktion als auch beim Rezidiv integraler Bestandteil der Myelomtherapie, angesichts ihrer additiven oder synergistischen Aktivität meist in Kombination mit anderen Medikamenten. Für die Erhaltung wurden unterschiedliche Dosierungen und Schemata getestet, wegen des inakzeptablen Nebenwirkungsprofils jedoch letztlich nicht empfohlen (Ludwig et al. 2012).

## Immunmodulatorisch wirksame Substanzen

### *Thalidomid*

Thalidomid als immunmodulatorisch wirksame Substanz hat sich sowohl im Rezidiv als auch als Kombinationspartner bei neu diagnostiziertem multiplem Myelom bewährt. Die fehlende schwere Hämatotoxizität und die orale Verabreichung des Medikaments sind günstige Voraussetzungen für eine langfristige Anwendung im Rahmen einer Erhaltungstherapie. Diese Vorteile werden jedoch teilweise durch die Neurotoxizität aufgehoben.

In der französischen Studie IFM 99-02 (Attal et al. 2006) zeigte sich im Thalidomid-Arm eine verbesserte Qualität des Ansprechens. Allerdings profitierten Patienten mit ungünstiger Zytogenetik (Deletion 13) und Patienten, die nach ASZT mindestens eine sehr gute partielle Remission erreicht hatten, nicht von einer Thalidomid-Erhaltungstherapie.

Die Myeloma-IX-Studie des MRC (Morgan et al. 2012) zeigte in der Transplantationsgruppe mit Thalidomid-Erhaltungstherapie ein verlängertes PFS, während sich die Überlebensrate nach 3 Jahren nicht verbesserte. Patienten mit ungünstiger Zytogenetik (Deletion 17p) zeigten sogar ein schlechteres OS nach Thalidomid-Erhaltung. Barlogie et al. (2008) zeigten nach einem medianen Follow-up von 6 Jahren eine Trennung der Überlebenskurven nach fünfjähriger Therapie zugunsten von Thalidomid.

Eine Metaanalyse von Transplantationsstudien zeigte eine signifikante Verbesserung von PFS und OS unter Thalidomid-Erhaltungstherapie (Hahn-Ast et al. 2011). Allerdings kam es in einigen Studien vermehrt zu schweren neurotoxischen Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 und thromboembolischen Komplikationen.

Auch im Hinblick auf eine Erhaltungstherapie nach konventioneller Behandlung des multiplen Myeloms scheint es von besonderem Interesse zu sein, dass der klinische Nutzen von Thalidomid nicht nur in einer Erhaltung der erreichten Remission, sondern auch in der Möglichkeit einer Konsolidierung (Verbesserung) des Ansprechens bei den Patienten besteht. Sieben randomisierte Studien verglichen Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) bei älteren Patienten mit MP, in vier Untersuchungen wurde Thalidomid nach MPT zur Erhaltung fortgeführt. Die Studien unterschieden sich in Dosis, Zeitplan und Dauer der MPT-Therapie. Nur eine Studie

zeigte eine Verbesserung im Gesamtüberleben nach Thalidomid-Erhaltungstherapie, während in den drei anderen Studien kein Unterschied im OS beobachtet wurde (Ludwig et al. 2012).

### *Lenalidomid*

Wie Thalidomid eignet sich auch Lenalidomid wegen der oralen Gabe gut für eine Erhaltungstherapie. Dexamethason verbessert den Anti-Myelom-Effekt von Lenalidomid, antagonisiert aber dosisabhängig die immunstimulierenden Wirkungen (Gandhi et al. 2010). Für eine Erhaltungstherapie ist deshalb die Monotherapie zu bevorzugen, weil die Tumorlast bereits deutlich reduziert wurde und die Kontrolle der verbleibenden Tumorzellen durch aktive Immunüberwachung im Vordergrund steht.

Die MM-015-Studie war eine randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Studie, in der ältere Patienten Melphalan, Prednison und Lenalidomid (MPR), MPR mit zusätzlicher Lenalidomid-Erhaltungstherapie (MPR-R) oder Melphalan und Prednison (MP) erhielten. Es konnte ein verlängertes PFS für Patienten mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie gezeigt werden. Allerdings profitierten Patienten über 75 Jahre hinsichtlich PFS nicht von einer Lenalidomid-Erhaltung. Im Gesamtüberleben ergab sich nach drei Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (Dimopoulos et al. 2013, Palumbo et al. 2012).

Im Rahmen der FIRST-Studie (Benboubker et al. 2014) wurde eine kontinuierliche Lenalidomid- und Dexamethasongabe (Rd) mit einer zeitlich begrenzten Rd-Gabe sowie mit Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) bei Patienten verglichen, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Patienten mit einer kontinuierlichen Rd-Therapie (Erhaltungstherapie) hatten im Vergleich zu den beiden anderen Studienarmen ein signifikant verbessertes PFS und OS; dies galt auch für die ältere Patientengruppe über 75 Jahren. Die endgültige Auswertung der FIRST-Studie zeigt für die kontinuierliche Rd-Gabe eine Verbesserung des OS um 10 Monate im Gegensatz zur Therapie mit MPT (Facon et al. 2016). Auch die Lebensqualität war im Vergleich zu der Thalidomid-haltigen Therapie signifikant besser (Delforge et al. 2015).

Die E1A06-Studie (Stewart et al. 2015) und die Studie HOVON 87/NMSG 18 (Zweegman et al. 2016)

verglichen in der Erhaltungstherapie Thalidomid mit Lenalidomid (MPT-T vs. MPR-R). Bezüglich der Überlebensdaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Bei beiden Studien konnte jedoch eine bessere Verträglichkeit im Sinne einer besseren Lebensqualität und niedrigeren Abbruchrate im Lenalidomid-Arm dokumentiert werden.

In der Gruppe der Transplantationspatienten wird eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie immer noch kontrovers diskutiert. Eine große englische Phase-III-Studie (Jackson et al. 2016) konnte auch ein deutlich verlängertes PFS bei Hochdosistherapie-geeigneten Patienten unter Lenalidomid-Erhaltung nach autologer Stammzelltransplantation unabhängig von Risikofaktoren, Therapieansprechen und Art der Induktionstherapie zeigen. In einer Metaanalyse von Attal et al. (2016) zu drei prospektiven, randomisierten Studien (Mc Carthy et al. 2012, Attal et al. 2012, Palumbo et al. 2014a) konnte ein Vorteil im Gesamtüberleben mit einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie berechnet werden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass bei Betrachtung der einzelnen Studien nur in der CALGB-100104-Studie (Holstein et al. 2015) ein signifikanter Überlebensvorteil für die Erhaltungstherapie beobachtet werden konnte.

Die Rate an Sekundärmalignomen war in den Erhaltungstherapie-Armen erhöht. Insbesondere eine (vorangegangene) Melphalan-haltige Therapie in Kombination mit einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie ist ein Risikofaktor für das Auftreten eines Zweitmalignoms. Die *International Myeloma Working Group* (IMWG) schlussfolgert jedoch, dass die verbesserten Überlebensraten das Risiko eines Zweitmalignoms überwiegen (Musto et al. 2016).

Zusammenfassend ist eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie wirksam und gut verträglich. Der erhöhten Rate an sekundären Malignomen steht auf der anderen Seite ein deutlich vermindertes Risiko für eine Krankheitsprogression gegenüber. Im Februar 2017 erhielt Lenalidomid die Zulassung zur Erhaltungstherapie nach autologer Transplantation. Ärzte und Patienten sollten unter Berücksichtigung der individuellen Situation eine Nutzen-/Risikoabwägung vornehmen.

#### *Pomalidomid*

Pomalidomid ist als neueste immunmodulatorische Substanz in Kombination mit Dexamethason für die

Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms in der Drittlinie zugelassen. Die Therapie wird kontinuierlich bis zum Progress der Erkrankung durchgeführt. Phase-III-Studiendaten für die Erstlinientherapie mit konsekutiver Erhaltungstherapie liegen nicht vor.

#### **Proteasominhibitoren**

##### *Bortezomib*

In mehreren Studien wurde bislang Bortezomib als Kombinationspartner in einer Erhaltungstherapie untersucht. Eine spanische Studie evaluierte nach Induktionstherapie mit VMP oder VTP und einer erneuten Randomisierung eine Erhaltungstherapie mit VT oder VP (Mateos et al. 2014). Dabei zeigten beide Gruppen mit Erhaltungstherapie eine tiefere Remission und ein verlängertes PFS mit einem nicht signifikanten Vorteil für die VT-Erhaltung. In der Studie GIMEMA MM03-05 wurde eine Induktionstherapie mit VMP ohne anschließende Erhaltung mit einer Initialbehandlung mit VMPT und einer Erhaltungstherapie mit VT (VMPT-VT) verglichen (Palumbo et al. 2014b). Hier zeigten sich eine erhöhte Rate kompletter Remissionen im VMPT-VT-Arm sowie ein verlängertes PFS und OS.

Eine Bortezomib-Erhaltungstherapie wurde in der Phase-III-Studie HOVON-65/GMMG bei Transplantationspatienten untersucht. Die Studie verglich zwei unterschiedliche Induktionsschemata (PAD und VAD) mit anschließender einfacher oder Tandem-ASZT (Sonneveld et al. 2013). Im Anschluss erhielten die PAD-vorbehandelten Patienten eine Erhaltung mit Bortezomib und die VAD-behandelten Gruppen eine Erhaltung mit Thalidomid. Hierbei zeigten sich ein verbessertes Ansprechen sowie ein verlängertes PFS und OS in der PAD-ASZT-Bortezomib-Gruppe. Insbesondere zeigte sich eine Verbesserung für die Hochrisikogruppe mit Deletion 17p13. Die Bortezomib-Erhaltung über zwei Jahre war gut verträglich, das Studiendesign erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einer Bortezomib-Erhaltungstherapie. *Nooka* et al. (2014) untersuchten eine Kombinationstherapie mit Lenalidomid/Bortezomib und Dexamethason (VRD) als Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie bei Hochrisikopatienten. In diesem besonderen Patientenkollektiv war die Therapie gut tolerabel und es wurde ein medianes PFS von 32 Monaten und Gesamtüberleben von 93 % nach 3 Jahren erreicht.

Zusammenfassend ist Bortezomib in der Erhaltungstherapie bei Nicht-Transplantationspatienten nach Bortezomib-haltiger Induktionstherapie eine mögliche Therapieoption, um die erreichten Therapieergebnisse noch zu verbessern. Bei Transplantationspatienten scheint insbesondere die Gruppe der Hochrisikopatienten von einer Bortezomib-Erhaltungstherapie zu profitieren. Die Entscheidung für eine Erhaltungstherapie sollte, falls in Erwägung gezogen, auch hier auf individuellen Faktoren beruhen.

### *Ixazomib*

Der Proteasominhibitor Ixazomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom in der Rezidivtherapie zugelassen. Ixazomib ist gerade durch seine orale Verfügbarkeit und die geringe Polyneuropathie-Rate sehr attraktiv für eine Erhaltungs-/Konsolidierungstherapie und wird aktuell in weiteren Phase-III-Studien evaluiert (Moreau et al. 2016).

### *Carfilzomib*

Carfilzomib ist ein intravenös gegebener Proteasominhibitor und bei rezidivierten Patienten in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason oder allein mit Dexamethason zugelassen. Randomisierte Studiendaten zu einer Erhaltungstherapie nach einer Rezidivtherapie liegen nicht vor.

## **Empfehlungen für die klinische Praxis**

Neben der „Wait-and-see“-Strategie ist eine Erhaltungstherapie ggf. mit dem Ziel einer weiteren Konsolidierung und Verbesserung der Therapieergebnisse eine bedeutsame Alternative. Ob eine Erhaltungstherapie routinemäßig angeboten werden sollte, wird nach wie vor in Fachkreisen diskutiert. Die meisten Studiendaten für eine Erhaltungstherapie nach einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder nach einer konventionellen medikamentösen Therapie liegen für den Proteasominhibitor Bortezomib und die immunmodulatorische Substanz Lenalidomid vor. Die Evidenz für alle weiteren neuen Substanzen (Pomalidomid, Ixazomib etc.) ist begrenzt.

Lenalidomid ist für Nicht-Transplantationspatienten in der Erstlinie in Kombination mit Dexamethason bis zur Progression und nach vorangegangener Kombinationstherapie mit Lenalidomid/Melpha-

lan/Prednison als Erhaltungstherapie zugelassen. Als Kombinationspartner mit Carfilzomib, Ixazomib und Elotuzumab ist Lenalidomid ab der zweiten Linie über einen Zeitraum bis zu 18 bzw. 24 Monate zugelassen. Daten für eine Fortführung einer Kombinationstherapie nach dem zugelassenen Zeitraum oder für eine Erhaltungstherapie nur mit Lenalidomid liegen zum momentanen Zeitpunkt nicht vor bzw. wurden in den Zulassungsstudien nicht geprüft.

Da die Mehrzahl der Erhaltungstherapiestudien bei Nicht-Transplantationspatienten eine Verlängerung des PFS mit erhaltener Lebensqualität gezeigt haben, sollte eine kontinuierliche Therapie zum Beispiel analog der FIRST-Studie mit Lenalidomid/Dexamethason oder bei vorausgegangener Bortezomibtherapie mit dem Proteasominhibitor erwogen werden. Die Wahl der Erhaltungstherapie wird in Abhängigkeit von der durchgeführten Induktionstherapie, der Risikostratifikation der Erkrankung sowie vom Toxizitätsprofil und Patientenwunsch getroffen.

Bei Patienten, die eine autologe Transplantation erhalten, ist Lenalidomid seit Neuestem als Erhaltungstherapie zugelassen. Die Entscheidungsfindung, ob eine Erhaltungstherapie nach einer autologen Stammzelltransplantation durchgeführt wird, kann durch mehrere Faktoren beeinflusst werden:

- Risikokonstellation,
- Tiefe der erreichten Remission,
- Patientenwunsch,
- Nebenwirkungsprofil einer möglichen Erhaltungstherapie
- vorangegangene Therapieregime

Patienten mit einem zytogenetischen Standardrisikoprofil kann nach Abwägung der oben genannten Faktoren eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid angeboten werden. Die Dauer der Erhaltungstherapie könnte bei Patienten in CR bzw. in sCR möglicherweise auf 2 Jahre begrenzt werden (Lipe et al. 2016). In einer Hochrisikokonstellation scheint der Proteasominhibitor Bortezomib für eine Erhaltungstherapie sehr effektiv zu sein.

## **Literatur**

- Alexanian R, Balcerzak S, Gehan E et al (1975) Remission maintenance therapy for multiple myeloma. Arch Intern Med 135: 147–152

- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al (2006) Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 108: 3289–3294
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al (2012) Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1782–1791
- Attal M, Palumbo A, Holstein S et al (2016) Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant in multiple myeloma (MM): a meta-analysis (MA) of overall survival (OS). *J Clin Oncol* 34(Suppl): ASCO Abstract 8001
- Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F et al (2008) Thalidomide arm of total therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 112: 3115–3121
- Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al (2014) Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371: 906–917
- Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC et al (2015) Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 100: 826–833
- Dimopoulos MA, Delforge M, Hajek R et al (2013) Lenalidomide, melphalan, and prednisone, followed by lenalidomide maintenance, improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. *Haematologica* 98: 784–788
- Facon T, Dimopoulos M, Dispenzieri A et al (2016) Final Analysis of Overall Survival from the First Trial. *Blood* 128(22): 241 (Abstract)
- Fritz E, Ludwig H (2000) Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol* 11: 1427–1436
- Gandhi K, Kang A, Capone J et al (2010) Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function. *Curr Cancer Drug Targets* 10: 155–167
- Hahn-Ast C, Lilienfeld-Toal M, Heteren P et al (2011) Improved progression-free and overall survival with thalidomide maintenance therapy after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of five randomized trials. *Hematologica* 96(Suppl 2): EHA Abstract 884
- Holstein SA, Owzar K, Richardson PG et al (2015) Updated analysis of CALGB/ECOG/BMT CTN 100104: Lenalidomide (Len) vs. placebo (PBO) maintenance therapy after single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 33(Suppl): ASCO Abstract 8523
- Jackson G, Davies F, Pawlyn C et al (2016) Lenalidomide Is a Highly Effective Maintenance Therapy in Myeloma Patients of All Ages; Results of the Phase III Myeloma XI Study. *Blood* 128(22): 1143 (Abstract)
- Lipe B, Vukas R, Mikhael J (2016) The role of maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 6: e485
- Ludwig H, Durie BG, McCarthy P et al (2012) IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 119: 3003–3015
- Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al (2014) GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood* 124: 1887–1893
- McCarthy P, Owzar K, Hofmeister C et al (2012) Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1770–1781
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al; TOURMALINE-NM1 Study Group (2016) Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374: 1621–1634
- Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE et al (2012) The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 119: 7–15
- Musto P, Anderson KC, Attal M et al; International Myeloma Working Group (2016) Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol* [Epub ahead of print]
- Myeloma Trialists' Collaborative Group (2001) Interferon as a therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 113: 1020–1034
- Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S et al (2014) Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia* 28: 690–693
- Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al (2012) Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1759–1769
- Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al (2014a) Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 371: 895–905
- Palumbo A, Bringhen S, Larocca A et al (2014b) Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: Updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 32: 634–640
- Sonneveld P, Scheid S, van der Holt B et al (2013) Bortezomib induction and maintenance treatment improves survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma: extended follow-up of the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Blood* 122(21): ASH Abstract 404
- Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R et al (2015) Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood* 126: 1294–1301
- Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH et al (2016) Lenalidomide plus melphalan and prednisone, followed by lenalidomide maintenance versus thalidomide plus melphalan and prednisone, followed by thalidomide maintenance; results of the randomised phase 3 HOVON 87/NMSG18 trial. *Blood* 127: 1109–1116

## Rezidivtherapie

*T. Dechow, N. K. Lang, H. Dietzfelbinger, N. Fischer, J. Walther*

Die Behandlung des rezidierten Myeloms schließt mehrere Optionen ein. Dazu gehören autologe und allogene Stammzelltransplantationen sowie konventionelle Therapieschemata. Insgesamt richtet sich die Therapiewahl nach Patientencharakteristika (Alter, Komorbidität, u. a.), vorausgegangenen Therapien und der Qualität bzw. Dauer des Ansprechens auf die letzte Therapie.

### Autologe und allogene Transplantation

Viele Patienten werden in der Erstbehandlung mit hoch dosiertem Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation behandelt. Die Prognose in der Rezidivsituation und Indikation zu einer weiteren Hochdosistherapie hängt vom progressionsfreien Intervall nach der Ersttransplantation ab. *Kumar et al. (2008)* konnten zeigen, dass das mittlere Gesamtüberleben von Patienten, die nach einer einmaligen autologen Stammzelltransplantation innerhalb der ersten 12 Monate rezidivieren, deutlich schlechter ist als bei Patienten, die mehr als 12 Monate rezidivfrei bleiben. Für Patienten mit einer Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten stellte eine zweite Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation prinzipiell eine therapeutische Option dar, sollte aber in Anbetracht der vorhandenen modernen Zweit- und Drittlinientherapien sorgfältig abgewogen und möglichst in einem Tumorboard an einem erfahrenen Zentrum diskutiert werden.

Retrospektive Untersuchungen konnten zeigen, dass eine erneute autologe Stammzelltransplantation nach Tandem-Transplantation im Falle eines längeren rezidivfreien Intervalls eine gute Therapieoption darstellt (*Menzel et al. 2012*). Eine kürz-

lich publizierte prospektive Arbeit randomisierte eine erneute Hochdosistherapie gegen Cyclophosphamid. 58 % der Patienten hatten ein therapiefreies Intervall von mindestens 24 Monaten (*Cook et al. 2016*). Gemäß einer aktuellen internationalen Konsensempfehlung kann eine Salvage-Hochdosistherapie mit autologer Stammzellrückgabe nach einer Remissionsdauer von mindestens 18 Monaten erwogen werden (*Giralt et al. 2015*).

Bei jüngeren Patienten sollte im Rezidiv die Möglichkeit einer allogenen Transplantation geprüft werden. In einigen, meist retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass dieses Vorgehen bei einer Reihe von Patienten zu einer dauerhaften Remission führt. Allerdings geht diese Therapie bekanntermaßen mit einer deutlichen Toxizität, GvHD und Mortalität einher (Tabelle 1).

### Konventionelle Optionen in der Therapie des rezidierten multiplen Myeloms

Für Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation qualifizieren, stehen eine Reihe konventioneller Therapieschemata zur Verfügung. Grundsätzlich kann bei gutem Ansprechen und einer langen Remissionsdauer (mindestens Erreichen des mittleren PFS der entsprechenden Therapie) die Wiederholung der letzten Therapie erwogen werden.

### Thalidomid

In die Behandlung des rezidierten und auch refraktären multiplen Myeloms wurde Thalidomid erstmals Ende der 1990er Jahre eingeführt.

Tabelle 1. Allogene Transplantation in der Therapie des rezidivierten multiplen Myeloms.

Publikation	Konditionierung/ Allograft	Pat. (n)	EFS/OS	TRM	GvHD
<i>Einsele et al. 2003</i>	RIC, ATG, CsA MRD, MUD	22	2-J.-EFS 22 % 2-J.-OS 26 %	23 %	II° 33 % III°/IV° 5 % cGvHD 32 %
<i>Majolino et al. 2007</i>	RIC (Thiotepa, Flu, Mel) MRD	53	3-J.-EFS 37 % 3-J.-OS 45 %	13 %	II°–IV° 45 % III°/IV° 5 %
<i>Kröger et al. 2004</i>	del(13q) vs. keine del(13q)	68	2-J.-EFS 18 % vs. 42 % 2-J.-OS 18 % vs. 67 %	24 % vs. 18 %	II°–IV° 43 % vs. 37 % cGvHD 26 % vs. 27 %
<i>De Lavallade et al. 2008</i>	Flu, Bu, ATG Flu, TBI 2 Gy MRD vs. kein Donor	32	3-J.-EFS 46 % vs. 8 %	33 %	II°–IV° 56 % III°/IV° 33 % cGvHD 57 %
<i>Patriarca et al. 2012</i>	RIC MRD/MUD vs. kein Donor	169	2-J.-PFS 42 % vs. 18 % 2-J.-OS 54 % vs. 53 %	22 % vs. 1 %	
<i>Shimoni et al. 2010</i>	RIC (Flu, Mel) MRD/MUD	50	6,4-J.-PFS 26 % 6,4-J.-OS 34 %	26 %	
<i>Kröger et al. 2010</i>	RIC (Flu, Mel) MUD	49	5-J.-PFS 20 % 5-J.-OS 26 %	25 %	II°–IV° 25 % cGvHD 35 %

RIC dosisreduzierte Konditionierung, ATG Antithymozytenglobulin, CsA Cyclosporin A, MRD kompatibler Familienspender, MUD kompatibler Fremdspender, Thio Thiotepa, Flu Fludarabin, Mel Melphalan, Bu Busulfan, TBI Ganzkörperbestrahlung, CR komplette Remission, EFS ereignisfreies Überleben, OS Gesamtüberleben, TRM Transplantationsmortalität

Die Ansprechraten in dieser Situation liegen für Thalidomid-Mono in einer Dosierung von 50–800 mg täglich zwischen 20 % und 50 % (Singhal 1999, Juliusson et al. 2000, Barlogie et al. 2001, Hus et al. 2001, Tosi et al. 2002, Yakoub-Agha et al. 2002, Waage et al. 2004). In einer Metaanalyse von *Glasmacher et al. (2006)*, in der insgesamt 42 Publikationen berücksichtigt wurden, wird die Ansprechrate ( $\geq$  PR) mit knapp 30 % und das mediane Gesamtüberleben mit 14 Monaten angegeben.

Die Ergebnisse der randomisierten vierarmigen Phase-III-Studie OPTIMUM, in der Thalidomid in drei verschiedenen Dosierungen (100 mg vs. 200 mg vs. 400 mg) mit einer Dexamethason-Monotherapie verglichen wurde, konnten zeigen, dass – insbesondere höher dosiertes – Thalidomid der Dexamethason-Monotherapie tendenziell überlegen ist (Kropff et al. 2012).

Darüber hinaus wurden zunehmend auch Kombinationen von Thalidomid mit anderen Substanzen wie

Steroiden und Zytostatika oder dem Proteasom-inhibitor Bortezomib untersucht. Durch die Kombination von Thalidomid mit Dexamethason kann die Ansprechrate auf bis zu 60 % und das Gesamtüberleben auf bis zu 43 Monaten angehoben werden (Dimopoulos et al. 2001, Palumbo et al. 2001, 2004, Alexanian et al. 2002, Anagnostopoulos et al. 2003, von Lilienfeld-Toal et al. 2008, Zamagni et al. 2012).

Durch Kombination mit einzelnen Zytostatika wie z. B. Bendamustin (Pönisch et al. 2008), Melphalan (Offidani et al. 2004), Cyclophosphamid (Dimopoulos et al. 2001, 2004, Palumbo et al. 2001, 2004, Alexanian et al. 2002, Anagnostopoulos et al. 2003, Kropff et al. 2003, 2012, Garcia-Sanz et al. 2004, Offidani et al. 2004, von Lilienfeld-Toal et al. 2008, Pönisch et al. 2008, Zamagni et al. 2012) oder liposomalem Doxorubicin (Hussein 2004, Offidani et al. 2006), aber auch mit Mehrfachkombinationen (z. B. DT-PACE) (Lee et al. 2003) und durch die Kombination mit Bortezomib (Richardson et al. 2002, Hollmig 2004, Chanan-Khan/Miller 2005,

Tabelle 2. Bortezomib (Vel) in der Therapie des rezidivierten multiplen Myeloms.

Studie	Phase	Pat. (n)	Velcade®-Dosierung (mg/m <sup>2</sup> )	Schema	RR (%)	Schema	RR (%)	mTTP (Mon.)	1-J.-OS (%)
CREST (Jagannath et al. 2006)	I/II	28	1,0	Vel	33	Vel + Dex	44	–	–
		26	1,3		50		62		
SUMMIT (Richardson et al. 2003)	II	202	1,3	Vel	35	Vel + Dex	62	–	–
APEX (Richardson et al. 2005)	III	669	1,3	Vel vs. Dex	38 vs. 18 (≥ PR)	–	–	6,2 vs. 3,5	80 vs. 66
MMY-3021 (Moreau et al. 2011)	III	222	1,3 s. c. vs. i. v.	Vel ± Dex	52 vs. 52			9,7 vs. 9,6	76,4 vs. 78

RR Ansprechrate, PR partielle Remission, mTTP mediane Zeit bis zum Progress, OS Gesamtüberleben, Dex Dexamethason

Zangari et al. 2005, Kim et al. 2010) kann die Ansprechrate ebenfalls im Vergleich zur Monotherapie gesteigert werden.

Inwiefern sich dies jedoch auch in einer Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens niederschlägt, ist weiterhin unklar. Thalidomid kann grundsätzlich nach einer Therapie mit Lenalidomid erwogen werden (Guglielmelli et al. 2011b).

Die von der EMA erteilte Zulassung von Thalidomid beschränkt sich auf die Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiple Myelom ab einem Alter von 65 Jahren bzw. auf Patienten, für die eine hoch dosierte Chemotherapie nicht infrage kommt.

### Bortezomib

Bortezomib (Velcade®, Vel) ist bereits seit dem 26. April 2004 zur Monotherapie für die Behandlung von progredienten multiplen Myelomen bei Patienten zugelassen, die bereits mindestens eine Therapie durchlaufen haben (Tabelle 2).

In der APEX-Studie (Richardson et al. 2005, 2007a), die zur Zulassung von Bortezomib führte, konnte trotz vorzeitigem Abbruch und Cross over in den Bortezomib-Arm ein signifikanter Überlebensvorteil von Bortezomib/Dexamethason gegenüber Dexamethason (29,8 vs. 23,7 Monate) gezeigt wer-

den. Das Gesamtansprechen lag bei 43 %, die CR-Rate bei 9 %. Dosierung war wie folgt:

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>: Tag 1, 4, 8, 11 (Zyklus 1–8), Wdh. Tag 22, Tag 1, 8, 15, 22 (ab Zyklus 9), Wdh. Tag 36

Dexamethason 40 mg: Tag 1–4, 9–12, 17–20 (Zyklus 1 bis 4), Tag 1–4 (ab 5. Zyklus)

### Subgruppenanalyse verschiedener Patientenkollektive

Die Deletion 13q14 sowie die Translokationen t(4;14) und t(4;16) sind mit einem kürzeren Überleben und schlechterem Ansprechen auf eine konventionelle Chemotherapie und Tandem-Transplantationen assoziiert. Eine Subgruppenanalyse der APEX-Studie sowie weitere Studien zur Erstlinien-therapie und Rezidivbehandlung konnten zeigen, dass durch Bortezomib die genannten zytogenetischen Risikofaktoren überwunden werden können. Auch bei älteren Patienten und Patienten mit ISS-Stadium II und III sowie primär refraktären Patienten war der Bortezomib-Arm überlegen (Richardson et al. 2007b, Mateos et al. 2008, San Miguel et al. 2008b).

In einer weiteren Subgruppenanalyse der APEX-Studie wurden die Patienten hinsichtlich der Nierenfunktion in vier Gruppen eingeteilt. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass das Therapieansprechen und das Toxizitätsprofil in allen Subgrup-

Tabelle 3. Bortezomib in Kombination mit Zytostatika in der Therapie des rezidivierten multiplen Myeloms.

Publikation	Studienkonzept	Pat. (n)	RR (%) (≥ PR)	CR (%)	TTP (Mon.)	OS
Orlowski et al. 2007	Vel vs.	322	41	19 vs.	6,5 vs.	65 % vs.
	peg lipo Doxo + Vel	324	44	27 (CR + VGPR); p = 0,0157	9,3	76 % (15-Mon.-OS)
Kropff et al. 2007	Vel/Cy/Dex	54	82		12 Mon. (mEFS)	22 Mon. (mOS)
Palumbo et al. 2008b	Vel/Doxo/Dex	64	67 %	25 (CR + VGPR)		66 % (12-Mon.-OS)
Garderet et al. 2012	Vel/Thal/Dex	269	86 vs.	45 vs.	18,3 vs.	71 % vs.
	vs. Thal/Dex		74	25 (CR + nCR)	13,6 (PFS)	65 % (24-Mon.-OS)

RR Ansprechrate, PR partielle Remission, CR komplette Remission, nCR nahezu komplette Remission, VGPR sehr gute partielle Remission, TTP Zeit bis zum Progress, (m)OS (medianes) Gesamtüberleben, mEFS medianes ereignisfreies Überleben, Doxo Doxorubicin, Cy Cyclophosphamid, Thal Thalidomid, Vel Bortezomib

pen vergleichbar war (Chanan-Khan et al. 2007b, San-Miguel et al. 2008a). Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist daher nicht erforderlich.

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen von Bortezomib ist die periphere Polyneuropathie. In der APEX-Studie (Richardson et al. 2005) lag die Inzidenz bei etwa 35 % (überwiegend Grad I und II). In ca. 50 % der Fälle bildete sich die Neuropathie auf Grad II oder besser zurück. 8 % der Therapieabbrüche waren auf eine Neuropathie zurückzuführen.

In einer neueren Untersuchung bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom konnte durch die Reduktion von Bortezomib auf einmal-wöchentliche Gaben die Grad-III/IV-Neuropathie-Rate von 12 % auf 3 % gesenkt werden; allerdings zeigte sich hierbei auch eine Verminderung der Remissionsraten einschließlich der Häufigkeit kompletter Remissionen (Bringhen et al. 2010). Welchen Einfluss eine Reduktion der Bortezomibdosis auf das progressionsfreie und Gesamtüberleben hat, ist unklar. Demgegenüber konnte die Studie MMY-3021 zeigen, dass eine subkutane Applikation von Bortezomib bei nahezu identischem progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben zu einer deutlichen Reduktion der Neuropathierate führt (Grad ≥ 2: 24 % vs. 41 %, p = 0,012; Grad ≥ 3: 6 % vs. 16 %, p = 0,026) (Richardson et al. 2005, Arnulf et al. 2012).

Ein „Re-Treatment“ mit Bortezomib ± Dexamethason führt zu einer Gesamtansprechrate von ca. 60 %. Die Aktivität des „Re-Treatments“ war unabhängig vom vorherigen Ansprechen auf eine Bortezomibtherapie (Petrucci et al. 2008).

Wie Lenalidomid, so wird auch Bortezomib derzeit in Kombination mit verschiedenen Zytostatika geprüft mit dem Ziel, die Remissionsraten zu erhöhen und das Überleben zu verlängern (Tabelle 3).

Kombinationen von Bortezomib mit Thalidomid und Steroiden (VTD) (Lee et al. 2003, Pineda-Roman et al. 2008, Garderet et al. 2012) und zusätzlichen Zytostatika wie Melphalan (Palumbo et al. 2007, Terpos et al. 2008) oder (liposomales) Doxorubicin (Hussein 2004, Chanan-Khan/Miller 2005) sowie Kombinationen von Bortezomib mit Lenalidomid/Dexamethason führen zu Remissionsraten (≥ PR) von 55–70 % (Richardson et al. 2009).

### Lenalidomid

Nach Publikation der beiden Phase-III-Studien MM-009 und MM-010 (Tabelle 4), in denen Lenalidomid/Dexamethason mit Placebo/Dexamethason verglichen wurde und eine Überlegenheit für die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason gezeigt werden konnte, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason im Juni 2007 für die Behandlung von Patienten mit multiplem Mye-

Tabelle 4. Lenalidomid in der Therapie des rezidierten multiplen Myeloms.

Publikation	Studienkonzept	Pat (n)	RR (%) (≥PR)	CR (%)	TTP (Mon.)	OS (Mon.)
MM-009 <i>Weber et al. 2007</i>	Lenalidomid/Dex vs.	177	61	14,1	11,1	29,6
	Placebo/Dex	176	19,9	0,6	4,7	20,2
MM-010 <i>Dimopoulos et al. 2007</i>	Lenalidomid/Dex vs.	176	60,2	15,9	11,3	n. err.
	Placebo/Dex	175	24	3,4	4,7	20,6

RR Ansprechrte, PR partielle Remission, CR komplette Remission, TTP Zeit bis zum Progress, OS Gesamtüberleben

Tabelle 5. Anpassung der Lenalidomid-Dosis bei Niereninsuffizienz.

Nierenfunktion ( $Cl_{Kr}$ )	Dosisanpassung
Mäßige Niereninsuffizienz ( $30 \leq Cl_{Kr} < 50$ ml/min)	10 mg einmal täglich*
Schwere Niereninsuffizienz ( $Cl_{Kr} < 30$ ml/min, keine Dialyse erforderlich)	15 mg jeden zweiten Tag**
Terminale Niereninsuffizienz ( $Cl_{Kr} < 30$ ml/min, Dialyse erforderlich)	5 mg einmal täglich. An Dialysetagen ist die Dosis nach der Dialyse zu verabreichen.

\* Die Dosis kann nach zwei Zyklen auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht und diese verträgt.  
\*\* Die Dosis kann auf 10 mg einmal täglich erhöht werden, wenn der Patient die Behandlung verträgt.

lom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, wie folgt zugelassen:

Lenalidomid 25 mg: Tag 1–21, Wdh. Tag 28

Dexamethason 40 mg: Tag 1–4, 9–12, 17–20 (Zyklus 1 bis 4), Tag 1–4 (ab 5. Zyklus)

Zusammenfassend zeigte sich in den beiden Studien, dass Lenalidomid (25 mg/Tag, Tag 1–21, Wdh. Tag 28) in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu dem Kontrollarm Placebo/Dexamethason bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Myelom das Gesamtansprechen signifikant verbesserte und sowohl die Zeit bis zum Progress (TTP) als auch das Gesamtüberleben (OS) signifikant verlängerte. Trotz eines späteren Cross-over von 47% der Patienten in den Behandlungsarm Lenalidomid/Dexamethason bestätigte sich auch in einer Follow-up-Analyse (gepoolte Ergebnisse aus MM-009 und MM-010) weiterhin ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Kombination Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu Placebo/Dexamethason (38 Monate vs. 32 Monate,  $p < 0,045$ ; Dimopoulos et al. 2009).

Die Überlegenheit von Lenalidomid/Dexamethason war unabhängig von einer vorausgegangenen autologen Stammzelltransplantation (Chanan-Khan et al. 2012), vom Alter ( $< 65$  vs.  $\geq 65$  Jahre; Lonial

et al. 2007), vom Myelom-Subtyp (IgA vs. Non-IgA; Foa et al. 2007), vom ECOG-Performance-Status (0 vs.  $\geq 1$ ; Chanan-Khan et al. 2007a), vom Vorliegen einer leichten (Kreatinin-clearance  $\geq 50$ , aber  $< 80$  ml/min) oder mäßigen (Kreatinin-clearance  $\geq 30$ , aber  $< 50$  ml/min) Niereninsuffizienz sowie von einer Vorbehandlung mit Thalidomid (Wang et al. 2008, Guglielmelli et al. 2011a).

Da die Hämatotoxizität bei Patienten mit Niereninsuffizienz jedoch erhöht ist, v. a. gehäuft Thrombozytopenien auftreten, wird bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter 50 ml/min oder bei terminaler Niereninsuffizienz in der Fachinformation eine Dosisanpassung gemäß Tabelle 5 empfohlen.

Die optimale Therapiedauer für Lenalidomid wurde nicht systematisch untersucht. Sowohl in den bereits zitierten als auch in den modernen Dreierkombinationen wurde Lenalidomid bis zur Krankheitsprogression verabreicht. Darüber hinaus gibt es Daten aus der Erstlinienbehandlung, die eine kontinuierliche Therapie unterstützen (Palumbo et al. 2012, Benboubker et al. 2014).

*Zytogenetische Risikofaktoren*

*Bahlis et al (2008)* zeigten in der Analyse der MM-016-Studie, dass auch zytogenetisch ungünstige Parameter wie die Translokation t(4;14) durch eine Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason überwunden werden können. *Avet-Loiseau* konnte dies in der PAMELA-Studie lediglich für die Deletion del(13) bestätigen (*Avet-Loiseau et al. 2010*).

Nach den IMWG-Konsensus-Empfehlungen von 2008 (*Kyle/Rajkumar 2009*) wird eine auf zytogenetischen Risikofaktoren basierende Therapiefestlegung in Hinblick auf den Einsatz neuer Substanzen aktuell nicht empfohlen, da die Fallzahlen in den einzelnen zytogenetischen Subgruppen sehr niedrig sind.

Lenalidomid wird derzeit in Kombination mit verschiedenen Substanzen geprüft, wodurch die Remissionsraten auf über 70 %, z. T. auch auf über 80 % angehoben werden können (Tabelle 6).

Aufgrund der guten synergistischen Ergebnisse in Kombination mit Dexamethason, aber der bekannt schlechten Verträglichkeit von Dexamethason insbesondere bei älteren Patienten wurde die Dexamethasondosis in einer Erstlinientherapiestudie (*Rajkumar et al. 2010*) deutlich reduziert (480 mg vs. 160 mg pro Zyklus). Trotz niedrigerer Ansprechraten zeigt sich in den bisherigen Analysen neben einer deutlich reduzierten Toxizität ein besseres Gesamtüberleben.

*Tabelle 6.* Lenalidomid-haltige Kombinationen in der Therapie des rezidivierten multiplen Myeloms.

Publikation	Studienkonzept	Pat. (n)	RR (%) (≥ PR)
<i>Knop et al. 2009</i>	RAD (4 Zyklen, Wdh. d29): – Lenalidomid 10–25 mg d1–21 – Adriamycin 4–9 mg/m <sup>2</sup> d1–4 – Dexamethason 40 mg d1–4 +G-CSF ab Dosislevel 5	69	73
<i>Palumbo et al. 2008a</i>	RMPT (6 Zyklen, Wdh. d29): – Lenalidomid 10 mg d1–21 – Melphalan 0,18 mg/kg d1–4 – Prednison 2 mg/kg d1–4 – Thalidomid 50/100 mg kont. ab d1	44	76
<i>Schey et al. 2010</i>	RCD (9 Zyklen, Wdh. d29): – Lenalidomid 25 mg d1–21 – Cyclophosphamid 300–700 mg d1+8 – Dexamethason 20 mg d1–4, 8–11	20	65
<i>Baz et al. 2006</i>	DVd-R (4 Zyklen, Wdh. d29): – Lenalidomid 10 mg d1–21 – peg lipo Doxorubicin 40 mg/m <sup>2</sup> d1 – Vincristin 2 mg d1 – Dexamethason 40 mg d1–4	62	75
<i>Richardson et al. 2009</i>	VRD (≥ 8 Zyklen, Wdh. d22): – Bortezomib 1,0 mg/m <sup>2</sup> d1, 4, 8, 11 – Lenalidomid 15 mg/m <sup>2</sup> d1–14 – Dexamethason 20 mg d1+2, 4+5, 8+9, 11+12	38	61
<i>Lentzsch et al. 2012</i>	BLD (8 Zyklen, Wdh. d29): – Bendamustin 75 mg/m <sup>2</sup> d1+2 – Lenalidomid 10 mg d1–21 – Dexamethason 40 mg d1, 8, 15, 22	29	53

RR Ansprechrate, PR partielle Remission

Obwohl diese Studie in der Primärtherapie durchgeführt wurde, vertreten zahlreiche Experten die Meinung, dass die Dosisreduktion von Dexamethason auch in der Rezidivsituation angewendet werden sollte. Die reduzierte Dexamethasondosis wird derzeit in klinischen Studien eingesetzt.

Im Gegensatz zur Erhaltungstherapie in der Erstlinienbehandlung findet sich in einer Metaanalyse der wichtigsten Studien zur Rezidivtherapie nur eine geringe Zunahme der Inzidenz von Zweitmalignomen in den Lenalidomid-Armen (Dimopoulos et al. 2012). Die Inzidenz invasiver Tumoren lag dabei nicht über der zu erwartenden Hintergrundinzidenz. Wie für die Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie überwiegt jedoch in der aktuellen Betrachtung die therapeutische Effektivität gegenüber der geringen Zunahme von Zweitmalignomen auch in der Rezidivsituation deutlich.

### Carfilzomib und Ixazomib

**Carfilzomib** ist ein selektiver und irreversibler Proteasominhibitor. Die Wirksamkeit von Carfilzomib wurde in frühen Studien belegt (Siegel et al. 2012).

Zugelassen wurde die Substanz 2016 aufgrund der Überlegenheit von Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) gegenüber Lenalidomid (Rd)

in der randomisierten Phase-III-Studie ASPIRE (Stewart et al. 2015) (Tabelle 7). Im Kontrollarm erhielten die Patienten Rd in Standarddosierung bis zum Progress. Im KRd-Arm wurde die Therapie durch 18 Monate Carfilzomib ergänzt. Die Carfilzomibdosierung betrug 20 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 2 und 27 mg/m<sup>2</sup> ab Tag 8 für alle weiteren Therapiezyklen. Das PFS im KRd-Arm war mit 26,3 Monaten dem PFS im Kontrollarm mit 17,6 deutlich überlegen. Das Überleben nach 24 Monaten lag bei 73,3 % (KRd) vs. 65,0%. Erwähnenswert ist darüber hinaus das Ansprechen auf KRd mit einer CR-Rate von 31,8 % und einer sCR-Rate von 14,1 %, verglichen mit 9,3 % und 4,3 % bei Behandlung mit Rd.

Die Dreierkombination KRd war insgesamt gut verträglich und führte im Vergleich zum Kontrollarm etwas häufiger zu Hypokaliämie, Husten, oberen Atemwegsinfekten, Diarrhö, Fieber, Hypertonie, Thrombozytopenie und Muskelkrämpfen. Die Polyneuropathierate wurde durch Carfilzomib nicht erhöht. Weiterführende Analysen der Studiendaten konnten zum einen einen Vorteil von KRd vs. Rd sowohl bei Hochrisiko- als auch bei Standardrisikopatienten belegen, zum anderen eine bessere Lebensqualität durch Behandlung mit KRd vs. Rd (Avet-Loiseau et al. 2016, Stewart et al. 2016). Aufgrund der guten Effektivitätsdaten sowie des güns-

*Tabelle 7.* Carfilzomib- und Ixazomib-haltige Kombinationen in der Therapie des rezidivierten multiplen Myeloms.

Publikation	Studienkonzept	Pat. (n)
Stewart et al. 2015	KRd (Wdh. d29, Carfilzomib 18 Zyklen, Lenalidomid/Dexa kontinuierlich): Carfilzomib d1+2, 8+9, 15+16 i.v. 20 mg/m <sup>2</sup> d1+2 Zyklus 1 27 mg/m <sup>2</sup> ab d8 Zyklus 1 bis Zyklus 12 27 mg/m <sup>2</sup> d1+2, d15+16, Zyklus 13–18 Lenalidomid 25 mg d1–21 p.o. Dexamethason 40 mg d1, 8, 15, 22 p.o.	792
Moreau et al. 2016	IRd (Wdh. d29, kontinuierlich): Ixazomib 4 mg d1, 8, 15 p.o. Lenalidomid 25 mg d1–21 p.o. Dexamethason 40 mg d1, 8, 15, 22 p.o.	722
Dimopoulos et al. 2010	Kd (Wdh. d29, kontinuierlich): Carfilzomib d1+2, 8+9, 15+16 i.v. 20 mg/m <sup>2</sup> d1+2 Zyklus 1 56 mg/m <sup>2</sup> ab d8 Zyklus 1 Dexamethason 20 mg d1+2, 8+9, 15+16, 22+23 p.o./i.v.	929

tigen Toxizitätsprofil ist die Zulassung von Carfilzomib nicht nur auf 18 Monate beschränkt, sondern bis zum Progress.

In einem ähnlichen Studiendesign wies der orale Proteasominhibitor **Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) im Vergleich zu Rd ebenfalls gute Effektivitäts- und Toxizitätsdaten auf (TOURMALINE-Studie; Moreau et al. 2016) (Tabelle 7). Das PFS zeigte mit 20,6 vs. 14,7 Monaten und einer Hazard-Ratio von 0,74 einen klaren Vorteil der Dreierkombination. Die SAE-Rate war niedrig und weitgehend ausgeglichen. Im Ixazomib-Arm traten vermehrt Thrombozytopenien, Exantheme und gastrointestinale Symptome auf. Polyneuropathien kamen in beiden Armen etwa gleich häufig vor und waren überwiegend geringgradig (2% Grad-3-Polyneuropathien in beiden Armen). Ein klarer Vorteil dieser Dreierkombination ist die komplett orale Durchführung. Ixazomib ist seit November 2016 von der EMA bedingt zugelassen.

Die Wirksamkeit von **Carfilzomib** wurde auch in der Zweierkombination mit Dexamethason (Kd) in einem randomisierten Vergleich mit dem etablierten Proteasominhibitor Bortezomib und Dexamethason (VD) dargelegt (ENDEAVOUR-Studie; Dimopoulos et al. 2016a) (Tabelle 7). Im Unterschied zur ASPIRE-Studie lag die Carfilzomibdosis in dieser Untersuchung bei 20 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2, gefolgt von 56 mg/m<sup>2</sup> in den Folgezyklen. Das PFS war im Kd-Arm nahezu doppelt so lang wie im VD-Arm (18,7 vs. 9,4 Monate). Die Carfilzomib-assoziierten Toxizitäten waren weitgehend vergleichbar mit denen in der ASPIRE-Studie. Neuropathie und Obstipation waren im Kd-Arm deutlich geringer ausgeprägt als im VD-Arm.

Die Überlegenheit von Kd vs. VD ist unabhängig von den Vortherapien, Bortezomib mit eingeschlossen (Moreau et al. 2017). Insgesamt stellt Carfilzomib eine wertvolle Bereicherung als Zweier- und Dreierkombination dar und ist gekennzeichnet durch eine hohe Ansprechrate und ein günstiges Toxizitätsprofil.

### Elotuzumab und Daratumumab

In der Behandlung des multiplen Myeloms spielten im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen monoklonale Antikörper lange Zeit keine nennens-

werte Rolle. Mit der Einführung von Elotuzumab und Daratumumab stehen immunologische Therapieansätze auch beim Myelom zur Verfügung.

Bereits frühe Studien deuteten auf eine gute Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers **Elotuzumab** hin, der gegen das Epitop SLAMF7 (früher CS1) auf Myelomzellen gerichtet ist (Jakubowiak et al. 2012, Lonial et al. 2012).

In der Phase-III-Studie ELOQUENT-2 wurde Rd in Standarddosierung mit Rd plus Elotuzumab verglichen (Lonial et al. 2015) (Tabelle 8). Elotuzumab wurde in den ersten beiden Zyklen wöchentlich und danach zweiwöchentlich verabreicht. Das PFS lag im Elotuzumab-Arm bei 19,4 Monaten und im Rd-Arm bei 14,9 Monaten. Dabei scheinen die Patienten mit gutem Ansprechen (VGPR oder besser) besonders zu profitieren. Belastbare Überlebensdaten stehen noch aus. Die Eloquent-2-Daten führten zur Zulassung von Elotuzumab in Kombination mit Rd.

Elotuzumab wurde bereits in anderen Kombinationen klinisch getestet. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurden Bortezomib und Dexamethason mit und ohne Elotuzumab verglichen. Das PFS lag bei 9,7 vs. 6,9 im Elotuzumab-Arm bzw. Kontrollarm. Die Studie erbrachte darüber hinaus Hinweise, dass das PFS bei Patienten mit homozygotem FcγRIIIa in der Elotuzumab-Gruppe besonders lang ist (22,3 Monate; Jakubowiak et al. 2016). Zu den Toxizitäten zählen höhergradige Lymphopenie sowie – in geringerer Ausprägung – Diarrhö, Obstipation, Fieber und Fatigue. Infusionsreaktionen lagen bei 10% und waren geringgradig.

**Daratumumab** ist ein CD38-Antikörper, der im Gegensatz zu Elotuzumab als Monosubstanz zugelassen wurde. Die Wirksamkeit von Daratumumab wurde in der randomisierten Phase-II-Studie SIRIUS, bei der zwei unterschiedliche Dosierungen (8 und 16 mg/kg Körpergewicht) verwendet wurden, gezeigt (Lonial et al. 2016) (Tabelle 8). Die Patienten hatten mindestens drei Vortherapien, darunter einen Proteasominhibitor und eine immunmodulatorische Substanz. Die Ansprechrate lag bei 29,2%, das PFS bei 3,7 Monaten und das Gesamtüberleben bei 17,5 Monaten. In einer vorangegangenen Phase-I/II-Dosisesskalationsstudie mit Patienten, die mindestens vier Vortherapien erhalten hatten, wurde mit 36% eine vergleichbare Ansprechrate erzielt (Lokhorst et al. 2015).

**Tabelle 8.** Elotuzumab- und Daratumumab-haltige Kombinationen in der Therapie des rezidivierten multiplen Myeloms.

Publikation	Studienkonzept	Pat. (n)
<i>Lonial et al.</i> 2015	Elotuzumab-Rd (Wdh. d29, kontinuierlich): Elotuzumab 10 mg/kg KG i.v., d1, 8, 15, 22 (Zyklus 1+2), d1, 15 (ab Zyklus 3) Lenalidomid 25 mg d1–21 p.o. Dexamethason 40 mg p.o., 1 x Woche, Tage ohne Elotuzumab Dexamethason 8 mg i.v./28 mg p.o., 1 x Woche, Tage mit Elotuzumab	646
<i>Lonial et al.</i> 2016	Daratumumab (kontinuierlich): Daratumumab 16 mg/kg KG i.v. (wöchentlich Woche 1 bis 8, zweiwöchentlich bis Woche 24, danach vierwöchentlich) Infusionschema und Begleitmedikation beachten!	106
<i>Palumbo et al.</i> 2016	Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason (Wdh. d22, Zyklus 1–8), danach Daratumumab-Mono (vierwöchentlich, kontinuierlich): Daratumumab 16 mg/kg KG i.v. d1, 8, 15 (Zyklus 1–3), d1 (Zyklus 4–8), danach (ohne Bortezomib) vierwöchentlich Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> d1, 4, 8, 11 s.c. (Zyklus 1–8) Dexamethason 20 mg p.o./i.v. d1+2, 4+5, 8+9, 11+12	498
<i>Dimopoulos et al.</i> 2016	Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason (Wdh. d29, kontinuierlich): Daratumumab 16 mg/kg KG i.v. (wöchentlich Woche 1 bis 8, zweiwöchentlich Woche 9–24, danach vierwöchentlich) Lenalidomid 25 mg d1–21 p.o. Dexamethason 20 mg d1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 p.o.	569

Daratumumab ist derzeit nur als Monosubstanz zugelassen, zeigte aber in der randomisierten Phase-III-Studie CASTOR in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason eine beeindruckende Wirksamkeit (Palumbo et al. 2016) (Tabelle 8). Die Patienten hatten mindestens eine Vortherapie und erhielten die genannte Dreierkombination oder Bortezomib und Dexamethason alleine. Die Ansprechrate war 82,9 % vs. 63,2 % in der Dreier- bzw. Zweierkombination. Das PFS nach zwölf Monaten lag entsprechend bei 77,5 % und 29,4 % (medianes PFS nicht erreicht vs. 7,2 Monate).

Auch die Kombination von Daratumumab und Rd in der Phase-III-Studie POLLUX zeigte eine vielversprechende Effektivität (Dimopoulos et al. 2016b) (Tabelle 8). Das 12-Monats-PFS der Dreierkombination lag bei 83,2 % im Vergleich zu 60,1 % im Kontrollarm. 43,1 % der Patienten, die mit Rd und Daratumumab behandelt wurden, erreichten eine CR oder besser. Im Rd-Arm waren es mit 19,2 % nur halb so viele.

Zu den relevanten Toxizitäten in den genannten Studien gehörten vor allem Anämie, Thrombozythämie, Neutropenie, Fatigue und sensorische Neu-

ropathie. Infusionsreaktionen waren zwar häufig (mehr als 40 %), aber in der Regel niedriggradig und gut beherrschbar. Da Daratumumab an Erythrozyten bindet, sollte – als praktischer Hinweis – im Falle von Transfusionen die Blutbank über die Therapie mit Daratumumab unterrichtet werden.

Zusammenfassend ergänzen die genannten monoklonalen Antikörper die Behandlungsoptionen beim multiplen Myelom als Monosubstanzen und/oder Kombinationspartner ohne maßgebliche Zunahme der Toxizität. Viele zukünftige Kombinationsmöglichkeiten erscheinen bereits zum jetzigen Zeitpunkt vielversprechend.

### Panobinostat

Für eine additive oder sogar synergistische Wirkung durch duale Inhibition des Proteasoms und der Histone-Deacetylierung gibt es zahlreiche präklinische und klinische Hinweise (San-Miguel et al. 2014). In der Phase-III-Studie PANORAMA wurde der Pan-Deacetylase-Inhibitor Panobinostat in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegen Bortezomib und Dexamethason getestet. Es ergab sich

ein signifikant längeres medianes PFS im Panobinostat-Arm als im Kontrollarm (12,0 vs. 8,1 Monate). Das mediane Gesamtüberleben der beiden Arme unterschied sich sowohl in der initialen als auch in der aktuellen Analyse nicht signifikant voneinander (40,3 vs. 35,8 Monate; San-Miguel et al. 2016). Der insgesamt moderate Vorteil der Effektivität der Dreierkombination geht mit einer relevanten Steigerung der Toxizität wie Thrombopenie, Lymphopenie, Diarrhö, Asthenie und Neuropathie einher.

### Pomalidomid

Mit Pomalidomid wurde 2013 nach Thalidomid und Lenalidomid die dritte immunmodulatorische Substanz zugelassen. Die der Zulassung zugrunde liegende randomisierte Phase-III-Studie MM-003, an der Patienten mit mindestens zwei Vortherapien (Bortezomib und Lenalidomid) teilnehmen konnten, verglich Pomalidomid (4 mg an Tag 1–21) und niedrig dosiertes Dexamethason (40 mg einmal wöchentlich p.o.) mit einer hoch dosierten Dexamethason-Monotherapie (San Miguel et al. 2015). Das PFS im Pomalidomid-Arm war mit 4,0 Monaten signifikant besser als im Kontrollarm mit 1,9 Monaten. Das Gesamtüberleben unter Berücksichtigung des Crossover-Designs betrug in den entsprechen-

den Behandlungsarmen 12,7 vs. 5,7 Monate (Morgan et al. 2015). Die Wirksamkeit der Therapie war unabhängig von den Vortherapien, d. h. dass auch Patienten, die refraktär auf Lenalidomid waren und/oder Lenalidomid als letzte Therapie erhalten hatten, von der Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason profitierten (San Miguel et al. 2015).

Im Gegensatz zu Lenalidomid wird Pomalidomid nur zu einem geringen Teil unverändert renal eliminiert. Pomalidomid kann daher bis zu einer Kreatininclearance von 30 ml/min sicher verabreicht werden (Dimopoulos et al. 2016c, Siegel et al. 2016, Weisel et al. 2016). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war darüber hinaus unabhängig von der Nierenfunktion.

Pomalidomid ist in der Kombination mit Dexamethason zugelassen. In einer randomisierten Phase-II-Studie mit 80 Patienten konnte durch die Hinzunahme von Cyclophosphamid (400 mg p. o. an Tag 1, 8 und 15) die Ansprechrate von 38,9% auf 64,7% gesteigert werden (Baz et al. 2016). Das PFS verbesserte sich zwar ebenfalls (von 4,4 auf 9,5 Monate), der Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz.

Weitere Kombinationen, wie z. B. mit Carfilzomib, zeigten ebenfalls eine sehr gute Aktivität in Phase-

Tabelle 9. Bendamustin in der Therapie des rezidivierten multiplen Myeloms.

Publikation	Studienkonzept	Pat. (n)	RR (≥ PR)	PFS/OS
<i>Pönisch et al. 2008</i>	Bendamustin (Wdh. d29) 60 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15 Prednisolon 100 mg d1, 8, 15, 22 Thalidomid 50, 100, 200 mg	28	4 Pat. CR 6 Pat. VGPR 14 Pat. PR	mPFS: 11 Mon. mOS: 19 Mon.
<i>Fenk et al. 2007</i>	Bendamustin 50–100 mg/m <sup>2</sup> Dexamethason 40 mg d1, 4, 8, 11 Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> d1, 4, 8, 11	50	84 %	mPFS: 8 Mon. mOS: 20 Mon.
<i>Knop et al. 2005</i>	Bendamustin 100 mg/m <sup>2</sup> d1+2, Wdh. d29	31	55 %	mPFS: 26 Wo.

RR Ansprechrate, PR partielle Remission, VGPR sehr gute partielle Remission, CR komplette Remission, (m)PFS (medianes) progressionsfreies Überleben, (m)OS (medianes) Gesamtüberleben

I- und -II-Studien (Shah et al. 2015). Mit Pomalidomid wurde erstmals eine Drittlinientherapie beim multiplen Myelom mit guter Evidenz etabliert.

### Bendamustin

Bendamustin ist eine alkylierende Substanz, die zunehmend bei der Behandlung des Myeloms, aber auch bei indolenten Lymphomen eingesetzt wird. Die Substanz wird insgesamt gut toleriert und zunehmend auch in Kombination mit neuen Substanzen geprüft (Tabelle 9). Die Toxizität zeigt sich vor allem in Neutropenien und Thrombopenien (Cheson/Rummel 2009).

Insgesamt stehen in der rezidierten Situation zahlreiche Optionen zur Verfügung, die je nach Alter, Komorbiditäten, Vortherapien und Krankheitsverlauf beurteilt werden müssen. Die Prognose der Patienten konnte insbesondere durch die „neuen“ Medikamente signifikant verbessert werden. Dennoch sind nicht bei allen Patienten – insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren – die therapeutischen Ergebnisse befriedigend, sodass ein dringender Bedarf an weiteren neuen Substanzen bestehen bleibt.

### Literatur

- Alexanian R, Weber D, Giralt S et al (2002) Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy. *Ann Oncol* 13: 1116–1119
- Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K et al (2003) Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 121: 768–771
- Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S et al (2012) Updated survival analysis of a randomized, phase 3 study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 97: 1925–1928
- Avet-Loiseau H, Soulier J, Feraud JP et al (2010) Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone. *Leukemia* 24: 623–628
- Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D et al (2016) Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 128: 1174–1180
- Bahlis NJ, Song KW, Fu T et al (2008) The impact of cytogenetics on the outcomes of treatment with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 112(11): ASH Abstract 1731
- Barlogie B, Desikan R, Eddelmon P et al (2001) Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 98: 492–494
- Baz R, Walker E, Karam MA et al (2006) Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann Oncol* 17: 1766–1771
- Baz RC, Martin TG 3<sup>rd</sup>, Lin HY et al (2016) Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127: 2561–2568
- Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al (2014) Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371: 906–917
- Bringhen S, Larocca A, Rossi D et al (2010) Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 116: 4745–4753
- Chanan-Khan A, Miller KC (2005) Velcade, Doxil and Thalidomide (VDT) is an effective salvage regimen for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 46: 1103–1104
- Chanan-Khan A, Dimopoulos M, Weber D et al (2007a) ECOG performance status affects efficacy, but not safety, of lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (MM009/010 sub-analysis). *Blood* 110(11): ASH Abstract 2721
- Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J et al (2007b) Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 109: 2604–2606
- Chanan-Khan AA, Lonial S, Weber D et al (2012) Lenalidomide in combination with dexamethasone improves survival and time-to-progression in patients  $\geq 65$  years old with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 96: 254–262
- Cheson BD, Rummel MJ (2009) Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 27: 1492–1501
- Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA et al (2016) The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 3: e340–351
- de Lavallade H, El-Cheikh J, Faucher C et al (2008) Reduced-intensity conditioning allogeneic SCT as salvage treatment for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 41: 953–960
- Dimopoulos MA, Zervas A, Kouvatseas G et al (2001) Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 12: 991–995
- Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A et al (2004) Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J* 5: 112–117

- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 357: 2123–2132
- Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A et al (2009) Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 23: 2147–2152
- Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N et al (2012) A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 119: 2764–2767
- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al (2016a) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17: 27–38
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al; POLLUX Investigators (2016b) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375: 1319–1331
- Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P et al (2016c) Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 128: 497–503
- Einsele H, Schäfer HJ, Hebart H et al (2003) Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 121: 411–418
- Fenk R, Michael M, Zohren F et al (2007) Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 48: 2345–2351
- Foa R, Weber D, Dimopoulos M et al (2007) Lenalidomide/dexamethasone improves response and prolongs time to progression, even in patients with IgA multiple myeloma: a sub-analysis of the MM-009/010 studies. *Blood* 110(11): ASH Abstract 4839
- Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM et al (2004) The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 18: 856–863
- Garderet L, Iacobelli S, Moreau P et al (2012) Superiority of the triple combination of bortezomib–thalidomide–dexamethasone over the dual combination of thalidomide–dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005–04 randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 30: 2475–2482
- Giralt S, Garderet L, Durie B et al (2015) American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 2039–2051
- Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F et al (2006) A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 132: 584–593
- Guglielmelli T, Bringhen S, Rrodhe S et al (2011) Previous thalidomide therapy may not affect lenalidomide response and outcome in relapse or refractory multiple myeloma patients. *Eur J Cancer* 47: 814–818
- Guglielmelli T, Petrucci MT, Saglio G, Palumbo A (2011) Thalidomide after lenalidomide: a possible treatment regimen in relapse refractory multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 152: 108–110
- Hollmig K, Stover J, Talamo G et al (2004) Bortezomib (Velcade™) + Adriamycin™ + thalidomide + dexamethasone (VATD) as an effective regimen in patients with refractory or relapsed multiple myeloma (MM). *Blood* 104(11): ASH Abstract 2399
- Hus M, Dmoszynska A, Sorok-Woitaszko M et al (2001) Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. *Haematologica* 86: 404–408
- Hussein MA; Multiple Myeloma Research Foundation (2004) Salvage therapy options for myeloma patients. *Oncology (Williston Park)* 18: 1233–1235
- Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B et al (2006) Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 91: 929–934
- Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W et al (2012) Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 30: 1960–1965
- Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B et al (2016) Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 127: 2833–2840
- Juliusson G, Celsing F, Turesson I et al (2000) Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 109: 89–96
- Kim YK, Sohn SK, Lee JH et al (2010) Clinical efficacy of a bortezomib, cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (Vel-CTD) regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a phase II study. *Ann Hematol* 89: 475–482
- Knop S, Straka C, Haen M et al (2005) The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 90: 1287–1288
- Knop S, Gerecke C, Liebisch P et al (2009) Lenalidomide (Revlimid®), adriamycin and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood* 113: 4137–4143

- Kröger N, Schilling G, Einsele H et al (2004) Deletion of chromosome band 13q14 as detected by fluorescence in situ hybridization is a prognostic factor in patients with multiple myeloma who are receiving allogeneic dose-reduced stem cell transplantation. *Blood* 103: 4056–4061
- Kröger N, Shimoni A, Schilling G et al (2010) Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 148: 323–331
- Kropff M, Lang N, Bisping G et al (2003) Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 122: 607–616
- Kropff M, Bisping G, Schuck E et al (2007) Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 138: 330–337
- Kropff M, Baylon HG, Hillengass J et al (2012) Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 97: 784–791
- Kumar S, Mahmood ST, Lacy MQ et al (2008) Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 42: 413–420
- Kyle RA, Rajkumar SV (2009) Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 23: 3–9
- Lee CK, Barlogie B, Munshi N et al (2003) DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 21: 2732–2739
- Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC et al (2012) Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood* 119: 4608–4613
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al (2015) Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 373: 1207–1219.
- Lonial S, Knight R, Dimopoulos M et al (2007) Effect of len/dex in MM in different age groups. *Haematologica* 92(Suppl 2): 172, Abstract PO-663
- Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T et al (2012) Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 30: 1953–1959
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al (2015) Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 373: 621–631
- Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al (2016) Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 387(10027): 1551–1560
- Majolino I, Davoli M, Carnevali E et al (2007) Reduced intensity conditioning with thiotepa, fludarabine, and melphalan is effective in advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 48: 759–766
- Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT et al (2008) Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 93: 560–565
- Menzel H, Hinmüller K, Kolb HJ et al (2012) Efficacy of repeated myeloablative chemotherapy with autologous stemcell support in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 3: 1–8
- Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al (2011) Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 12: 431–440
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al (2016) Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374: 1621–1634
- Moreau P, Joshua D, Chng WJ et al (2017) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31: 115–122
- Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S et al (2015) Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol* 168: 820–823
- Offidani M, Corvatta L, Marconi M et al (2004) Thalidomide plus oral melphalan compared with thalidomide alone for advanced multiple myeloma. *Hematol J* 5: 312–317
- Offidani M, Corvatta L, Marconi M et al (2006) Low-dose thalidomide with pegylated liposomal doxorubicin and high-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica* 91: 133–136
- Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al (2007) Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 25: 3892–3901
- Palumbo A, Giaccone L, Bertola A et al (2001) Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 86: 399–403
- Palumbo A, Bertola A, Falco P et al (2004) Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hematol J* 5: 318–324
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G et al (2007) Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 109: 2767–277240

- Palumbo A, Falco P, Sanpaolo G et al (2008a) Combination of lenalidomide, melphalan, prednisone and thalidomide (RMPT) in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a multicenter phase II clinical trial. *Blood* 112(11): ASH-Abstract 868
- Palumbo A, Gay F, Brinthen S et al (2008b) Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 19: 1160–1165
- Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al (2012) Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1759–1769
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al (2016) Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:754-66
- Patriarca F, Einsele H, Spina F et al (2012) Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: a multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant* 18: 617–626
- Petrucci MT, Blau IW, Corradini P et al (2008) Efficacy and safety of re-treatment with bortezomib (Velcade®) in patients with multiple myeloma: results from a prospective international phase II trial. *Blood* 112(11): ASH Abstract 3690
- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F et al (2008) VTD combination therapy with bortezomib–thalidomide–dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple Myeloma. *Leukemia* 22: 1419–1427
- Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H et al (2008) Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a phase I clinical trial. *Br J Haematol* 143: 191–200
- Pönisch W, Andrea M, Wagner I et al (2012) Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using bortezomib in combination with bendamustine and prednisone. *J Cancer Res Clin Oncol* 138: 1405–1412
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al (2010) Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11: 29–37
- Richardson PG, Schlossman RL, Weller E et al (2002) Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 100: 3063–3067
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J et al (2003) A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 348: 2609–2617
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al (2005) Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 352: 2487–2498
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M et al (2007a) Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 110: 3557–3560
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al (2007b) Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 137: 429–435
- Richardson PG, Weller E, Jagannath S et al (2009) Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 27(34): 5713–5719
- San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld et al (2008) Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 22: 842–849
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al (2008) Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359: 906–917
- San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1055–1066
- San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS et al (2014) Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 1195–1206.
- San Miguel JF, Weisel K, Song KW et al (2015) Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100: 1334–1339
- San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS et al (2016) Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 3: e506–e515
- Schey SA, Morgan GJ, Ramasamy K et al (2010) The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiply relapsed/refractory myeloma patients; a phase I/II study. *Br J Haematol* 2010 150: 326–333
- Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R et al (2015) Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* 126: 2284–2290
- Shimoni A, Hardan I, Ayuk F et al (2010) Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-term follow-up. *Cancer* 116: 3621–3630
- Siegel DS, Martin T, Wang M et al (2012) A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 120: 2817–2825

- Siegel DS, Weisel KC, Dimopoulos MA et al (2016) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and moderate renal impairment: a pooled analysis of three clinical trials. *Leuk Lymphoma* 57: 2833–2838
- Singhal S, Mehta J, Desikan R et al (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341: 1565–1571
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372: 142–152
- Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T et al (2016) Health-related quality of life results from the open-label, randomized, phase III ASPIRE trial evaluating carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* [Epub ahead of print]
- Terpos E, Kastritis E, Roussou M et al (2008) The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 22: 2247–2256
- Tosi P, Zamagni E, Cellini C et al (2002) Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 87: 408–414
- von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K et al (2008) A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Hematol* 81: 247–252
- Waage A, Gimsing P, Juliusson G et al (2004) Early response predicts thalidomide efficiency in patients with advanced multiple myeloma. *Br J Haematol* 125: 149–155
- Wang M, Dimopoulos MA, Chen C et al (2008) Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 112: 4445–4451
- Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 357: 2133–2142
- Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P et al (2016) Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 101: 872–878
- Yakoub-Agha I, Attal M, Dumontet C et al (2002) Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients – report of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). *Hematol J* 3: 185–192
- Zamagni E, Petrucci A, Tosi P et al (2012) Long-term results of thalidomide and dexamethasone (thal-dex) as therapy of first relapse in multiple myeloma. *Ann Hematol* 91: 419–426
- Zangari M, Barlogie B, Burns MJ et al (2005) Velcade (V)–thalidomide (T)–dexamethasone (D) for advanced and refractory multiple myeloma (MM): long-term follow-up of phase I/II trial UARK 2001-37: superior outcome in patients with normal cytogenetics and no prior T. *Blood* 106(11): ASH Abstract 2552

## Neue Substanzen und Substanzklassen in der Therapie des multiplen Myeloms

N. K. Lang, F. Bassermann, R. Schmidmaier, R. Reibke, I. Bumeder, N. Fischer, C. Wendtner, H. Dietzfelbinger

Zunehmende Erkenntnisse über die Biologie und Pathogenese des multiplen Myeloms haben zur Entwicklung neuer, molekular gezielter Substanzen geführt, die nicht mehr primär in die DNA-Replikation eingreifen wie die klassischen Zytostatika.

Die ersten Vertreter der sogenannten „neuen Substanzen“, die z. T. seit bereits mehr als 10 Jahren einen gesicherten Stellenwert in der Behandlung des multiplen Myeloms haben, sind die *immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs)* *Thalidomid* und *Lenalidomid* und der *Proteasominhibitor Bortezomib*. Durch die Implementierung dieser neuen Substanzen in die Therapie des multiplen Myeloms konnte erstmals seit Einführung der Hochdosistherapie ein deutlicher Überlebensvorteil erzielt werden (Kumar et al. 2008). Mit der Zulassung von *Pomalidomid* (IMiD) im August 2013 und von *Carfilzomib* (Proteasominhibitor) im November 2015 wurde das Spektrum der sog. neuen Substanzen erweitert. Im November 2016 wurde von der EMA zudem der erste orale Proteasominhibitor *Ixazomib* zugelassen.

Erhebliche Fortschritte wurden allerdings auch in der Entwicklung neuer Substanzklassen erzielt.

So erfolgte im August 2015 die Zulassung des ersten *Histoneacetylase-Hemmers (HDAC-Inhibitors)* *Panobinostat*.

Die beiden *monoklonalen Antikörper Elotuzumab* (gerichtet gegen CS-1/SLAMF7) und *Daratumumab* (gerichtet gegen CD38), die beide bereits im November 2015 von der FDA zugelassen wurden, erhielten im Mai 2016 auch die europäische Zulassung. Zahlreiche andere Antikörper werden aktuell geprüft, vor allem für die beiden *Anti-CD38-Antikörper* MOR03087 bzw. MOR202 und

SAR650984 konnte eine hohe Effektivität bei guter Verträglichkeit gezeigt werden.

Vielversprechende Fortschritte werden auch von immunologischen Ansätzen wie dem Anti-PD1-Antikörper *Pembrolizumab* und *CAR-T-Zellen* erwartet.

Abschließend werden noch kurz die aktuellen Entwicklungen bezüglich der *Kinesin spindle protein-Hemmer (Filanesib/ARRY-520)* sowie *Plitidepsin* und *Perifosin* bzw. *Nelfinavir* zusammengefasst.

Die verschiedenen Angriffspunkte der neuen Substanzen und Substanzklassen sind in der Abbildung 1 dargestellt. Dieses Kapitel fokussiert auf die Darstellung der Wirkmechanismen neuer Substanzen und Substanzklassen und auf die klinischen Erfahrungen mit den noch nicht oder erst kürzlich zugelassenen Substanzen.

### Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs)

#### *Wirkmechanismus von IMiDs*

Es wird angenommen, dass die Wirkung von IMiDs von ihrer Bindung an Cereblon abhängig ist. Cereblon ist ein Molekül, das unter anderem einen E3-Ubiquitin-Ligasekomplex mit „damaged DNA binding protein 1“ (DDB1) und Cul4A bildet. In Gegenwart von IMiDs wird dieser Ligasekomplex derart modifiziert, dass er selektiv zwei B-Zell-Transkriptionsfaktoren der Ikaros-Familie (IKZF1 und IKZF3) bindet und deren Degradierung vermittelt. Die Herabregulation von IKZF1 und IKZF3 führt zu einer reduzierten Expression des Transkriptionsfaktors IRF4 (interferon regulatory factor 4), der für die Bildung Immunglobulin-sezierender

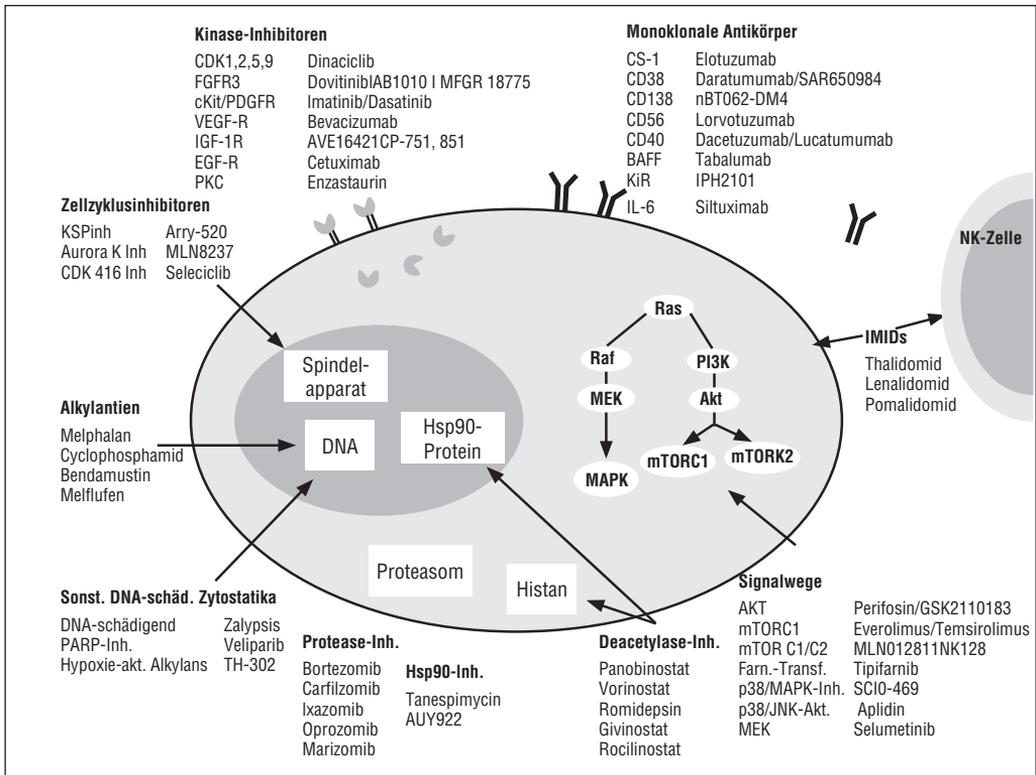


Abbildung 1. Verschiedene Angriffspunkte der neuen Substanzen und Substanzklassen (mod. n. Ocio et al. 2014).

Plasmazellen benötigt wird und seinerseits die Induktion des Onkogens c-Myc induziert. Diese Ubiquitin-abhängige Funktion ist für einen Teil der antitumorösen Aktivität von IMiDs verantwortlich.

Ein weiterer Mechanismus der IMiD-Wirkung besteht in der Hemmung der Ubiquitin-unabhängigen Funktion von Cereblon. Hier agiert Cereblon als zentrales Chaperon-Protein für CD147 und MCT1. Diese Proteine regulieren Angiogenese, Invasion, Proliferation sowie metabolische Funktionen wie den Laktatexport. IMiDs hemmen die Chaperon-Funktion von Cereblon, wodurch CD147 und MCT1 inaktiviert werden. Über diesen Mechanismus vermitteln IMiDs zum einen antitumoröse Aktivität, zum anderen auch ihre teratogene Wirkung (Ito et al. 2010, Zhu et al. 2011, Lopez-Girona et al. 2012, Eichner et al. 2016).

Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft wird über die oben beschriebenen Mechanismen ein Großteil der verschiedenen antitumorösen Aktivitäten von

IMiDs vermittelt, zu denen neben der direkten tumoriziden Funktion ebenfalls immunmodulatorische, anti-angiogenetische, anti-invasive und anti-metabolische Eigenschaften zählen. Für den immunmodulatorischen Effekt werden eine Modulation der NK-Zell-Zytotoxizität sowie eine Hemmung von regulatorischen T-Zellen angenommen.

Weitere beschriebene Mechanismen für den tumoriziden Effekt von IMiDs sind die Hochregulation der p21WAF-1-Expression über LSD1 (lysine-specific demethylase-1)-vermittelte epigenetische Mechanismen und die Hemmung der Interaktion zwischen Tumorzellen und ihrem Microenvironment, indem IMiDs die Zelladhäsion stören und die Sekretion von Zytokinen (wie z. B. IL-6, IGF-1 und VEGF) blockieren, welche das Wachstum bzw. die Proliferation von Myelomzellen fördern.

Über Resistenzmechanismen gegen IMiDs ist bisher nur wenig bekannt. Potenziell sind hier die Her-

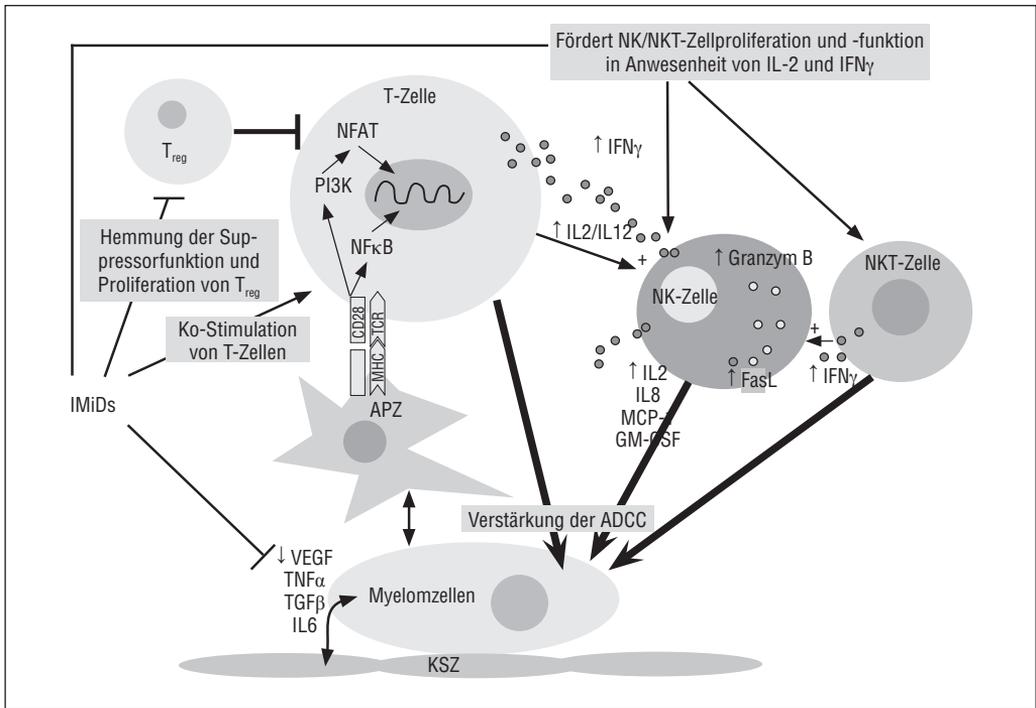


Abbildung 2. Darstellung der immunmodulatorischen Effekte von IMiDs (zu den weiteren Mechanismen der IMiDs siehe Text). T<sub>reg</sub> = regulatorische T-Zellen, ADCC = Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität, KSZ = Knochenmarkstromazellen, APZ = Antigen-präsentierende Zelle (mod. n. Quach et al. 2010).

abregulation von Cereblon sowie die fehlende Destabilisierung von CD147 und MCT1 verantwortlich.

Der Effekt der direkten Zytotoxizität auf Myelomzellen ist bei Lenalidomid stärker ausgeprägt als bei Thalidomid. Für Pomalidomid wird eine im Vergleich zu Lenalidomid nochmals stärkere anti-proliferative und immunmodulierende Wirkung und eine mit Thalidomid vergleichbare anti-angiogenetische Wirkung beschrieben.

Daneben haben IMiDs auch einen Effekt auf die Osteoklastogenese, der allerdings bei Thalidomid schwächer ausgeprägt sein soll. Die Inhibierung der Osteoklastenbildung hat einen negativen Effekt auf das Myelomzellwachstum und könnte eine Verbesserung der osteolytischen Knochenmanifestationen bewirken.

Die Interaktion von Myelomzellen mit dem Microenvironment und die entsprechenden immunmodulatorischen Effekte der IMiDs sind in der Abbildung 2 dargestellt.

### Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid

#### Zulassungsstatus

Thalidomide Celgene ist indiziert in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom ab einem Alter von  $\geq 65$  Jahren bzw. Patienten, für die eine hoch dosierte Chemotherapie nicht infrage kommt.

Die empfohlene orale Dosis beträgt 200 mg pro Tag, für Patienten  $> 75$  Jahre 100 mg pro Tag. Es sollten maximal 12 Zyklen von jeweils 6 Wochen (42 Tage) gegeben werden.

Revlimid® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, für die eine hoch dosierte Chemotherapie nicht infrage kommt:

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason:
  - Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.

- Die empfohlene Dosis von Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.
- Die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason kann bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt werden.
- Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison, gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungsmonotherapie:
  - Die empfohlene Initialdosis beträgt Lenalidomid 10 mg/Tag oral an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen über bis zu 9 Zyklen,
  - Melphalan 0,18 mg/kg oral an den Tagen 1–4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen,
  - Prednison 2 mg/kg oral an den Tagen 1–4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.
  - Patienten, die 9 Zyklen abgeschlossen haben oder die die Kombinationstherapie wegen Unverträglichkeit nicht zu Ende führen können, erhalten Lenalidomid allein, 10 mg/Tag oral an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, bis zur Progression der Erkrankung.
  - Für Patienten über 75 Jahre, die mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt werden, wird keine Dosisanpassung empfohlen.
- Lenalidomid (in Kombination mit Dexamethason):
  - 65–75 Jahre: 15–25 mg/d, Tag 1–21, Wdh. Tag 29
  - > 75 Jahre: 10–25 mg/d, Tag 1–21, Wdh. Tag 29
- Dexamethason:
  - 65–75 Jahre: 40 mg/d, Tag 1, 8, 15, 22, Wdh. Tag 29
  - > 75 Jahre: 20 mg/d, Tag 1, 8, 15, 22, Wdh. Tag 29

Am 24.02.2017 erhielt Lenalidomid auf Empfehlung des CHMP zusätzlich folgende EU-Zulassung: „Revlimid as monotherapy is indicated for the maintenance treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who have undergone autologous stem cell transplantation.“

*Imnovid*<sup>®</sup> ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

- Die empfohlene Initialdosis Pomalidomid beträgt 4 mg einmal täglich oral an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.
- Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg einmal täglich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Revlimid<sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

- Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.
- Die empfohlene Dexamethason-Dosis beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie, und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1–4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus.
- Die Therapie sollte bis zur Progression bzw. bis zum Auftreten therapielimitierender Toxizitäten fortgeführt werden.

Entsprechend internationalen Empfehlungen (Palumbo/Anderson 2011) sollten die Dosierungen dem Alter der Patienten angepasst werden:

## Nebenwirkungen und deren Management

### ZNS und Polyneuropathie

Zentralnervöse dosisabhängige Nebenwirkungen sind für *Thalidomid* bekannt. Am wichtigsten ist die sedierende Wirkung, die im Allgemeinen eine Dosierung über 200–400 mg nicht zulässt. Neben der Somnolenz sind als weitere Nebenwirkungen Schwindel, Tremor, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, unscharfes Sehen und Verwirrtheit beschrieben. Lenalidomid und Pomalidomid haben deutlich weniger ZNS-Nebenwirkungen.

Die periphere Neuropathie ist eine sehr häufige und potenziell schwerwiegende Nebenwirkung der Behandlung mit *Thalidomid*, die zu irreversiblen Schäden führen kann. Die Ausprägung ist dosisabhängig, eine Neuropathie entwickelt sich bei 75 % der Patienten, die über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr *Thalidomid* (200–400 mg pro Tag)

erhalten. Bei 32 % der Patienten sind Dosisreduktionen nötig, bei 27 % muss die Therapie beendet werden (Tosi et al. 2005). Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen neurosensorische Defizite wie Parästhesien und Dysästhesien, seltener auch Hyperästhesien. Die Neuropathie beginnt typischerweise distal und breitet sich symmetrisch nach proximal aus. Den sensiblen Ausfällen können motorische Defizite folgen, die bis zu Paresen führen können. Eine regelmäßige neurologische Kontrolle wird deshalb empfohlen; Dosisreduktionen bzw. eine Beendigung der Therapie sind frühzeitig bei Auftreten bzw. Verschlechterung von neuropathischen Beschwerden in Erwägung zu ziehen. Patienten mit vorbestehenden Polyneuropathien, z. B. im Rahmen eines Diabetes mellitus, sollten besonders sorgfältig beobachtet und über die mögliche Verstärkung der Polyneuropathie aufgeklärt werden.

Für *Lenalidomid* und *Pomalidomid* wird im Gegensatz zu Thalidomid eine deutlich niedrigere Inzidenz an peripheren Neuropathien beschrieben, die zudem überwiegend gering (Toxizitätsgrad 1/2) ausgeprägt sind. Die Inzidenz höhergradiger Polyneuropathien (Toxizitätsgrad 3/4) unter Lenalidomid und Pomalidomid lag in den Studien zum rezidierten/refraktären multiplen Myelom unter bzw. bei 1 %. (Richardson et al. 2006, San Miguel et al. 2013).

#### Thromboembolische Komplikationen

Patienten mit multiplen Myelom haben gegenüber der allgemeinen Bevölkerung eine erhöhte Inzidenz thromboembolischer Komplikationen (zwischen 3 % und 10 %; Srkalovic et al. 2004).

*Thalidomid* und *Lenalidomid* als Monotherapien erhöhen die Inzidenz von Thromboembolien nicht. Thalidomid oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason steigern das Risiko erheblich. Die Inzidenzrate wird mit 14–26 % bzw. 16 % angegeben (Rajkumar et al. 2006).

Individuelle Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen sind ausgeprägte Adipositas, frühere thromboembolische Ereignisse, zentralvenöse Katheter, Diabetes, Infektionen, kardiale Vorerkrankungen, chirurgische Eingriffe, Immobilisation, angeborene Thrombophilie und Medikation mit Erythropoetin. Myelomspezifische Risikofaktoren sind die Diagnose selbst und das Vorliegen einer Hyperviskosität. Myelomtherapie-spezifische Faktoren sind hoch dosiertes Dexamethason ( $\geq 480$  mg pro Monat), Kombination mit Anthrazyklinen (Doxorubicin) und Polychemotherapie (Palumbo et al. 2008).

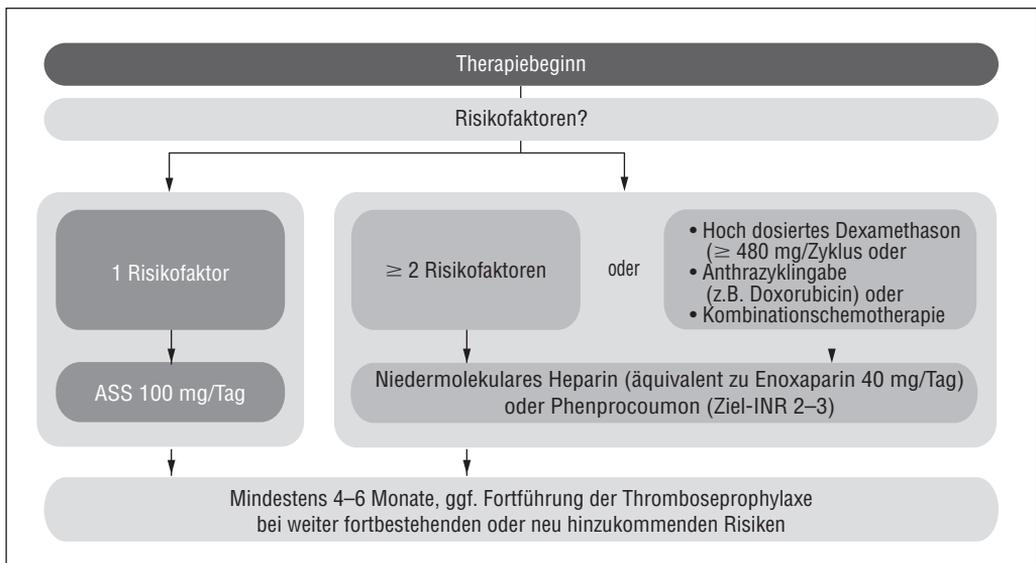


Abbildung 3. Expertenempfehlung zur Thromboseprophylaxe unter Thalidomid- und Lenalidomid-Therapie (mod. n. Palumbo et al. 2008).

# DAS MULTIPLE MYELOM IST AUSDAUERND.

## WIR AUCH.

Neue Behandlungsmöglichkeiten im Bereich des multiplen Myeloms verbessern die Perspektiven Ihrer Patienten. Daran arbeiten wir – Celgene Deutschland – gemeinsam mit führenden Myelomexperten seit 10 Jahren. Entschlossen und innovativ – auch in Zukunft.



Celgene GmbH Joseph-Wild-Straße 20 81829 München [www.celgene.de](http://www.celgene.de)



Die Expertenempfehlungen zur Thromboseprophylaxe unter Thalidomid- und Lenalidomidtherapie sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

Bei der Wahl der Thromboembolieprophylaxe, insbesondere vor Gabe von Acetylsalicylsäure, ist ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom auszuschließen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance  $< 30$  ml/min) kann es zu einer Akkumulation von niedermolekularen Heparinen kommen. Hier sollte Cumarinen der Vorzug gegeben werden. Bei zu erwartender Thrombozytopenie ist jedoch die Einstellung auf Cumarine schwierig, sodass sich in den meisten Fällen niedermolekulare Heparine empfehlen.

Da die meisten thromboembolischen Komplikationen innerhalb der ersten 6 Monate nach Behandlungsbeginn auftreten (Zangari et al. 2004), wird eine Prophylaxedauer von 4–6 Monaten empfohlen, die jedoch bei zusätzlich vorhandenen patienten- oder therapiespezifischen Risikofaktoren verlängert werden sollte (Palumbo et al. 2008).

Im Falle eines thromboembolischen Ereignisses unter Therapie mit IMiDs sollte die Behandlung unterbrochen werden. Nach Stabilisierung kann unter entsprechender therapeutischer Antikoagulation die Behandlung fortgesetzt werden.

Die Gabe von Erythropoetinen sollte als vermeidbarer Risikofaktor während der Behandlung mit Thalidomid bzw. Lenalidomid kritisch überdacht werden.

In der MM-003-Studie (Pomalidomid plus low-dose Dexamethason vs. high-dose Dexamethason) erhielten alle Patienten eine Thromboseprophylaxe. Hierunter war das Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse sehr gering (alle Grade: 2 % vs. 1 %, Grad 3/4: 1 % vs. 0 %; San Miguel et al. 2013). Eine begleitende Thromboseprophylaxe während einer Therapie mit *Pomalidomid* wird daher empfohlen.

#### Hämatologische Nebenwirkungen

*Thalidomid* verursacht in der Regel keine höhergradigen Zytopenien. *Lenalidomid* und *Pomalidomid* können Zytopenien bewirken. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind deshalb indiziert. Eine Therapieunterbrechung ist bei einem Abfall der Granulozyten unter 0,5 G/l bzw. Thrombozyten unter 30

bzw. 25 G/l anzuraten. Bei Auftreten einer Neutropenie ist die Gabe von G-CSF zu erwägen.

Im Falle einer isolierten und erstmaligen Neutropenie kann die Therapie mit *Lenalidomid* nach Wiederanstieg der Granulozyten in der Initialdosis (25 mg) fortgeführt werden. Bei erneutem Auftreten einer Neutropenie, bei einer zusätzlich zur Neutropenie bestehenden Hämatotoxizität oder bei einer Thrombozytopenie ist die Therapie nach Wiederanstieg der Werte auf der nächstniedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe 1: 15 mg, Dosisstufe 2: 10 mg, Dosisstufe 3: 5 mg) fortzuführen. Für *Pomalidomid* wird die Wiederaufnahme der Behandlung in einer um 1 mg reduzierten Dosis empfohlen.

Detaillierte Angaben zu Dosisanpassungen sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

#### Nierenfunktionsstörungen

IMiDs sind nicht nephrotoxisch. Zur Anwendung von *Thalidomid* bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine speziellen Dosierungsempfehlungen vor. Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen sollten daher sorgfältig auf Nebenwirkungen beobachtet werden.

*Lenalidomid* ist bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance  $< 50$  ml/min) auf 10 mg einmal täglich zu reduzieren, bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance  $< 30$  ml/min, keine Dialyse erforderlich) auf 15 mg jeden zweiten Tag. Bei terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance  $< 30$  ml/min, Dialyse erforderlich) beträgt die empfohlene Dosis 5 mg einmal täglich, wobei an Dialysetagen die Dosis nach der Dialyse zu verabreichen ist. Bei Überdosierungen kann es zu Akkumulation und damit verstärkter Hämatotoxizität kommen. Detaillierte Angaben zu Dosisanpassungen sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Nach einer gepoolten Analyse dreier *Pomalidomid*-Studien (MM-002, MM-003, MM-010) (Siegel et al. 2015), bei der zwischen Patienten mit und ohne moderate Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance  $\geq 30$  bis  $< 60$  ml/min vs. Kreatinin-clearance  $\geq 60$  ml/min) unterschieden wurde, und einer Phase-II-Studie (MM-013; Ramasamy et al. 2015), die Patienten mit mäßiger (Kreatinin-clearance  $\geq 30$  bis  $< 45$  ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance  $< 30$ , mit und ohne Dialysepflichtigkeit) hinsichtlich Toxizität verglich, kann *Pomalidomid* auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz in der

empfohlenen Startdosis von 4 mg ohne relevante Erhöhung der Toxizität angewendet werden.

#### Gastrointestinale Nebenwirkungen

*Thalidomid* führt regelmäßig zu Obstipation, die sich z. B. mit Macrogol gut regulieren lässt. Häufig tritt auch Mundtrockenheit auf.

Auch unter *Lenalidomid* gehört die Obstipation zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (ca. 23 %). Auch hier ist die Gabe von z. B. Macrogol effektiv.

Unter *Pomalidomid* treten Obstipation und Diarrhö bei jeweils ungefähr 20 % der Patienten auf, höhergradige gastrointestinale Nebenwirkungen sind jedoch selten.

#### Weitere Nebenwirkungen

Bradykardie und Herzinsuffizienz treten mit niedrigeren Toxizitätsgraden (Grad 1/2) in 8 %, mit höheren Toxizitätsgraden (Grad 3/4) in 2 % unter *Thalidomid* auf. Periphere Ödeme, die auf Diuretika ansprechen, entwickeln sich bei 5–20 % der Patienten.

*Lenalidomid* kann zu Gesichtsoedem, Erythem, Exanthem und Pruritus führen, die mit Antihistaminika, topischen und gegebenenfalls systemischen Steroiden und Pausieren von *Lenalidomid* zu behandeln sind. Die Therapie kann nach Abklingen der Beschwerden in der Regel fortgeführt werden.

Bei Auftreten eines Hautausschlags Grad 4 oder bei der seltenen, sowohl für *Thalidomid* als auch für *Lenalidomid* beschriebenen Manifestation eines Stevens-Johnson-Syndroms oder einer toxisch-epidermalen Nekrolyse ist die Behandlung abzubrechen.

Unter *Lenalidomid* und *Thalidomid* kann sich eine hypothyreote Stoffwechsellage entwickeln, sodass eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenfunktion und ggf. eine Substitutionstherapie mit Thyroxin zu empfehlen sind.

Die häufigsten schwerwiegenden nicht hämatologischen Nebenwirkungen von *Pomalidomid* sind Infektionen, Pneumonie, Knochenschmerzen und Fatigue.

#### Risikominimierungsprogramm und Sonderrezepte

*Thalidomid*, *Lenalidomid* und *Pomalidomid* sind teratogen. Bei einer Behandlung mit IMiDs müssen die gesetzlich vorgegebenen Sicherheitsbestimmun-

gen eingehalten werden. In Deutschland sind diese Maßnahmen in der Arzneimittelverschreibungsverordnung (§3a AMVV) und der Apothekenbetriebsordnung (§17, Abs. 2b und 6b ApBetrO) sowie den Bekanntmachungen des BfArM festgeschrieben.

Das Risikominimierungsprogramm, in dem die Patienten darauf hingewiesen werden, die Tabletten sicher aufzubewahren, an niemanden weiterzugeben, übrig gebliebene Tabletten an die Apotheke zurückzugeben, kein Blut oder Sperma zu spenden, Schwangerschaften zu vermeiden und Kondome zu verwenden, dient der Sicherstellung einer strukturierten Information und beinhaltet eine kontrollierte Distribution, um eine sichere Anwendung zu gewährleisten. Die Patienten müssen vor Behandlungsbeginn umfangreich aufgeklärt werden. Das Informationsmaterial (Aufklärungsbögen und Checklisten) stellt der jeweilige Zulassungsinhaber (Celgene) zur Verfügung.

Das T-Register überwacht die Verschreibung und Abgabe von Arzneimitteln, die die Wirkstoffe *Thalidomid*, *Lenalidomid* oder *Pomalidomid* enthalten. Diese Arzneimittel dürfen nur auf Sonderrezepten, sog. T-Rezepten, die über das BfArM angefordert werden müssen, verschrieben werden. Detaillierte Informationen zu T-Rezepten, insbesondere auch, was bei der Verschreibung zu beachten ist, sind auf der Homepage des BfArM ([www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Rezept/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Rezept/_node.html)) zusammengefasst.

## Proteasominhibitoren

### Wirkmechanismus

Das Proteasom ist ein aus mehreren Untereinheiten bestehender Enzymkomplex im Zytoplasma und Zellkern aller Eukaryonten, der eine zentrale Rolle bei der Regulation von Proteinen spielt, die wiederum wichtige zelluläre Funktionen wie Zellzyklus, Zellwachstum, Differenzierung und Apoptose steuern. Bevor ein Protein durch das Proteasom degradiert wird, muss es durch das Ubiquitin-Konjugationssystem markiert werden.

Zu den Substraten des Proteasoms gehören Signalmoleküle, Tumorsuppressoren (z. B. p53), Zellzyklusregulatoren (wie Cycline und Cyclin-abhängige Kinaseinhibitoren), Transkriptionsfaktoren (z. B. NFκB), inhibitorische Moleküle und anti-apoptoti-

sche Proteine (z. B. Bcl-2). Die physiologische Proteindegradation durch das Proteasom kann einerseits zum Abbau eines Proteins führen, andererseits kann bei Proteinen, die physiologischerweise durch einen Inhibitor inaktiviert werden, der Inhibitor degradiert werden, was eine Aktivierung des Effektormoleküls zur Folge hat.

Eine Blockade der Proteasom-Degradation-Signalwege resultiert in einer Akkumulation von ubiquitinierten Proteinen. Dies führt zu einem signifikanten Zellstress und Zelltod. Hierbei scheinen maligne Zellen sensibler als normale Zellen auf die proapoptischen Effekte der Proteasominhibition zu reagieren. Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auch auf der Hemmung tumorspezifisch deregulierter Ubiquitinylierungsreaktionen, welche z. B. den Abbau von Tumorsuppressoren fördern. Proteasomale Inhibition ermöglicht so die Re-Expression dieser Proteine, welche nachfolgend eine Apoptose einleiten können.

Außerdem kommt es im Rahmen der proteasomalen Inhibition auch zu einer Inhibierung der protektiven Interaktion zwischen Myelomzellen und Knochenmarkstromazellen. Neben den pro-apoptischen und anti-proliferativen Effekten führt die Proteasominhibition zur Downregulation der Expression von Adhäsionsmolekülen, zur Inhibierung der Angiogenese und Inhibierung von DNA-Reparatur-Mechanismen.

Die Interaktion von Myelomzellen mit dem Microenvironment und die entsprechenden therapeutischen Ansatzpunkte sind in der Abbildung 4 für den Proteasominhibitor Bortezomib dargestellt.

Nach Bortezomib wurden einige weitere Proteasominhibitoren synthetisiert. Ixazomib ist wie Bortezomib ein Boronatpeptid, Carfilzomib und Oprozomib hingegen gehören zur Familie der Epoxyketone und Marizomib zur Familie der Salinosporamide. Sie unterscheiden sich darin, dass sie verschiedene katalytische Untereinheiten des Proteasoms blockieren. Während Boronatpeptide sowohl die Chymotrypsin-ähnliche als auch die Kaspase-ähnliche Aktivität des Proteasoms hemmen, wirken Carfilzomib und Oprozomib spezifisch auf die Chymotrypsin-ähnliche Aktivität. Marizomib verfügt über ein breiteres Wirkungsspektrum, da es drei katalytische Untereinheiten des Proteasoms hemmt.

Ein weiterer Unterschied besteht in der Reversibilität der Hemmung. Im Gegensatz zu Bortezomib und Ixazomib ist die Hemmung des Proteasoms durch Carfilzomib, Oprozomib und Marizomib irreversibel.

Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib sind inzwischen zugelassen (Ixazomib jedoch bislang nur durch die FDA), die Proteasominhibitoren NPI-0052 (Marizomib) und ONX-0912 (Oprozomib) werden derzeit in ersten Phase-I- bzw. Phase-I/II-Studien untersucht.

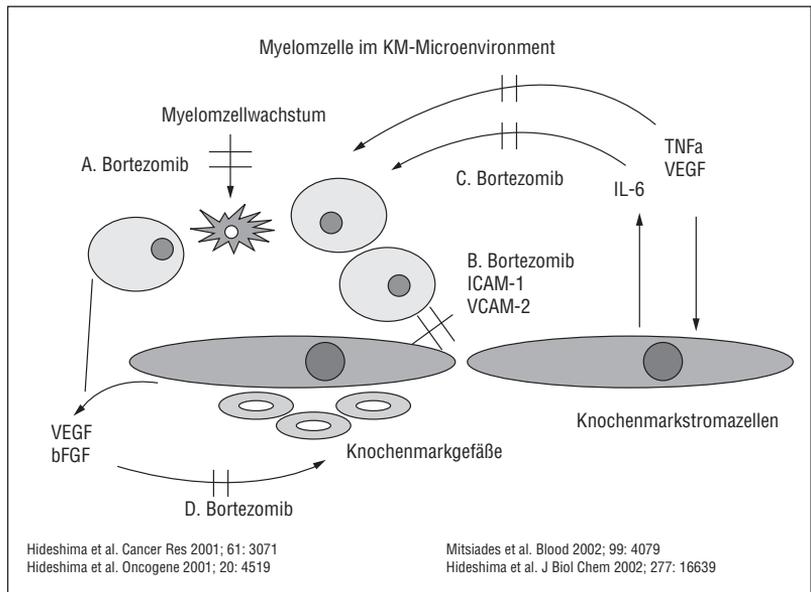


Abbildung 4. Wirkmechanismus Bortezomib.

*Bortezomib*

## Zulassungsstatus

Velcade® ist als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem multiplem Myelom, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.

- Monotherapie:
  - Bortezomib wird durch intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von  $1,3 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet.
  - Es wird empfohlen, Patienten zwei Zyklen lang mit Bortezomib zu behandeln, nachdem ein vollständiges Ansprechen bestätigt wurde. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten, die auf das Arzneimittel ansprechen, aber die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, insgesamt 8 Behandlungszyklen lang mit Bortezomib zu behandeln.
- Kombinationstherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin:
  - Pegyliertes liposomales Doxorubicin wird nach der Injektion von Bortezomib durch eine einstündige intravenöse Infusion in der empfohlenen Dosis von  $30 \text{ mg/m}^2$  an Tag 4 des Bortezomib-Behandlungszyklus (s.o.) angewendet.
  - Solange die Patienten nicht progredient sind und die Behandlung vertragen, können bis zu 8 Behandlungszyklen in dieser Kombination angewendet werden. Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichen, können mit der Behandlung für mindestens 2 Behandlungszyklen nach dem ersten Nachweis des vollständigen Ansprechens weiterbehandelt werden, auch wenn dies eine Behandlung von mehr als 8 Behandlungszyklen erfordert.
- Kombination mit Dexamethason:
  - Dexamethason  $20 \text{ mg}$  wird an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 des Bortezomib-Behandlungszyklus (s.o.) oral eingenommen. Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen in dieser

Kombinationstherapie ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, können die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten.

Velcade® ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplem Myelom indiziert, die für eine Hochdosischemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

- In Kombination mit oralem Melphalan und oralem Prednison wird Bortezomib für insgesamt neun 6-wöchige Behandlungszyklen verabreicht.
- In den ersten vier Zyklen wird Bortezomib zweimal wöchentlich verabreicht (Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32).
- In den Zyklen 5–9 wird Bortezomib einmal wöchentlich verabreicht (Tag 1, 8, 22, 29).
- Melphalan und Prednison sollten an den Tagen 1, 2, 3, 4 der ersten Woche eines jeden Zyklus oral verabreicht werden.

Velcade® ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplem Myelom indiziert, die für eine Hochdosischemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.

- Kombinationstherapie mit Dexamethason:
  - Bortezomib wird durch intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von  $1,3 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 21 Tagen angewendet.
  - Dexamethason  $40 \text{ mg}$  wird an den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 und 11 des Bortezomib-Behandlungszyklus oral eingenommen.
  - Vier Behandlungszyklen dieser Kombinationstherapie werden angewendet.
- Kombinationstherapie mit Dexamethason und Thalidomid:
  - Bortezomib wird durch intravenöse oder subkutane Injektion in der empfohlenen Dosis von  $1,3 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Wochen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 in einem Behandlungszyklus von 28 Tagen angewendet.

- Dexamethason 40 mg wird an den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 und 11 des Bortezomib-Behandlungszyklus oral eingenommen.
- Thalidomid 50 mg täglich wird an den Tagen 1–14 oral eingenommen und bei Verträglichkeit wird die Dosis an den Tagen 15–28 auf 100 mg erhöht und kann danach auf 200 mg täglich ab dem 2. Behandlungszyklus weiter erhöht werden
- Vier Behandlungszyklen dieser Kombinationstherapie werden angewendet. Es wird empfohlen, dass Patienten, die mindestens teilweise ansprechen, zwei weitere Zyklen erhalten.

Zwischen den aufeinanderfolgenden Bortezomib-Dosen sollen mindestens 72 Stunden vergehen.

Entsprechend internationalen Empfehlungen (Palumbo/Anderson 2011) sollten die Dosierungen dem *Alter der Patienten* angepasst werden:

- Bortezomib:
  - 65–75 Jahre: 1,3 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 4, 8, 11, Wdh. Tag 22; oder 1,3 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15, 22, Wdh. Tag 36
  - > 75 Jahre: 1,0–1,3 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15, 22, Wdh. Tag 36
- Dexamethason:
  - 65–75 Jahre: 40 mg/d an Tag 1, 8, 15, 22, Wdh. Tag 36
  - > 75 Jahre: 20 mg/d an Tag 1, 8, 15, 22, Wdh. Tag 36

Seit 2012 ist Bortezomib für die *subkutane Applikation* zugelassen. Die Zulassung basiert auf den Daten einer Phase-III-Studie (Moreau et al. 2011), die die Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Wirksamkeit gegenüber der intravenösen Applikationsform nachweisen konnte. Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen wurden durch die subkutane Verabreichung reduziert. Insbesondere hat subkutan verabreichtes Bortezomib deutlich weniger und schwächer ausgeprägte periphere Neuropathien zur Folge. Bortezomib wird daher heute in erster Linie subkutan verabreicht.

## Nebenwirkungen und deren Management

### Polyneuropathie

Unter Bortezomib zeigen sich typischerweise sensible hyperästhetische Neuropathien an den Füßen und Unterschenkeln. Neben der sensorischen Neuropathie können auch motorische Symptome (bis zu Lähmungen) oder eine Beteiligung des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotonie) auftreten.

Der genaue Mechanismus ist noch ungeklärt. Im Unterschied zu Thalidomid werden neben der axonalen Beteiligung, der Schädigung von Schwann'schen Zellen bzw. Myelin und den Ganglienzellen der Hinterwurzeln (u. a. durch eine Akkumulation von Bortezomib; Argyriou et al. 2008) vor allem auch die kleinen afferenten Nervenfasern (A $\beta$ , A $\delta$ , C) angegriffen, was eine mögliche Erklärung für die unter Bortezomib beobachtete schmerzhafte Neuropathie sein könnte.

Bei ca. 35 % der intravenös mit Bortezomib behandelten Patienten treten polyneuropathische Beschwerden, z. T. mit neuropathischen Schmerzen auf (Richardson et al. 2006). Bei 12 % der mit Bortezomib behandelten Patienten werden infolge einer Polyneuropathie Dosisreduktionen notwendig, bei 5 % muss die Therapie abgebrochen werden. Die Beschwerden sind nur zum Teil dosisabhängig und können schlagartig, auch bereits mit der ersten Gabe eintreten. Die Inzidenz nimmt deutlich bis zum 5. Zyklus bzw. bis zu einer kumulativen Dosis von ca. 30 mg/m<sup>2</sup> zu, danach steigt die Rate an Polyneuropathien nur noch gering an. Patienten mit vorbestehenden Polyneuropathien entwickeln tendenziell mehr Beschwerden.

Ab einer Neuropathie Grad 1 (d. h. Neuropathie ohne Funktionsverlust) mit Schmerzen oder einer Neuropathie Grad 2 (d. h. Neuropathie mit Funktionseinschränkung, jedoch ohne Einschränkung der alltäglichen Aktivität) wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bei höhergradiger Neuropathie sollte die Therapie pausiert und erst bei Rückbildung in reduzierter Dosis fortgeführt, bzw. bei einer Neuropathie Grad 4 abgebrochen werden (zur Dosisanpassung siehe Fachinformation).

Bei 64 % der Patienten mit einer peripheren Neuropathie  $\geq$  Grad 2 tritt im Median nach 110 Tagen eine Besserung der Beschwerden bzw. Rückbildung auf das Ausgangsniveau ein. Falls infolge der Neuropa-

thie eine Dosismodifikation vorgenommen wird, zeigen sogar 68 % eine Besserung der Beschwerden; falls nicht, tritt nur in 47 % eine Besserung der Beschwerden nach Beendigung der Therapie ein (Richardson et al. 2009).

Zur symptomatischen Therapie der schmerzhaften Polyneuropathie werden Gabapentin bzw. Pregabalin, Amitriptylin sowie Morphinderivate eingesetzt.

Neben der seit 2012 zugelassenen subkutanen Gabe von Bortezomib, wodurch insbesondere das Auftreten von Polyneuropathien deutlich reduziert wurde, konnte in einigen Analysen gezeigt werden, dass durch Umstellung der Behandlung auf eine einmalwöchentliche Bortezomib-Applikation das Neuropathierisiko ohne Verminderung der Wirksamkeit gesenkt werden kann (Suvannasankha et al. 2006, Bringhen et al. 2010, Munshi et al. 2011).

---

#### Hämatologische Nebenwirkungen

Bortezomib verursacht eine vorübergehende, meist leichte Leuko- und Thrombozytopenie. Typischerweise liegen die Thrombozytenwerte bei der vierten Gabe bei ca. der Hälfte des Ausgangswertes. Die Thrombozytenwerte sollten vor jeder Gabe bestimmt werden, bei Werten unter 25 G/l sollte kein Bortezomib verabreicht sowie die nächste Dosis um 25 % reduziert werden.

Detaillierte Angaben zu Dosisanpassungen sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

---

#### Gastrointestinale Nebenwirkungen

Bortezomib kann zu Appetitlosigkeit, Übelkeit, Diarrhöen sowie zu Obstipation bis hin zum Ileus führen. Möglicherweise ist der Effekt auch hier auf die Entwicklung einer Polyneuropathie mit viszeraler Ausprägung zurückzuführen. Typischerweise nehmen die Beschwerden im Verlauf des Zyklus zu. Bei Obstipation kann die vorbeugende Gabe von Laxantien, z. B. Macrogol, eventuell in Kombination mit Bisacodyl effektiv sein. Bei Diarrhöen ist auf eine ausreichende Hydratierung zu achten.

---

#### Infektionen

Unter Bortezomib ist ein vermehrtes Auftreten von Herpes-zoster- bzw. Herpes-simplex-Reaktivierungen bei 13 % bzw. 7 % der Patienten beschrieben. Durch eine Prophylaxe mit z. B. Aciclovir (400 mg p. o. täglich) für die Dauer der Therapie kann das Auftreten von Zoster-Reaktivierungen verhindert

werden (Vickrey et al. 2009). Dabei ist jedoch zu beachten, dass Aciclovir potenziell nephrotoxisch und myelotoxisch ist, was bei Patienten mit multiplem Myelom problematisch sein kann. Die Indikation zur Prophylaxe sollte daher individuell gestellt werden. Zostermanifestationen sollte in jedem Fall erhöhte Aufmerksamkeit gelten und die Patienten sollten über Frühsymptome informiert werden, sodass ggf. frühzeitig eine Therapie eingeleitet werden kann.

---

#### Seltene Nebenwirkungen

Bis zu einer Kreatininclearance von 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist bei Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung notwendig, sodass Bortezomib ein Medikament erster Wahl bei Myelom-assoziiierter Niereninsuffizienz und auch akutem Nierenversagen darstellt.

Bei Leberfunktionsstörungen ist dagegen die Dosis gemäß Bilirubinwert anzupassen.

Da es unter einer Bortezomib-Therapie bei markummarisierten Patienten zu stark schwankenden INR-Werten mit erhöhter Blutungsgefahr kommen kann, sollte eine bestehende Antikoagulation mit Marcumar während der Therapie mit Bortezomib auf niedermolekulare Heparine umgestellt werden.

Bortezomib kann in Ausnahmefällen zu Hypotension, Angina pectoris, Auftreten bzw. Verstärkung von Rhythmusstörungen sowie zu einer diffus-infiltrativen Pneumonitis führen.

Wenn Bortezomib in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln gegeben wird, sollen zudem im Falle von Toxizitäten geeignete Dosisreduktionen für diese Produkte gemäß den Empfehlungen in den Fachinformationen in Betracht gezogen werden.

#### *Carfilzomib*

Carfilzomib, ein Derivat des Antibiotikums Epoxomicin, welches den Ubiquitin-Proteasom-Pathway selektiv und irreversibel hemmt, gehört zu der Gruppe der sog. *Zweitgenerations-Proteasominhibitoren*.

## Studienergebnisse

In der einarmigen Phase-IIb-Studie PX-171-003-A1 (Siegel et al. 2012) wurden insgesamt 266 Patienten mit fortgeschrittenem, rezidiertem/refraktärem multiplen Myelom nach mindestens zwei, im Median fünf vorausgegangenen Therapien behandelt. 80 % der Patienten waren refraktär auf Bortezomib und Lenalidomid. Carfilzomib wurde in der Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> (1. Zyklus) bzw. 27 mg/m<sup>2</sup> (ab dem 2. Zyklus) als intravenöse Injektion (über 1–10 Minuten) an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28-Tage-Zyklus für maximal 12 Zyklen gegeben. Die ORR lag bei 23,7 %, die mediane Ansprechdauer bei 7,8 Monaten, das mediane OS bei 15,6 Monaten. Die häufigsten Toxizitäten (alle Grade) waren Fatigue (49 %), Übelkeit (45 %) und Thrombozytopenie (39 %).

Carfilzomib wurde auf Basis dieser Ergebnisse von der FDA bereits im Juli 2012 für Patienten mit rezidiertem multiplen Myelom zugelassen, jedoch wurde die Durchführung einer Phase-III-Studie zur Auflage gemacht.

In der *ENDEAVOR-Studie* (Dimopoulos et al. 2016), einer randomisierten Phase-III-Studie für Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiplen Myelom, die bereits eine bis drei Vortherapien hatten, wurde zwischen Carfilzomib/Dexamethason (Carfilzomib-Gruppe) und Bortezomib/Dexamethason (Bortezomib-Gruppe) randomisiert. Die Patienten erhielten entweder Carfilzomib q28d an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 (in der Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> i. v. am Tag 1 und 2 des 1. Zyklus, danach in der Dosierung von 56 mg/m<sup>2</sup> i. v.) oder Bortezomib q21d an Tag 1, 4, 8, 11 (in der Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> i. v. oder s. c.), jeweils in Kombination mit Dexamethason 20 mg. Insgesamt wurden 929 Patienten randomisiert, das mediane PFS war mit 18,7 vs. 9,4 Monaten in der Carfilzomib-Gruppe signifikant länger als in der Bortezomib-Gruppe.

Schwerwiegende Ereignisse wurden bei 48 % der Patienten in der Carfilzomib-Gruppe und bei 36 % in der Bortezomib-Gruppe beobachtet. Die häufigsten Toxizitäten  $\geq$  Grad 3 waren Anämie (14 % vs. 10 %), Hypertonie (9 % vs. 3 %), Thrombozytopenie (8 % vs. 9 %) und Pneumonie (7 % vs. 8 %).

In der *ASPIRE-Studie* (Stewart et al. 2015) wurden insgesamt 792 Patienten, die im Median zwei vorgegangene Therapieregime erhalten hatten und von denen knapp 60 % bereits mit Bortezomib und

20 % mit Lenalidomid vorbehandelt waren, randomisiert und erhielten entweder Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason oder Lenalidomid/Dexamethason. Der primäre Endpunkt war das PFS, das signifikant durch die Hinzunahme von Carfilzomib verlängert werden konnte (26,3 Monate vs. 17,6 Monate). Das mediane OS war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht; das 2-Jahres-OS betrug 73,3 % im Behandlungsarm mit Carfilzomib und 65,0 % im Kontrollarm, die ORR lag bei 87,1 % vs. 66,7 %.

Die Kombinationstherapie mit Carfilzomib war neben einem schnellen Ansprechen vor allem auch durch eine ausgesprochen gute Verträglichkeit mit einer Verbesserung der Lebensqualität charakterisiert, obwohl in der mit Carfilzomib behandelten Patientengruppe insgesamt mehr Nebenwirkungen beobachtet wurden. Hypokaliämie, Husten, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Diarrhö, Fieber, Hypertonie, Thrombozytopenie und Muskelkrämpfe traten bei mehr als 5 % der Patienten auf, führten jedoch in weniger als 1 % zum Therapieabbruch. Es gab keinen relevanten Unterschied hinsichtlich PNP in beiden Armen (17,1 % im Carfilzomib-Arm vs. 17,0 % im Kontrollarm).

Nebenwirkungen Grad 3/4 wurden in 83,7 % im Carfilzomib-Arm vs. 80,7 % im Kontrollarm beschrieben. Bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen sind v. a. Dyspnoe (2,8 % vs. 1,8 %), Herzinsuffizienz (3,8 % vs. 1,8 %), ischämische Herzerkrankung (3,3 % vs. 2,1 %), Hypertension (4,3 % vs. 1,8 %) und akutes Nierenversagen (3,3 % vs. 3,1 %) zu nennen. Von 14 Todesfällen, die als in Zusammenhang mit der Therapie stehend bewertet wurden, ereigneten sich 6 im Carfilzomib-Arm und 8 im Kontrollarm, hierunter Herzinfarkte, Herzversagen und Sepsis.

In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination mit Carfilzomib auch in der Hochrisikogruppe (genetische Subtypen mit t(4;14), t(14;16) oder del17p) ein deutlicher Vorteil mit einem medianen PFS von 23,1 Monaten erreicht werden konnte, was eine 9-monatige Verbesserung gegenüber dem Kontrollarm darstellt (Avet-Loiseau et al. 2015).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ASPIRE-Studie erteilte die EMA im November 2015 die Zulassung von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason in Europa, im Juli 2016 folgte auf Grundlage der Daten der

ENDEAVOR-Studie die Erweiterung der Zulassung für Carfilzomib auf die Kombination mit Dexamethason allein.

#### Zulassungsstatus für Carfilzomib

Kyprolis® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

- Kyprolis® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason:
  - Carfilzomib wird als 10-minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16, gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28), angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus.
  - Carfilzomib wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup> (maximale Dosis von 44 mg) in Zyklus 1 an den Tagen 1 und 2 angewendet. Sofern dies toleriert wird, sollte die Dosis an Tag 8 von Zyklus 1 auf 27 mg/m<sup>2</sup> (maximale Dosis von 60 mg) erhöht werden.
  - Ab Zyklus 13 entfallen die Carfilzomib-Dosen an den Tagen 8 und 9.
  - Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden. Eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da die Daten zur Verträglichkeit und Toxizität über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind.
  - In Kombination mit Carfilzomib werden Lenalidomid oral mit 25 mg an den Tagen 1–21 und Dexamethason oral oder intravenös mit 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der 28-tägigen Zyklen angewendet.
- Kyprolis® in Kombination mit Dexamethason allein:
  - Carfilzomib wird als 30-minütige intravenöse Infusion an jeweils zwei aufeinander folgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15, 16), gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28), angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus.
  - Carfilzomib wird mit einer Anfangsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup> (maximale Dosis von 44 mg) in

Zyklus 1 an den Tagen 1 und 2 angewendet. Sofern dies toleriert wird, sollte die Dosis an Tag 8 von Zyklus 1 auf 56 mg/m<sup>2</sup> (maximale Dosis von 123 mg) erhöht werden.

- Die Behandlung kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von unzumutbaren Toxizitäten fortgeführt werden.
- Bei der Kombination von Carfilzomib mit Dexamethason allein wird Dexamethason oral oder intravenös mit einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der 28-tägigen Zyklen angewendet.

#### Nebenwirkungen

##### Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen, wie Fieber, Schüttelfrost, Arthralgien, Myalgien, Gesichtsrötung, Gesichtsoedem, Erbrechen, Schwäche, Kurzatmigkeit, Hypotonie, Kollaps, Angina pectoris, bis hin zu lebensbedrohlichen Reaktionen wurden berichtet. Diese Reaktionen können unmittelbar oder bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von Carfilzomib auftreten. Zur Vermeidung von Infusionsreaktionen sollte Dexamethason 30 Minuten bis 4 Stunden vor Carfilzomib angewendet werden.

##### Tumorlyse und Niereninsuffizienz

Zu Therapiebeginn ist insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlysesyndrom oder einer renalen Toxizität eine ausreichende Hydratierung notwendig.

Bei Patienten mit bereits zu Therapiebeginn bestehender milder, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei chronisch dialysepflichtigen Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Carfilzomib notwendig.

Da die Clearance der Carfilzomibkonzentration durch die Dialyse nicht untersucht wurde, sollte das Arzneimittel nach der Dialyse angewendet werden.

Die Nierenfunktion sollte mindestens monatlich oder entsprechend anerkannten klinischen Praxisleitlinien überwacht werden; das gilt insbesondere bei Patienten mit niedriger Kreatininclearance zu Therapiebeginn.

##### Kardiale und pulmonale Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Carfilzomib wurden sowohl kardiale Nebenwirkungen (wie Neuauftreten oder

Neue Daten der  
**7,6**  
 Monate  
 längeres OS<sup>1,\*</sup>  
 ENDEAVOR-Studie



# BREAKING NEWS

Kyprolis®  
 (Carfilzomib)

\*Das neueste Ergebnis der ENDEAVOR-Studie zeigt ein längeres medianes Gesamtüberleben mit Kyprolis® im Vergleich zu Bortezomib (beide in Kombination mit Dexamethason) in der Behandlung des rezidivierten multiplen Myeloms (Kd: 47,6 Monate im Median, Vd: 40 Monate im Median; ergibt eine Differenz von 7,6 Monaten)<sup>1</sup> Kd: Kyprolis® + Dexamethason OS: Gesamtüberleben Vd: Bortezomib + Dexamethason 1 Dimopoulos MA et al. IMW Congress 2017; oral presentation.

**Kurzinformation:** Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Carfilzomib. **▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden. Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 10 mg/30 mg/60 mg Carfilzomib. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 2 mg Carfilzomib. Sonstige Bestandteile: Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), Citronensäure (E 330), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung). Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 7 mg Natrium. **Anwendungsgebiet:** Kyprolis® ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillende Frauen. Da Kyprolis® in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind deren Fachinformationen bezüglich zusätzlicher Gegenanzeigen zu beachten. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Pneumonie, Infektion der Atemwege, Nasopharyngitis, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Schwindel, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Erbrechen, Diarrhö, Konstipation, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, erhöhtes Kreatinin im Blut, Infusionsreaktionen, Pyrexie, periphere Ödeme, Asthenie, Fatigue. Häufig: Sepsis, Grippe, Infektion der Harnwege, Bronchitis, Virusinfektion, Rhinitis, febrile Neutropenie, Leukopenie, Dehydratation, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hypoalbuminämie, Angstzustände, Parästhesie, Hypoästhesie, Katarakt, verschwommenes Sehen, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Tachykardie, Herzklopfen, tiefe Venenthrombose, Hypotonie, Hautrötung, Lungenembolie, Lungenödem, Epistaxis, oropharyngeale Schmerzen, Dysphonie, Keuchen, pulmonale Hypertonie, Dyspepsie, Zahnschmerzen, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-glutamyl-Transferase, Hyperbilirubinämie, Hautausschlag, Pruritus, Erythem, Hyperhidrose, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen in der Brust, Knochenschmerzen, Myalgie, Muskelschwäche, akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, verminderte renale Kreatinin-Clearance, Brustschmerzen, Schmerzen, Reaktionen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, erhöhtes C-reaktives Protein, erhöhte Harnsäure im Blut. Gelegentlich: Infektion der Lunge, Arzneimittelüberempfindlichkeit, hämolytisch-urämisches Syndrom, Tumorlyse-Syndrom, intrakranielle Hämorrhagie, Schlaganfall, Herzstillstand, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, verringerte Ejektionsfraktion, Perikarditis, Perikarderguss, hypertensive Krisen, Hämorrhagie, ARDS, akutes Lungenversagen, pulmonale Hämorrhagie, interstielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, gastrointestinale Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation, Leberversagen, Cholestase, Multiorganversagen. Selten: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, thrombotische Mikroangiopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Notfälle. **Weitere Angaben: s. Fach- und Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Dezember 2016. AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München)**



Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie/Infarkt und Hypertonie) als auch pulmonale Nebenwirkungen (wie pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, ARDS, Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung) beobachtet. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind daher für Patienten mit kardialen und pulmonalen Vorerkrankungen bzw. bei Entwicklung entsprechender Beschwerden zu beachten.

#### Weitere Nebenwirkungen

Bei Auftreten von Toxizitäten sollten Dosisanpassungen gemäß der Fachinformation beachtet werden, dies gilt insbesondere bei Auftreten von Neutropenien oder Thrombozytopenien, Niereninsuffizienz oder anderen nicht hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4.

Als Begleitmedikation werden eine antivirale Prophylaxe (um das Risiko einer Herpes-Zoster-Reaktivierung zu senken) und eine Thromboseprophylaxe (siehe hierzu auch IMiDs) empfohlen. Bezüglich Lenalidomid sind die Empfehlungen der entsprechenden Fachinformation zu beachten.

#### *Ixazomib (MLN9708)*

Ixazomib ist ein oral verfügbarer, selektiver und reversibler Proteasominhibitor der zweiten Generation. Die pro-apoptotische und anti-proliferative Aktivität beruht vorrangig auf der Bindung und Hemmung des Chymotrypsin-ähnlichen proteolytischen ( $\beta 5$ ) Zentrums des 20S-Proteasoms. Im Vergleich zu Bortezomib führt Ixazomib zu einer zeitabhängigen reversiblen Proteasominhibition mit einer ca. sechsmal schnelleren Dissoziationshalbwertszeit, wodurch sich das gegenüber Bortezomib veränderte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil erklärt.

Die Kombination des Proteasominhibitors Ixazomib mit dem Immunmodulator Lenalidomid und einem Glukokortikoid erwies sich als synergistisch und ist die erste vollständig oral applizierbare Dreifachtherapie in der Behandlung des multiplen Myeloms.

#### Studienergebnisse

Die Zulassung von Ixazomib (Ninlaro®) durch die FDA beruht auf Daten der *TOURMALINE-MMI-Studie* (Moreau et al. 2015), einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten

klinischen Studie, in der 722 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom und 1–3 Vortherapien entweder Ixazomib (4 mg, Tag 1, 8, 15) plus Lenalidomid (25 mg, Tag 1–21) und Dexamethason (40 mg, Tag 1, 8, 15, 22) (IRd) oder Placebo plus Lenalidomid und Dexamethason (Placebo-Rd) erhielten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS, das durch die Hinzunahme von Ixazomib (Verum-Arm) von 14,7 Monate auf 20,6 Monate signifikant verlängert werden konnte. Da in der Gruppe der zytogenetisch definierten Hochrisikopatienten (Nachweis einer del(17), t(4;14) oder t(14;16) bei insgesamt 19% aller Studienpatienten) durch die Hinzunahme von Ixazomib ein mit dem Gesamtkollektiv vergleichbares PFS erzielt werden konnte, wird angenommen, dass durch die Kombination von Ixazomib mit Lenalidomid/Dexamethason der negative Effekt dieser zytogenetischen Veränderungen überwunden werden kann.

Die ORR war im Verum-Arm signifikant höher (78,3% vs. 71,5%), ebenso die CR-Rate (11,7% vs. 6,6%) und auch die Rate der Patienten mit mindestens sehr guter partieller Remission (VGPR; 48,1% vs. 39%).

Unter IRd hatten 68%, unter Placebo-Rd 61% der Patienten eine Toxizität  $\geq$  Grad 3 (hauptsächlich Thrombozytopenien). Schwerwiegende Ereignisse traten in 40% bzw. 44% der Patienten auf, 13% bzw. 11% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3 und höher waren Neutropenien (19% vs. 16%), Anämien (9% vs. 13%), Thrombozytopenien (13% vs. 5%) und Pneumonien (6% vs. 8%).

An wesentlichen Nebenwirkungen sind darüber hinaus gastrointestinale Beschwerden, v. a. Diarrhö (42% vs. 36%, Grad 3: 6% vs. 2%), Übelkeit (26% vs. 21%, Grad 3: 2% vs. 0%) und Erbrechen (22% vs. 11%, Grad 3: 1% vs. < 1%) zu nennen.

Polyneuropathien (vorwiegend sensorisch) traten in 28% vs. 21% (Grad 3: 2% vs. 2%) auf, Hautausschlag in 35% vs. 21% (Grad 3: 4% vs. 1%), Nierenversagen in 4% vs. 6% ( $\geq$  Grad 3: 2% vs. 3%) und Herzinsuffizienz in 4% vs. 3% ( $\geq$  Grad 3: 2% vs. 2%).

Zulassungsstatus für Ixazomib

NINLARO® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

- Ixazomib 4 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, Wdh. Tag 29
- Lenalidomid 25 mg p.o. an den Tagen 1–21, Wdh. Tag 29
- Dexamethason 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22, Wdh. Tag 29

Ausblick

Ixazomib wird derzeit in vier weiteren Phase-III-Studien geprüft:

- TOURMALINE-MM2: Ixazomib vs. Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexametha-

son bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom

- TOURMALINE-MM3: Ixazomib vs. Placebo als Erhaltungstherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom nach einer Induktionstherapie und autologen Stammzelltransplantation (ASZT)
- TOURMALINE-MM4: Ixazomib vs. Placebo als Erhaltungstherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die sich keiner autologen Stammzelltransplantation (ASZT) unterzogen haben
- TOURMALINE-AL1: Ixazomib plus Dexamethason gegenüber ärztlicherseits ausgewählten Therapien bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AL-Amyloidose.

In einer Phase-I/II-Studie (Alliance A061202) wird aktuell die Kombination Pomalidomid/Dexamethason/Ixazomib vs. Pomalidomid/Dexamethason für Patienten mit multiplen Myelom, die auf eine

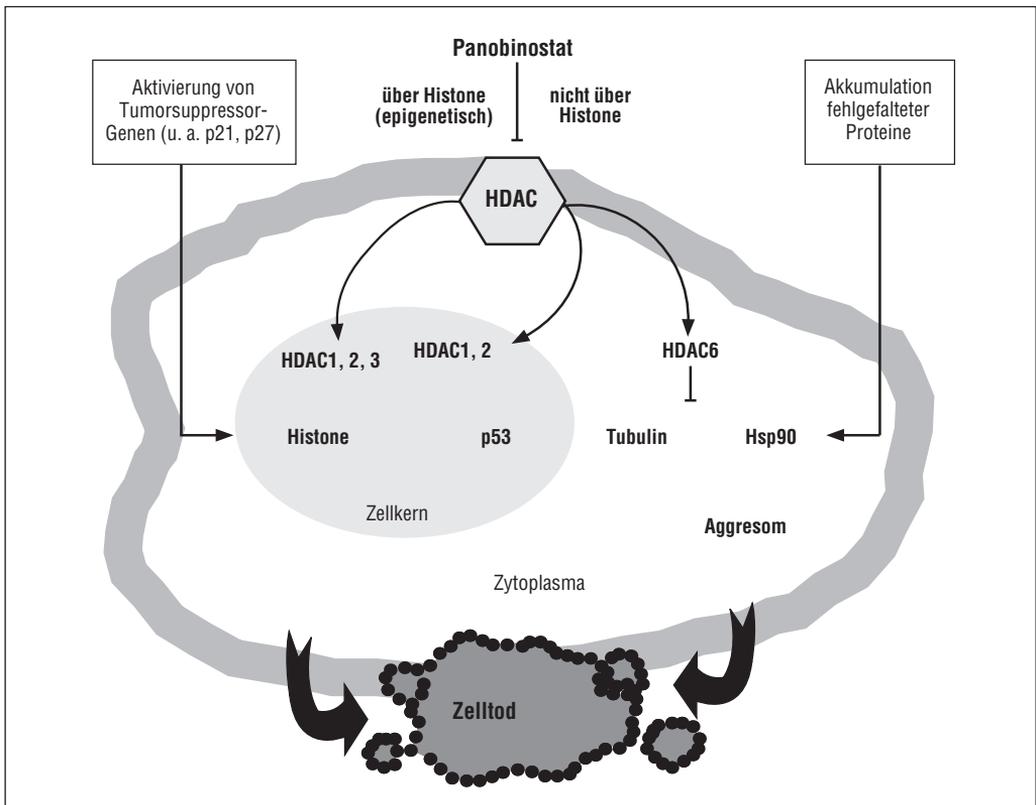


Abbildung 5. Wirkmechanismus von HDAC-Inhibitoren (mod. n. Laubach et al. 2015).

Lenalidomid- und Proteasominhibitor-basierte Therapie refraktär sind, untersucht.

### **Histondeacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)**

#### *Wirkmechanismus (Abbildung 5)*

Histone sind Proteine des Nukleosoms, die eine wichtige Rolle in der Chromatinorganisation spielen. Sie fungieren als Multiproteinkomplex, um den sich die DNA wickelt.

Die Genexpression wird durch Acetylierung und Deacetylierung von Histonen beeinflusst: Im deacetylierten Zustand sind die Histonproteine stärker geladen und binden daher stärker an die Phosphatgruppen der DNA. Dadurch können Transkriptionsfaktoren und Enzyme (z. B. RNA-Polymerasen) schlechter an die DNA binden, die Transkription wird gehemmt. Durch Acetylierung wird die Ladung der Histone neutralisiert und die DNA wird besser zugänglich für Transkriptionsfaktoren. Histon-Acetylasen und Histon-Deacetylasen regulieren somit als Gegenspieler den Acetylierungsstatus der Histone und kontrollieren dadurch eine Reihe von physiologischen Prozessen wie Zellzyklus, Apoptose, Proteinfaltung etc., die Zellwachstum und -überleben beeinflussen.

Epigenetisches Silencing von Tumorsuppressor-Genen ist ein häufiges Ereignis bei der Transformation von Tumorzellen, auch beim multiplen Myelom (De Bruyne et al. 2008). Über epigenetische Effekte von Histondeacetylase kommt es zur Aktivierung von Tumorsuppressor-Genen. Hemmt man die Histondeacetylase mittels Histondeacetylase-Inhibitoren, wird die Transkription begünstigt, was zu einer Aktivierung von Tumorsuppressor-Genen führt.

Histondeacetylase deacetylieren aber auch andere Proteine in der humanen Zelle, darunter auch Zellzyklusregulatoren wie p53, NFκB, E2F1 oder Hitzeschockproteine wie das HSP-90, das für die korrekte Faltung mehrerer Onkogenproteine verantwortlich ist. Durch die Histondeacetylase-Inhibition kommt es zur Anreicherung toxischer, fehlgefalteter Proteine, was zum Zellstress führt. Mindestens 50 definierte Proteine sind als Nicht-Histon-Substrate identifiziert, sodass man auch allgemeiner von Deacetylase-Inhibitoren sprechen könnte.

Neben einer *in vitro* nachgewiesenen Antimyelomaktivität (Catley et al. 2006) und einer synergistischen Wirkung mit Bortezomib und Lenalidomid (Ocio et al. 2010) weisen klinische Daten auch darauf hin, dass durch die HDAC-Inhibitoren Resistenzmechanismen überwunden werden können.

Als Monosubstanz waren HDAC-Inhibitoren beim multiplen Myelom in den klinischen Studien praktisch nicht wirksam. In der Kombination mit Proteasominhibitoren wird jedoch gleichzeitig in zwei proteolytische Pathways eingegriffen, den Ubiquitin-Proteasom-Pathway durch Proteasominhibitoren und den Aggresom-Protein-Degradations-Pathway durch HDAC-Inhibitoren. Durch diesen Synergismus kommt es zu einer Akkumulation defekter Proteine in der Myelomzelle und dadurch schließlich zu deren Apoptose.

#### *Panobinostat*

##### Studienergebnisse

Panobinostat wurde im November 2015 von der EMA als erster Histondeacetylase-Inhibitor zugelassen. Die Zulassung basiert auf einer Subgruppenanalyse der Phase-III-Studie *PANORAMA-1* (San-Miguel et al. 2014, Einsele et al. 2015), in die insgesamt 768 Patienten mit multiplem Myelom eingeschlossen wurden. Von diesen hatten 147 mindestens zwei Vortherapien einschließlich Bortezomib und IMiDs erhalten. Die Teilnehmer erhielten entweder die Dreierkombination aus Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason oder Placebo, Bortezomib und Dexamethason. Panobinostat verlängerte das mediane PFS um 7,8 Monate (von 4,7 auf 12,5 Monate), was auch zu einer deutlich längeren therapiefreien Zeit führte. Auch bei der ORR kam der Vorteil für die Dreierkombination mit Panobinostat am deutlichsten bei der am stärksten vorbehandelten Subgruppe zum Tragen. Die ORR lag im Kombinationsarm mit Panobinostat bei 58,9%, im Placebo-Arm bei 39,2%, die CR/nCR-Rate bei 21,9% vs. 8,1%.

Die häufigsten nichthämatologischen unerwünschten Ereignisse unter der Panobinostat-haltigen Kombination waren Diarrhö, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen. Häufige unerwünschte Ereignisse der Schweregrade 3/4 waren Thrombozytopenie, Lymphozytopenie, Diarrhö, Asthenie, Fatigue und periphere Neuropathie.

## Zulassungsstatus für Panobinostat

Farydak® ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

- Die empfohlene Anfangsdosis von Panobinostat beträgt 20 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 eines 21-tägigen Zyklus.
- Ist eine Dosisreduktion erforderlich, sollte die Panobinostat-Dosis schrittweise um jeweils 5 mg (d. h. von 20 mg auf 15 mg oder von 15 mg auf 10 mg) reduziert werden. Die Dosis sollte auf nicht weniger als 10 mg reduziert und das gleiche Behandlungsschema (3-wöchiger Behandlungszyklus) beibehalten werden.
- Die empfohlene Dosis von Bortezomib beträgt 1,3 mg/m<sup>2</sup> und wird als Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis von Dexamethason beträgt 20 mg oral.
- Die Patienten sollten zunächst acht Zyklen lang behandelt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem klinischen Nutzen die Behandlung weitere acht Zyklen lang fortsetzen. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt bis zu 16 Zyklen (48 Wochen).

## Nebenwirkungen

### Hämatologische Nebenwirkungen

Neutropenien und Thrombozytopenien sind häufige hämatologische Nebenwirkungen.

Vor Beginn der Behandlung mit Panobinostat muss ein großes Blutbild durchgeführt werden. Die anfängliche Thrombozytenzahl sollte  $\geq 100$  G/l betragen, die absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1,0$  G/l. Das große Blutbild sollte während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden (insbesondere vor jeder Bortezomib-Injektion), wobei vor allem auf eine Thrombozytopenie zu achten ist. Bei Auftreten von Neutropenien und Thrombozytopenien Grad 3/4 sind Dosisanpassungen (Therapieunterbrechung bzw. Dosisreduktionen) gemäß Fachinformation erforderlich.

Bezüglich Bortezomib sind die Empfehlungen der entsprechenden Fachinformation zu beachten.

### Gastrointestinale Nebenwirkungen

Bei den nichthämatologischen Nebenwirkungen stehen gastrointestinale Beschwerden, vor allem Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, im Vordergrund.

Bei ersten Anzeichen von abdominalen Krämpfen, dünnem Stuhl oder Einsetzen von Diarrhö wird empfohlen, die Patienten mit einem Antidiarrhoikum (z. B. Loperamid) zu behandeln. Bei Diarrhöen  $\geq$  Grad 2 sind Dosisanpassungen (Therapieunterbrechung bzw. Dosisreduktionen) gemäß Fachinformation erforderlich.

Die prophylaktische Gabe von Antiemetika sollte bei Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen Grad 3 erwogen werden.

### Kardiale Nebenwirkungen

Panobinostat kann möglicherweise das QTc-Intervall verlängern. Daher sollte vor Therapiebeginn ein EKG aufgezeichnet und dies regelmäßig vor jedem Behandlungszyklus wiederholt werden. Vor Behandlungsbeginn mit Panobinostat sollte die QTcF unter 480 ms liegen. Falls es zu einer QT-Verlängerung während der Behandlung kommt, sollte die Dosis ausgelassen werden, wenn die QTcF  $\geq 480$  ms oder 60 ms über dem Ausgangswert liegt.

## Ausblick

In einer Phase-I/II-Studie (Shah et al. 2015) wird aktuell die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie von Lenalidomid/Bortezomib/Dexamethason (RVD) und Panobinostat bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom vor autologer Stammzelltransplantation untersucht. Erste Ergebnisse zeigen eine ORR von 93 % mit einer CR/nCR-Rate von 44 % nach einer Induktionstherapie mit insgesamt 4 Zyklen.

## Vorinostat

Die Phase-IIb-Studie *VANTAGE 095* (Siegel et al. 2011) belegte an 142 Patienten, dass die Kombination von Vorinostat mit Bortezomib bei doppelt refraktären (Bortezomib und IMiDs) Patienten wirksam ist. Die ORR betrug 17 %, die Dauer des Ansprechens 6,3 Monate, das mediane PFS 3,13 Monate und das mediane OS 11,2 Monaten, wobei nach 2 Jahren noch 32 % der Patienten lebten.

In der Phase-III-Studie *VANTAGE 088* (Dimopoulos et al. 2013), die Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1, 4, 8, 11) plus Vorinostat (400 mg p. o. täglich) vs. Bortezomib plus Placebo prüfte, wurden insgesamt 637 Patienten mit multiplem Myelom nach 1–3 Vortherapien behandelt. Hierbei zeigte sich zwar für den primären Endpunkt, das mediane PFS (HR 0,77; p=0,01), ein signifikanter Vorteil für die Kombination Bortezomib/Vorinostat, allerdings ist das Ergebnis bei einem Unterschied im PFS von nur 0,8 Monaten (7,63 vs. 6,83 Monate) als enttäuschend zu bewerten.

Derzeit untersuchen einige Studien den Stellenwert von Vorinostat und Proteasominhibitoren in Kombination mit Zytostatika (z. B. liposomalem Doxorubicin) und mit IMiDs.

In einer Phase-I-Studie (Vesole et al. 2015) mit der Kombinationstherapie Carfilzomib, Lenalidomid, Vorinostat und Dexamethason wurde eine ORR von 53 % und nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten ein medianes PFS von 12 Monaten erreicht, sodass dieser Ansatz in einer noch rekrutierenden Phase-II-Studie weiterverfolgt wird.

#### *Ricolinostat (ACY-1215)*

Ricolinostat (ACY1215) ist ein selektiver Hemmer der HDAC-6, der entwickelt wurde, um die Toxizitäten, die beim Einsatz der Pan-Deacetylase-Inhibitoren beobachtet wurden, zu verringern. Wie bei den anderen HDAC-Inhibitoren ist die Wirksamkeit von Ricolinostat als Monosubstanz begrenzt, allerdings weisen erste Ergebnisse einer Phase-Ib-Studie (Vogl et al. 2015), in der Ricolinostat in Kombination mit Bortezomib und low-dose Dexamethason geprüft wird, auf eine vielversprechende synergistische Wirkung mit Proteasominhibitoren hin.

Auch die Kombination mit IMiDs (Lenalidomid und Pomalidomid) wird aktuell im Rahmen von Studien untersucht.

### **Monoklonale Antikörper**

#### *Elotuzumab*

##### Wirkmechanismus

Elotuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Glycoprotein SLAMF7 (Signaling Lym-

phocytic Activation Molecule Family Member 7, CS1) gerichtet ist, welches sich auf Myelomzellen und natürlichen Killerzellen (NK) befindet.

CS1 spielt zum einen eine entscheidende Rolle bei der NK-Zell-Aktivierung, zum anderen wird vermutlich über die CS1-Oberflächenexpression auf Myelomzellen deren Adhäsion an Knochenmarkstromazellen und somit die Interaktion mit dem Microenvironment beeinflusst.

Es wird angenommen, dass der vorherrschende Mechanismus von Elotuzumab auf einer NK-Zell-vermittelten, antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC) beruht. Neben der Bindung von Elotuzumab an CS1 auf der Myelomzelloberfläche bindet der Fc-Anteil von Elotuzumab auch an den Fc-Rezeptor (CD16) auf NK-Zellen. Hierdurch wird die NK-Zell-Aktivierung mit Freisetzung von zytotoxischen Granula ausgelöst.

Außerdem führt Elotuzumab zu einer direkten Aktivierung von NK-Zellen und inhibiert durch die Bindung an CS1 auf den Myelomzellen die Interaktion der Myelomzellen mit BMSC. Des Weiteren wird angenommen, dass Elotuzumab myeloide Suppressorzellen (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) blockiert, die in der Lage sind, durch T-Zellen vermittelte Immunantworten zu unterdrücken.

Anhand von präklinischen und ersten klinischen Daten konnte gezeigt werden, dass Elotuzumab in der Kombinationstherapie (mit Lenalidomid oder Bortezomib) deutlich effektiver ist als in der Monotherapie. Die Rationale für die Kombination mit Lenalidomid beruht auf einer Verstärkung der auch durch IMiDs ausgelösten ADCC (Veillette/Guo 2013).

##### Studienergebnisse

In der Phase-III-Studie *ELOQUENT-2* (Lonial et al. 2015) wurde zwischen Lenalidomid/Dexamethason und Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason randomisiert. Es wurden insgesamt 646 Patienten mit multiplem Myelom eingeschlossen, bei denen es nach 1–3 Vortherapien zu einer erneuten Tumorprogression gekommen war; die mediane Anzahl an vorangegangenen Therapien betrug 2. Das mediane Alter der Patienten betrug 66 Jahre, 57 % der Patienten waren älter als 65 Jahre.

Die ORR (definiert als Erreichen von mindestens einer PR) lag im Elotuzumab-Arm bei 79%, im Kontrollarm bei 66%.

Das 1-Jahres-PFS konnte durch die Dreierkombination von 57% auf 68% angehoben werden, das 2-Jahres-PFS von 27% auf 41%. Das mediane PFS wurde durch die Hinzunahme von Elotuzumab um 4,5 Monate und damit signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert (medianes PFS 19,4 vs. 14,9 Monate), was einer 30%igen Verringerung des Progressionsrisikos entspricht.

Ein ganz entscheidender Vorteil zeigte sich auch für die Zeit bis zur nächsten Therapie (mediane TTNT), die bei den mit Elotuzumab behandelten Patienten im Vergleich zum Kontrollarm um 12 Monate länger war.

Der Vorteil hinsichtlich der Verlängerung des PFS fand sich in allen Subgruppen, auch für ältere Patienten (über 65 Jahren) und für Patienten mit einer Refraktärität auf die letzte Behandlung, einer Vorbehandlung mit Bortezomib oder IMiDs, nach autologer Stammzelltransplantation, mit einer Hochrisikokonstellation (del17p oder t(4;14)) oder einer eingeschränkten Nierenfunktion.

### Zulassungsstatus

Empliciti® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

- Die Patienten müssen 45–90 Minuten vor der Elotuzumab-Infusion folgende Prämedikation erhalten:
  - Dexamethason 8 mg intravenös
  - H1-Antihistaminikum: Diphenhydramin (25–50 mg oral oder intravenös) oder ein äquivalentes H1-Antihistaminikum.
  - H2-Antihistaminikum: Ranitidin (50 mg intravenös oder 150 mg oral) oder ein äquivalentes H2-Antihistaminikum.
  - Paracetamol (650–1000 mg oral).
- Die empfohlene Elotuzumab-Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht i. v., sie wird in den ersten beiden Zyklen (28-Tages-Zyklus) jede Woche an Tag 1, 8, 15 und 22 sowie in den nachfolgenden Zyklen alle 2 Wochen an Tag 1 und 15 verabreicht.

- Die Angaben zur Infusionsgeschwindigkeit gemäß Fachinformation sind zu beachten.
- Die empfohlene Dosis Lenalidomid beträgt einmal täglich 25 mg oral an den Tagen 1–21 des sich wiederholenden 28-tägigen Zyklus und sollte frühestens 2 Stunden nach der Elotuzumab-Infusion erfolgen, wenn diese am gleichen Tag verabreicht wurde.
- Dexamethason soll wie folgt dosiert werden:
  - An Tagen, an welchen Elotuzumab verabreicht wird (in Zyklus 1 und 2 an Tag 1, 8, 15, 22; ab Zyklus 3 an Tag 1 und 15), soll Dexamethason in einer Dosis von einmal täglich 28 mg oral zwischen 3 und 24 Stunden vor der Elotuzumab-Infusion eingenommen werden.
  - Zusätzlich sollen 8 mg Dexamethason intravenös zwischen 45 und 90 Minuten vor jeder Elotuzumab-Infusion verabreicht werden (s.o., Prämedikation).
  - Ab Zyklus 3 soll Dexamethason an Tagen, an welchen Elotuzumab nicht verabreicht wird (Tag 8 und 22), in einer Dosierung von 40 mg oral eingenommen werden.

### Nebenwirkungen

#### Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen, die sich in Form von Fieber, Schüttelfrost, Hypertonie äußerten und überwiegend einer Toxizität Grad 1/2 entsprachen, traten bei insgesamt 10% aller Patienten und vor allem während des ersten Behandlungszyklus auf. Infusionsreaktionen Grad 4/5 wurden nicht beobachtet.

Wenn eine Infusionsreaktion Grad  $\geq 2$  während der Elotuzumab-Infusion auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden. Nach Abklingen der Symptome auf Grad  $\leq 1$  sollte die Therapie mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min wieder aufgenommen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit kann dann, sofern toleriert, sukzessive alle 30 Minuten um 0,5 ml/min erhöht werden bis zu der Infusionsgeschwindigkeit, bei welcher die Reaktion aufgetreten ist. Wenn die Infusionsreaktion nicht erneut auftritt, kann die Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden.

Bei Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion beobachtet wurde, sollten die Vitalparameter bis 2 Stunden nach Beendigung der Elotuzumab-Infu-

sion alle 30 Minuten überwacht werden. Falls erneut Infusionsreaktionen auftreten, muss die Elotuzumab-Infusion gestoppt werden und darf an diesem Tag nicht erneut begonnen werden.

---

#### Hämatologische Nebenwirkungen

Abgesehen von einer höheren Rate an Lymphozytopenien Grad 3/4 im Elotuzumab-Behandlungsarm (77 % vs. 49 %) und an Neutropenien Grad 3/4 im Kontrollarm (44 % vs. 34 %) zeigte sich hinsichtlich der hämatologischen Nebenwirkungen kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

---

#### Infektionen

Infektionen, hierunter v.a. Nasopharyngitiden, Infektionen der oberen Atemwege und Pneumonien, traten bei 81 % der Patienten im Elotuzumab-Behandlungsarm und bei 74 % der Patienten im Kontrollarm auf. Außer einer gering erhöhten Rate an Herpes-Zoster-Infektionen (4,1 % vs. 2,2 %) wurde keine erhöhte Rate an opportunistischen Infektionen im Elotuzumab-Arm beobachtet.

---

#### Weitere Nebenwirkungen

Die häufigsten nichthämatologischen Nebenwirkungen, wie Fatigue, Fieber, Ödeme, Nasopharyngitis, Diarrhö, Obstipation, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Husten und Schlaflosigkeit, waren zwar etwas häufiger im Elotuzumab-Behandlungsarm, jedoch überwiegend leichtgradig (Grad 1/2). Hinsichtlich der nichthämatologischen Toxizitäten Grad 3/4 zeigte sich zwischen beiden Behandlungsarmen kein Unterschied. Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

#### Ausblick

Elotuzumab wird aktuell in verschiedenen Erkrankungsphasen, so z. B. bei neu diagnostizierten Patienten mit multiplen Myelom in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (ELOQUENT-1-Studie), in der Erhaltungstherapie und bei Patienten mit smoldering Myelom, aber auch mit neuen Kombinationspartnern wie Pomalidomid/Dexamethason bei Patienten mit refraktärem/rezidiviertem multiplen Myelom und mit Immuntherapeutika, z. B. Nivolumab, in Studien untersucht.

#### Daratumumab

##### Wirkmechanismus

Eine zweite Gruppe monoklonaler Antikörper in der klinischen Entwicklungsphase richtet sich gegen das CD38-Antigen, ein transmembranes Glykoprotein Typ II, das von verschiedenen Immunzellen, aber auch neoplastischen Zellen exprimiert wird. Etwa 80–100 % aller Myelomzellen tragen dieses Protein auf ihrer Oberfläche.

Der monoklonale Anti-CD38-Antikörper Daratumumab führt sowohl über eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) als auch über eine Komplement-vermittelte Zytotoxizität (CDC) zur Lyse von Myelomzellen.

##### Studienergebnisse

Dass Daratumumab in der Monotherapie eine hohe Effektivität bei intensiv vorbehandelten bzw. refraktären Patienten mit multiplen Myelom hat und dabei ein günstiges Nebenwirkungsprofil besitzt, konnte in einer Phase-I/II-Studie (Lokhorst et al. 2015) und in einer Phase-II-Studie, der sog. Sirius-Studie (MMY2002) (Lonial et al. 2016), gezeigt werden.

In der *Phase-I/II-Studie* waren die Patienten im Median mit 4 Therapien vorbehandelt, 79 % der Patienten waren refraktär auf die letzte Therapie. Die ORR in der Kohorte, die 16 mg/kg Körpergewicht erhalten hatte, betrug 36 %, das mediane PFS lag bei 5,6 Monaten. 65 % der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, hatten nach 12 Monaten noch keine Progression entwickelt.

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 71 % der Patienten beobachtet, waren aber überwiegend leichtgradig (Grad 1/2), nur 1 % hatte eine Toxizität Grad 3. Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3/4, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten, waren Pneumonie und Thrombozytopenie.

In der *Sirius-Studie* waren die 106 Patienten, die Daratumumab in der Dosierung 16 mg/kg Körpergewicht erhielten, im Median mit 5 Therapien vorbehandelt, 80 % waren stammzelltransplantiert, 95 % refraktär gegenüber Proteasom-inhibitoren und IMiDs, 97 % refraktär auf die zuletzt durchgeführte Therapie. Die ORR lag bei 29,2 % (2,8 % der Patienten erreichten eine stringente CR, 9,4 % eine VGPR und 17,0 % eine PR). Die mediane Zeit bis

zum ersten Ansprechen betrug 1,0 Monat, die mediane Dauer des Ansprechens 7,4 Monate und das mediane PFS 3,7 Monate. Das 1-Jahres-OS betrug 64,8 % und das mediane OS 17,5 Monate.

Auch in dieser Studie wurde Daratumumab insgesamt gut toleriert, neben Infusionsreaktionen waren die häufigsten Nebenwirkungen Fatigue (40 %) und Anämie (33 %).

### Zulassungsstatus

Darzalex<sup>®</sup> ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem und refraktärem multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

- Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht (KG) Daratumumab, anzuwenden als intravenöse Infusion gemäß folgendem Dosierungsschema:
  - wöchentlich: Wochen 1 bis 8
  - alle zwei Wochen: Wochen 9 bis 24
  - alle vier Wochen: ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression
- Um das Risiko von Infusionsreaktionen zu reduzieren, soll allen Patienten etwa 1 Stunde vor jeder Infusion folgende Prämedikation gegeben werden:
  - intravenöses Kortikoid (100 mg Methylprednisolon oder äquivalente Dosis eines mittel- oder lang wirksamen Kortikoids)
  - orale Antipyretika (650–1000 mg Paracetamol)
  - ein orales oder intravenöses Antihistaminikum (25–50 mg Diphenhydramin oder äquivalent)

Nach der zweiten Infusion kann die Dosis des intravenösen Kortikoids nach Ermessen des Arztes (auf 60 mg Methylprednisolon) reduziert werden.

- Zur Prävention verzögerter Infusionsreaktionen soll am ersten und am zweiten Tag nach jeder Infusion ein orales Kortikoid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines Kortikoids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion die Anwendung kurz und lang wirksamer Bronchodilatoren

und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine bedeutenden Infusionsreaktionen auftreten, können nach den ersten vier Infusionen die Inhalativa nach der Infusion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

- Zur Prävention einer Herpes-Zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

### Nebenwirkungen

#### Infusionsreaktionen

Über infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) wurde bei etwa der Hälfte aller mit Daratumumab behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten sind während und nach der Infusion zu überwachen. Die IRRs traten am häufigsten (95 %) bei der ersten Infusion auf. Nur 5 % aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Symptome waren überwiegend ( $\geq 5\%$ ) eine verstopfte Nase, Schüttelfrost, Husten, allergische Rhinitis, Rachenreizung, Dyspnoe und Übelkeit und von leichtem bis mäßigem Schweregrad. Über schwere IRRs (3 %) einschließlich Bronchospasmus (1,3 %), Hypertonie (1,3 %) und Hypoxie (0,6 %) wurde ebenfalls berichtet.

#### Weitere Nebenwirkungen

Weitere sehr häufig berichtete Nebenwirkungen ( $\geq 20\%$ ) waren Fatigue (39 %), Fieber (21 %), Husten (21 %), Übelkeit (27 %), Rückenschmerzen (23 %), Infektionen der oberen Atemwege (20 %), Anämie (27 %), Neutropenie (22 %) und Thrombozytopenie (20 %).

Es besteht ein theoretisches Risiko für eine Hämolyse. Eine kontinuierliche Überwachung dieses möglichen Sicherheitssignals wird in klinischen Studien und in verfügbaren Sicherheitsdaten nach Marktzulassung erfolgen.

### Ausblick

Durch die Kombination von Daratumumab mit Substanzen, die unabhängig die NK-Zell-Funktion modulieren, wie z.B. IMiDs, kann die Daratumumab-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität und somit auch die Effektivität gesteigert werden. In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Erster immunaktivierender Antikörper beim Multiplen Myelom für Patienten mit mindestens einer Vortherapie.<sup>1,\*</sup>

**AKTIVIERT** DAS IMMUNSYSTEM<sup>2,3</sup>  
FÜR LANGFRISTIGE **WIRKSAMKEIT** <sup>4,5</sup>



## Immunonkologischer Fortschritt

Empliciti® aktiviert direkt Natürliche Killerzellen für ein lang anhaltendes progressionsfreies Überleben.<sup>2-5</sup>

[www.empliciti.de](http://www.empliciti.de)

**NEU** **Empliciti**  
(elotuzumab)

\* In Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason.

1. <http://www.ema.europa.eu/ema>. 2. Hsi ED et al. Clin Cancer Res. 2008;14(9):2775-84. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4246. 3. Collins SM et al. Cancer Immunol Immunother. 2013;62(12):1841-9. doi: 10.1007/s00262-013-1493-8. 4. Lonial S et al. N Engl J Med. 2015;373(7):621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654. 5. Dimopoulos M et al. ELOQUENT-2 Update: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma-3-Year Safety and Efficacy Follow-up. Oral presentation. ASH 2015. Abstr. 27.

EMPLICITI 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

**Wirkstoff:** Elotuzumab. **Sonst. Bestandteile:** Sucrose, Natriumcitrat, Citronensäuremonohydrat, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** EMPLICITI ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Herpes Zoster, Nasopharyngitis, Pneumonie, Infekt der oberen Atemwege, Lymphopenie, Kopfschmerzen, Husten, Diarrhoe, Fatigue, Fieber, Gewichtsverlust. **Häufig:** Hypersensitivität, Stimmungsschwankungen, Hypästhesie, tiefe Venenthrombose, oropharyngeale Schmerzen, Nachtschweiß, Schmerzen in der Brust, infusionsbedingte Reaktionen. **Gelegentlich:** Anaphylaktische Reaktion. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Stand des Textes:** V1 aktuelle Fachinformation.



wird bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom eine ORR von 88 % mit 34 % PR und 53 %  $\geq$  VGPR bei insgesamt sehr günstigem Nebenwirkungsprofil erreicht (Plesner et al. 2015).

Am 23.02.2017 hat der CHMP die Empfehlung zur Erweiterung der Zulassung von Daratumumab auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason gegeben.

#### *Wichtige Hinweise zur Interferenz von Elotuzumab und Anti-CD38-Antikörpern mit Labortests*

Elotuzumab ist ein monoklonaler humanisierter IgG-kappa Antikörper, der sowohl in der Serumelektrophorese als auch in der Immunfixation detektiert werden kann, vor allen bei Patienten mit einem multiplen Myelom vom Typ IgA, IgM, IgD oder vom Leichtkettentyp lambda. Diese Interferenz ist auch bei der Beurteilung des Ansprechens von Patienten mit IgG-kappa-Myelom zu berücksichtigen.

Wie Elotuzumab kann auch Daratumumab mit der Serumelektrophorese sowie mit der Immunfixation interferieren und zu falsch positiven Ergebnissen bei Patienten mit IgG-kappa-Myelom führen. Derzeit werden Labortests zur Vermeidung dieser Interferenzen entwickelt.

Darüber hinaus binden Daratumumab und vermutlich auch andere CD38-Antikörper an CD38 auf Erythrozyten. Dies hat einen positiven indirekten Coombs-Test zur Folge, der bis zu 6 Monaten nach der letzten Daratumumab-Applikation persistieren kann.

Durch die Bindung von Daratumumab an Erythrozyten werden Minor-Antigene im Patientenserum maskiert, das AB0- und Rhesus-System ist nicht betroffen. Allerdings kann dies zur Beeinträchtigung von Blutkompatibilitätstests, wie Antikörper-suchtest und auch der Kreuzprobe, führen und dadurch die Freigabe von Blutprodukten erschweren. Blutlabore bzw. Blutspendedienste sollten im Falle einer Anforderung von Blutkonserven hierüber informiert werden.

Durch Neutralisation der therapeutischen CD38-Antikörper oder durch CD38-Denaturierung kön-

nen Daratumumab-bedingte Interferenzen umgangen werden. Im Notfall können ungekreuzte AB0/Rhesus-kompatible Erythrozytenkonzentrate appliziert werden.

Zudem ist zu beachten, dass therapeutische Antikörper die durchflusszytometrische Differenzierung von normalen und neoplastischen Plasmazellen stören können, da therapeutische Antikörper die Epitopbindung kommerziell verfügbarer diagnostischer Antikörper beeinflussen können (Van de Donk et al. 2016).

#### **Weitere Therapieansätze**

##### *Weitere Antikörper*

##### Isatuximab (SAR650984)

Isatuximab (SAR650984) ist ein humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper, der selektiv an ein spezifisches Epitop auf dem humanen CD38-Rezeptor bindet und die ADP-Ribosylcyclase-Aktivität von CD38 wahrscheinlich über einen allosterischen Antagonismus hemmt. Neben einer starken pro-apoptotischen Aktivität verfügt Isatuximab über potente Effektorfunktionen, wie Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose. *In vivo* zeigte SAR650984 eine Aktivität in verschiedenen CD38<sup>+</sup>-Tumor-Xenograft-Modellen zu NHL, ALL und Myelom (Deckert et al. 2014).

In einer Phase-I-Dosisescalationsstudie (NCT01084252; Martin et al. 2013) wurde SAR650984 in einer Dosierung von 0,0001 mg/kg q2w aufsteigend über verschiedene Dosisstufen bis 20 mg/kg q2w bzw. 10 mg/kg wöchentlich intravenös bei insgesamt 32 Patienten mit CD38-positiven hämatologischen Erkrankungen, darunter 27 Patienten mit multiplen Myelom, eingesetzt, bei denen die verfügbaren Standardtherapien ausgeschöpft waren.

Die MTD wurde nicht erreicht. DLTs infolge von Infusionsreaktionen Grad 2 konnten durch die prophylaktische Gabe von Methylprednisolon, Diphenhydramin, Ranitidin und Paracetamol überwunden werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Geschmacksstörungen), Fieber, Schüttelfrost, Elektrolytstörungen

(Hyperkalzämie, Hypokaliämie), Kopfschmerzen, Knochenschmerzen, Husten und Pneumonie, jedoch wurden nur wenige schwerwiegende Nebenwirkungen Grad 3/4 berichtet, hierunter 6 % Pneumonien Grad 3.

Alle Patienten waren mit Lenalidomid und Bortezomib vorbehandelt. Die ORR von Patienten, die mit SAR650984 auf dem Dosislevel 10 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden, lag bei ca. 30 % und damit etwas niedriger als die ORR, die mit Daratumumab bei vergleichbarem Patientenkollektiv erreicht wurde.

Aufgrund der vielversprechenden Daten wurde eine Phase-II-Dosisfindungsstudie zur Isatuximab-Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom initiiert, in der 4 Dosisstufen (3 mg/kg q2w, 10 mg/kg q2w, 10 mg/kg q2w, 4x, danach q4w; 20 mg/kg qw, 4x, danach q2w) untersucht wurden (Martin et al. 2015).

Das mediane Alter der Patienten war 62,5 Jahre. Im Median waren die Patienten mit 5 Therapien vorbehandelt. Nahezu alle Patienten hatten bereits Proteasominhibitoren (100 %), IMiDs (99 %) und Alkylantien-haltige Regime (98 %) erhalten, 78 % der Patienten außerdem bereits eine Therapie mit Pomalidomid und/oder Carfilzomib.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 11,7 Wochen. Insgesamt wurden unter der Therapie bei 93 % der Patienten Nebenwirkungen beschrieben, 51 % davon waren  $\geq$  Grad 3. Medikamentenbezogene Nebenwirkungen traten jedoch nur in 61 % auf und waren nur in 10 %  $\geq$  Grad 3. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Schüttelfrost, Dyspnoe, thorakale Beschwerden, Flush, Kopfschmerzen, Husten und Erbrechen. Die meisten dieser Beschwerden, überwiegend Grad 1/2, traten innerhalb von 24 Stunden nach der Isatuximab-Infusion auf und wurden somit als Infusionsreaktion gewertet, zudem wurden in der Regel diese Beschwerden nur während des 1. Behandlungszyklus beobachtet.

An schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Pneumonien (6,3 %) und Sepsis (5,2 %) zu nennen. Von sechs berichteten Todesfällen, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion eintraten, waren vier auf eine Krankheitsprogression und zwei auf schwerwiegende Nebenwirkungen, die jedoch nicht

in Zusammenhang mit der Studienbehandlung standen, zurückzuführen.

Die Sicherheit von Isatuximab wird aktuell in mehreren Phase-I-Dosisfindungsstudien mit verschiedenen Kombinationspartnern wie Lenalidomid, Pomalidomid und Carfilzomib bei rezidivierten/refraktären Patienten mit multiplem Myelom, aber auch in der Primärtherapie in Kombination mit Cyclophosphamid/Bortezomib untersucht.

Im Dezember 2016 wurde eine Phase-III-Studie (ICARIA-MM) initiiert, in der Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid und Dexamethason allein bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom untersucht wird.

MOR03087 bzw. MOR202

MOR202 ist ein HuCAL(Human Combinatorial Antibody Library)-abgeleiteter, voll humaner IgG1-Anti-CD38-Antikörper mit hoher Effektivität in präklinischen Modellen zum multiplem Myelom.

In einer Phase-I/II-Studie (Raab et al. 2015) wurde nun die Sicherheit untersucht. Die insgesamt 38 eingeschlossenen Patienten waren mit mindestens 2 Vortherapien einschließlich IMiDs und Proteasominhibitoren behandelt.

MOR202 wurde als 2-Stunden-Infusion alle 2 Wochen in 8 Dosisesskalationsstufen (von 0,01 mg/kg bis 16 mg/kg) ohne Dexamethason oder in der Dosis von 4 bzw. 8 mg/kg wöchentlich +/- Dexamethason appliziert.

Das mediane Alter der Patienten war 70 Jahre, die mediane Zahl an Vortherapien betrug 4. Nebenwirkungen wurden bei 94,7 % beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen ( $> 10\%$ , alle Schweregrade) waren Anämie, Fatigue, Diarrhö und Nasopharyngitis. An hämatologischen Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 sind Leukozytopenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie zu nennen. Infusionsreaktionen, überwiegend Grad 1/2, traten vorwiegend bei der ersten Infusion bei 34 % der Patienten auf, die kein Dexamethason erhalten hatten. Es gab bislang keine therapieassoziierten Todesfälle.

Die MTD ist noch nicht erreicht. Da MOR202 insgesamt gut toleriert wurde, werden weitere Untersuchungen in den Dosierungen von 8 und 16 mg/kg q1w und in der Kombinationstherapie mit Dexamethason

thason/Lenalidomid und Dexamethason/Pomalidomid angestrebt. Effektivitätsanalysen stehen noch aus.

### Siltuximab

Interleukin-6 (IL-6) unterhält, über eine Interaktion mit dem Knochenmarkstroma, die Proliferation und das Überleben von Myelomzellen und schützt die Myelomzellen vor Steroid-induzierter Apoptose. Eine Blockade von IL-6, welches auch von Myelomzellen direkt gebildet wird, führt möglicherweise zur Überwindung von Resistenzmechanismen und Wiederherstellung der Sensitivität für Steroide. Siltuximab (CNTO328), ein chimärer, monoklonaler Anti-IL-6-Antikörper, blockiert IL-6 und somit auch IL-6-Signalwege.

In einer Phase-II-Studie (Voorhees et al. 2011) wurden 49 Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiplem Myelom (im Median 4 Vortherapien) mit CNTO328 (6 mg/kg i. v. an Tag 1 und 15, q28d) und Dexamethason (40 mg p. o. an Tag 1–4, 9–12 und zusätzlich Tag 17–20 in den ersten 4 Zyklen) behandelt. Die ORR ( $\geq$  MR) lag bei 23,4 % und die mediane Dauer des Ansprechens bei 5,9 Monaten. Das mediane PFS aller Patienten betrug 3,7 Monate, das mediane OS 20,4 Monate. Das Nebenwirkungsspektrum war jedoch beachtlich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Leberfunktions-einschränkung, Neutropenie, Diarrhö, periphere Ödeme, Dyspnoe und Schwindel, aber auch schwerwiegende Ereignisse, wie Pneumonie (8 %), Thrombozytopenie (6 %) sowie septischer Schock, Anämie und Hämolyse (jeweils zu 4 %), wurden beobachtet.

Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie, in der Siltuximab in Kombination mit Bortezomib versus Placebo/Bortezomib geprüft wurde, zeigte hinsichtlich PFS, Ansprechraten und medianem OS keinen signifikanten Unterschied (Orlowski et al. 2015).

Siltuximab wurde 2014 von der FDA und EMA zur Behandlung der multizentrischen Castleman-Krankheit zugelassen (Sylvant®). Unklar ist jedoch derzeit, welchen Stellenwert dieser Antikörper in der Therapie des multiplen Myeloms erlangen wird.

### Pembrolizumab

Das „Programmed Cell Death 1“-Protein (PD-1) ist auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen hochreguliert. Die Liganden PD-L1 und PD-L2 hingegen werden auf der Oberfläche von Antigen-präsentierenden und Tumorzellen exprimiert. Durch die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2 wird die T-Zell-Aktivierung gehemmt. Dadurch können Tumorzellen der Kontrolle des Immunsystems entgehen.

Pembrolizumab ist ein potenter, hoch selektiver humanisierter monoklonaler Antikörper des IgG4-kappa-Isotyps gegen den PD-1-Rezeptor, der somit die Interaktion zwischen PD-1 und seinen Liganden PD-L1/PD-L2 direkt blockiert. Hemmt man die Interaktionen zwischen PD-1 und seinen Liganden, so wird der immunsuppressive Effekt der Liganden abgeschwächt, die T-Zell-Antwort hingegen wird verstärkt.

Der Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab ist bereits zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms und nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms, zeigt jedoch eine Antitumoraktivität mit vertretbarem Nebenwirkungsprofil bei zahlreichen Tumorentitäten. Auch bei Plasmazellneoplasien findet sich eine Hochregulation der PD-L1-Expression (Tamura et al. 2013).

Die Rationale für den kombinierten Einsatz von Pembrolizumab mit IMiDs beruht auf einem synergistischen Effekt zwischen PD-1-Inhibitoren und IMiDs. Lenalidomid reduziert einerseits die PD-L1- und PD-1-Expression auf Myelomzellen und T- und myeloiden Suppressorzellen und verstärkt andererseits die durch die Checkpoint-Blockade induzierte Zytokinproduktion von Effektorzellen im Knochenmark und Zytotoxizität gegen Myelomzellen (Görgün et al. 2015).

In der Studie KEYNOTE-023 (Miguel et al. 2015), einer offenen, nicht randomisierten, multizentrischen Phase-I-Studie zur Dosisfindung, wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von Pembrolizumab in Kombination mit Lenalidomid und low-dose Dexamethason bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiplem Myelom geprüft. Es wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens 2 vorangegangene Therapien einschließlich Proteasom-inhibitoren und IMiDs erhalten hatten. Nach einem modifizierten 3+3-Modell wurde als

MTD Pembrolizumab 200 mg i. v., q2w, in Kombination mit Lenalidomid 25 mg, Tag 1–21, und Dexamethason 40 mg Tag 1, 8, 15, 22, q28d, identifiziert.

Auf dem ASH 2015 wurden die Ergebnisse von insgesamt 50 Patienten, davon 17 in der Dosisfindungsphase und 33 in der Dosisexpansionsphase vorgestellt. Im Median waren die Patienten 62 Jahre alt und hatten 4 Vortherapien erhalten. 96% der Patienten waren mit Lenalidomid und Bortezomib vorbehandelt, 26% bzw. 22% mit Pomalidomid bzw. Carfilzomib.

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhö, Fatigue, Anämie, Pruritus, Hyperglykämie, Muskelkrämpfe, Myalgie, Obstipation und Asthenie; das Sicherheitsprofil war somit vergleichbar mit dem in den bereits zugelassenen Indikationen. Toxizitäten Grad 3/4 traten bei 46% aller Patienten auf und waren vor allem hämatologischer Art (Neutropenie 22%, Thrombozytopenie und Anämie jeweils 8%). Es traten keine immunvermittelten Nebenwirkungen auf, die eine Dosismodifikation oder Therapieunterbrechung erforderlich gemacht hätten. An immunvermittelten Toxizitäten Grad 1/2 sind Nebenniereninsuffizienz (2%), Hyper- und Hypothyreose (jeweils 4%) und Thyreoiditis (2%) zu nennen. Es traten keine Infusionsreaktionen, Pneumonitiden oder Kolitiden auf.

Die Wirksamkeitsdaten von allerdings bislang nur 17 auswertbaren Patienten sind vielversprechend: Die ORR beträgt 76%, bei 94% der Patienten konnte eine Reduktion des M-Proteins oder der freien Leichtketten erreicht werden; nach einer medianen Beobachtungszeit von 296 Tagen betrug die mediane Ansprechdauer 9,7 Monate, die mediane Zeit bis zum ersten objektiven Ansprechen 1,2 Monate.

Unter der Annahme, dass die Wirkung des PD-1-blockierenden Antikörpers Pembrolizumab, der zur Aktivierung von Myelom-spezifischen zytotoxischen T-Zellen führt, ebenso durch das IMiD Pomalidomid verstärkt werden kann, wurde in einer weiteren Studie die Kombination Pembrolizumab (200 mg i. v., q2w) mit Pomalidomid (4 mg, Tag 1–21, q4w) und Dexamethason (40 mg, Tag 1, 8, 15, 22, q4w) untersucht (Badros et al. 2015).

Insgesamt wurden 24 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom eingeschlossen, das mediane Alter betrug 65 Jahre. 75% der Patienten waren stammzelltransplantiert, alle Patienten waren zuvor mit IMiDs und Proteasominhibitoren behandelt worden. 96% der Patienten waren auf die zuletzt durchgeführte Therapie refraktär. Im Median hatten die Patienten 3 vorherige Behandlungslinien erhalten. Alle Patienten hatten eine auffällige Zytogenetik, bei 72% der Patienten wurde ein Zugewinn auf Chromosom 1 (1q+) und in 40% eine Hochrisikozytogenetik, nämlich eine del17p, t(4;14) und/oder t(14;16) nachgewiesen.

Es wurden keine Infusionsreaktionen beobachtet. Hämatologische Toxizitäten ( $\geq$  Grad 3) waren Neutropenie (29%), Lymphozytopenie (17%) und Thrombozytopenie (8%). Die häufigsten nichthämatologischen Ereignisse (Fatigue, Obstipation, Infektionen, Dyspnoe, Juckreiz, Muskelkrämpfe, Hyperglykämie, Ödeme, Fieber, Palpitationen, Hautausschlag, Hypotension) waren fast ausschließlich leichtgradig (Grad 1/2), mit Ausnahme von 3 Infektionen  $\geq$  Grad 3. An klinisch relevanten autoimmunvermittelten Ereignissen sind Hypothyreose, Transaminasenerhöhung und Pneumonitis zu nennen. Bei 4 Patienten musste aufgrund von Nebenwirkungen (Hautausschlag, Neutropenie, Palpitationen und Fatigue) die Dosis von Pomalidomid reduziert werden. Es wurden 2 Todesfälle berichtet, ein Patient verstarb infolge einer Progression nach dem ersten Zyklus, ein weiterer aufgrund einer Sepsis nach dem zweiten Zyklus.

Die ORR lag bei 50% (11 von 22 auswertbaren Patienten), davon hatten 3 Patienten eine nahezu CR, 2 Patienten eine VGPR, 6 Patienten eine PR. Hinzu kommen 3 Patienten mit einer MR und 6 Patienten mit einer SD.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 16 Wochen erhielten noch 17 von 22 Patienten die Studienmedikation.

Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass Pembrolizumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason eine vielversprechende therapeutische Aktivität bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil in einem Kollektiv schwer vorbehandelter Patienten zeigt.

### *CAR-T-Zelltherapie*

T-Lymphozyten als Bestandteil des adaptiven Immunsystems können veränderte Zellen spezifisch erkennen und zerstören. Bei der adoptiven Immuntherapie werden durch die Kombination molekularbiologischer, immunologischer und virologischer Verfahren normale T-Zellen eines Patienten mit tumorspezifischen Rezeptoren ausgestattet und somit befähigt, Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

Im Gegensatz zur T-Zell-Rezeptor (TZR)-Gentherapie, bei der Gene tumorspezifischer T-Zell-Rezeptoren in die T-Zellen eingeschleust werden, sodass die T-Zelle dann zusätzlich zu ihrem endogenen TZR über einen tumorspezifischen TZR verfügt, werden bei der CAR-T-Zelltherapie T-Zellen mit einem tumorspezifischen Rezeptor ausgestattet, indem mithilfe von Lentiviren ein synthetisches Gen eingebracht wird, das einen chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert. Ein CAR-Molekül besteht aus drei Komponenten: einem extrazellulären, Antigen-bindenden Antikörperfragment, das die gewählte Zielstruktur auf der Tumorzelle detektiert, einem Transmembranteil, der den CAR in der Membran der T-Zelle verankert, und einem intrazellulären Teil, der die Antigenbindung als aktivierendes Signal in das Innere der T-Zelle weiterleitet.

CAR-modifizierte T-Zellen, die das Oberflächenmolekül CD19 erkennen, welches sich auf B-Zellen und B-Zell-Neoplasien befindet, führen zur Zerstörung CD19 exprimierender B-Zell-Tumoren, aber auch zur Elimination normaler B-Zellen des Patienten. Die daraus resultierende Nebenwirkung einer Hypogammaglobulinämie kann durch die Substitution von Immunglobulinen korrigiert werden.

Schon im Juli 2014 erhielt diese sog. CTL019-Behandlung von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA den Status „Breakthrough therapy“.

Da CD19 normalerweise nicht von Myelomzellen exprimiert wird, wurde CTL019 zunächst bei hämatologischen Erkrankungen mit CD19-Expression (Lymphomen und Leukämien) geprüft. In einer ersten kleinen Studie des *Baylor College* in Houston wurden jedoch auch drei Patienten mit multiplen Myelom eingeschlossen, bei denen eine Stabilisierung der Erkrankung für 2, 11 und 17 Monate erreicht werden konnte (Ramos et al. 2014).

Auf dem ASCO 2015 wurden nun erste Ergebnisse einer Phase-I-Studie (Garfall et al. 2015) vorgestellt, in der Patienten mit therapierefraktärem multiplen Myelom nach zahlreichen Therapien (einschl. einer ASZT) 12–14 Tage nach erneuter ASZT eine Infusion von CTL019 erhielten. Vier der ersten fünf Patienten sprachen auf die Behandlung an, zwei Patienten hatten Remissionen, die länger andauerten als nach ihrer ersten Transplantation, drei Patienten hatten zum Zeitpunkt der Präsentation eine stabile Erkrankung und ein Patient hatte eine stringente komplette Remission ohne Zeichen einer minimalen Resterkrankung erreicht. Es wurden bislang keine bedeutenden Toxizitäten im Rahmen dieser Studie beobachtet. Vier Patienten entwickelten eine reversible Hypogammaglobulinämie, ein Patient hatte ein leichtes Cytokine-Release-Syndrom (CRS).

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Fallzahl sehr gering und die Nachbeobachtungszeit relativ kurz ist und dass im Rahmen dieser Phase-I-Studie nicht die CTL019-Therapie allein, sondern in Kombination mit der ASZT geprüft wird, sodass es schwierig ist, den Effekt der ASZT von dem der CTL019-Therapie abzugrenzen. Zudem waren bei den 5 behandelten Patienten mit multiplen Myelom die veränderten T-Zellen nur über einen beschränkten Zeitraum nachweisbar, sodass möglicherweise auch der Anti-Myelom-Effekt zeitlich begrenzt sein könnte.

Wie sich die Anti-Myelom-Wirkung von CTL019 erklären lässt, obwohl CD19 normalerweise nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß auf Myelomzellen exprimiert wird, ist derzeit noch unklar. Eine Hypothese ist, dass sich CD19 auf den sog. „Myelomstammzellen“ befindet, was wiederum eine Erklärung dafür sein kann, dass der Effekt der CTL019-Therapie beim multiplen Myelom vor allem nach einer ASZT zum Tragen kommt. Eine andere Hypothese ist, dass CD19 auf Zellen exprimiert wird, die eine wichtige Rolle für das Environment der Myelomzellen spielen und durch deren Elimination eine indirekte Anti-Myelom-Wirkung entsteht.

Die CAR-T-Zellen-Forschung bzw. die Herstellung tumorspezifischer T-Zellen für die adoptive T-Zelltherapie stellt derzeit einen der innovativsten Entwicklungsbereiche für das multiple Myelom, aber auch für andere Neoplasien dar.

### *Kinesinspindelprotein-Inhibitor Filanesib (ARRY-520)*

Anti-mitotische Substanzen werden seit Langem in der Therapie verschiedenster maligner Erkrankungen eingesetzt.

Zahlreiche Substanzen zielen auf die Anordnung und Funktion der Mikrotubuli, allerdings führt die unspezifische Unterbrechung zellulärer Transportprozesse häufig zu dosislimitierenden Toxizitäten, darunter v. a. peripheren Neuropathien.

Kinesinspindelproteine (KSP), die zu der größeren Subfamilie der Kinesin-5-Motor-Proteine gehören, stellen eine neue anti-mitotische Zielstruktur dar mit einer größeren Spezifität gegenüber sich teilenden Zellen. Diese Proteine sind wesentliche Komponenten im frühen Stadium der Mitose, da sie überlappende Mikrotubuli voneinander lösen, was letztendlich zur Zentromerseparation und bipolaren Spindelbildung führt.

ARRY-520 ist ein potenter, selektiver Inhibitor des Kinesinspindelproteins (KSP), welches für den Zellzyklus benötigt wird. Eine Behandlung mit ARRY-520 führt zum Zellzyklusarrest in der Mitosephase und infolge Degradation von Überlebenssignalen während des mitotischen Arrests zur Apoptose (Lee et al. 2013).

Es konnte an präklinischen Myelom-Xenograft-Modellen und in Phase-I-Studien bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom gezeigt werden, dass ARRY-520 eine Aktivität als Monosubstanz hat, aber auch zur Downregulation von Mcl-1, einem bekannten Resistenzmechanismus gegenüber Dexamethason, führt. Es wird weiter vermutet, dass ARRY-520 aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus auch bei Bortezomib- und IMiD-refraktären Patienten wirkt.

Basierend auf den präklinischen und frühen klinischen Ergebnissen wurde eine *Phase-II-Studie* mit ARRY-520 als Monosubstanz (Kohorte 1) und mit ARRY-520 in Kombination mit Dexamethason (Kohorte 2) durchgeführt (Shah et al. 2012). Alle 18 Patienten der Kohorte 2 waren refraktär auf Bortezomib und Lenalidomid und 17 der 18 Patienten zusätzlich refraktär auf Dexamethason. Nach einer medianen Behandlungszeit von 3,9 Monaten betrug die ORR 22 % und die mediane Ansprechdauer 5,4 Monate.

Die häufigsten Toxizitäten Grad 3/4 waren Neutropenie (62 %) und Thrombozytopenie (57 %). Interessanterweise wurde keine periphere Neuropathie beobachtet.

In der Kohorte 1, in der weniger refraktäre Patienten behandelt wurden (Bortezomib-refraktär: 53 %, Lenalidomid-refraktär: 75 %), betrug die ORR der hinsichtlich Ansprechen auswertbaren 32 Patienten 16 %.

Diese Daten begründeten weitere Untersuchungen von ARRY-520, welches offensichtlich durch ein akzeptables Sicherheitsprofil gekennzeichnet ist, auch bei doppelt refraktären Patienten in Kombination mit neueren Substanzen, wie Carfilzomib.

In einer *Phase-I-Studie* (Shah et al. 2015) wurde die Kombination von Carfilzomib mit Filanesib bei Patienten mit multiplem Myelom, die nicht für eine ASZT in Frage kamen und die auf Bortezomib refraktär und mit Lenalidomid vorbehandelt waren, untersucht. Das primäre Ziel war die Evaluation der MTD und Sicherheit. Filanesib wurde in der Dosierung von 1,5 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 2, 15 und 16 i. v. gegeben, Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus. Alle Patienten erhielten G-CSF.

In der Phase A dieser Studie (Carfilzomib 20/27 mg/m<sup>2</sup>) konnte insgesamt eine ORR von 36 % erzielt werden, bei den Carfilzomib-naiven Patienten sogar von 42 %.

In der Phase B (Carfilzomib 36/45/56 mg/m<sup>2</sup>) wurden bislang 9 Patienten behandelt, 8 davon waren refraktär auf eine Vorbehandlung mit Carfilzomib in niedrigerer Dosierung. Unter der Dosisescalation traten keine dosislimitierenden Toxizitäten auf. An relevanten hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3/4 wurden Anämien, Thrombozytopenien und Neutropenien beobachtet. Die häufigsten nichthämatologischen Nebenwirkungen Grad 3/4 waren pulmonale Infektionen, Niereninsuffizienz, febrile Neutropenie, Herzinsuffizienz und Diarrhö.

In einer *randomisierten Phase-II-Studie* bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 Vortherapien einschließlich Bortezomib und IMiDs erhalten hatten, jedoch nicht mit Carfilzomib vorbehandelt sein durften, wurde Carfilzomib (20/27 mg/m<sup>2</sup> i. v. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16) plus Filanesib (1,25 mg/m<sup>2</sup> i. v. an den Tagen 1, 2, 15 und 16) mit einer Carfilzomib-

Monotherapie verglichen (Zonder et al. 2015). Insgesamt wurden 72 Patienten eingeschlossen (23 Patienten Carfilzomib-Mono, 49 Patienten Carfilzomib/Filanesib-Kombination). Die ORR betrug 10 % im Carfilzomib-Monotherapie-Arm und 30 % im Kombinationsarm; in der Subgruppe der auf Bortezomib und IMiDs refraktären Patienten betrug die ORR 14 % bzw. 35 %.

Die häufigsten hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4 waren Leukopenien (9 % Carfilzomib vs. 21 % Carfilzomib/Filanesib), Neutropenien (14 % vs. 24 %), Thrombozytopenien (14 % vs. 24 %) und Anämien (9 % vs. 26 %). Die einzige nichthämatologische Toxizität Grad 3/4, die bei  $\geq 5$  % der Patienten auftrat, war Dyspnoe (5 % vs. 11 %). Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war eine Progression.

Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass die Kombination Carfilzomib und Filanesib insgesamt gut toleriert wird und im Vergleich zu einer Carfilzomib-Monotherapie zu einer deutlichen Erhöhung der ORR bei Patienten, die auf IMiDs und Bortezomib refraktär sind, führt.

### *Plitidepsin*

Plitidepsin (Aplidin<sup>®</sup>) ist eine Substanz, die aus der Ascidie *Aplidium albicans* isoliert wird und einen Antitumoreffekt hat. Sie induziert Zellzyklusarrest und Apoptose und wirkt synergistisch mit einigen anderen beim Myelom wirksamen Substanzen.

In einer *Phase-II-Studie* (Mateos et al. 2010) zeigte sich bei 47 auswertbaren Patienten mit stark vorbehandeltem multiplen Myelom eine ORR ( $\geq$ MR) von 13 % unter Plitidepsin allein und von 22 % in Kombination mit Dexamethason. Anämie (29 %) und Thrombozytopenie (18 %) waren die häufigsten Toxizitäten Grad 3/4. Fatigue (16 %), muskuloskeletale Nebenwirkungen (6 %) und transiente Erhöhung von Transaminasen (27 %) und Kreatinin (23 %) stellten die häufigsten nichthämatologischen Nebenwirkungen dar.

In die *Phase-III-Studie* ADMYRE, in der Plitidepsin (5 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1, 15, q28d) in Kombination mit Dexamethason (40 mg p. o. an Tag 1, 8, 15, 22) vs. Dexamethason allein geprüft wird, wurden insgesamt 255 Patienten eingeschlossen. Die Studie wurde im Juli 2015 geschlossen, Ergebnisse stehen noch aus.

Derzeit rekrutiert eine Phase-I-Studie, in der die empfohlene Dosis für Plitidepsin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom geprüft wird.

### *Perifosin und Nelfinavir*

**Perifosin** ist ein synthetisches, oral verfügbares Alkylphospholipid und hat als Signaltransduktionsmodulator Auswirkungen auf verschiedene Pathways, wie die Inhibierung von AKT und NF $\kappa$ B und die Aktivierung von JNK.

Die Antitumoraktivität von Perifosin wurde an Mausmodellen belegt. Hideshima et al. (2006) wiesen nach, dass die Phosphorylierung von AKT in Myelomzellen vollständig durch Perifosin gehemmt werden kann und dadurch eine Zytotoxizität sowohl für Myelomzelllinien als auch für Myelomzellen von Patienten mit multiplen Myelom, die gegen konventionelle Therapien resistent waren, erzielt werden kann.

In einer *Phase-I/II-Studie* (Richardson et al. 2011) mit Perifosin (50 mg p. o. täglich), Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> i. v., Tag 1, 4, 8, 11) +/- Dexamethason (20 mg p. o., Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) zeigte sich bei insgesamt 84 intensiv vorbehandelten Patienten (im Median 5 Vortherapien, davon 2 Bortezomib-basierte Therapien, in 73 % Refraktärität auf Bortezomib) eine ORR ( $\geq$ PR) von 41 %, das mediane PFS lag bei 6,4 Monaten und das mediane OS bei 25 Monaten. Die häufigsten Toxizitäten Grad 1/2 waren Übelkeit, Diarrhö, Fatigue und muskuloskeletale Schmerzen, die häufigsten Toxizitäten Grad 3/4 Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie und Pneumonie. Nur zwei Patienten entwickelten eine Polyneuropathie Grad 3, eine Polyneuropathie Grad 4 trat nicht auf.

Eine *Phase-III-Studie*, die Perifosin vs. Placebo in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason bei Patienten mit multiplen Myelom mit 1–4 Vortherapien, einschließlich einer Bortezomibvorbehandlung (allerdings unter Ausschluss Bortezomib-refraktärer Patienten) prüfte, wurde auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Board im März 2013 vorzeitig gestoppt, da nach den Ergebnissen einer Interimsanalyse kein signifikanter Unter-

schied im primären Endpunkt PFS zu erwarten sei. Sicherheitsbedenken wurden nicht geäußert.

Der HIV1-Proteasen-Inhibitor **Nelfinavir** greift sowohl in den Proteasom-Pathway als auch in den PI3K/Akt-Pathway ein.

Unter der Annahme, dass durch die Kombination von Nelfinavir mit Lenalidomid die Lenalidomid-Sensitivität wiederhergestellt werden kann, ähnlich wie *in vivo* für den PI3K/Akt-Inhibitor Perifosin und den Proteasominhibitor Bortezomib gezeigt, wurde eine Phase-I/II-Studie initiiert, die zunächst in der Phase I die Sicherheit der Kombination von Nelfinavir mit Lenalidomid und anschließend in der Phase II die Aktivität prüft.

## Literatur

- Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP (2008) Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 112: 1593–1599
- Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel DS et al (2015) Efficacy and safety of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status: subgroup analysis from the phase 3 study Aspire (NCT01080391). *Blood* 126(23): ASH Abstract 731
- Badros AZ, Kocoglu MH, Ma N et al (2015) A phase II study of anti PD-1 antibody pembrolizumab, pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 126(23): ASH Abstract 506
- Bringhen S, Larocca A, Rossi D et al (2010) Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 116: 4745–4753
- Catley L, Weisberg E, Kiziltepe T et al (2006) Aggresome induction by proteasome inhibitor bortezomib and alpha-tubulin hyperacetylation by tubulin deacetylase (TDAC) inhibitor LBH589 are synergistic in myeloma cells. *Blood* 108: 3441–3449
- De Bruyne E, Bos TJ, Asosingh K et al (2008) Epigenetic silencing of the tetraspanin CD9 during disease progression in multiple myeloma cells and correlation with survival. *Clin Cancer Res* 14: 2918–2926
- Deckert J, Wetzel MC, Bartle LM et al (2014) SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 20: 4574–4583
- Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S et al (2013) Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol* 14: 1129–1140
- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17: 27–38
- Eichner R, Heider M, Fernández-Sáiz V et al (2016) Immunomodulatory drugs disrupt the cereblon-CD147-MCT1 axis to exert antitumor activity and teratogenicity. *Nat Med* 22: 735–743
- Einsele H, Richardson P, Hungria V et al (2015) Subgroup analysis by prior treatment among patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma in the PANORAMA 1 study of panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 100(Suppl 1): S102 (Abstract)
- Garfall AL, Maus MV, Lacey SF et al (2015) Safety and efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-modified autologous T cells (CTL019) in advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 33(15\_Suppl): ASCO Abstract 8517
- Görgün G, Samur MK, Cowens KB et al (2015) Lenalidomide enhances immune checkpoint blockade-induced immune response in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 21: 4607–4618
- Hideshima T, Catley L, Yasui H et al (2006) Perifosine, an oral bioactive novel alkylphospholipid, inhibits Akt and induces *in vitro* and *in vivo* cytotoxicity in human multiple myeloma cells. *Blood* 107: 4053–4062
- Ito T, Ando H, Suzuki T et al (2010) Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 327: 1345–1350
- Kumar S, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111: 2516–2520
- Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG (2015) Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 21: 4767–4773
- Lee HC, Shah JJ, Orlowski RZ (2013) Novel approaches to treatment of double-refractory multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al (2015) Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 373: 1207–1219
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al (2015) Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 373: 621–631
- Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al (2016) Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 387: 1551–1560
- Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T et al (2012) Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and anti-proliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 26: 2326–2335

- Martin TG, Strickland SA, Glenn M et al (2013) SAR650984, A CD38 monoclonal antibody in patients with selected CD38+ hematological malignancies – data from a dose-escalation phase I study. *Blood* 122: 284 (Abstract)
- Martin T, Richter J, Vij R et al (2015) A dose finding phase II trial of isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) as a single agent in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 126(23): ASH Abstract 509
- Mateos MV, Cibeira MT, Richardson PG et al (2010) Phase II clinical and pharmacokinetic study of plitidepsin 3-hour infusion every two weeks alone or with dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 16: 3260–3269
- Miguel JS, Mateos M-V, Shah JJ et al (2015) Pembrolizumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Keynote-023. *Blood* 126: 505 (Abstract)
- Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al (2011) Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 12: 431–440
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al (2015) Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd), significantly extends progression-free survival (PFS) for patients (pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): the phase 3 Tourmaline-MM1 study (NCT01564537). *Blood* 126(23): ASH Abstract 727
- Munshi NC, Lee S, Kambhampati S et al (2011) Once a week bortezomib with dexamethasone is effective with limited toxicity in newly diagnosed multiple myeloma patients with older age and co-morbidities. *Blood* 118: 3964 (Abstract)
- Ocio EM, Vilanova D, Atadja P et al (2010) In vitro and in vivo rationale for the triple combination of panobinostat (LBH589) and dexamethasone with either bortezomib or lenalidomide in multiple myeloma. *Haematologica* 95: 794–803
- Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV et al (2014) New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 28: 525–542
- Orlowski RZ, Gercheva L, Williams C et al (2015) A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL-6 mAb) and bortezomib versus bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* 90: 42–49
- Palumbo A, Anderson K (2011) Multiple myeloma. *N Engl J Med* 364: 1046–1060
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al (2008) Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 22: 414–423
- Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P et al (2015) Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: updated results of a phase 1/2 study (GEN503). *Blood* 126(23): ASH Abstract 507
- Quach H, Ritchie D, Stewart AK et al (2010) Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 24: 22–32
- Raab M, Goldschmidt H, Agis H et al (2015) A phase I/IIA study of the human anti-CD38 antibody MOR202 (MOR03087) in relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100(Suppl 1): EHA Abstract S789
- Rajkumar SV, Blood E, Vesole D et al (2006) Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 24: 431–436
- Ramasamy K, Dimopoulos MA, van de Donk NWCJ et al (2015) safety of treatment (tx) with pomalidomide (POM) and low-dose dexamethasone (LoDEX) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) and renal impairment (RI), including those on dialysis. *Blood* 126(23): ASH Abstract 374
- Ramos CA, Savoldo B, Liu E et al (2014) Clinical Responses in Patients Infused with T Lymphocytes Redirected to Target kappa-Light Immunoglobulin Chain. BMT Tandem Scientific Meeting February 28, 2014
- Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS et al (2006) A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 108: 3458–3464
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S et al (2006) Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 24: 3113–3120
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al (2009) Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose modification guideline. *Br J Haematol* 144: 895–903
- Richardson PG, Wolf JL, Jakubowiak AJ (2011) Perifosine plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients previously treated with bortezomib: final results of a phase I/II trial clinically. *Blood* 118(21): ASH Abstract 815
- San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1055–1066
- San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS et al (2014) Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 1195–1206

- Shah JJ, Zonder JA, Cohen A et al (2012) The novel KSP inhibitor ARRY-520 is active both with and without low-dose dexamethasone in patients with multiple myeloma refractory to bortezomib and lenalidomide: results from a phase 2 study. *Blood* 120: 449 (Abstract)
- Shah JJ, Feng L, Manasanch EE et al (2015) Phase I/II trial of the efficacy and safety of combination therapy with lenalidomide/bortezomib/dexamethasone (RVD) and panobinostat in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 126(23): ASH Abstract 187
- Shah JJ, Feng L, Thomas SK et al (2015) Phase 1 study of the novel kinesin spindle protein inhibitor filanesib + carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 126: 376 (Abstract)
- Siegel DS, Dimopoulos MA, Yoon SS et al (2011) Vantage 095: Vorinostat in combination with bortezomib in salvage multiple myeloma patients: final study results of a global phase 2b trial. *Blood* 118(21): ASH Abstract 480
- Siegel DS, Martin T, Wang M et al (2012) A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 120: 2817–2825
- Siegel DS, Weisel KC, Dimopoulos MA et al (2015) Analysis of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma with vs without moderate renal impairment. *Blood* 126: 3031 (Abstract)
- Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L et al (2004) Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 101: 558–566
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372: 142–152
- Suvannasankha A, Smith GG, Juliar BE et al (2006) Weekly bortezomib/methylprednisolone is effective and well tolerated in relapsed multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 7: 131–134
- Tamura H, Ishibashi M, Yamashita T et al (2013) Marrow stromal cells induce B7-H1 expression on myeloma cells, generating aggressive characteristics in multiple myeloma. *Leukemia* 27: 464–472
- Tosi P, Zamagni E, Cellini C et al (2005) Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 74: 212–216
- Van de Donk NW, Moreau P, Plesner T et al (2016) Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 127: 681–695
- Veillette A, Guo H (2013) CS1, a SLAM family receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol* 88: 168–177
- Vesole DH, Bilotti E, Richter JR et al (2015) Phase I study of carfilzomib, lenalidomide, vorinostat, and dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 171: 52–59
- Vickrey E, Allen S, Mehta J et al (2009) Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 115: 229–232
- Vogl DT, Raje NS, Jagannath S et al (2015) Ricolinostat (ACY-1215), the first selective HDAC6 inhibitor, in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed-and-refractory multiple myeloma: phase 1b results (ACY-100 Study). *Blood* 126(23): ASH Abstract 1827
- Voorhees PM, Manges RF, Sonneveld P et al (2011) A phase 2 multicenter study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 118: 3971 (Abstract)
- Zangari M, Barlogie B, Anaissie E et al (2004) Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 126: 715–721
- Zhu YX, Braggio E, Shi CX et al (2011) Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood* 118: 4771–4779
- Zonder JA, Usmani S, Scott EC et al (2015) Phase 2 study of carfilzomib (CFZ) with or without filanesib (FIL) in patients with advanced multiple myeloma (MM). *Blood* 126(23): ASH Abstract 728

## Strahlentherapie

*M. Panzer; S. E. Combs*

### Multiples Myelom

Die Strahlentherapie ist eine effektive Behandlungsmethode zur Therapie lokaler Myelomherde des multiplen Myeloms. Die Radiotherapie hat heute als Teil des interdisziplinären therapeutischen Vorgehens wichtige Aufgaben zu erfüllen:

- Behandlung von Schmerzen, ausgehend vom befallenen Knochen
- Prävention von Frakturen in tragenden Knochenabschnitten
- konsolidierende Therapie nach osteosynthetischer Versorgung von befallenen Knochenabschnitten
- Beseitigung von paraossären Weichteilmassen, z. B. im Bereich der Rippen oder der Wirbelsäule, verbunden mit der Behandlung schmerzender oder zu Paresen führender Prozesse im Bereich der Nerven des Spinalkanals und der Nervenaustrittswurzeln
- additive Maßnahme nach Laminektomie und osteosynthetischer Stabilisierung
- als mögliche additive Therapie insbesondere in Situationen der oligoläsionalen Erkrankung
- Ganzkörperbestrahlung nur im Rahmen von Studien (Heinzlmann et al. 2006)

Wann ist der richtige Zeitpunkt für eine Radiotherapie an einem befallenen Skelettabschnitt? Hier können mehrere Indikationen die Entscheidung beeinflussen, von rein palliativen Ansätzen zur reinen Symptomlinderung bis hin zu einer kurativen Therapie, gerade bei Vorliegen eines einzigen Befallsherdes. Insbesondere bei multiplen Läsionen muss sehr differenziert vorgegangen werden, da bei ausgedehntem Befall auch größere Areale von blutbildendem Knochenmark im Bestrahlungsfeld liegen

und eine nachfolgende Systemtherapie potenziell beeinflussen können. Angestrebt werden sollte, im Sinne eines palliativen oder auch präventiv-palliativen Vorgehens dem Patienten Skelett- und Rückenmarkskomplikationen oder starke Schmerzzustände zu ersparen, andererseits aber unter Systemtherapie auf unnötige Interventionen zu verzichten.

Abgrenzbare Läsionen, die klein sind und keine Symptomatik verursachen, können zunächst klinisch und mittels Bildgebung beobachtet werden; hier sollte jedoch eine enge Führung des Patienten gewährleistet sein, sodass Veränderungen früh erkannt und somit schnell einer Behandlung zugeführt werden können. Insbesondere bei klinischer Symptomatik, z. B. Schmerzen oder gar neurologischen Symptomen, sollte eine Therapie evaluiert werden. Wichtig ist hier eine interdisziplinäre Abstimmung, sodass ggf. auch chirurgische Maßnahmen berücksichtigt werden können. Bei bildgebender Progredienz (auch ohne Symptomatik) sollte ebenfalls eine Bestrahlung erwogen werden.

Die Radiotherapie kann durch Effekte auf Schmerzmediatoren im befallenen Knochen schnell schmerzreduzierend wirken, sie kann einen assoziierten Weichteiltumor verkleinern und komprimierte Strukturen entlasten, aber sie kann erst verzögert (nach etwa 3 Monaten) zu einer verbesserten Stabilität führen. Daher sollte vor Radiotherapie das Risiko von Frakturen oder Sinterungen interdisziplinär eingeschätzt werden. Kriterien hierfür kann z. B. an Extremitätenknochen der Mirrels-Score und an Wirbelkörpern der 2010 definierte SINS-Score (Bewertung von CT-Aufnahmen bzw. MRT/Röntgenaufnahmen unter Berücksichtigung klinischer Angaben) an die Hand geben (Fisher et al. 2010). Der SINS-Score wies eine gute Beurtei-

lungs-Reproduzierbarkeit auch interdisziplinär unter Radioonkologen und Wirbelsäulenchirurgen auf (Fisher et al. 2014), Daten zur prospektiven klinischen Evaluation liegen allerdings noch nicht vor. Eine Osteoporose, die die meisten Myelompatienten aufweisen, wird im Score nicht berücksichtigt, sie dürfte das Frakturrisiko zusätzlich erhöhen. Letztlich ist die Abschätzung des Frakturrisikos komplex und erfahrungsbasiert. Bei höherem Fraktur-/Sinterungsrisiko muss die Radiotherapie mit stabilisierenden Maßnahmen kombiniert werden (siehe Kapitel *Operative Therapie*).

Bei prognostisch ungünstigen Verläufen liegt oft eine diffuse Infiltration ausgedehnter Skelettabschnitte vor. Um die residuale Blutbildung im Skelett nicht zu sehr zu dezimieren, muss sich die Strahlentherapie auf die am meisten symptomatischen Abschnitte beschränken. Hier ist immer eine sorgfältige Anamnese in Korrelation mit der Bildgebung essenziell.

Was ist das Ziel der Strahlentherapie? Bislang war in Studien zur palliativen Radiotherapie von Knochenläsionen, in denen „hämatologische Grunderkrankungen“ meist nur ein kleines Subkollektiv bildeten, der Endpunkt vor allem die Schmerzfreiheit. Das Therapieziel für den individuellen Patienten sollte interdisziplinär anhand der Prognose festgesetzt werden. Da dank wirksamerer Systemtherapie längere Krankheitsverläufe beobachtet werden, wird als Endpunkt zunehmend häufiger „anhaltende lokale Kontrolle“ definiert. Bei den Sonderformen des solitären ossären Plasmozytoms oder extraossären Plasmozytoms (mit Aussicht auf Kuration) ist die lokale Sanierung des Befalls anzustreben. Diese klinische Zielsetzung hat strahlentherapeutisch insbesondere Einfluss auf die Bestrahlungsdosis: Bei kurativen Konzepten sollten moderate Einzeldosen und eine höhere Gesamtdosis, z. B. 50 Gy in 2 Gy-Einzeldosen, angestrebt werden, während in mehr palliativer Intention 10 Fraktionen à 3 Gy oder 14 Fraktionen à 2,5 Gy ausreichend sein können. Insbesondere wenn bei vorliegendem Weichteilprozess durch die Strahlentherapie ein Ansprechen erzielt werden soll, kann eine zu niedrige Fraktionierung (wenige hohe Einzeldosen) unvorteilhaft sein.

### *Radiotherapeutische Technik*

Die häufigste Form der Radiotherapie befallener Skelettabschnitte, die 3D-geplante konformale, meist fraktionierte Radiotherapie, hat sich aus der früheren 2D-Technik („Bestrahlungsfelder“) weiterentwickelt. Durch Vermeidung der Mitbestrahlung empfindlicher Nachbarstrukturen ist sie meist mit wenigen akuten Nebenwirkungen verbunden. Am ehesten muss heute noch mit Pharyngitis/Ösophagitis bei Bestrahlungen der HWS und BWS, mit Xerostomie bei Schädelbasisbestrahlungen nahe den Speicheldrüsen oder mit passageren Übelkeitszuständen bei Bestrahlung am thorakolumbalen Übergang gerechnet werden. Abhängig von der Lokalisation kann eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) eine höhere Konformität der Dosis auf das Behandlungsvolumen erzielen und somit gesunde Strukturen noch besser schonen. Dies muss im klinischen Einzelfall entscheiden werden.

Sollen Stamm- und Extremitätenknochen bestrahlt werden, wird üblicherweise der gesamte befallene Knochen ins Zielvolumen einbezogen in der Vorstellung, dass eine disseminierte Erkrankung vorliegt. Das Behandlungsvolumen muss hier in Korrelation mit dem Gesamtbefall und der Knochenmarksreserve definiert werden. Bei großen Knochen mit hämatopoetischem Knochenmark, z. B. am Beckenskelett, sollte von diesem Vorgehen jedoch abgesehen und nur die Läsion sowie ein eventueller Weichteiltumor bestrahlt werden, da bestrahlte Skelettabschnitte langfristig keine Blutbildung mehr aufweisen und damit Systemtherapien und auch die Mobilisierung autologer Blutstammzellen beeinträchtigt werden. Die gleiche Überlegung gilt auch bei Befall auf mehreren Wirbelsäulenetagen: nicht oder weniger befallene Abschnitte sollten von der Bestrahlung ausgespart bleiben.

Zur Definition des Zielvolumens sollte eine 3D-Bildgebung vorliegen, um auch befallsassoziierte Weichteiltumoren, die erheblich über die ossäre Struktur hinausragen können, zu erfassen.

Die Strahlenschutzverordnung fordert die genaue Dokumentation der bestrahlten Volumina über einen Zeitraum von 30 Jahren. Wechselt ein Patient für eine spätere Bestrahlungsserie zu einer anderen Strahlentherapieeinrichtung, ist es im Falle benachbarter Zielvolumina Pflicht, die früheren Bestrah-

lungspläne anzufordern, was allerdings etwas Zeit beanspruchen kann.

In den letzten Jahren wurde – analog der Behandlung von Metastasen solider Tumoren – versucht, Myelombefall an der Wirbelsäule mittels kleinvolumiger, hoch konformaler Radiotherapie zu behandeln, was nach bildgeführter Einstellung und präziser Lagerung sowohl an modernen, speziell für die Hochpräzisionsstrahlentherapie ausgerüsteten Linearbeschleunigern als auch mit speziellen Geräten wie dem Cyberknife® möglich ist (Radiochirurgie). Hierbei beschränkt sich das Zielvolumen ausschließlich auf die im Knochen abgrenzbare Läsion (sofern diese abgrenzbar ist). Meist werden hohe Einmaldosen (typisch: 16–18 Gy) verabreicht.

Ein Kongressbericht von *Boyce-Fappiano et al.* (2015) analysierte an 905 bestrahlten Wirbelkörpern, welche Faktoren nach spinaler stereotaktischer Radiochirurgie zu Wirbelkörperfrakturen führten bzw. diese nicht verhinderten. Bei multiplen Myelomen waren solche Faktoren häufiger vorhanden als bei Metastasen solider Tumoren, sodass das Verfahren in der Ersttherapie bei hämatologischen Knochenläsionen weniger geeignet scheint. Bei erneuter Progredienz in vorbestrahlten Skelettabschnitten kann es aber eine mögliche Option darstellen.

### *Dosis und Fraktionierung*

In den letzten Jahren wurden einige reine Myelompatienten-Kollektive retrospektiv ausgewertet. Diese bieten Hinweise zur Optimierung von Dosis und Fraktionierungsschema.

In einem Kollektiv von 63 Myelompatienten (Casuto et al. 2013) wurden 70 Knochenläsionen mit unterschiedlichen Fraktionierungsschemata bestrahlt und dann mit dem Endpunkt Schmerzfreiheit/Analgetikareduktion über ein Jahr beobachtet. Der angestrebte Effekt trat bei Patienten mit Einzeitbestrahlungen (1 x 6 Gy bzw. 1 x 8 Gy) zu ca. 60 % ein, dagegen nach fraktionierten Schemata von 4 x 5 Gy bzw. 10 x 3 Gy bei ca. 90 %. Nach einem Jahr war bei den länger fraktioniert bestrahlten Patienten eine anhaltende Schmerzfreiheit im bestrahlten Skelettabschnitt zu verzeichnen, während bei 4/19 Einmalbestrahlungen nach wenigen Monaten wieder Schmerzen im bestrahlten Bereich eingetreten waren.

In der jüngsten Arbeit von *Matuschek et al.* (2015), die über ein Kollektiv von 107 Patienten aus den Jahren 1989–2013 berichtet, wurde mit Dosen von 1 x 8 Gy bis 20 x 2 Gy behandelt, welche zur besseren Vergleichbarkeit mittels einer radiobiologischen Formel zur Äquivalenzdosis für 2-Gy-Einzeldosen (EQD2, unter Annahme eines alpha/beta von 10 Gy) umgerechnet wurden. Eine komplette oder partielle Schmerzreduktion korrelierte in der Multivariatanalyse mit einer höheren Strahlendosis und höherem Patientenalter, nicht aber mit dem Typ des Myeloms oder simultaner Systemtherapie. Das mittlere Überleben ab Diagnose betrug bei den im Laufe der Erkrankung bestrahlten Patienten 77 Monate, dagegen bei Myelompatienten aus derselben Institution ohne Bedarf für eine Radiotherapie 165 Monate. Der Trend zur besseren Schmerzkontrolle zeichnete sich auch in früher publizierten Arbeiten ab (Balducci et al. 2011, Stölting et al. 2008), sodass Patienten mit normaler Prognose eine aufwendigere, fraktionierte Radiotherapie mit 20 x 2 Gy Einzeldosis oder mindestens 10 x 3 Gy (entsprechend einer EQD2 von 32,5 Gy) bzw. 12 x 3 Gy (EQD2 39 Gy) empfohlen werden sollte, während eine Kurzbestrahlung von 1 x 8 Gy, die einer EQD2 von nur 12 Gy entspricht, nur bei sehr kurzer Prognose angewandt werden sollte.

Der Endpunkt partielle oder komplette Rekalzifizierung konnte von denselben Autoren (Matuschek et al. 2015) für 108 Läsionen bei 69 Patienten ausgewertet werden und wurde zu 48 % erreicht. In der Multivariatanalyse erwies sich die höhere Dosis (EQD2) als einziger signifikanter prognostischer Faktor, bei einer Dosissteigerung von 30 auf 40 Gy EQD2 stieg die Rekalzifizierungswahrscheinlichkeit um 12 %. Alle Patienten erhielten im Übrigen eine anti-osteoklastische Systemtherapie. Diese Daten korrelieren mit einer älteren Multivariatanalyse (Balducci et al. 2011), wo ebenfalls höhere Rekalzifizierungsraten bei hohen Gesamtdosen beobachtet wurden.

Für Myelomläsionen kann eine Dosis bzw. Fraktionierung für die Radiotherapie aufgrund der retrospektiven Daten auch weiterhin nicht mit sehr hohem Evidenzgrad formuliert werden. In den *International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease* von 2013 (Terpos et al. 2013) und *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma*, Version 2.2016 (Anderson et al. 2015) wur-

den die obigen Daten nicht berücksichtigt und es werden weiterhin nur Dosen bis 30 Gy empfohlen.

Klarer zu bestimmen sind die Dosisobergrenzen: Nach Bestrahlung von Skelettabschnitten mit über 40–45 Gy (fraktionierte Bestrahlung) muss mit einer Devitalisierung der Osteoblasten gerechnet werden, sodass dann radiogene Frakturen drohen; nur bei Beschränkung auf sehr kleine Bestrahlungsvolumina (Radiochirurgie) können höhere Dosen eingesetzt werden. Insbesondere in kurativen Situationen mit limitiertem Befall sowie bei solitärem Befall (s. u.) kann dies jedoch klinisch indiziert sein.

Zur simultanen Verabreichung von Radiotherapie und Systemtherapie liegen wenige Daten vor. Ein Kongressbeitrag von 2013 (Shin et al. 2013) sowie *Matuschek et al.* (2015) fanden keine additive Toxizität bei Patienten, die unter Therapie mit Bortezomib, Carfilzomib, Thalidomid oder Lenalidomid bestrahlt wurden. So geringe Fallzahlen können natürlich nicht die wünschenswerte Sicherheit bezüglich potenzieller additiver Toxizität bieten. Vorsicht ist weiterhin vor allem bei Mitbestrahlung von Organen, Darm, Ösophagus, Rückenmark und großen Hautarealen geboten.

### *Ganzkörperbestrahlung*

Eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) im Rahmen einer kurativen myeloablativen Therapie (MT) bzw. Hochdosistherapie (HDT) wird seit den Ergebnissen der randomisierten Studie von *Moreau et al.* (2002), in der eine Chemotherapie mit Melphalan und nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation mit einer Kombination von Melphalan plus Ganzkörperbestrahlung verglichen wurde, nicht mehr empfohlen. In dieser Studie konnte kein Vorteil in der Kombination gesehen werden, was insbesondere auf eine erhöhte Toxizität und auf die Einschränkung von Folgechemotherapien zurückgeführt wurde. Der Einsatz ist somit eventuellen weiteren Studien vorbehalten.

### **Solitäres Plasmozytom**

#### *Indikation und Ergebnisse*

Solitäre Plasmozytome des Knochens und der Weichteile sind seltene Erkrankungen und machen

zirka 5 % der Plasmazellerkrankungen aus. Die solitären Plasmozytome des Knochens treten vorwiegend in den blutbildenden Knochen auf, Weichteilplasmozytome zu mehr als 90 % im Bereich der Schleimhäute der oberen Atemwege (insbesondere im Kopf-Hals-Bereich) (Tsang et al. 2001).

Die lokal ablativ Strahlentherapie ist eine potenziell kurative Therapie solitärer Plasmozytome. Durch verbesserte Staging-Bildgebung, u. a. mit FDG-PET-Untersuchungen, können echt solitäre Befunde mit höherer Sicherheit diagnostiziert werden (Schirrmeyer et al. 2003).

Zum Dosiseffekt bei fraktionierter Radiotherapie liegen kleinere Fallserien vor. Solitäre ossäre Plasmozytome galten früher als kontrolliert, wenn auf einfachen Röntgenbildern eine Sklerosierung und Remineralisierung eingetreten war. In der 3D-Bildgebung können Weichteiltumoren persistieren, dergleichen anormale Signale in MRT-Untersuchungen (Liebross et al. 1998). Die Definition der lokalen Kontrolle war vermutlich in den publizierten Kollektiven nicht immer einheitlich, was Aussagen zu Dosiseffekten erschwert.

Für das solitäre extramedulläre Plasmozytom des Kopf-Hals-Bereichs wurden in einem kleinen Kollektiv von 17 Patienten bei einer Gesamtdosis von mindestens 45 Gy keine lokalen Rezidive beobachtet, während bei Dosen unter 45 Gy eine lokale 5-Jahres-Tumorfreiheit von 50 % beobachtet wurde (Tournier-Rangearde et al. 2006). Es wurde aber auch eine 100 % lokale Rezidivfreiheit bei Dosen von 40–50,4 Gy berichtet (Chao et al. 2005); andererseits wurden lokale Persistenz/Rezidive bei über 5 cm großen Läsionen auch nach 45–50 Gy beobachtet (Tsang et al. 2001). Werden niedrigere Bestrahlungsdosen angewandt oder ist der Befall über 5 cm ausgebreitet, ist die Kombination mit chirurgischem Vorgehen möglicherweise ein Vorteil (Sasaki et al. 2012).

Lediglich bei intrakraniellen Plasmozytomen gibt es Hinweise dafür, dass vor einer Strahlentherapie ein operativer Eingriff sinnvoll sein kann. Für eine definitive Stellungnahme sind die vorliegenden Fallzahlen jedoch zu klein (Bindal et al. 1995, He et al. 2009).

Patienten mit solitären Plasmozytomen des Knochens entwickeln später häufiger ein multiples Myelom (zirka 64 % nach 5–10 Jahren) als Patienten

ten mit Weichteilplasmoytomen (zirka 8–36% multiple Myelome nach 2–10 Jahren) (Tsang et al. 2001, Strojan et al. 2002, Dagan et al. 2009). Beim ossären solitären Plasmoytom werden häufiger in der Serumelektrophorese und im Urin niedrige Spiegel von monoklonalem Protein nachgewiesen. Wenn nach lokaler Radiotherapie der Spiegel abfällt, so ist das im Verlauf seltener mit einer Konversion zum multiplen Myelom assoziiert (Liebross et al. 1998).

Eine Kombination von lokaler Radiotherapie und Systemtherapie wurde in kleinen Fallzahlen versucht, kann aber in ihrer Wertigkeit bislang nicht beurteilt werden.

### *Durchführung der Therapie*

#### Zielvolumen

Die Definition des Zielvolumens erfolgt am nativen Planungs-CT. Zur besseren Konturierung assoziierter Weichteiltumoren sollte, insbesondere in sensiblen Bereichen wie dem Spinalkanal, auch eine MRT vorliegen.

Solitäre Plasmoytome des Knochens: Ist das solitäre Plasmoytom in einem kleinen Knochen lokalisiert, so wurde in den vorliegenden Fallsammlungen mit oft älteren Bestrahlungstechniken der gesamte Knochen einbezogen, oft auch angrenzende Wirbelkörper. Bei Lokalisation in großen Knochen wurde nur der befallene Anteil mit größerem Sicherheitsaum inklusive Weichteiltumor als Zielvolumen definiert (Tsang et al. 2001, Knobel et al. 2006).

Bei den extraossären solitären Plasmoytomen des Kopf-Hals-Bereichs wird meist nur die Läsion mit Sicherheitsaum ins Zielvolumen einbezogen. Eine intensitätsmodulierte Radiotherapie kann hier eine optimierte Schonung von empfindlichen Nachbarorganen bewirken. Vereinzelt wurden Lymphknotenrezidive beobachtet, sodass in Regionen mit starker lymphatischer Versorgung die Mitbestrahlung des Lymphabflusses erwogen werden kann. Bei Befall der Nasenhaupt- oder -nebenhöhlen sollten angrenzende Höhlen großzügig einbezogen werden, denn diese Lokalisation ist mit einem höheren Lokalrezidivrisiko behaftet. Benachbart auftretende Rezidive sind oftmals durch erneute Radiotherapie kurativ behandelbar (Creach et al. 2009).

#### Dosis und Fraktionierung

Aus den vorliegenden kleinen Fallserien können keine Dosisangaben mit hohem Evidenzgrad abgeleitet werden. Für das solitäre ossäre Plasmoytom konnte in der größten publizierten Fallsammlung des *Rare Cancer Network* für die lokale Kontrolle bei einem Dosispektrum von 30 bis > 50 Gy (umgerechnet auf Äquivalenzdosen EQD2) keine Dosisabhängigkeit nachgewiesen werden (Knobel et al. 2006). Dagegen scheint sich für das extraossäre solitäre Plasmoytom abzuzeichnen, dass ab einer Dosis von 40–45 Gy à 1,8 oder 2,0 Gy Lokalrezidive sehr selten sind. Größervolumige Läsionen (> 5 cm) könnten möglicherweise von einer leichten Dosissteigerung bis 50 Gy profitieren (Knobel et al. 2006, Bachar et al. 2008).

#### Literatur

- Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D et al; National Comprehensive Cancer Network (2015) Multiple Myeloma, Version 2.2016: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 13: 1398–1435
- Bachar G, Goldstein D, Brown D et al (2008) Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck – long-term outcome analysis of 68 cases. *Head Neck* 30: 1012–1019
- Balducci M, Chiesa S, Manfrida S et al (2011) Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience *Strahlenther Onkol* 187: 114–119
- Bindal AK, Bindal RK, van Loveren H et al (1995) Management of intracranial plasmacytoma. *J Neurosurg* 83: 218–221
- Boyce-Fappiano D, Elibe E, Schultz L et al (2015) Analysis of the factors contributing to vertebral compression fractures (VCF) after spine stereotactic radiosurgery (SRS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93: S56–S57
- Cassuto O, Lenain P, Nkhali L et al (2014) Comparison between short course (single fraction) and long course (multiple fractions) on pain relief in patients with bone localization of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90: S680
- Chao MW, Gibbs P, Wirth A et al (2005) Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. *Intern Med J* 35: 211–215
- Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA et al (2009) Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 789–794
- Dagan R, Morris CG, Kirwan J et al (2009) Solitary plasmacytoma. *Am J Clin Oncol* 32: 612–617

- Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC et al (2010) A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine* 35: E1221–E1229
- Fisher CG, Schouten R, Versteeg AL et al (2014) Reliability of the Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) among radiation oncologists: an assessment of instability secondary to spinal metastases. *Radiat Oncol* 9: 69
- He MX, Zhu MH, Zhang YM et al (2009) Solitary plasmacytoma of spine: a clinical, radiologic and pathologic study of 13 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 38(5): 307–311
- Heinzelmann F, Ottinger H, Müller CH et al (2006) Total-body irradiation – role and indications: results from the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST). *Strahlenther Onkol* 182: 222–230
- Knobel D, Zouhair A, Tsang RW et al; Rare Cancer Network (2006) Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer* 6: 118
- Liebross RH, Ha CS, Cox JD et al (1998) Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 1063–1067
- Matuschek C, Ochtrop TA, Bölke E et al (2015) Effects of radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: a retrospective analysis of a single institution. *Radiat Oncol* 10: 71
- Moreau P, Facon T, Attal M et al; Intergroupe Francophone du Myélome (2002) Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 99: 731–735
- Sasaki R, Yasuda K, Abe E et al (2012) Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 626–634
- Schirrmeister H, Buck AK, Bergmann L et al (2003) Positron emission tomography (PET) for staging of solitary plasmacytoma. *Cancer Biother Radiopharm* 18: 841–845
- Shin S, Chouake R, Sanfilippo N et al (2013) Feasibility and efficacy of local radiation therapy with concurrent novel agents in patients with multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87: S556
- Stöltzing T, Knauerhase H, Klautke G et al (2008) Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma. *Strahlenther Onkol* 184: 465–472
- Strojan P, Soba E, Lamovec J et al (2002) Extramedullary plasmacytoma: clinical and histopathologic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 692–701
- Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA et al (2013) International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 31: 2347–2357
- Tournier-Rangear L, Lapeyre M, Graff-Caillaud P et al (2006) Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: A dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 1013–1017. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 314
- Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M (2001) Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 113–120

## Operative Therapie

*H. R. Dürr, H. Rechl*

Pathologische Frakturen treten im Krankheitsverlauf bei über 50 % der Myelompatienten auf, sie betreffen in der Mehrzahl die Wirbelsäule, die Rippen und die stammnahen Extremitäten. Weniger als 15 % der Osteolysen zeigen unter alleiniger Chemotherapie eine knöchernen Restitution. Nach alleiniger Strahlentherapie mit Herddosen über 35 Gy liegen in zirka 25 % der Osteolysen noch vitale Tumoranteile vor. Bei bereits eingetretenen Frakturen bleiben Defekt und Instabilität an den Röhrenknochen meist unverändert bestehen, lediglich in den Wirbelkörpern kann es nach alleiniger Strahlentherapie pathologischer Frakturen oder frakturgefährdeter Läsionen zu einer Reossifizierung und Stabilisierung kommen (Kyle/Elveback 1976, Dürr et al. 1997).

Um die Tumorausdehnung einschätzen zu können, wird bei pathologischen Frakturen oder frakturgefährdeten Läsionen eine radiologische Darstellung des gesamten betroffenen Knochenkompartiments bzw. der gesamten Wirbelsäule gefordert. Sinnvoll ist bei spinalen Läsionen initial und im Rezidivfall eine MRT zur Beurteilung des Weichteilanteils, ansonsten bzw. initial additiv eine CT zur Beurteilung der Stabilität.

Die operative Therapie dient der Behandlung drohender oder manifester pathologischer Frakturen und ihrer Komplikationen (insb. neurologischer Ausfälle) oder von Fällen anderweitig nicht beherrschbarer Schmerzsymptomatik. Wichtigstes Ziel ist der Erhalt oder die Wiederherstellung der Mobilität des Patienten. Osteolysen nicht tragender Skelettabschnitte wie Rippen, Schädel und Skapula stellen in der Regel keine Indikation zur operativen Intervention dar (Fidler 1981, Utzschneider et al. 2011, Mavrogenis et al. 2012).

### Extremitäten

Von einer Frakturgefahr wird generell bei Osteolysen über 2,5 cm Durchmesser und einer Kortikalisdestruktion von mehr als 50 % ausgegangen. Am Femur (insbesondere proximal) und Humerus ist aufgrund der statisch-mechanischen Belastung jede kortikale Arrosion mit einer erhöhten Frakturgefahr verbunden (Hipp et al. 1995). Bei einer Lebenserwartung von voraussichtlich über 3 Monaten und diaphysären Läsionen werden stabilisierende Verfahren mit Tumorresektion oder -reduktion und Defektüberbrückung mit PMMA-Zement oder die endoprothetische Überbrückung empfohlen. Diese Verbundosteosynthesen stellen an den langen Röhrenknochen schnelle Operationsverfahren dar, welche bei kurzer Operationszeit in der Regel die sofortige Belastung der betroffenen Extremität gestatten.

Der endoprothetische Ersatz eines Gelenks oder Knochensegmentes ist bei ausgedehnten Knochenstrukturen oder Läsionen gelenkbildender Knochenabschnitte indiziert. Die osteosynthetische Stabilisierung durch intramedulläre Schienung – mit nachfolgender Bestrahlung – kann ebenfalls zur knöchernen Konsolidierung führen, birgt aber im Langfristverlauf die Gefahr eines Bruchs der Osteosynthese bei persistenter Pseudarthrose.

### Obere Extremität

Aufgrund der oft multiplen Osteolysen sind statisch belastbare obere Extremitäten für die Mobilisation an Gehstützen dringend erforderlich. Bei tumorfreier Epiphyse und stabilem Gelenkkörper stellt die Verbundosteosynthese eine gute Option dar. Für

epiphysäre Läsionen mit Gelenkbeteiligung oder Defekte mit größerem Knochensubstanzverlust bieten sich die spezialendoprothetische Versorgung oder die Versorgung mit winkelstabilen Implantaten an. Sie ermöglichen eine weitgehend schmerzfreie Beweglichkeit des Schultergelenks. Im diaphysären Bereich sind auch intramedulläre Versorgungen möglich. Die Komplikationsrate der geschilderten Operationsmethoden ist an der oberen Extremität gering.

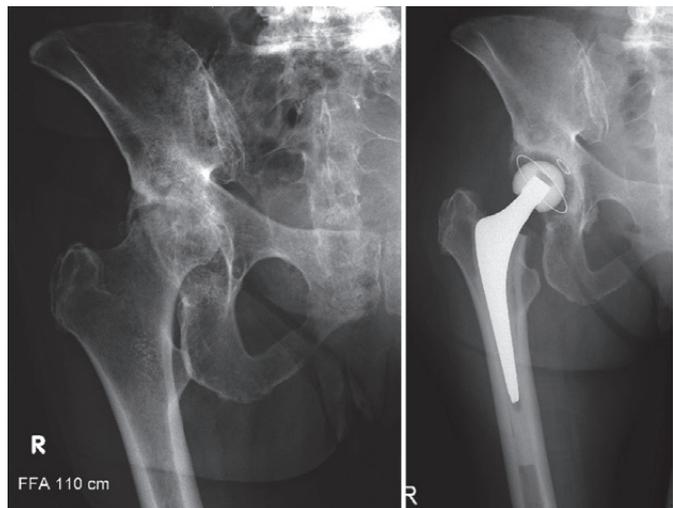
*Untere Extremität*

Vorrangiges Ziel der operativen Therapie ist auch hier die schnellstmögliche Wiederherstellung oder Erhaltung belastbarer Gliedmaßen. Liegt die Läsion proximal, kann nach entsprechender Resektion die Implantation einer zementierten Standardendoprothese erfolgen (Abbildung 1). Bei Osteolysen oder Frakturen der peritrochantären Region und bei aus-

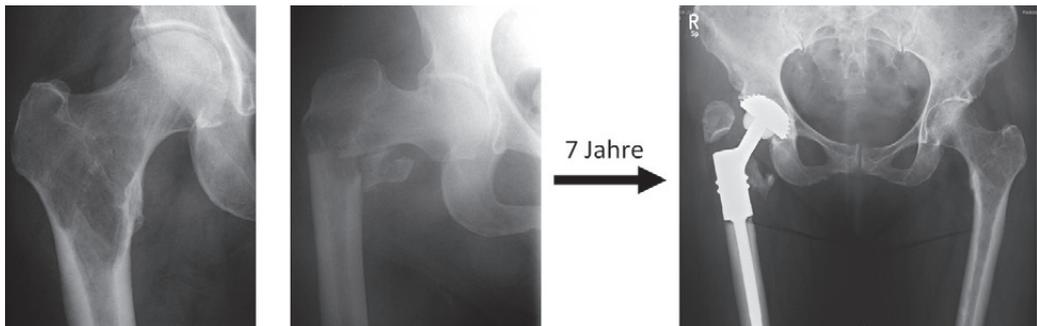
gedehnten Knochendefekten sind zementierte Spezialprothesen zum Ersatz des proximalen Femurs das Verfahren der Wahl (Abbildung 2). Die Zementierung bietet hier den Vorteil der sofortigen Stabilität und Markraumplombage. |

Läsionen im diaphysären Femur sowie in den proximalen und distalen Metaphysen stellen die Hauptindikation für Verbundosteosynthesen oder Marknagelungen dar. Zur Überbrückung dieser Läsionen stehen ebenfalls diaphysäre Endprothesen mit Zementverankerung in der Meta- und Epiphyse zur Verfügung, die auch bei ausgedehnten Substanzdefekten nach Frakturen eine ausgeglichene Beinlänge und damit eine verbesserte Funktion erlauben (Rechl et al. 1993). Nach Verbundosteosynthese oder endoprothetischem Ersatz tumortragender Knochenabschnitte an der unteren Extremität sind 89% der Patienten kurzfristig remobilisierbar, bei fast 80% kann durch den operativen Eingriff Schmerzfreiheit erzielt werden. Als

*Abbildung 1.* Zementierte Standardendoprothese bei einer 65-jährigen Patientin mit Hüftkopfdestruktion.



*Abbildung 2.* Spezialprothesenversorgung bei einer 59-jährigen Patientin mit peritrochantärer Fraktur.



häufigste Komplikation ist die Luxation der Spezialprothesen am Hüftgelenk zu erwarten. Das Risiko der aseptischen Lockerung einer zementierten Spezialendoprothese liegt hier unter 5%. Die Infektionsrate ist gering. Bei Verbundosteosynthesen sind lokale Rezidive mit konsekutiver Instabilität und erschwerter Versorgung nicht auszuschließen.

Hochproblematisch sind Frakturen des proximalen und diaphysären Femurs bei vorbestrahlten Läsionen. Die typischerweise hier durchgeführte intramedulläre Versorgung führt leider aufgrund der strahlenbedingt protrahierten Frakturheilungsphase in vielen Fällen zum lokalen Versagen des intramedullären Kraftträgers (Abbildung 3). Gegebenenfalls ist hier eine längere Phase der Ent- oder Teilbelastung zu kalkulieren.

**Wirbelsäule**

Das multiple Myelom ist mit 15% der häufigste Wirbelsäulentumor, neun von zehn Myelompatienten weisen einen manifesten spinalen Tumorbefall auf. Problematisch ist ein Stabilitätsverlust durch Wirbeldestruktion und Durchbruch des Tumors in den Spinalkanal. 8–10% der Patienten entwickeln im Verlauf neurologische Ausfälle, bei jedem Hundertsten kommt es zu einer kompletten Paraplegie. Eine routinemäßige MRT-Untersuchung der gesamten Wirbelsäule ist deshalb empfehlenswert. Das Vorliegen eines neurologischen Defizits durch ein Myelom rechtfertigt nicht *per se* ein operatives Vorgehen, bei stabiler Wirbelsäule ist der primären Strahlentherapie zunächst der Vorzug zu geben.

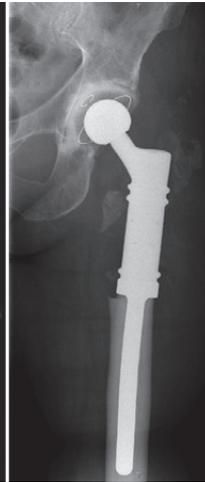
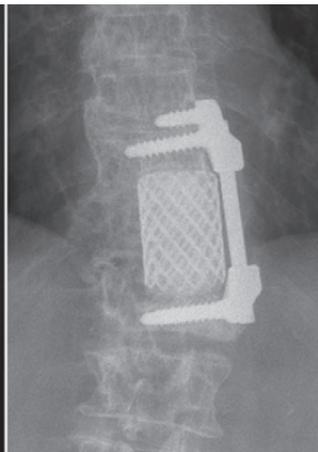


Abbildung 3. Spezialendoprothesenversorgung nach Implantatversagen.

Abbildung 4. Wirbelkörperrekonstruktion bei einem 59-jährigen Patienten mit Sinterungsfraktur.



Liegt eine inkomplette Querschnittssymptomatik vor, kann durch eine umgehende operative oder strahlentherapeutische Intervention bei über 70% der Patienten eine Verbesserung der neurologischen Ausfälle erreicht werden (Dürr et al. 2002). Angestrebt wird die Stabilisierung der Wirbelsäule, ggf. in Kombination mit einer gleichzeitigen Dekompression des Rückenmarks oder der Tumoresektion. Durch einen anterioren Zugang kann die Rekonstruktion mit Wirbelkörperrekonstruktion erfolgen (Abbildung 4). Eine dauerhafte Stabilität ist anzustreben (Aebi 1989, Gradinger et al. 1989).

Alleinige Laminektomien bleiben dem langstreckigen Tumorbefall, anatomisch ungünstig gelegenen Läsionen sowie Patienten mit limitierter Prognose vorbehalten. Orthetische Maßnahmen dienen lediglich der passageren Stabilisierung während konservativer Therapiemaßnahmen (Jonsson et al. 1992).

Minimalinvasiv durchzuführende Verfahren wie die Vertebro- und Kyphoplastie haben seit vielen Jahren Eingang in die Therapie gefunden. Dabei werden entweder in Lokalanästhesie unter Bildwandler- oder CT-Kontrolle ein oder mehrere eingebrochene (oder vom Einbruch bedrohte) Wirbelkörper perkutan stabilisiert (Abbildung 5) oder, bei der Kyphoplastie, nach Schaffung eines Hohlraums durch Volumenerweiterung eines eingebrachten Ballons oder Katheters, dieser mit Knochenzement

aufgefüllt. Die klassische Indikation ist die drohende pathologische Fraktur bei noch intakter Hinterkante. Typische Indikationen sind aber in der Regel schmerzhafte beginnende Wirbelkörperintentionen mit weitgehender Intaktheit der Hinterkante. Die Kyphoplastie ist seitens der möglichen Komplikationen, insbesondere der Zementembolie oder Thrombose, deutlich sicherer, für den Patienten jedoch schmerzhafter (Narkosenotwendigkeit), meist auf eine Höhe begrenzt und kostenaufwendiger. Vertebroplastien lassen sich simultan an mehreren Höhen durchführen. Auch die Kombination einer Instrumentation mit zementverankerten Schrauben und einer Vertebroplastie ist möglich.

### Operative Therapie des „solitären Plasmozytoms“

Das solitäre Plasmozytom, insbesondere der peripheren Lokalisation, sollte therapeutisch nicht als Initialstadium eines multiplen Myeloms, sondern wie andere solide Einzel Tumoren behandelt werden. Aufgrund seiner gut abgrenzbaren Ausdehnung bietet es die Möglichkeit, durch eine onkologisch adäquate Lokaltherapie ein kuratives Ergebnis zu erreichen. Die lokale Tumoreradikation kann dabei durch Strahlentherapie oder eine weite operative Resektion des Herdes erfolgen. Solitäre spinale und stammnahe Läsionen gehen aber, zumeist trotz

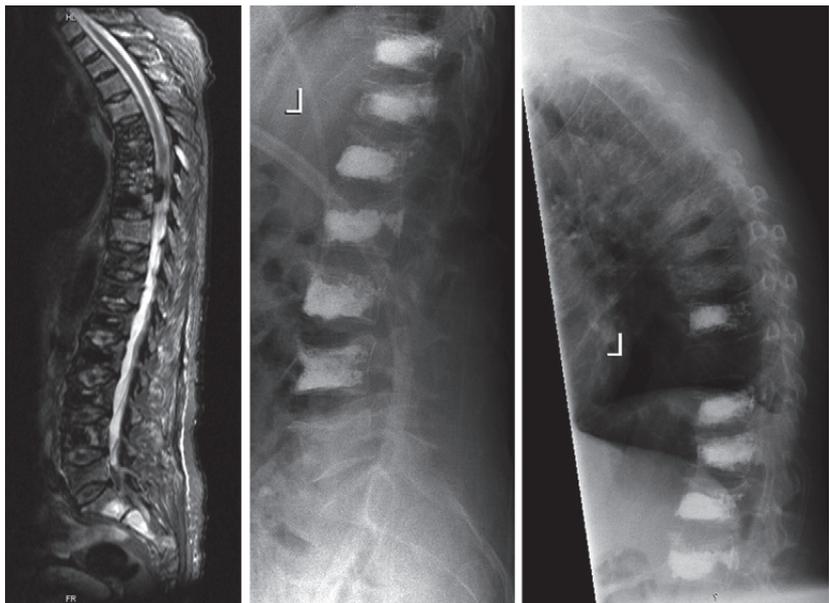


Abbildung 5.  
Mehretagen-  
Kyphoplastie.

Tabelle 1. Indikationen zur operativen Therapie beim multiplen Myelom.

Absolute Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– instabile pathologische Frakturen der Extremitäten</li> <li>– instabile pathologische Frakturen der Wirbelsäule</li> <li>– „ausbestrahlte“ Wirbelsäulenläsionen mit neurologischem Defizit (insb. Blasen- und Mastdarmstörungen)</li> </ul>
Relative Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– pathologische Frakturen der Wirbelsäule</li> <li>– Tumor-Debulking (Verkleinern der Tumormasse)</li> <li>– konservativ nicht ausreichend therapierbare Schmerzsymptomatik</li> <li>– Frakturgefahr bei Osteolysen der Extremitäten</li> <li>– unter Therapie progrediente Osteolysen</li> <li>– histologische Sicherung der „unklären“ Osteolyse</li> </ul>

lokaler Therapie, in kurzer Zeit in eine systemische Erkrankung über, sodass die Indikation zu einer umfangreichen Resektion zurückhaltend gestellt werden sollte.

### Prognose

Patienten mit solitären Plasmozytomen haben eine deutlich bessere Prognose als systemisch Erkrankte. Unter lokaler chirurgischer Therapie und Radiatio beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate solitärer Plasmozytome 100 %, nach 10 Jahren noch 85 %. Über 90 % der zum Zeitpunkt der Lokaltherapie als solitär eingestuft Plasmozytome gehen innerhalb von 10 Jahren, in Einzelfällen auch nach über 15 Jahren, in ein multiples Myelom über. Eine sichere retrospektive Einstufung als solitäre Tumoren kann nach lokaler Therapie daher derzeit nur bei ausreichend langem tumorfreiem Verlauf oder bioptischer Sicherung erfolgen. Tumorfreie Langzeitverläufe und Heilungen nach solitären Plasmozytomen sind bisher vorwiegend nach onkologisch adäquaten operativen Resektionen beobachtet worden (Bataille/Sany 1981, Christopherson/Miller 1995, Delauch-Cavallier et al. 2003, Mavrogenis et al. 2012, Suh et al. 2012).

### Zusammenfassung

Beim multiplen Myelom, mit heutzutage nicht selten über 10-jährigen Verläufen, sollte bei der operativen Versorgung ossärer Läsionen eine dauerhafte Rekonstruktion angestrebt werden. Bei der Wahl sowohl der Operationsmethode als auch des Operationszeitpunktes müssen der Allgemeinzustand und die Langzeitprognose des Patienten berücksichtigt werden.

Das solitäre Plasmozytom bietet in Kenntnis der genauen Ausdehnung und Dignität des Tumors die Möglichkeit einer kurativen lokalen Therapie durch adäquate Resektion und ausreichend hoch dosierter Strahlentherapie, insbesondere bei Läsionen peripherer Skelettabschnitte. Falls eine operative Entfernung des solitären Plasmozytoms durchgeführt wird, ist eine Nachbestrahlung nur bei chirurgisch und pathologisch inkompletter Resektion indiziert.

Die wichtigsten Indikationen für ein operatives Vorgehen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Eine weite oder gar radikale Resektion ist beim multiplen Myelom aus onkologischen Gründen nicht erforderlich. Das funktionelle Ergebnis hängt stark von der gewählten Rekonstruktion ab.

Die operative Versorgung pathologischer Frakturen der Extremitäten ist hinsichtlich Schmerzreduktion, funktionellem Ergebnis und Gefähigkeit allen konservativen, strahlentherapeutischen und medikamentösen Therapieansätzen überlegen. Nach marginalen oder intraläsionalen Resektionen muss eine ausreichend hoch dosierte Radiatio des gesamten Operationsgebietes einschließlich des Zugangswegs angeschlossen werden.

### Literatur

- Aebi M (1989) Grenzindikationen bei pathologischen Wirbelsäulenfrakturen. In: Wirbelsäulentumore - Diagnostik und Therapie. Gräffelfing: Demeter-Verlag, pp 48–55
- Bataille R, Sany J (1981) Solitary myeloma: Clinical and prognostic features of a review of 114 cases. *Cancer* 48: 845–851
- Christopherson WM, Miller AJ (1995) A re-evaluation of solitary plasma cell myeloma of bone. *Cancer* 24: 240–252

- Delauch-Cavallier MC, Laredo JD, Wybier M et al (1998) Solitary plasmacytoma of the spine. *Cancer* 61: 1707-1714
- Dürr HR, Kühne JH, Hagen FW et al (1997) Surgical treatment for myeloma of the bone. *Arch Orthop Traum Surg* 116: 463-469
- Dürr HR, Wegener B, Krödel A et al (2002) Multiple myeloma: surgery of the spine: retrospective analysis of 27 patients. *Spine* 27: 320-324
- Fidler M (1981) Incidence of fractures of metastases in long bones. *Acta Orthop Scand* 52: 623-627
- Gradinger R, Opitz G, von Gumpfenberg S et al (1989) Operative Therapie von primären und sekundären malignen Tumoren von BWS und LWS. *Z Orthop* 127: 410-413
- Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC (1995) Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone disease. *Clin Orthop Rel Dis* 312: 120-135
- Jonsson B, Sjöström L, Jonsson H, Karlström G (1992) Surgery for multiple myeloma of the spine. *Acta Orthop Scand* 63: 192-194
- Kyle RA, Elveback LR (1976) Management and prognosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 51: 751-760
- Mavrogenis AF, Angelini A, Pala E et al (2012) The role of surgery for haematologic neoplasms of bone. *Acta Orthop Belg* 78: 382-392
- Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP (2003) Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues. *Am J Otolaryngol* 24: 395-399
- Rechl H, Plötz W, Schittich I et al (1993) Spezialendoprothesen des Kniegelenks bei Knochentumoren. *Fortschr Med* 24: 374-376
- Suh YG, Suh CO, Kim JS et al (2012) Radiotherapy for solitary plasmacytoma of bone and soft tissue: outcomes and prognostic factors. *Ann Hematol* 91: 1785-1793
- Utzuschneider S, Schmidt H, Weber P et al (2011) Surgical therapy of skeletal complications in multiple myeloma. *Int Orthop* 35: 1209-1213

## Remissionsbeurteilung

C. Straka, R. Schmidmaier

Die Beurteilung der Remission, die durch eine spezifische Therapie des multiplen Myeloms erzielt wird, hat sich in den letzten Jahren weiter entwickelt. Einzelne Studiengruppen hatten in der Vergangenheit Remissionskriterien definiert, die allerdings relevante Unterschiede aufwiesen. In der Literatur trifft man auf die Kriterien von SWOG (McLaughlin/Alexanian 1982) und ECOG (Oken et al. 1996), der englischen Studiengruppe MRC (Child et al. 2003) und der französischen Studiengruppe IFM (Attal et al. 2003). 1998 veröffentlichte die *European Group for Blood and Marrow Transplantation* Remissionskriterien – die sogenannten EBMT-Kriterien – die allgemein verbindlich sein sollten und in den Jahren danach auch weltweite Verbreitung fanden (Blade et al. 1998).

### Remissionskriterien der IMWG

Im Jahr 2006 wurden die „International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma“ von der *International Myeloma Working Group* eingeführt (Durie et al. 2006), um eine exakte Vergleichbarkeit der internationalen Studienergebnisse zu neuen Behandlungsstrategien zu gewährleisten. Im Vergleich mit den EBMT-Kriterien erreichten die neuen IMWG-Kriterien eine Reihe von Klarstellungen und Verbesserungen für die Anwendungspraxis. Durch die Verwendung des Freie-Leichtketten-Tests (FLC-Test) im Serum kann bei zwei Dritteln der Patienten ohne messbares M-Protein eine pathologische Ratio mit Erhöhung des klonalen FLC-Isotyps nachgewiesen werden (oligosekretorisches Myelom). Auch diese Patienten können nun in klinische Studien eingeschlossen werden. Für die Patienten mit messbarem M-Protein in Serum und

*Tabelle 1.* Definition der messbaren Erkrankung beim multiplen Myelom nach IMWG (Durie et al. 2006).

1)	M-Protein im Serum	≥ 1 g/dl
2)	M-Protein im Urin	≥ 200 mg/24 h
3)	Serum FLC-Test <sup>a</sup> , betroffene Leichtkette <sup>b</sup>	≥ 10 mg/dl

<sup>a</sup> wird für die Beurteilung der Remission nur bei oligosekretorischem Myelom herangezogen, d. h. wenn (1) und (2) nicht gegeben sind

<sup>b</sup> vorausgesetzt, dass die FLC-Ratio abnormal ist

Urin – Voraussetzung für eine präzise Bestimmung der Remission (Tabelle 1) – besteht Übereinstimmung zwischen EBMT- und IMWG-Kriterien (CR, PR und Progression), sodass aktuelle und zukünftige Studienergebnisse (IMWG-Kriterien) mit den Studienergebnissen seit 1998 (EBMT-Kriterien) verglichen werden können. An neuen Kategorien wurden mit den IMWG-Kriterien die „stringente CR“ (sCR) sowie die „very good partial response“ (VGPR) eingeführt. In den IMWG-Kriterien wird auch unterschieden zwischen Rezidiv und Progression nach CR. Progression bei CR-Patienten wird identisch zu VGPR-, PR- und SD-Patienten definiert. In Tabelle 2 sind die IMWG-Kriterien zur Remissionsbeurteilung im Einzelnen angegeben.

Bei der Verwendung der IMWG-Kriterien gibt es eine Reihe von speziellen Aspekten zu beachten. Bei Niereninsuffizienz kann der Spiegel beider freier Leichtketten ( $\kappa$  und  $\lambda$ ) erhöht sein. Entscheidend ist jedoch auch bei dieser Konstellation das Verhältnis  $\kappa/\lambda$ , welches beurteilt wird; allerdings verschieben sich bei Niereninsuffizienz die Referenzwerte für eine pathologische FLC-Ratio (0,37–3,1). Bei messbarem M-Protein in Serum oder Urin wird primär der Verlauf dieser Werte für die Remis-

Tabelle 2. Remissionskriterien der IMWG beim multiplen Myelom (Durie et al. 2006, Kumar et al. 2016).

Minimale Remission (MR)	Messbares M-Protein: Rückgang des M-Proteins im Serum $\geq 25\%$ aber $\leq 49\%$ und Rückgang des M-Proteins im 24-h-Sammelurin um 50–89 %  <i>Zusätzlich</i> (falls ausgangs vorhanden): $\geq 50\%$ Abnahme der Größe von Weichteilmanifestationen
Partielle Remission (PR)	Messbares M-Protein: Rückgang des M-Proteins im Serum $\geq 50\%$ und Rückgang des M-Proteins im Sammelurin um $\geq 90\%$ oder auf $< 200$ mg in 24 h Nicht messbares M-Protein in Serum und Urin: $\geq 50\%$ Abnahme der Differenz zwischen betroffener und nicht betroffener FLC  Wenn FLC-Test nicht informativ: $\geq 50\%$ Abnahme der Plasmazellinfiltration im Knochenmark, wenn Ausgangsinfiltration $\geq 30\%$ war  <i>Zusätzlich</i> (falls ausgangs vorhanden): $\geq 50\%$ Abnahme der Größe von Weichteilmanifestationen
Sehr gute partielle Remission (VGPR)	Serum- und Urin-M-Protein noch nachweisbar mit Immunfixation, aber nicht in der Elektrophorese, <i>oder</i> Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 90\%$ <i>plus</i> M-Protein im Urin $< 100$ mg in 24 h
Komplette Remission (CR)	Negative Immunfixation in Serum und Urin <i>und</i> komplettes Verschwinden von Tumormanifestationen im Weichteilgewebe <i>und</i> $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark (Bestätigung durch wiederholte Punktion nicht erforderlich)
Stringente komplette Remission (sCR)	Erfüllung der Kriterien für eine komplette Remission, wie oben angegeben, <i>plus</i> fehlender Nachweis von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark in der Immunhistochemie <i>und</i> normales Verhältnis der FLC im Serum
Stabile Erkrankung (SD)	Als Remissionskriterium nicht mehr empfohlen
Progression (auch für Patienten mit CR; Endpunkt für die Kalkulation von PFS und TTP)	Anstieg $\geq 25\%$ vom niedrigsten Wert der messbaren Tumormanifestationen <i>und</i> zusätzlich absoluter Anstieg von: – Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl <i>oder</i> – Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl wenn tiefster Wert $\geq 5$ g/dl war <i>oder</i> – Urin-M-Protein $\geq 200$ mg/24 h <i>oder</i> – Serum-FLC $> 10$ mg/dl (nur bei nicht messbarem M-Protein) <i>oder</i> – Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ (nur bei nicht messbarem M-Protein und bei nicht informativen FLC) <i>oder</i> – neue oder Größenzunahme ( $\geq 50\%$ ) bestehender Osteolysen <i>oder</i> – neue oder Größenzunahme ( $\geq 50\%$ ) bestehender Weichteilmanifestationen

Tabelle 2. Fortsetzung.

Rezidiv nach CR (nur für den Endpunkt DFS relevant)	Wiederauftreten eines M-Proteins im Serum oder Urin, in der Immunfixation oder Elektrophorese Plasmazellen $\geq 5\%$ im Knochenmark Aufreten von neuen Osteolysen, Weichteilmanifestationen oder einer Hyperkalzämie
Klinisches Rezidiv (optional, keine Verwendung für Kalkulation von PFS oder TTP)	Neue Weichteilmanifestationen oder Osteolysen (osteoporotische Frakturen zählen nicht) Größenzunahme ( $\geq 50\%$ und $\geq 1$ cm) vorbestehender Weichteilmanifestationen und Osteolysen Hyperkalzämie $> 2,65$ mmol/l (Myelom-bedingt) Abnahme des Hämoglobins $\geq 2$ g/dl (Myelom-bedingt) Anstieg des Kreatinins $\geq 2$ mg/dl (Myelom-bedingt) Hyperviskosität durch M-Protein

sionsbeurteilung herangezogen, der FLC-Test kommt hier nur zur Bestimmung einer stringenten CR zum Einsatz. Die Quantifizierung des M-Proteins im Urin sollte nach wie vor mit der Urin-Elektrophorese erfolgen. Die Bestimmung der Remission erfordert eine Bestätigungsuntersuchung; ein spezieller zeitlicher Abstand zwischen den beiden Untersuchungen ist nicht mehr notwendig. Eine Knochenmarkuntersuchung (CR-Definition) wird jedoch nicht wiederholt.

Im Jahr 2016 wurde das Thema von der IMWG wieder aufgegriffen und in einem Übersichtsartikel neue Aspekte der Remissionsbeurteilung bearbeitet und kleinere Ergänzungen der Kriterien von 2006 vorgenommen (Kumar et al. 2016). Auch wenn eine komplette oder sogar stringente komplette Remission festgestellt wurde, ist das wegen der begrenzten Sensitivität der Methoden nicht mit kompletter Tumorzellfreiheit gleichzusetzen. Restliche Tumorzellen die unterhalb der konventionellen Nachweisgrenzen im Knochenmark vorhanden sein können, werden als „minimal residual disease“ (MRD) bezeichnet und können mit speziellen, hochsensitiven Nachweisverfahren wie multiparametrische Durchflusszytometrie, allelspezifische Polymerasekettenreaktion (ASO-PCR) oder „next generation sequencing“ nachgewiesen werden. Die jeweiligen Verfahren haben spezifische Vorteile und Nachteile, die Standardisierung ist noch nicht abgeschlossen. Die Verfahren werden heute immer häufiger studienbegleitend eingesetzt, besitzen aktuell aber noch keinen gesicherten Stellenwert für die Praxis. Das wird sich wahrscheinlich in den nächsten Jahren ändern, da durch die immer effektiveren Therapien mit Erzielen einer Rate an kompletten Remissionen  $> 50\%$  eine

bessere weitere Aufschlüsselung der Remissionstiefe innerhalb der Kategorie der kompletten Remission erforderlich wird. Bisherige Studienergebnisse belegen bereits die prognostische Bedeutung von MRD für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben für alle drei angewandten Methoden. Für die Angabe von MRD-Daten in klinischen Studien wird von der IMWG zum jetzigen Zeitpunkt empfohlen, das verwendete Verfahren und die Sensitivität des Nachweises (1 Tumorzelle unter  $10^4$  oder  $10^5$  oder  $10^6$  Zellen) anzugeben. Von anhaltender MRD-Negativität wird dann gesprochen, wenn zwei negative MRD-Messungen mindestens 1 Jahr auseinander liegen. Eine kombinierte MRD-Negativität liegt vor, wenn neben dem MRD-negativen Knochenmark auch die Bildgebung zur Erfassung extramedullärer Herde negativ ist.

Neben subklinischen restlichen Tumorzellen nach erfolgreicher Therapie im Knochenmark existiert in gleicher Weise das Problem restlicher Myelomherde außerhalb des Knochenmarks als potenzielle Ursache von Rezidiven. Mit sensitiven Methoden wie MRT oder PET/CT lassen sich bei Diagnosestellung nicht selten fokale Herde im Knochenmark, am Knochen und extramedullär an verschiedensten Stellen und Organen nachweisen. Eine Standardisierung dieser Methoden ist noch nicht abgeschlossen. Die MRT besitzt möglicherweise eine etwas höhere Sensitivität bei Diagnosestellung, das PET/CT wahrscheinlich Vorteile bei der Verlaufsbeobachtung. Für einen anhaltenden Therapieerfolg ist auch die Eradizierung dieser Tumorerde von Bedeutung. Zukünftig werden diese Methoden eine viel umfassendere Beurteilung der Remissionstiefe ermöglichen.

## Endpunkte klinischer Studien

Remissionsraten stellen ein frühes Zielkriterium klinischer Studien dar, das kurz nach Therapieabschluss verfügbar ist, um die Effektivität neuer Regime zu beurteilen. Der empfohlene primäre Endpunkt, um Studienergebnisse zu präsentieren, ist das progressionsfreie Überleben (PFS). PFS wird berechnet vom Beginn der Behandlung bis zur Progression oder zum Tod des Patienten. Die Angabe des PFS umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Patienten und korreliert in der Regel mit dem Gesamtüberleben. Die Zeit bis zur Progression („time to progression“, TTP) wird berechnet ab dem Start der Behandlung bis zur Progression, wobei Todesfälle aus anderen Gründen als einer Progression nicht gezählt, sondern zensiert werden. Dies ist eine geeignete Methode, um die Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs zu bewerten. Das krankheitsfreie Überleben („disease-free survival“, DFS) wird vom Zeitpunkt des Eintretens der CR bis zum Auftreten eines Rezidivs nach CR berechnet, ist unter den aktuellen Gegebenheiten beim multiplen Myelom aber noch von untergeordneter Bedeutung.

## Literatur

- Attal M, Harousseau JL, Facon T et al (2003) Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 26: 2495–2502
- Blade J, Samson D, Reece D et al (1998) Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 102: 1115–1123
- Child JA, Morgan G, Davies F et al (2003) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348: 1875–1883
- Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS et al (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20: 1467–1473
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al (2016) International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncology* 17: e328–e346
- McLaughlin P, Alexanian R (1982) Myeloma protein kinetics following chemotherapy. *Blood* 60: 851–855
- Oken MM, Kyle RA, Greipp PR et al (1996) Complete remission induction with combined VBMCP chemotherapy and interferon (rIFN alpha 2b) in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 20: 447–452

## Antiresorptive Therapie

*C. Then, I. Bumedner, S. Otto, R. Schmidmaier, E. von Tresckow, R. Bartl, F. S. Oduncu*

Die antiresorptive Therapie hat in den letzten Jahren eine breite Anwendung in der Osteologie, Hämatologie und Onkologie gefunden und stellt hinsichtlich Wirkung und Anwendbarkeit einen Durchbruch in der Behandlung verschiedenster Knochenerkrankungen dar. Antiresorptiva in klinischer Anwendung umfassen aktuell Bisphosphonate und Denosumab. Beim multiplen Myelom wird die antiresorptive Therapie zur Prävention und Behandlung tumorbedingter Komplikationen wie Hyperkalzämie und Skeletal-related events (SRE), die sich in Form von Knochenschmerz, Skelettdestruktion (Osteolysen und/oder Osteoporose) und Frakturen manifestieren, eingesetzt. Für Bisphosphonate und Denosumab wurden zusätzlich direkte und indirekte Antitumorwirkungen nachgewiesen.

### Mechanismen und Formen der Skeletal-related events (SRE)

Das multiple Myelom ist nicht allein eine maligne Erkrankung des Knochenmarks, sondern eine generalisierte Knochenkrankheit mit folgenschwerer Skelettdestruktion. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung finden sich bei einem Großteil der Patienten knochenspezifische Symptome und Befunde (Tabelle 1.).

Der Knochendestruktion beim multiplen Myelom liegt eine Störung des Gleichgewichts aus Knochenauf- und -abbau zugunsten des osteoklastischen Abbaus zugrunde. Ursächlich ist eine Zytokin-Imbalance mit einem Überwiegen von Osteoklasten aktivierenden im Vergleich zu Osteoklasten hemmenden oder Osteoblasten aktivierenden Faktoren.

*Tabelle 1.* Knochenspezifische Symptome und Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose eines MM (aus: Bartl et al. 2006).

Symptom/Befund	Häufigkeit des Auftretens
Knochenschmerz	55 %
Osteolysen	45 %
Osteoporose	40 %
Spontanfrakturen	18 %
Hyperkalzämie	16 %

Zu den Osteoklasten aktivierenden Faktoren zählen verschiedene Interleukine (IL-6, IL-3, IL-1 $\beta$ ), der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  und eine Reihe weiterer Zytokine. Die Mehrzahl dieser Faktoren wirken über den Signalweg des Receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK) und seinen Liganden RANKL, der zur Gruppe der Tumornekrosefaktoren gehört. RANK wird auf Osteoklasten-Vorläuferzellen exprimiert, deren Reifung, Überleben und Proliferation durch die Bindung von RANKL gefördert wird. Beim multiplen Myelom ist die RANKL-Expression erhöht. Die gesteigerte Sekretion Osteoklasten aktivierender Faktoren inklusive RANKL wird durch direkte (über Integrine) und indirekte (über weitere Zytokine) Interaktionen zwischen Myelom-, Stroma- und Knochenzellen gesteuert.

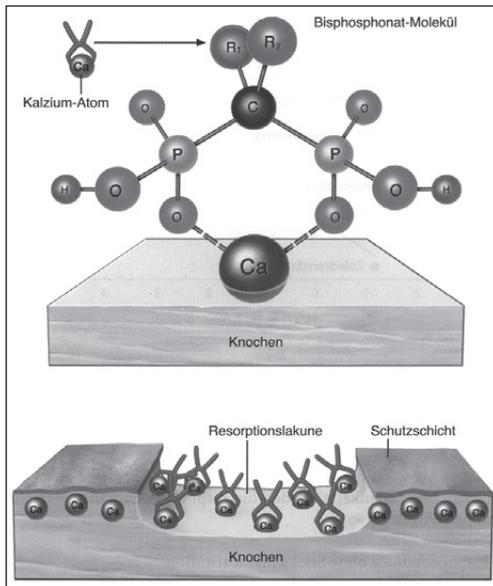
IL-6 wird beim multiplen Myelom vor allem in nicht malignen Zellen des Knochenmarks (Stromazellen, Osteoblasten und Osteoklasten) gebildet. Myelomzellen können die IL-6-Produktion in Osteoblasten entweder durch direkten Zellkontakt oder über lösliche Faktoren wie den Vascular endothelial growth factor (VEGF) steigern. IL-6 wiederum stimuliert das Wachstum der Myelomzellen und die Bildung von RANKL; die Aktivierung des

RANKL-RANK-Signalwegs fördert die Knochendestruktion. Durch diesen und ähnliche Mechanismen werden die erhöhte Knochenresorption und das Fortschreiten des Tumorwachstums zu einem sich gegenseitig unterhaltenden Prozess (Terpos/Dimopoulos 2005, Bartl et al. 2007, Walker et al. 2014, Farrier et al. 2016).

## Antiresorptiva: Präparate und Pharmakokinetik

### Bisphosphonate

Bisphosphonate sind stabile Analoga des physiologisch vorkommenden Pyrophosphats, bei denen der Sauerstoff der zentralen P-O-P-Bindung durch Kohlenstoff ersetzt wurde (P-C-P-Bindung) (Abbildung 1). Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution (Clodronat und Etidronat) und Aminobisphosphonate (Pamidronat, Alendronat, Ibandronat und Zoledronat) unterscheiden sich im molekularen Wirkungsmechanismus. Bisphosphonate ohne



**Abbildung 1.** Molekulare Struktur der Bisphosphonate. Die verschiedenen Bisphosphonate unterscheiden sich nur durch die beiden Liganden R1 und R2. Die Bisphosphonate, schematisch als kleine Zangen abgebildet, lagern sich bevorzugt in den Resorptionslaken auf der „wunden“ Knochenoberfläche ab. Dort werden sie von Osteoklasten phagozytiert oder von Osteoblasten in den Knochen eingebaut.

Stickstoffsubstitution induzieren den nekrotischen und apoptotischen Zelltod von Makrophagen und Osteoklasten nach Metabolisierung in das nicht hydrolysierbare ATP-Analog APCCl2P. Aminobisphosphonate hemmen den Mevalonsäure-Stoffwechsel, der für die posttranslationale Prenylierung von Proteinen wie Ras, Rho, Rab und Rac notwendig ist, durch Enzymblockade. Das Fehlen dieser Proteine führt zur Proliferationshemmung, Induktion von Apoptosekaskaden und Verminderung der Chemoresistenz (Rogers et al. 2000, Schmidmaier et al. 2004, 2006). Die Aktivität der Aminobisphosphonate wird vom pH-Wert beeinflusst, wobei Zoledronat bei einem pH-Wert von 6,1 in aktiver Form vorliegt, Ibandronat bei einem pH von 3,9 (Osteoklasten-pH: 1–2).

Bisphosphonate werden nach Resorption bzw. Infusion auf der Knochenoberfläche gespeichert oder unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die renale Clearance geschieht über glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion. Im Gegensatz zum Blut (Halbwertszeiten 1–15 Stunden) beträgt die Halbwertszeit im Skelett viele Jahre, ähnlich wie bei anderen Substanzen mit hoher Affinität zum Knochen (z. B. Tetracyclin, Strontium und Fluorid). Die rasche Aufnahme in den Knochen bedeutet, dass die Weichteile und inneren Organe den Bisphosphonaten nur kurze Zeit ausgesetzt sind. Bisphosphonate haben eine unterschiedlich starke Affinität zum Hydroxylapatit: Zoledronat weist mit einem Wert von 3,4 die höchste Affinität auf, gefolgt von Alendronat (2,8), Ibandronat (2,3) und Risedronat (2,1). Wirksam ist nur der dünne Bisphosphonatbelag auf der Oberfläche des Knochens, nicht das in den Knochen eingelagerte Bisphosphonat. Das im Rahmen der Knochenerneuerung freigesetzte Bisphosphonat ist jedoch erneut wirksam.

Bisphosphonate werden je nach Präparat oral als Tabletten oder intravenös in Form von Infusionen oder Injektionen verabreicht (Abbildung 2). In der Hämatologie/Onkologie wird die intravenöse Applikation bevorzugt, da hierdurch rasch hohe Wirkspiegel im Serum und hohe Bisphosphonatkonzentrationen auf der Knochenoberfläche erreicht werden. Die früheste pharmakologische Wirkung wird nach 24 Stunden beobachtet (Cremers et al. 2005, Schmidmaier et al. 2006, Bartl et al. 2007, Cremers/Papapoulos 2011).

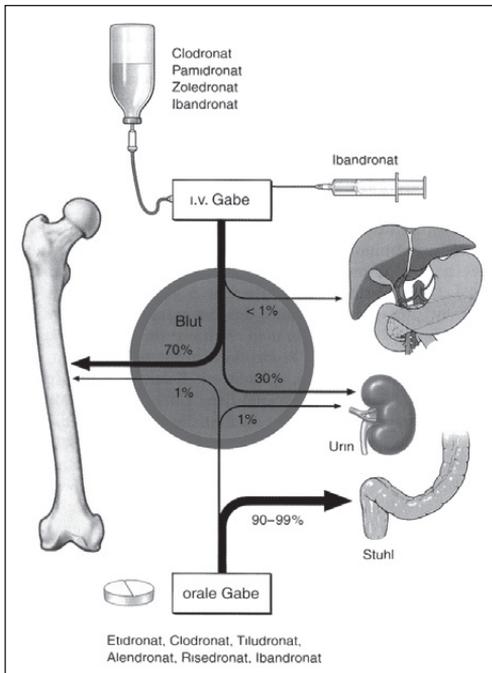


Abbildung 2. Pharmakokinetik der Bisphosphonate.

**Denosumab**

Denosumab („density os human monoclonal antibody“) ist ein humaner monoklonaler IgG2-anti-RANKL-Antikörper. Denosumab wird subkutan injiziert. Im Gegensatz zu Bisphosphonaten akkumuliert es nicht im Knochen, sodass der Effekt nach Absetzen reversibel ist. Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt ca. 26 Tage (Yee/Raje 2012). Denosumab wird über das retikuloendotheliale System aus der Zirkulation entfernt, sodass keine Interferenzen mit der Nierenfunktion entstehen (Baron et al. 2010).

**Wirkungen der Bisphosphonate**

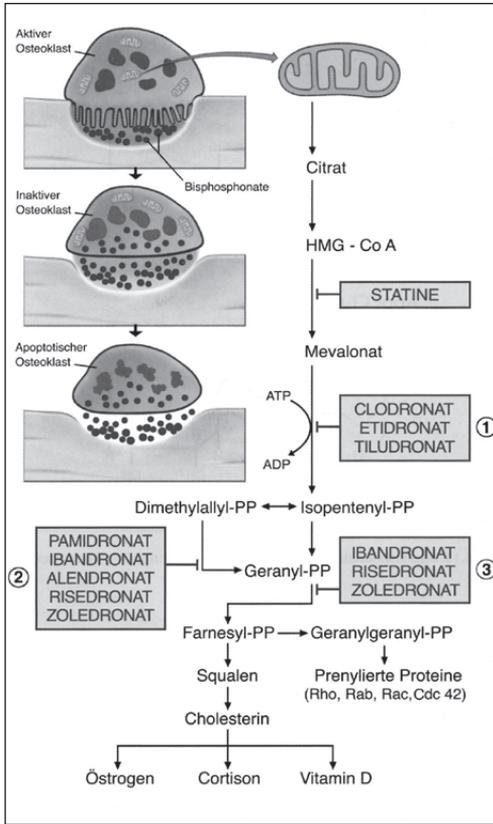
Bisphosphonate können bei Myelompatienten nachweislich SREs reduzieren. Zoledronat kann zudem das progressionsfreie und das Gesamtüberleben verlängern. Folgende Wirkungsmechanismen sind bisher bekannt (Morgan et al. 2010, Walker et al. 2014):

*Hemmung der Knochenresorption*

Der klinische Haupteffekt der Bisphosphonate ist die Hemmung der Knochenresorption, die innerhalb von 1–2 Tagen einsetzt. Der Effekt ist unabhängig davon, ob das Bisphosphonat auf einmal (Infusion) oder fraktioniert (tägliche oder wöchentliche Tabletteneinnahme) gegeben wird. Entscheidend für die Wirkung ist die applizierte Gesamtmenge. Die Verminderung der Knochenresorption wird begleitet von einer positiven Kalziumbilanz.

Die Mechanismen, die zur Hemmung der Knochenresorption führen, sind komplex (Abbildung 3). Die primären Zielzellen der Bisphosphonatwirkung sind Osteoklasten und deren Vorläuferzellen.

- *Hemmung der Osteoklastenaktivität:* Nach Aufnahme des Bisphosphonats durch Osteoklasten kommt es zu einer Verminderung von deren zellulärer Leistung, z. B. der Synthese prenylierter Proteine (u. a. Ras, Rho, Rac, Rab) sowie der Säure- und Enzymproduktion. Elektronenmikroskopisch findet man des Weiteren Veränderungen des Zytoskeletts, eine Depolymerisierung der Mikrotubuli und eine Retraktion der Ruffled border.
- *Hemmung der Osteoklastenadhäsion:* Die Beschichtung der Resorptionslunke mit Bisphosphonat behindert das „Andocken“ der Osteoklasten auf der Knochenoberfläche und beeinträchtigt das für den Resorptionsprozess so wichtige extrazelluläre Milieu zwischen der Ruffled border und der Knochenoberfläche.
- *Abnahme der Osteoklastenzahl:* Bisphosphonate hemmen die Proliferation von Makrophagen und deren Rekrutierung und Fusion zu Osteoklasten. Zudem bewirken Bisphosphonate eine vorzeitige Induktion der Apoptose von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen. Folge der verkürzten Lebensdauer ist eine Reduktion der Osteoklastenzahl.
- Bisphosphonate können auch indirekt über Wirkungen auf Osteoblasten die Osteoklastenrekrutierung und -aktivierung hemmen (osteoclast resorption inhibitor, ORI). Zudem haben Bisphosphonate einen positiven Effekt auf die Knochenbildung. In Knochenbiopsien von Patienten mit multiplem Myelom wurde nach Bisphosphonatgabe ein Anstieg der Osteoblasten- und Osteoidsäume beobachtet (Bartl et al. 2007).



**Abbildung 3.** Zelluläre und biochemische Wirkungsmechanismen stickstoffhaltiger Bisphosphonate (z. B. Alendronat, Risedronat, Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat) im Osteoklasten. *Links:* Bisphosphonate lagern sich auf der Knochenoberfläche in den Resorptionslakunen unter den Osteoklasten ab. Sie werden von den Osteoklasten resorbiert und führen zu einer Zellinaktivierung und zum Schwund der „ruffled border“. In höheren Dosen kommt es zusätzlich zu einer gesteigerten Apoptose der Osteoklasten. *Rechts:* Biosyntheseweg der Sterole und Isoprenoide. Diese Syntheseschritte laufen im Zytoplasma des Osteoklasten ab. HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A, PP = Pyrophosphat. 1/2/3 = unterschiedliche Generationen der Bisphosphonate mit ihren Angriffspunkten. Bisphosphonate der 2. und 3. Generation führen zu einem Aufstau von Isopentenyl-PP, Auslöser der „Akutphasereaktion“. Diese kann durch gleichzeitige Gabe von Clodronat gemildert werden, da Clodronat die Synthese von Isopentenyl-PP hemmt.

*Antitumorwirkung*

Besonders interessant ist die Tatsache, dass Antiresorptiva (nachgewiesen für die Aminobisphosphonate Zoledronat und Pamidronat) neben der Reduktion der SRE auch einen Antitumoreffekt aufweisen können, der *in vitro*, in Mausmodellen und auch in klinischen Studien nachgewiesen wurde. Bisphosphonate wirken additiv/synergistisch mit der Chemotherapie, jedoch konnten auch unter alleiniger Bisphosphonattherapie innerhalb eines Jahres die folgenden antiproliferativen Wirkungen festgestellt werden:

- Reduktion des M-Proteins um bis zu 20 %
- Reduktion der Myelomzellmasse um bis zu 20 %
- Wechsel auf ein prognostisch günstigeres Wachstumsmuster
- Reduktion der Tumorphaserate (Ki-67 und PCL1)

Für den Antitumoreffekt spielen vermutlich mehrere Mechanismen eine Rolle (Morgan et al. 2010, Coleman et al. 2012, Walker et al. 2014). Zum einen sind teilweise recht simple Mechanismen wichtig, die im Zusammenhang mit der antiresorptiven Wirkung stehen:

- Da die Knochendestruktion durch antiresorptive Medikamente gebremst wird, gibt es weniger Platz für die Expansion der Myelomzellen.
- Die natürlichen Knochenbarrieren gegen die Tumorexpansion bleiben intakter, wodurch sowohl die Streuung als auch die Implantation von Absiedelungen unwahrscheinlicher wird.
- Durch den Bisphosphonatbelag auf dem Knochen wird möglicherweise die Tumorzelladhäsion gestört.
- Durch die Hemmung der Osteoklasten werden weniger Zytokine freigesetzt, die das Myelomwachstum stimulieren (z. B. IL-6), sodass das lokale Milieu weniger Myelom-begünstigend wirkt und der sich selbst unterhaltende Prozess aus Knochenresorption und Myelomwachstum unterbrochen wird.

Es wurden aber auch Mechanismen unabhängig von der antiresorptiven Wirkung beschrieben:

- Bisphosphonate haben, ähnlich dem Effekt auf Osteoklasten und Makrophagen, auch einen proapoptischen Effekt auf Myelomzellen.

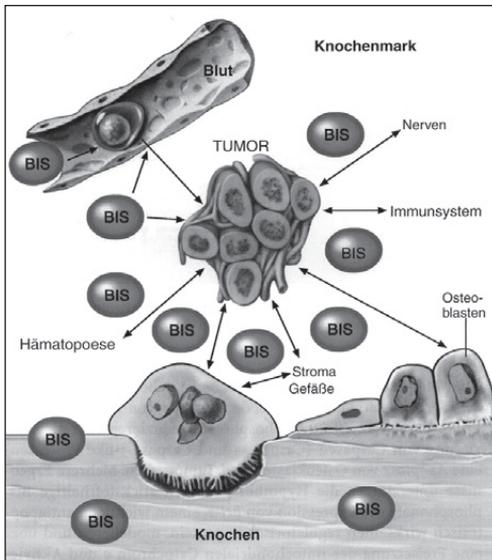


Abbildung 4. Wirkmechanismen der Bisphosphonate (BIS) bei Tumoren (z. B. Myelom) im Knochenmark.

- Bisphosphonate scheinen über eine Beeinflussung des Gefäß- und Stromasystems des Knochenmarks anti-angiogenetische Effekte auszuüben (ähnliche Veränderungen wie bei Gabe von Thalidomid).
- Des Weiteren könnten Bisphosphonate zytotoxische Wirkung auf Myelomzellen durch Aktivierung von T-Lymphozyten fördern.

Die Interaktionen der Tumorzellen mit Gefäßsystem, Immunsystem, Knochenmark, Knochen und Stroma sind in Abbildung 4 zusammengefasst.

### Denosumab

Denosumab bindet mit sehr hoher Affinität an RANKL und hemmt so dessen Interaktion mit RANK. Wie oben ausgeführt, ist der RANKL-RANK-Signalweg essenziell für Differenzierung, Funktion und Überleben von Osteoklasten.

Die Indikationen von Bisphosphonaten und Denosumab überschneiden sich teilweise, allerdings besitzt Denosumab beim multiplen Myelom weder eine Zulassung noch eine Leitlinienempfehlung (Then et al. 2015). Vor allem über eine eventuelle Antitumorwirkung von Denosumab besteht bislang noch keine abschließende Klarheit: Der RANKL-RANK-Signalweg könnte eine Rolle bei der

Tumorgenese und -proliferation spielen – dann hätte seine Hemmung eine Antitumorwirkung (Jones et al. 2006, Schramek et al. 2010) – oder sogar einen tumorfördernden Effekt haben sowie eine erhöhte Infektionsgefahr bedingen, denn RANKL ist Kostimulator der T-Zell-Aktivierung und der Lymphozytenentwicklung (Wong et al. 1997, Kong et al. 1999, Sutton/Riche 2012). Speziell beim multiplen Myelom fanden sich im Vergleich zur Therapie mit Zoledronat Hinweise auf einen Überlebensnachteil, der bei anderen Malignomen nicht festgestellt wurde (Henry et al. 2011).

### Nebenwirkungen

Bisphosphonate und Denosumab sind insgesamt sehr gut verträglich. Die in der Therapie nicht maligner Erkrankungen sehr seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen können sich jedoch bei maligner Grunderkrankung und hohen Dosen potenter Antiresorptiva häufen. Daher muss der Patient über die wichtigsten Komplikationen und eventuelle Beschwerden aufgeklärt und im Laufe der Behandlung gezielt danach befragt und untersucht werden. Hierbei sind insbesondere die Untersuchung des Zahnstatus und die Befragung nach geplanten zahnärztlichen Eingriffen von Bedeutung. Sollen für die Indikation nicht zugelassene Präparate eingesetzt werden, muss nach Aufklärung das schriftliche Einverständnis des Patienten eingeholt werden. Nieren- und Leberfunktion, Blutbild, Kalzium, Magnesium, Phosphat, Vitamin D und alkalische Phosphatase im Serum sollten initial und im Verlauf kontrolliert werden.

### Medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose

Inzidenz, Pathogenese und Risikofaktoren

Die medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) ist eine insgesamt seltene, aber schwerwiegende Komplikation antiresorptiver Therapien. Ein gehäuftes Auftreten von MRONJ wurde unter hoch dosierter, kurzintervalliger Langzeittherapie mit Zoledronat und Pamidronat bei Patienten mit metastasierten Karzinomen oder multiplem Myelom berichtet. In einer Studie mit 120 Myelompatienten nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation betrug die Inzidenz sogar 23 % (Then et al. 2012). Das MRONJ-Risiko ist

unter Denosumab vermutlich nicht geringer (Farrier et al. 2016).

Auslösender Faktor für das Entstehen von Kiefernekrosen sind Entzündungsreaktionen des Kieferknochens bei durch die antiresorptive Therapie beeinträchtigter Fähigkeit zum Knochen-Remodeling (Otto et al. 2010b).

Präparateabhängige Risikofaktoren für MRONJ sind die Art des Medikaments, mit dem höchsten Risiko unter dem hoch potenten Zoledronat und Denosumab, die Therapiedauer und die Anzahl der Präparatewechsel. Interessanterweise scheint das MRONJ-Risiko unter alleiniger Gabe von Ibandronat wesentlich geringer zu sein als unter Zoledronat oder Pamidronat (um ca. den Faktor 10) (Felsenberg 2006, Then et al. 2012). Da Ibandronat keine Zulassung zur Therapie des multiplen Myeloms hat, muss zwischen Zulassungsstatus und Nebenwirkungsrisiko abgewogen werden.

Auf Patientenseite wurden folgende Risikofaktoren identifiziert, die im Wesentlichen mit dem lokalen Milieu und/oder der allgemeinen Infektionsgefahr und Wundheilungskapazität interferieren (Durie et al. 2005, Jadu et al. 2007, Khamaisi et al. 2007, Hoff et al. 2011, Then et al. 2012, Farrier et al. 2016):

- *Maligne Grunderkrankung* mit Notwendigkeit einer Chemotherapie (insb. Anthrazykline, Melphalan, Thalidomid), Bestrahlung und/oder Applikation von Glukokortikoiden: Eine lokale Bestrahlung und die Gabe von Chemotherapie und Glukokortikoiden interferieren mit dem Immunsystem und der Regenerationsfähigkeit (Jadu et al. 2007).
- *Schlechte Mundhygiene, Parodontitiden*: Im sauren Milieu der Entzündung wird die Bindung der Bisphosphonate zum Knochen gelöst und Aminobisphosphonate werden durch Protonierung aktiviert. Das gehäufte MRONJ-Auftreten unter Zoledronat wird u. a. durch dessen Protonierung bei einem pH-Wert von 6,1 erklärt, die z. B. bei Ibandronat erst bei einem pH-Wert von 3,9 erfolgt. Die aktivierten Bisphosphonate wirken toxisch auf periodontale Fibroblasten (Otto et al. 2010a, b).
- *Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe*, z. B. Zahnextraktionen, vor oder während der Bisphosphonattherapie: Nach derartigen Eingriffen sind lokale Entzündungsreaktionen unvermeidlich. Gerade vor geplanter Hochdosischemotherapie

sind solche Eingriffe zur Fokussanierung häufig notwendig.

- Alter
- Übergewicht
- Diabetes
- Rauchen
- Alkoholabusus
- Vorliegen einer rheumatologischen Erkrankung
- chronische Niereninsuffizienz

#### Maßnahmen zur Vorbeugung von MRONJ

Bei Myelompatienten ist eine zahnärztliche/kieferchirurgische Untersuchung vor Beginn einer antiresorptiven Therapie durchzuführen. Nach erfolgter Sanierung muss ein ausreichender zeitlicher Abstand zum Beginn der antiresorptiven Therapie eingehalten werden, um eine vollständige Abheilung zu ermöglichen.

Bei dringend indizierten operativen Eingriffen im Zahn- und Kieferbereich unter bereits laufender antiresorptiver Therapie empfiehlt es sich, die antiresorptive Therapie (trotz des fraglichen Nutzens bei teilweise sehr langer Wirksamkeit der Bisphosphonate) für ca. 2 Monate bis zur Abheilung zu unterbrechen und eine antibiotische Begleittherapie durchzuführen.

Bei eingetretener MRONJ unter laufender antiresorptiver Therapie werden ein Absetzen des Antiresorptivums 1–2 Monate vor dem chirurgischen Eingriff im Kieferbereich und eine antibiotische Begleittherapie empfohlen.

Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Zahnarzt, Kieferchirurgen und Hämatologen/Onkologen ist bei allen Myelompatienten zur Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich.

#### Hypokalzämie

Eine mögliche akute Toxizität der antiresorptiven Therapie ist die Hypokalzämie. In der Praxis läuft sie in der Regel symptomlos ab. Wichtig ist die Überwachung der Infusionsgeschwindigkeit bei intravenöser Gabe. Klinisch relevante Hypokalzämien wurden bei zu schneller Infusion hoher Dosen und bei gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosiden beschrieben, da beide Substanzen insbesondere bei Vitamin-D-Mangel und Niereninsuffizienz zu länger anhaltenden Hypokalzämien führen können.

Die Hypokalzämiegefahr ist unter Denosumab im Vergleich zu Zoledronat erhöht (9 % vs. 5 %; Peddi et al. 2013). Patienten unter antiresorptiver Therapie sollten begleitend mit Vitamin D und ggf. Kalzium behandelt werden. Bei Behandlung mit Denosumab ist diese Begleitmedikation obligat.

### *Gastrointestinale Nebenwirkungen*

Bei oraler Gabe von Bisphosphonaten werden milde gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö, Übelkeit, Völlegefühl, Magenschmerzen und uncharakteristische abdominelle Beschwerden bei 2–10 % der Patienten berichtet, obwohl große placebokontrollierte Studien dies nicht bestätigen konnten (Bartl et al. 2007). Bei oraler Gabe stickstoffhaltiger Bisphosphonate ist eine ulzerierende Ösophagitis beschrieben worden. Hier ist eine strenge Einhaltung der Einnahmевorschriften zu beachten.

### *Akutphasereaktion*

Bei Aminobisphosphonaten, insbesondere Zoledronat, kann es in etwa 20–40 % der Fälle am Tag nach der Infusion zu einer Temperaturerhöhung mit Blutbildveränderungen (Lymphozytopenie) kommen. Charakteristisch sind ein Abfall der Lymphozyten und ein Anstieg von C-reaktivem Protein, IL-6 und TNF $\alpha$  (Pecherstorfer et al. 2000). Diese Befunde werden von grippeartigen Beschwerden wie Kopf-, Knochen-, Brust- und Gliederschmerzen sowie Abgeschlagenheit begleitet. Die Reaktion setzt ca. 10 Stunden nach der ersten Infusion ein, hält 1–2 Tage an und verursacht keine anhaltenden Folgen. Eine symptomatische Therapie kann mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Metamizol erfolgen, ist aber selten erforderlich. In der Regel tritt die Akutphasereaktion nur bei der ersten Infusion, selten nochmals und abgeschwächt bei der zweiten Gabe auf und kann durch eine vorausgehende Behandlung mit Clodronat gemildert werden. Unter Denosumab ist diese Nebenwirkung kaum zu verzeichnen (Henry et al. 2011).

### *Renale Nebenwirkungen*

Rasche Infusionen oder Injektionen hoher Dosen von Etidronat oder Clodronat haben in der Vergangenheit durch Bildung unlöslicher Kalziumkom-

plexe zu akutem Nierenversagen geführt. Bei Vorliegen einer Hyperkalzämie mit begleitender Exsikkose ist diese Gefahr zu beachten. Diese Erfahrungen führten zu der Empfehlung, dass die intravenöse Applikation von Bisphosphonaten langsam und in starker Verdünnung erfolgen soll.

Die renale Clearance der Bisphosphonate erfolgt über glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion. Durch die pH-abhängige Aktivierung der verschiedenen Aminobisphosphonate (Zoledronat bei pH 6,1; Ibandronat bei pH 3,9) unterscheidet sich deren tubulotoxisches Potenzial im sauren Primärharn (pH ca. 5). Da der Kalziumkomplex von Ibandronat außerdem leicht löslich ist, kann dieses Bisphosphonat selbst bei eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden. Es muss vor allem sichergestellt werden, dass ein vorbestehender Volumenmangel durch eine entsprechende Infusionstherapie ausgeglichen wird. Ebenso empfiehlt sich die Gabe von Bikarbonat zur Harnalkalisierung.

Eine vorbestehende Niereninsuffizienz ist grundsätzlich keine Kontraindikation für Bisphosphonate. Ibandronat, Pamidronat und vor allem Zoledronat sollten bei einer Einschränkung der Nierenfunktion aus Sicherheitsgründen in der Dosis reduziert und mit langsamerer Geschwindigkeit infundiert werden. Ab einer Kreatinin-clearance von weniger als 30 ml/min wird der Einsatz von Zoledronat und Pamidronat nicht mehr empfohlen. Somit ist bei jedem Myelompatienten vor Beginn einer Bisphosphonattherapie die Bestimmung der Kreatinin-clearance erforderlich. Bei terminaler Niereninsuffizienz und Hämodialyse ist die Dosis um die Hälfte zu reduzieren (Bonomi et al. 2010).

Da Denosumab nicht mit der Nierenfunktion interferiert und nicht nephrotoxisch ist, bestehen diesbezüglich keine Anwendungsbeschränkungen.

### **Kontraindikationen**

Als absolute Kontraindikation für Bisphosphonate gelten bisher nur Schwangerschaft und Stillzeit, da einige Bisphosphonate plazentagängig sind und möglicherweise über die Muttermilch ausgeschieden werden. Alle bisherigen Mutagenitätsprüfungen am Tier haben aber keine Schäden erkennen lassen. Frakturheilung oder frische orthopädische Prothesen stellen keine Kontraindikation dar. Im Gegenteil, unter Bisphosphonatgabe zeigen Fraktu-

ren eine vermehrte Kallusbildung und schnellere Heilung. Wachstums- oder Mineralisationsstörungen wurden nicht beobachtet. Bei Patienten mit Schluckstörungen, Refluxösophagitis oder entzündlichen gastrointestinalen Erkrankungen ist die intravenöse Gabe angezeigt. Von einer gleichzeitigen Gabe von Aminoglykosiden ist zur Vermeidung einer klinisch relevanten Hypokalzämie abzuraten. Mehrere Bisphosphonate sollten nicht gleichzeitig eingesetzt werden. Bei Patienten mit multiplem Myelom unter Thalidomidtherapie sollte Zoledronat aufgrund erhöhter Nephrotoxizität engmaschig überwacht und ggf. rechtzeitig abgesetzt werden (Bartl et al. 2007).

Denosumab ist in der Schwangerschaft nicht empfohlen und in der Stillzeit kontraindiziert.

### Antiresorptiva in der Behandlungsstrategie

Obwohl die Chemotherapie die Tumormasse reduzieren kann, hat sie wenig Einfluss auf die Ausheilung von Knochenläsionen und das Fortschreiten des Knochenschwunds. Intravenös applizierte Aminobisphosphonate und Denosumab haben sich bei der Behandlung von SREs beim multiplen Myelom und bei soliden Tumoren als effektiv erwiesen. Aus den bisherigen Studien und klinischen Erfahrungen mit Bisphosphonaten leiten sich folgende Indikationen beim multiplen Myelom ab (Terpos et al. 2009):

- Hyperkalzämie
- Knochenschmerz
- Osteoporose
- Osteolysen
- Eine antiresorptive Therapie wird nicht bei Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines asymptomatischen Myeloms empfohlen, obwohl der Antitumoreffekt der Bisphosphonate ein Argument hierfür wäre.

Berücksichtigt man den präventiven Ansatz und die antiproliferative Wirkung, so muss gefolgert werden, dass alle Myelompatienten ab Diagnosestellung von einer konsequenten, progressionsadaptierten Therapie mit Bisphosphonaten profitieren könnten. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um zu klären, ob der frühe Einsatz der antiresorptiven Therapie ab Diagnosestellung ein deutlich verzögertes Auftreten der gefürchteten Spätkomplikationen wie Knochenschmerz, Osteolysen, Osteopo-

rose, Frakturen und Hyperkalzämie ermöglicht. Ob der Einsatz von Bisphosphonaten bei Patienten mit MGUS den Übergang in ein multiples Myelom verzögern oder gar vermeiden kann, ist ebenfalls ungeklärt. Die MGUS ist jedoch ein Risikofaktor für osteoporotische Frakturen, sodass hier eine Evaluation bezüglich weiterer Risikofaktoren sowie eine DXA-Knochendichtemessung erfolgen sollten. Bei einem Frakturrisiko  $> 30\%/10$  Jahre ist eine spezifische Therapie indizierte (siehe DVO-Leitlinie; [www.dv-osteologie.org](http://www.dv-osteologie.org)). Hämatologen empfehlen eine antiresorptive Therapie ab einem T-Score von  $-2,5$  bzw. nach vertebraler Fraktur (Berenson et al. 2010). Hier hat sich ein Schema mit Zoledronat 4 mg i. v. alle 6 Monate für (mindestens) 5 Jahre bewährt.

Für die Dauer der antiresorptiven Therapie gibt es in den verschiedenen Ländern unterschiedliche Empfehlungen. In Abwägung des zu erwartenden Benefits gegen das bei Myelompatienten unter Langzeittherapie erhöhten MRONJ-Risiko wird meist eine Therapiedauer von mindestens 2 Jahren empfohlen. Danach muss die individuelle Situation des Patienten beurteilt werden (Ausprägung der Knochenkrankung, Kontrolle der Myelomerkkrankung, weitere Risikofaktoren). Bei Neuauftreten von SREs wird eine Fortführung bzw. Wiederaufnahme der antiresorptiven Therapie empfohlen (Lacy et al. 2006). Neuere Studien beschäftigen sich mit der Frage, ob die Dauer und Frequenz der Bisphosphonattherapie individuell anhand von Knochenstoffwechselfparametern (z. B. N-Telopeptid des Typ-1-Kollagens im Urin (uNTX)) gesteuert werden kann, wobei sich zeigte, dass bei einem uNTX-Wert von  $< 50$  nmol/mmol Kreatinin die Gabe von Zoledronat alle 12 Wochen vermutlich ausreichend ist. Bei ansteigenden uNTX-Werten kann auf eine höhere Frequenz umgestellt werden (Raje et al. 2015).

In Tabelle 2 sind die gängigen Protokolle zur Behandlung von SREs mit antiresorptiver Therapie beim multiplen Myelom aufgeführt. Die angegebenen Dosierungen sind praktische Richtlinien und dürfen nicht als exakte Äquivalenzdosen der verschiedenen Medikamente untereinander interpretiert werden. Erwähnenswert ist, dass es für Bisphosphonatpräparate inzwischen deutlich kostengünstigere Generika gibt.

Tabelle 2. Therapieprotokolle.

Wirkstoff	Zulassungsstatus (nach DGHO-Leitlinie; www.dgho.de)	Dosierung	
Zoledronat	– Prävention skelettbezogener Komplikationen bei auf das Skelett ausgedehnter Tumorerkrankung – tumorinduzierte Hyperkalzämie	4 mg i. v.	alle 3–4 Wochen
Pamidronat	– Ergänzung zur chemotherapeutischen Basisbehandlung bei multiplen Myelom im Stadium III mit osteolytischen Läsionen zur Senkung der skelettbezogenen Morbiditätsrate – tumorinduzierte Hyperkalzämie	90 mg i. v.	alle 3–4 Wochen
Ibandronat	– tumorinduzierte Hyperkalzämie	6 mg i. v.	alle 4 Wochen
Clodronat	– tumorinduzierte Hyperkalzämie	1500 mg i. v.	alle 4 Wochen
Denosumab	– Prävention von skelettbezogenen Komplikationen solider Tumoren; Behandlung von Riesenzelltumoren des Knochens – nicht zugelassen für die Behandlung des multiplen Myeloms	120 mg s. c.	alle 4 Wochen

### Praktische Ratschläge

#### Orale Gabe

Die geringe Resorptionsrate stickstoffhaltiger Bisphosphonate wird durch die hohe Wirksamkeit ausgeglichen. In der Hämatologie/Onkologie werden allerdings höhere Dosen als z. B. bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose benötigt, sodass die intravenöse Applikation bevorzugt wird.

#### Intravenöse Gabe

Infusionen erfolgen in der Regel ambulant. Folgende Punkte sind bei der Infusion zu berücksichtigen (Bartl et al. 2007):

- Bei der ersten Infusion muss der Patient über das mögliche Auftreten einer Akutphasereaktion informiert werden.
- Dosierung und Intervall richten sich nach der Erkrankung, der Nierenfunktion und der Dringlichkeit eines Therapieerfolgs. Das Spektrum der Infusionsintervalle beträgt 3 Wochen bis 3 Monate.
- Eine bestehende Exsikkose muss vor Infusion erkannt und behoben werden, um Nierenschäden mit Niederschlägen in den Tubuli zu vermeiden. Eine gleichzeitige Gabe von Bikarbonat ist empfehlenswert.

- Die Infusion muss langsam und mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 250–500 ml physiologische Kochsalzlösung) erfolgen, um lokale Reaktionen, Nierenschäden und symptomatische Hypokalzämien zu vermeiden.
- Bei kompensierter Niereninsuffizienz muss die Vorschrift des Herstellers berücksichtigt werden (Bestimmung der Kreatininclearance!).
- Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min) kann die Dosis um die Hälfte reduziert werden. Zoledronat und Pamidronat sollen nicht verwendet werden.
- Bei Hämodialyse muss die Wahl des Infusionstermins mit der Halbwertszeit des Bisphosphonats und den Dialyseterminen abgestimmt werden.
- Interaktionen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt. Lediglich die gleichzeitige Gabe von Aminoglykosiden sollte zur Vermeidung einer symptomatischen Hypokalzämie nicht erfolgen.

### Myelominduzierte Hyperkalzämie

#### Klinische Symptomatik

Viele Patienten weisen keine wegweisenden Symptome auf, sodass die Diagnose über den Laborwert gestellt werden muss. Dennoch handelt es sich um

eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation. Die Letalität einer hyperkalzämischen Krise liegt bei über 50 %. Besonders häufig sind zentralnervöse Störungen (die von kognitiver Verlangsamung und Somnolenz bis hin zu Koma oder Psychosen reichen können), Muskelschwäche, Adynamie, Übelkeit, Erbrechen und QT-Zeit-Verkürzung mit Herzrhythmusstörungen; selten kommt es zu einer Pankreatitis. Es besteht oft eine Exsikkose durch renalen Flüssigkeitsverlust (Mirrakhimov 2015).

### Therapie

Durch eine antiresorptive Therapie gelingt bei über 90 % der Myelompatienten eine rasche Normalisierung der Kalziumwerte. Mit der Hemmung der Osteoklasten und der Knochenresorption kommt es neben dem Abfall des Serumkalziums auch zu einem Rückgang der Kalziurie.

Mittel der Wahl sind die intravenös zu verabreichen den Aminobisphosphonate Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat, die den Kalziumspiegel nach einer Infusion meist innerhalb von 4–7 Tagen normalisieren. Die Senkung des Kalziumspiegels hält über 2–3 Wochen an. Eine Fortführung der antiresorptiven Therapie in Kombination mit einer myelomspezifischen Behandlung ist deshalb erforderlich.

Die Erstdosierung der Medikation kann wie folgt gewählt werden:

- Zoledronat: 4 mg in 500 ml physiologischer NaCl über 2 h i. v.
- Pamidronat: 60–90 mg in 500 ml physiologischer NaCl über 4 h i. v.
- Ibandronat: 6 mg in 500 ml physiologischer NaCl über 1 h i. v.

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist Ibandronat aufgrund seiner geringen Nephrotoxizität das zu bevorzugende Bisphosphonat. Alternativ kann auf Denosumab ausgewichen werden.

### Weitere Maßnahmen zur Therapie der Hyperkalzämie

Neben der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab sind grundsätzlich eine Hydrierung bzw. ein erhöhter Flüssigkeitsumsatz und die Gabe von Bikarbonat erforderlich. Weitere Maßnahmen wie die Applikation von Schleifendiuretika (zur Steigerung der Kalziurese) und Steroiden (die ohnehin

häufig Bestandteil der Myelomtherapie sind) können die Therapie einer Hyperkalzämie ergänzen. In Notfallsituationen oder therapierefraktären Fällen sind eine intensivmedizinische Überwachung und eine Hämodialysebehandlung zur Senkung des Kalziums erforderlich.

### Literatur

- Baron R, Ferrari S, Russell RG (2011) Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 48: 677–692
- Bartl R, von Tresckow E, Bartl C (2006) Bisphosphonat-Manual. Wirkungen – Indikationen – Strategien. Heidelberg: Springer, S. 213
- Bartl R, Frisch B, von Tresckow E et al (2007) Bisphosphonates in medical practice: actions – side-effects – indications – strategies. Heidelberg: Springer
- Berenson JR, Anderson KC, Audell RA et al (2010) Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol* 150: 28–38
- Bonomi M, Nortilli R, Molino A et al (2010) Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates: a long-term retrospective analysis. *Med Oncol* 27: 224–229
- Coleman R, Gnani M, Morgan G et al (2012) Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. *J Natl Cancer Inst* 104: 1059–1067
- Cremers S, Papapoulos S (2011) Pharmacology of bisphosphonates. *Bone* 49: 42–49
- Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE (2005) Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 44: 551–570
- Durie BG, Katz M, Crowley J (2005) Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353: 99–102; discussion 199–102
- Farrier AJ, Sanchez Franco LC, Shoaib A et al (2016) New anti-resorptives and antibody mediated anti-resorptive therapy. *Bone Joint J* 98-B: 160–165
- Felsenberg D (2006) Osteonecrosis of the jaw – a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2: 662–663
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29: 1125–1132
- Hoff AO, Toth B, Hu M et al (2011) Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 1218: 47–54
- Jadu F, Lee L, Pharoah M et al (2007) A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 18: 2015–2019

- Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH et al (2006) Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 440: 692–696
- Khamaisi M, Regev E, Yarom N et al (2007) Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1172–1175
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I et al (1999) OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 397: 315–323
- Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al (2006) Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 81: 1047–1053
- Mirrakhimov AE (2015) Hypercalcemia of Malignancy: An update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci* 7: 483–493
- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al (2010) First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 376: 1989–1999
- Otto S, Hafner S, Mast G et al (2010a) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 68: 1158–1161
- Otto S, Pautke C, Opelz C et al (2010b) Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 2837–2845
- Pecherstorfer M, Jilch R, Sauty A et al (2000) Effect of first treatment with aminobisphosphonates pamidronate and ibandronate on circulating lymphocyte subpopulations. *J Bone Miner Res* 15: 147–154
- Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF et al (2013) Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 39: 97–104
- Raje N, Vescio R, Montgomery CW et al (2015) Bone marker-directed dosing of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with multiple myeloma: results of the Z-MARK Study. *Clin Cancer Res* 22: 1378–1384
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al (2000) Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 88: 2961–2978
- Schmidmaier R, Baumann P, Simsek M et al (2004) The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin overcomes cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma by geranylgeranylation of Rho protein and activation of Rho kinase. *Blood* 104: 1825–1832
- Schmidmaier R, Simsek M, Baumann P et al (2006) Synergistic antimyeloma effects of zoledronate and simvastatin. *Anticancer Drugs* 17: 621–629
- Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V et al (2010) Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progesterin-driven mammary cancer. *Nature* 468: 98–102
- Sutton EE, Riche DM (2012) Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Pharmacother* 46: 1000–1009
- Terpos E, Dimopoulos MA (2005) Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol* 16: 1223–1231
- Terpos E, Sezer O, Croucher PI et al (2009) The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 20: 1303–1317
- Then C, Horauf N, Otto S et al (2012) Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie* 35: 658–664
- Then C, von Tresckow E, Bartl R et al (2015) Bisphosphonate and denosumab therapy: fields of application. In: Otto S (ed) Medication-related osteonecrosis of the jaws: Bisphosphonates, denosumab, and new agents. Berlin–Heidelberg: Springer, pp 17–26
- Walker RE, Lawson MA, Buckle CH et al (2014) Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets. *Br Med Bull* 111: 117–138
- Wong BR, Rho J, Arron J et al (1997) TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 272: 25190–25194
- Yee AJ, Raje NS (2012) Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging* 7: 331–338

## Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA)

*H. Dietzfelbinger, N. K. Lang, M. Hubmann, W. Abenhardt, F. S. Oduncu*

### Anämie

Anämie ist eine der häufigsten Komplikationen und eine wichtige Komorbidität des multiplen Myeloms. Zum Diagnosezeitpunkt zeigen etwa die Hälfte der Myelompatienten Hb-Werte unter 10 g/dl und ein Fünftel eine schwere Anämie mit einem Hb-Wert unter 7,5 g/dl. Im Laufe einer fortschreitenden Krankheit entwickeln etwa 70 % der Myelompatienten eine Anämie.

#### *Bedeutung der Anämie für Myelompatienten*

Als Ursache des Fatigue-Syndroms gehört die Anämie für Tumor- und Myelompatienten noch vor dem Schmerz zu den am meisten belastenden Beschwerden.

Zwischen dem Hb-Wert und der Lebensqualität der Patienten besteht eine direkte und signifikante Beziehung. Die Anämie kann somit zu einer erheblichen Einbuße an Lebensqualität führen. Sie wirkt sich nicht nur negativ auf Organfunktionen und Wohlbefinden der Patientin aus, sondern auch auf den Ausgang der Therapie (Nowrousian 2011, Aapro 2012, Aapro et al. 2012, Glaspy 2012).

Darüber hinaus haben anämische Patienten ein höheres Risiko, an ihrer Erkrankung zu sterben, als nicht anämische Patienten. Die Anämie kann zwar Ausdruck einer größeren Aggressivität des malignen Prozesses sein; es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass sie als unabhängiger Faktor die Ergebnisse der Behandlung bestimmt, und zwar durch Beeinträchtigung der Therapieverträglichkeit und Selektion von besonders aggressiven Myelomzellen mit einer gesteigerten Proliferationstendenz und herabgesetzten Empfindlichkeit gegenüber Radio- und Chemotherapie (Nowrousian 2011).

Daher stellt der Hb-Wert in der Stadieneinteilung nach Durie und Salmon einen wichtigen prognostischen Risikofaktor dar: Hb > 10 g/dl = Stadium I, Hb < 8,5 g/dl = Stadium III (Steensma 2008).

Bei der Anämie im Rahmen des multiplen Myeloms handelt es sich meist um eine hyporegeneratorische, normozytäre und normochrome Anämie mit Hb-Werten von 8–10 g/dl und einer im Verhältnis zum Grad der Anämie reduzierten Retikulozytenzahl. Serumeisen und Transferrinsättigung sind im Allgemeinen trotz normaler oder sogar erhöhter Serumferritin-Werte erniedrigt

#### *Multifaktorielle Pathogenese der Myelom- bzw. tumorassozierten Anämie*

Die multifaktorielle Pathogenese der Myelom- bzw. tumorassozierten Anämie und ihre Beziehungen zur Erythropoetin-Produktion werden in Abbildung 1 veranschaulicht (Nowrousian 2007).

Von der Tumorzelle werden auf der einen Seite direkt oder über Chemo- und/oder Strahlentherapie Anämie-induzierende (AIS), hämolysierende oder auf die Erythrozyten toxisch wirkende Substanzen abgesondert. Bei Patienten mit rasch progredienter Erkrankung können Myelomzellen auf rote Vorstufen direkt zytoreduktiv einwirken. Sie überexprimieren den Fas-Liganden (Fas-L) und den „TNF-related apoptosis-inducing ligand“ (TRAIL), die über die Fas- und TRAIL-Rezeptoren die Apoptose der Erythroblasten induzieren und so zur Erschöpfung der roten Vorstufen führen können (Silvestris et al. 2002).

Auf der anderen Seite werden über die Aktivierung des Immunsystems (einschließlich der Makrophagen) vermehrt Zytokine ausgeschüttet, darunter vor

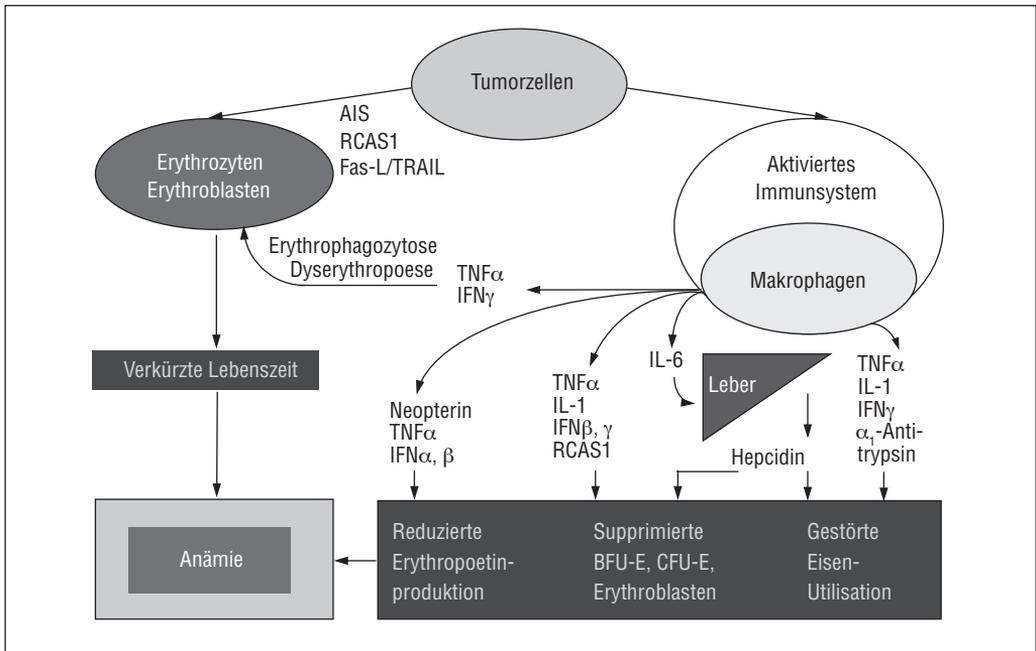


Abbildung 1. Pathophysiologie der Tumoranämie (aus Nowrousian 2007).

allem  $TNF\alpha$ . Dieses Zytokin induziert entweder über eine Dyserythropoese oder über eine Erythrozytenphagozytose die Anämie.  $TNF\alpha$  kann aber auch in Verbindung mit anderen Zytokinen wie IFN, IL-1 oder  $\alpha_1$ -Antitrypsin die Erythropoese supprimieren und die Erythropoetin-Produktion hemmen. Darüber hinaus kann die Eisenutilisation sowohl durch  $TNF\alpha$  als auch durch das den Eisenstoffwechsel regulierende Hormon Hepcidin gestört werden, das über IL-6 von der Leber vermehrt ausgeschüttet wird.

Dazu kommen mögliche Auswirkungen der malignen Erkrankung und ihrer Therapie (insbesondere der Chemotherapie) auf die Nierenfunktion und damit auf die Produktion von EPO. Bei anämischen Tumorpatienten synthetisiert die Niere zwar verstärkt EPO; weil damit aber trotzdem der tatsächliche Bedarf nicht gedeckt wird, entsteht ein relativer Erythropoetin-Mangel. Die unzureichende EPO-Produktion scheint von besonderer pathogenetischer Bedeutung zu sein. Möglicherweise spricht EPO bei hohem M-Gradienten wegen der erhöhten Plasmaviskosität schlechter an.

Der Einfluss der Verdrängung der Erythropoese durch die Myelom-bedingte Knochenmarkinfiltra-

tion wurde historisch wahrscheinlich überbewertet, da bei Patienten mit hoher Infiltration häufig auch normale rote Blutbildwerte beobachtet werden.

Interessant ist, dass rHuEPO in pharmakologischen Dosen nicht nur den relativen Mangel an endogenem EPO ausgleichen, sondern auch die Suppression der roten Progenitorzellen sowie Störungen der Eisenutilisation überwinden kann (Nowrousian 2007).

### Therapie der Myelom- und Chemotherapie-induzierten Anämie

#### Transfusionen

Bei Myelompatienten wird eine klinisch symptomatische Anämie meist durch Transfusion von Fremdspender-Erythrozyten behandelt. Entsprechend den Leitlinien der Bundesärztekammer sind Erythrozytenkonzentrate erst ab einem Hb-Wert  $< 8$  g/dl indiziert. Diese Substitutionstherapie ist jedoch mit zahlreichen bekannten Problemen belastet, die ihre Anwendung eingrenzen: nur temporäre und begrenzte Wirksamkeit, beschränkte Verfügbarkeit der Blutkonserven, Verschlechterung der

Erythrozytenfunktion in einer Konserve (Autooxidation während der Lagerung), logistische Schwierigkeiten, Notwendigkeit der Transfusion im Krankenhaus oder in der Tagesklinik, hohe Kosten, religiöse Verbote (Zeugen Jehovas), medizinische Risiken (Unverträglichkeit, fieberhafte, allergische und hämolytische Reaktion, Infektion) und immunmodulatorische Wirkung von allogenen EK, die möglicherweise Proliferation, Metastasierung und Rückfälle von Tumorerkrankungen fördern. EK-Transfusionen können zwar die Anämie unmittelbar beheben und die Symptome abschwächen. Weil damit jedoch kein kontinuierlicher Ausgleich des Erythropoese-Defizits erfolgt, geraten die Patienten bei Fortbestehen der Anämie Ursache (Myelom, Chemotherapie) im Intervall oft wieder in eine behandlungsbedürftige Anämie. Darüber hinaus wird infolge strenger Indikationsstellung bei leichteren Formen der Blutarmut häufig nicht transfundiert, sodass bei Therapieverzicht eine Minderung der Lebensqualität resultiert.

Obwohl Bluttransfusionen seit Jahrzehnten eingesetzt werden, existieren kaum systematische Untersuchungen über ihre Wirksamkeit und ihren Kosteneffizienz. Sie haben allerdings den Vorteil, dass sie den Hb-Wert relativ rasch anheben. Dieser Hb-Anstieg ist besonders bei Patienten mit schwerer oder lebensbedrohliche Anämie notwendig (Nowrousian 2011).

#### *Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA)*

In chronischen Fällen mit symptomatischer Anämie stellen Bluttransfusionen keine optimale Behandlung dar. Hier bieten Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) eine wichtige Alternative.

Erythropoetin (EPO) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 34 000 Dalton. Neben einem Kohlenhydratanteil von 40 % besteht es aus 165 Aminosäuren. EPO regt die Proliferation, Differenzierung und Ausreifung der erythroiden Vorläuferzellen an und steigert die Erythrozytenproduktion, indem es den genetisch vorprogrammierten Zelltod (Apoptose) erythroider Vorläuferzellen verzögert. Für die Anämiebehandlung wird heute biotechnologisch hergestelltes rHuEPO in drei Formen klinisch eingesetzt: Epoetin alfa (Erypo<sup>®</sup>, Biosimilars), Epoetin beta (NeoRecormon<sup>®</sup>) und Darbepoetin (Aranesp<sup>®</sup>). Darbepoetin ist ein gentechnologisch

modifiziertes Erythropoetin, das sich vom natürlichen Erythropoetin in der Natur des Kernproteins und durch zwei zusätzliche Kohlenhydratketten (Sialin) unterscheidet. Dadurch wird der Abbau des Proteins verzögert und die Halbwertszeit um den Faktor 2–3 verlängert. So kann bei gleicher Wirksamkeit das Dosierungsintervall entsprechend verlängert werden (2,25 µg/kgKG einmal pro Woche, bzw. 150 µg pro Woche, 300 µg für 2 Wochen oder 500 µg alle 3 Wochen) (Silvestris et al. 2002, Ross et al. 2006, Nowrousian 2007, Smith et al. 2008, Apro 2012, Tonia et al. 2012, Vansteenkiste et al. 2013).

Seit 2007 sind auch mehrere Nachahmerpräparate in Form von Biosimilars auf den Markt gekommen, die sich im Hinblick auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit als gleichwertig mit den Originalpräparaten erwiesen haben (z. B. Epoetin alfa (Abseamed<sup>®</sup>, Epoetin alfa Hexal u. a.), Epoetin zeta (Ritacrit<sup>®</sup>, Silapo<sup>®</sup>) und Epoetin theta (Eporatio<sup>®</sup>, Startdosis 20 000 IE, evtl. steigern auf 40 000 IE)) (Tjulandin et al. 2010, 2011, Abraham/McDonald 2012). Auch für das Jahr 2017 sind niedergelassene Hämatonkologen von der KBV angehalten, bei Einsatz der ESA nach Möglichkeit eine Biosimilar-Quote von 68 % einzuhalten.

In Dosisfindungsstudien wurde als sinnvolle Initialdosis 3 x 150 IE/kgKG pro Woche ermittelt. Dies entspricht der heute bei diesen Anämieformen etablierten Dosis von 30 000 IE bzw. 40 000 IE pro Woche. Dabei ist die subkutane Gabe vorzuziehen, weil sie im Vergleich zur intravenösen Gabe um 25–50 % niedriger dosiert werden kann und diese Applikationsform sowohl ein günstigeres pharmakokinetisches Profil aufweist als auch für den Patienten selbst leichter durchführbar ist (Apro 2012, Apro et al. 2012).

Die mediane Zeitdauer bis zum Ansprechen ist mit 4–6 Wochen verhältnismäßig lang. Bei manchen Patienten dauert es aber auch bis zu 3 Monaten, bis sich die Anämie unter ESA bessert. Daher sollten die ESA nicht zu früh abgesetzt werden.

Die Wirksamkeit von ESA in der Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie wurde sowohl in zahlreichen klinischen Studien als auch in Metaanalysen geprüft. Das multiple Myelom war eines der ersten hämatologischen Malignome, bei denen EPO eingesetzt wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass ESA in der Lage sind, die Hb-Konzentration signifi-

kant und anhaltend anzuheben und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen um etwa 50 % zu senken. Diese Effekte hängen wohl weder vom Malignomtyp noch von der Art der Chemotherapie ab. Durch die Behandlung mit ESA bessern sich die metabolischen Funktionen, die körperliche Aktivität und Belastbarkeit, die kognitiven Funktionen, die Fatigue-Symptome und schließlich die Lebensqualität der Patienten erheblich (Smith et al. 2008, Steensma 2008, Link 2009, Ludwig et al. 2009a, 2009b, Spivak et al. 2009, Glaspy et al. 2010, Sheikh/Littlewood 2010, Nowrousian 2011, Gafter-Gvili et al. 2013).

### *Ursachen für ein Versagen der ESA-Therapie*

#### Hemmende Einflüsse auf die Erythropoetin-Wirkung

Die Behandlung mit ESA ist zwar wirksam, die Ansprechrate in Bezug auf die Anämie liegt jedoch nur bei 50–75 %. Bei Progression der Tumorerkrankung oder Auftreten von Komplikationen wie Infektionen oder chirurgischen Eingriffen kommt es meist zu einem raschen Verlust der Erythropoese-Empfindlichkeit und trotz fortgesetzter Behandlung zu einem Hb-Abfall.

Der entscheidende Faktor dieser Resistenz scheint der funktionelle Eisenmangel zu sein, der bedingt ist durch die gesteigerte Freisetzung von tumorassoziierten inflammatorischen Zytokinen, insbesondere dem Hepcidin. 10–40 % der Patienten mit malignen Erkrankungen weisen bereits vor der Therapie mit ESA einen funktionellen Eisenmangel auf. Dieser Anteil kann unter der Behandlung mit ESA auf bis zu 90 % ansteigen.

#### Pathophysiologie des funktionellen Eisenmangels

ESA-Gaben stellen für die Erythropoese des Knochenmarks eine besondere Herausforderung dar (Link 2009, Dietzfelbinger et al. 2014). Die gesteigerte Erythropoese benötigt mehr Eisen, als vom zirkulierenden Transferrin mobilisiert werden kann – ganz unabhängig davon, ob das Eisen aus den (unter Umständen sogar gefüllten) Körpereisen speichern oder aus enteraler Eisenaufnahme stammt. Als Folge dieses sich rasch entwickelnden Missverhältnisses zwischen Eisenbedarf und Eisenzufuhr entsteht ein funktioneller und bei Erschöpfung der Körpereisenpeicher sogar absoluter

Eisenmangel. Unter ESA-Gabe ist der Eisenbedarf hoch, sodass die Eisenmobilisation bzw. -zufuhr zum limitierenden Faktor werden kann. Mehrere Studien haben inzwischen gezeigt, dass dieser funktionelle Eisenmangel nur durch gleichzeitige intravenöse Substitution von Eisen rasch genug kompensiert werden kann, orale Eisengaben dagegen nicht ausreichen.

Eine Studie von *Auerbach* et al. (2014) zeigte, dass Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie bei intravenöser Eisensubstitution unter EPO einen stärkeren Hb-Anstieg erreichen, mit höherer Wahrscheinlichkeit ansprechen und auch bezüglich der Lebensqualität stärker profitieren als bei oraler bzw. fehlender Eisengabe. Diese synergistische Wirkung von intravenösem Eisen und EPO wurde inzwischen in fünf weiteren – darunter zwei prospektiv-randomisierten – Studien und sogar in einer Studie bei Patienten mit normalen Serumferritin-Werten bestätigt. Diese Studien zeigen, dass die gleichzeitige intravenöse Applikation von Eisen die Ergebnisse der ESA-Therapie signifikant auf Ansprechraten bis zu 90 % verbessert (Aapro et al. 2012, Gafter-Gvili et al. 2013, Steinmetz et al. 2013). Nach den NCCN-Guidelines vom 11.02.14 wird bei Chemotherapie-induzierter Anämie mit Serumferritin-Werten < 800 ng/ml und einer Transferrinsättigung < 20 % die i. v. Eisengabe empfohlen.

Daher sollte der bei Tumoranämie nicht selten auftretende funktionelle Eisenmangel bedacht und ggf. mit intravenösem Eisen korrigiert werden. Infolge der Effektivitätssteigerung von ESA durch Eisen können unter Umständen die ESA-Dosen reduziert und erhebliche Kosten eingespart werden (Spivak et al. 2009, Aapro et al. 2012, Dietzfelbinger et al. 2014).

Es wird empfohlen, vor einer ESA-Therapie den Eisenstoffwechsel zu überprüfen. Ein funktioneller Eisenmangel wird wie folgt definiert:

- Transferrinsättigung < 20 %,
- hypochrome Erythrozyten > 5 % und
- Abnahme des Retikulozytenhämoglobins (CHR < 28 pg; durch moderne Blutzählautomaten bestimmbar)

Unter den heute verfügbaren i. v. Eisenpräparaten sind bei der Eisencarboxymaltose aufgrund einer innovativen Stabilisierung des Eisenkerns keine dextranvermittelten anaphylaktischen Zwischen-

fälle mehr zu erwarten. Laut DGHO-Leitlinie bietet die gut verträgliche Eisencarboxymaltose die effektivste Möglichkeit, Eisen nachhaltig intravenös zu substituieren (Gafter-Gvili et al. 2013, Dietzfelbinger et al. 2014).

Steinmetz und Mitarbeiter (2016) wiesen in einer bundesweiten Studie bei 420 Tumorpatienten im Praxisalltag die Effektivität einer Anämiebehandlung mit Ferricarcboxymaltose (Ferinject®) in einer medianen Dosierung von 1000 mg nach. Dabei ist bemerkenswert, dass i. v. Eisen sogar ohne zusätzliche ESA eine nahezu gleichwertige Wirksamkeit (medianer Hb-Anstieg von 1,4 g/dl vs. 1,6 g/dl) zeigte. Patienten mit Hb < 11 g/dl und Serumferritin < 500 ng/ml profitierten erwartungsgemäß mehr als Patienten mit höheren Werten. Die Nebenwirkungsrate der i. v. Eisentherapie lag bei 2,3 % (Steinmetz et al. 2013, 2016).

#### *ESA und thromboembolische Ereignisse*

Die ESA werden im Allgemeinen gut vertragen. Am häufigsten (15 %) wird über eine Schmerzempfindung bzw. ein Erythem im Bereich der Injektionsstelle geklagt. Als schwerste unerwünschte Wirkung von Erythropoetin gilt eine höhere Tendenz zu thromboembolischen Ereignissen (TEE) (Bennett et al. 2008, Sheikh/Littlewood 2010, Tonia et al. 2012). Nach Metaanalysen von klinischen Studien haben Patienten mit ESA ein 1,57- bis 1,68-fach erhöhtes TEE-Risiko. Das Risiko steigt vor allem bei Hb-Werten über 13 g/dl an (Bohlius et al. 2005, 2006, 2009, Aapro et al. 2006, Bokemeyer et al. 2007), sodass sich spätestens hier (gemäß Leitlinien ab Hb > 10) eine fortgesetzte ESA-Gabe verbietet.

Als mögliche ursächliche Mechanismen für das erhöhte Thromboserisiko werden angeführt: eine vergrößerte Erythrozytenmasse (d. h. höhere Viskosität und schlechtere Fließfähigkeit des Blutes), ein eingeschränktes Plasmavolumen, eine gesteigerte Thrombozytenzahl infolge eines direkten oder indirekten Effekts auf die Megakaryopoese (z. B. funktioneller Eisenmangel), eine Aktivierung von Thrombozyten und Endothelzellen sowie die gleichzeitige Applikation von Transfusionen.

Das gesteigerte TEE-Risiko sollte vor allem bei Patienten mit Thrombosen in der Vorgeschichte, nach chirurgischen Eingriffen, während der Immobilisierung und bei einer zusätzlichen Behandlung

mit thrombogenen Substanzen berücksichtigt werden. Es lässt sich durch Dosisanpassung der ESA zur Vermeidung eines Hb-Anstiegs > 1 g/dl innerhalb von 2 Wochen sowie zur Vermeidung eines Hb-Zielwertes > 12 g/dl minimieren. Aus diesem Grund wurden Einschränkungen bei der Indikation in den neuen Leitlinien empfohlen (Nowrousian 2007).

Das thrombogene Risiko ist für Myelompatienten vervielfacht, die zusätzlich eine Behandlung mit thrombogenen Substanzen wie Thalidomid, Lenalidomid, Anthrazyklin oder Kortikosteroiden erhalten. Vor allem für Thalidomid und Lenalidomid liegen entsprechende Empfehlungen zur prophylaktischen Antikoagulation vor.

In den Jahren 2003–2007 erschienen einige bis heute anhaltend kontrovers diskutierte klinische Studien, die den Nutzen der ESA-Therapie mit Hinweisen auf ein schlechteres Überleben infolge Tumorprogredienz und erhöhter Thrombosegefahr infrage stellten.

Dabei handelte es sich jedoch um Studien, die mehrheitlich ohne parallele Chemotherapie sowie außerhalb der zugelassenen Indikationen zur Prophylaxe statt zur Behandlung der Anämie durchgeführt worden waren und z. T. erhebliche methodische Probleme aufwiesen: Bias in den Patientenkollektiven, inadäquater Hkt-Anstieg infolge überhöhter ESA-Dosis u. a. Durch die umstrittene und auch unwahrscheinliche Hypothese einer Trigerung des Tumorwachstums durch ESA (Henke et al. 2003, Auerbach et al. 2004, Aapro et al. 2006, Bohlius et al. 2005, 2006, 2009, Bokemeyer et al. 2007, Bennett et al. 2008, Katodritou et al. 2008, Ludwig et al. 2008, Steensma 2008, Steinmetz et al. 2013) geriet die ESA-Therapie vorübergehend in teilweise erheblichen Misskredit; diese negativen Befürchtungen konnten inzwischen aber durch eine Vielzahl nachfolgender Studien, Metaanalysen und offizieller Stellungnahmen insbesondere bei paralleler Chemotherapie ausgeräumt werden (Aapro et al. 2006, Nowrousian et al. 2008, Dietzfelbinger et al. 2014, AWMF 2016).

Die weitaus größere Zahl der klinischen Studien und eine Anzahl von Metaanalysen lassen keinen negativen Einfluss der Behandlung Chemotherapie-induzierter Anämien mit ESA auf das Überleben der Patienten erkennen. Die ESA-Therapie führt zu dem erwarteten ausgeprägten Hb-Anstieg und,

damit einhergehend, zur Reduktion der Transfusionshäufigkeit. ESA sind bei indikationskonformer Anwendung wertvolle und sichere Medikamente, die weder den Therapieverlauf noch das Überleben der Patienten negativ beeinflussen (Nowrouzian 2008, Ludwig et al. 2009a, Fujisaka et al. 2011, Aapro 2012).

*Auszüge aus den aktuellen Empfehlungen zum Einsatz von ESA (EORTC und ASCO)*  
(Bokemeyer et al. 2007, Rizzo et al. 2008)

- Einsatz von ESA nur bei einem Hb  $\leq 10$  g/dl
- In der Onkologie sind ESA heute ausschließlich bei Patienten mit symptomatischer Chemotherapie-induzierter Anämie ohne kurativen Ansatz zugelassen.
- ESA sind nur im Rahmen der zugelassenen Indikation und strikt nach geltenden Richtlinien und Fachinformationen einzusetzen.
- Der Einsatz von Epoetin oder Darbepoetin wird als Behandlungsoption empfohlen für Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie und einem Hb unter 10 g/dl, um die Transfusionshäufigkeit zu senken.
- Die EORTC-Leitlinien empfehlen bei symptomatischen Patienten mit Hb-Werten zwischen 8 g/dl und 11 g/dl die Einleitung einer ESA-Therapie. Ab einem Hb-Wert von 12 g/dl sollte individuell behandelt werden, um diesen Wert mit minimalem Aufwand stabil zu halten.
- Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten stellt eine Option zur Anämiebehandlung dar und sollte abhängig von der Schwere der Anämie und von den klinischen Begleitumständen in Betracht gezogen werden.
- Es kann nicht definitiv festgelegt werden, wann eine ESA-Therapie bei Patienten mit einem Hb-Wert zwischen 10 und 12 g/dl initiiert werden sollte. In einer solchen Situation sollte der Therapiebeginn von der klinischen Einschätzung, der Nutzen/Risiko-Bewertung und dem Patientenwillen abhängig gemacht werden.
- Das Risiko für thromboembolische Ereignisse (individuelle Risikofaktoren, krankheits- und therapiebedingte Risikofaktoren) unter Epoetin oder Darbepoetin sollte sorgfältig gegenüber dem Nutzen abgewogen werden; ggf. ist eine effektive Antikoagulation (nicht ASS) indiziert. Patienten sind darüber aufzuklären, dass ESA das Thromboserisiko um den Faktor 1,6 erhöhen.
- Es werden folgende Standarddosierungen empfohlen:
  - Epoetin: 150 U/kg 3 x/Woche oder 40 000 U wöchentlich s. c.
  - Darbepoetin: 2,25  $\mu$ g/kg wöchentlich, 300  $\mu$ g 2-wöchentlich oder 500  $\mu$ g alle 3 Wochen s. c.
- Dosismodifikationen sollten nach den Leitlinien der FDA erfolgen.
- Die Therapie mit ESA sollte bei Beendigung der Chemotherapie ebenso beendet werden. Im Falle eines Nichtansprechens (z. B. Hb-Anstieg von weniger als 1–2 g/dl, keine Senkung der Transfusionshäufigkeit) ist eine Fortsetzung der Therapie mit Epoetin oder Darbepoetin über einen Zeitraum von 6–8 Wochen hinaus nicht sinnvoll. Die Verfügbarkeit von endogenem Eisen sollte dabei bedacht werden.

### Ausblick

Dass ESA eine sehr gute Wirksamkeit auf die Erythropoese ausüben, zeigt außerhalb der Indikationen von multiplem Myelom und soliden Tumoren das gute Ansprechen sowohl beim MDS in Verbindung mit G-CSF (bis zu 48 %) als auch in einer neuen Studie bei schwer traumatisierten Patienten (French et al. 2017).

Die aus den Jahren 2007–2012 stammenden Metaanalysen und Guidelines haben sich in mancher Hinsicht als ziemlich ungenau und unbestimmt erwiesen. In den Studien der nachfolgenden Jahre schwingt bezüglich der klinischen Anwendung der ESA das Pendel langsam zurück (Oster et al. 2012). Dabei lassen sich folgende Tendenzen erkennen:

1. So wenig ESA einsetzen wie möglich und den Hb-Wert nicht höher treiben als 11 g/dl (Glaspy 2012). Insgesamt hat sich das Management der Anämie in Europa signifikant verbessert. Als Folge der konsequenten Einhaltung dieser Empfehlungen ging in den letzten Jahren zwar der Einsatz der ESA allgemein deutlich zurück (Rizzo et al. 2008, Feinberg et al. 2012). Dennoch wurde in einzelnen Studien unverändert die Wirksamkeit der ESA bestätigt: Rückgang der Transfusionsfrequenz und Besserung der Fatigue und damit auch der Lebensqualität. Die Nebenwirkungen – insbesondere die fraglich höhere Thromboseneigung – werden kontrovers berichtet (Rocconi et al. 2012, Boone et al. 2013).

2. Es wird bei Tumor- und Chemotherapie-induzierter Anämie vor dem Hintergrund des funktionellen Eisenmangels eine konsequentere i. v.-Eisen-therapie empfohlen. Diese Strategie sollte viel mehr in der klinischen Routine bedacht werden.
3. Es wird eine Überarbeitung der inzwischen 5 bis 10 Jahre alten und z. T. inkonsistenten Guidelines mit dem Ziel einer Lockerung der bisherigen restriktiven Handhabung des ESA-Einsatzes gefordert (Gaftner-Gvili et al. 2014).
4. Vor dem Hintergrund der o. g. negativen, jedoch stark kritisierten Studien sollte der Stellenwert der ESA in der Onkologie neu evaluiert werden. Der allgemeinen Forderung nach Erhebung neuer Daten wurde inzwischen durch aktuelle Studien entsprochen (Oster et al. 2012, Vansteenkiste et al. 2013). So zeigte z. B. die neueste Metaanalyse von *Mhaskar* et al. (2016) wiederum die bekannte Wirksamkeit der ESA unter Zugabe von i. v. Eisen, mit deutlichem Hb-Anstieg, Rückgang der Bluttransfusionen und Besserung der Lebensqualität. Besonders hervorzuheben ist, dass an Nebenwirkungen dabei weder ein vermehrtes Auftreten thromboembolischer Ereignisse noch eine Progression des Tumorwachstums noch eine Verkürzung des Überlebens beschrieben wurde.

## Literatur

- Aapro M (2012) Emerging topics in anaemia and cancer. *Ann Oncol* 23(Suppl 10): 289–293
- Aapro M, Coiffier B, Dunst J et al (2006) Effect of treatment with epoetin beta on short term tumor progression and survival in anaemic patients with cancer: a meta-analysis. *Brit J Cancer* 95: 1467–1473
- Aapro M, Österborg A, Gascón P et al (2012) Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol* 23: 1954–1962
- Abraham I, MacDonald K (2012) Clinical safety of biosimilar recombinant human erythropoietins. *Expert Opin Drug Saf* 11: 819–840
- Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al (2004) Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 22: 1301–1307
- AWMF (2016) S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.0. AWMF-Registernummer 032/054OL. [www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/supportive-therapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.0.pdf](http://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/supportive-therapie/LL_Supportiv_Langversion_1.0.pdf), S. 39–54
- Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B et al (2008) Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 299: 914–924
- Bohlius H, Langensiegen S, Schwarzer G et al (2005) Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 489–498
- Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al (2006) Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 58 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 98: 708–714
- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et al (2009) Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 373: 1532–1542
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al (2007) EORTC-Leitlinien für die Anwendung Erythropoese-stimulierender Faktoren bei anämischen Tumorpatienten: Aktualisierung 2006. *Eur J Cancer* 258–270
- Boone ID, Fauci JM, Walters CL et al (2013) The effect of the APRISE mandate on use of erythropoiesis-stimulation agents and transfusion rates in patients with ovarian cancer receiving chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 23: 367–371
- Dietzfelbinger H, Oduncu F, Hubmann M et al (2014) Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA). In: Ostermann H (Hrsg) *Manual Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie*. 2. Aufl. Zuckschwerdt, München: 50–57
- Feinberg BA, Bruno AS, Haislip S et al (2012) Hemoglobin trends and anemia treatment concomitant chemotherapy in community oncology clinics. *J Oncol Pract* 8: 18–23
- French CJ, Glassford NJ, Gantner D et al (2017) Erythropoiesis-stimulating agents in critically ill trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 265: 54–62
- Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H (2011) Randomised, phase III trial of epoetin-β to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation. *Br J Cancer* 105: 1267–1272
- Gaftner-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L et al (2013) Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia – systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol* 52: 18–29
- Gaftner-Gvili A, Steensma DP, Auerbach M (2014) Should the ASCO/ASH Guidelines for the use of intravenous iron in cancer- and chemotherapy-induced anemia be updated? *J Natl Compr Canc Netw* 12: 657–664
- Gaspy J (2012) Update on safety of ESAs in cancer induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 10: 659–666
- Gaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J et al (2010) Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 102: 301–315

- Henke M, Laszig R, Rube C et al (2003) Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 362: 1255–1260
- Katodritou E, Verrou E, Hadjiaggelidou C et al (2008) Erythropoiesis-stimulating agents are associated with reduced survival in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol* 83: 697–701
- Link H (2009) Anämie bei Krebs. *Onkologe* 15: 129–141
- Ludwig H, Anderson K, Damacco F (2008) ESAs not the culprit: more studies required; author reply. *Am J Hematol* 83: 880; 880–881
- Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C et al (2009a) Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: findings from the Anaemia Cancer Treatment (ACT) study. *Eur J Cancer* 45: 1603–1615
- Ludwig H, Crawford J, Osterborg A et al (2009b) Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 27: 2838–2847
- Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B et al (2016) The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD009624
- Nowrousian MR (ed) (2007) *rhEPO in Clinical Oncology*. Wien–New York: Springer
- Nowrousian MR (2011) Einsatz Erythropoese-stimulierender Agenzien (ESAs) bei tumorbedingter Anämie. *TZM-News, Sonderausgabe* 13. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium 2011: 9–11
- Nowrousian MR, Dunst J, Vaupel P (2008) Erythropoiesis-stimulating agents: favorable safety profile when used as indicated. *Strahlenther Onkol* 3: 121–136
- Oster HS, Neumann D, Hoffmann M et al (2012) Erythropoietin: the winging pendulum. *Leuk Res* 36: 939–934
- Rizzo JD, Sommerfield MR, Hagerty KL et al (2008) Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical practice guidelines update. *J Clin Oncol* 28: 132–149
- Rocconi RP, Sullivan P, Long B et al (2012) Treatment of chemotherapy-induced anemia in ovarian cancer patients: does the use of erythropoiesis-stimulation agents worsen survival? *Int J Gynecol Cancer* 22: 786–791
- Ross SD, Allen IE, Henry DH et al (2006) Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 28: 801–831
- Sheikh S, Littlewood TJ (2010) Erythropoiesis-stimulating agents for anemic patients with cancer. *Expert Rev Hematol* 3: 697–704
- Silvestris F, Cafforio P, Tucci M et al (2002) Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* 99: 1305–1313
- Smith RE Jr, Aapro MS, Ludwig H et al (2008) Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 26: 1040–1050
- Spivak JL, Gascón P, Ludwig H (2009) Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist* 14(Suppl 1): 43–56
- Steensma DP (2008) Prospects and perils of retrospective risk assessment of erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Hematol* 83: 693–694
- Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O et al (2013) Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol* 24: 475–182
- Steinmetz T, Schröder J, Plath M et al (2016) Antianemic treatment of cancer patients in German routine practice: data from a prospective cohort study – the Tumor Anemia Registry. *Anemia* 2016: 8057650. [www.hindawi.com/journals/anemia/2016/8057650/](http://www.hindawi.com/journals/anemia/2016/8057650/)
- Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R et al (2010) Epoetin theta in anaemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial. *Arch Drug Inf* 3: 45–53
- Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R et al (2011) Epoetin theta with a new dosing schedule in anaemic cancer patients receiving nonplatinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial. *Arch Drug Inf* 4: 33–41
- Tonia T, Mettler A, Robert N et al (2012) Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD003407
- Vansteenkiste J, Wauters I, Elliott S et al (2013) Chemotherapy-induced anemia: the story of darbepoetin alfa. *Curr Med Res Opin* 29: 325–337

## Renale Komplikationen

*U. Schönermarck, M. Fischereider, R. Schmidmaier*

Die renale Beteiligung stellt eines der krankheitsdefinierenden Merkmale der Endorganschädigung dar (sog. CRAB-Kriterien der „related organ tissue impairments“) und kann durch eine Reihe verschiedener pathophysiologischer Prozesse bedingt sein. Es ist für die Therapieindikation entscheidend, ob die Nierenschädigung beim Myelompatienten wirklich durch das MM bedingt ist („related“!). Dies kann nur bei adäquater Untersuchung beurteilt werden.

Neben der Präsentation mit terminaler Niereninsuffizienz bei Erstdiagnose gehören auch Patienten mit erhöhten Retentionsparametern oder isolierter Proteinurie zum Spektrum der klinischen Manifestationen. Generell korreliert dabei der Schweregrad der renalen Beteiligung mit der Prognose.

Die ungünstigste Prognose ergibt sich sicherlich für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. In großen Registern findet sich ein MM nur in ca. 0,88–1,5 % der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (USRDS, EDTA), gleichzeitig ist jedoch das mediane Überleben in der Kombination von MM und terminaler Niereninsuffizienz drastisch reduziert. Trotzdem wird in bis zu 60 % der Fälle mit initialer Dialysepflichtigkeit nach adäquater Therapie ein Ansprechen mit Dialysefreiheit berichtet.

Häufiger ist eine bei Diagnosestellung geringere Einschränkung der GFR. So konnte bei 20–40 % der Patienten mit MM eine Erhöhung des Serumkreatinins auf Werte bis 4 mg/dl nachgewiesen werden. Noch diskretere Störungen der GFR, wie z. B. ein isoliert erhöhtes Cystatin C, sind bei MM-Patienten mit einer Inzidenz von bis zu 57 % mehr als doppelt so häufig vorzufinden wie Erhöhungen des Serumkreatinins über 1,4 mg/dl (Terpos 2009). In einer multivariaten Analyse dieser Patienten waren

Cystatin C und LDH die einzigen Prädiktoren des Überlebens. So betrug das mediane Überleben bei Patienten im ISS-Stadium II mit Erhöhung von Cystatin C nur 37 Monate.

Aber auch bei normalem Serumkreatinin und Cystatin C kann eine relevante renale Beteiligung vorliegen. Dazu zählen die Patienten, die primär über ein auffälliges Harnsediment, eine Proteinurie oder selektive tubuläre Funktionsstörungen auffallen. Eine Abgrenzung zwischen einer MGUS und einer Nierenbeteiligung eines MM mit monoklonalen intrarenalen Immunglobulinablagerungen kann folglich nur erfolgen, wenn Frühstadien der Nierenbeteiligung durch eine Urinuntersuchung ausgeschlossen wurden. Liegt hingegen eine Proteinurie oder ein nephrotisches Syndrom vor, dann ist eine renale Beteiligung durchaus wahrscheinlich. In der bislang größte Serie von 190 Patienten mit MM und Nierenbeteiligung, bei denen eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde, war in 5 % eine Proteinurie bzw. in 15 % ein nephrotisches Syndrom die alleinige Indikation zur Nierenbiopsie. Erst die Ergebnisse der Nierenbiopsie führten dann zur Therapieeinleitung; davor waren 52 % dieser Patienten noch nicht therapiert (Nasr et al. 2012).

Entscheidend ist es folglich bei der Diagnostik und Behandlung des MM, die Frage, ob und ggf. in welcher Form eine renale Beteiligung vorliegt, durch geeignete diagnostische Maßnahmen definitiv zu klären. Entsprechend sollte beim Monitoring von Patienten mit MGUS regelmäßig eine renale Beteiligung ausgeschlossen werden, da sich im Fall einer solchen eine Therapieindikation ergibt. Im nachfolgenden Teil wird auf die Pathogenese der Nierenbeteiligung bei MM und die damit verbundenen klinischen Syndrome näher eingegangen.

## Diagnostik

Da eine Nierenbeteiligung im Rahmen des MM in Form einer eingeschränkten Nierenfunktion (akut oder chronisch) und/oder einer Proteinurie (glomerulär oder tubulär) auftreten kann, sind zur Beurteilung sowohl die Bestimmung der Nierenfunktion als auch der Nachweis einer Proteinurie erforderlich. Alle Patienten mit MM sollten deshalb zum Diagnosezeitpunkt eine Bestimmung von Serumkreatinin, Elektrolyten und FLC im Serum sowie eine Proteinurie-Diagnostik und Bestimmung der FLC im Urin erhalten (Dimopoulos et al. 2016).

### Beurteilung der Nierenfunktion

Die exakte Beurteilung der Nierenfunktion ist einerseits für den Nachweis einer Nierenbeteiligung im Rahmen des MM erforderlich, andererseits aber auch für die korrekte Medikamentendosierung notwendig.

Durch eine alleinige Serumkreatinin-Bestimmung können geringe Einschränkungen der Nierenfunktion bis hin zu einer 50%igen Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) übersehen werden. Eine genauere Abschätzung der Nierenfunktion ist relativ einfach durch Anwendung von Formeln möglich, die unter Berücksichtigung von Serumkreatinin, Alter, Geschlecht und Herkunft des Patienten eine zufriedenstellende Annäherung an die tatsächliche GFR ermöglichen (eGFR = estimated GFR); die CKD-EPI-Formel scheint dabei der MDRD-Kurzformel überlegen zu sein.

Bei stabiler Nierenfunktion kann anhand der eGFR eine Einteilung in verschiedene Stadien der Niereninsuffizienz (CKD-Stadium 1–5) erfolgen, die Basis für die Beurteilung des renalen Therapieansprechens sind (Dimopoulos et al. 2016). Die Berechnung der Kreatininclearance mittels 24-h-Sammelurin ist im Einzelfall hilfreich, allerdings zeitaufwendig und fehlerbehaftet. Die Bestimmung von Cystatin C ermöglicht zwar eine frühere Diagnose einer Nierenfunktionseinschränkung, bringt bei deutlich höheren Kosten im Vergleich zu der aus dem Serumkreatininwert berechneten GFR aber keinen entscheidenden Vorteil.

### Bestimmung der freien Leichtketten (FLC) in Serum und Urin

Die Bestimmung der freien Leichtketten und der  $\kappa/\lambda$ -Ratio im Serum identifiziert eine monoklonale Gammopathie mit hoher Sensitivität und Spezifität. In Kombination mit der Serumelektrophorese kann die Bestimmung der freien  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten nahezu alle Patienten mit MM bzw. einer AL-Amyloidose identifizieren.

FLC werden glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus reabsorbiert. Die tubuläre Reabsorptionskapazität ist sehr groß (bis zu 30 g pro Tag), sodass FLC im Urin erst nach Überschreitung der Rückresorptionskapazität oder bei tubulären Funktionsstörungen messbar werden. Dies erklärt die deutlich bessere diagnostische Sensitivität der FLC-Bestimmung im Serum gegenüber der Bestimmung im Urin.

FLC vom Isotyp Kappa werden etwa doppelt so häufig produziert wie FLC vom Isotyp Lambda (Verhältnis 1,8 : 1). Freie  $\kappa$ -Leichtketten liegen als Monomere vor (Molekulargewicht 22 kDa), haben eine renale Clearance von 40% und eine Serumhalbwertszeit von 2–4 Stunden. Freie  $\lambda$ -Leichtketten liegen üblicherweise als Dimere vor (Molekulargewicht 44 kDa), haben eine Clearance von 20% und eine Halbwertszeit von 3–6 Stunden. Die gesunde Niere filtriert monomere freie  $\kappa$ -Leichtketten dreimal schneller als die dimeren  $\lambda$ -Leichtketten. Bei normaler Nierenfunktion beträgt das  $\kappa/\lambda$ -FLC-Verhältnis im Serum 0,58 (Range 0,26–1,65). Bei eingeschränkter Nierenfunktion steigen die Konzentrationen polyklonaler FLC im Serum an. Aufgrund eines erhöhten Anteils der extrarenalen Elimination steigt auch die  $\kappa/\lambda$ -Ratio mit zunehmender Niereninsuffizienz an. Daraus ergibt sich für die  $\kappa/\lambda$ -Ratio ein modifizierter Normalbereich von 0,37–3,1 (Hutchison et al. 2012a).

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen, pathologischer FLC-Ratio sowie Erhöhung der klonalen FLC > 500 mg/l im Serum muss differenzialdiagnostisch eine Cast-Nephropathie erwogen werden.

### Nachweis einer Proteinurie

Als Screening-Methode zum Nachweis einer Proteinurie wird üblicherweise der Urin-Stix eingesetzt. Dieser weist jedoch nur Albumin nach, sodass bei tubulären Funktionsstörungen bzw. einer nur durch

FLC verursachten Proteinurie (Bence-Jones-Proteinurie) das Ergebnis negativ ausfällt. Die Quantifizierung der Proteinurie kann im Spontanurin erfolgen (Angabe als g Eiweiß/g Kreatinin).

Die Proteinurie-Differenzierung ermöglicht die Unterscheidung in glomeruläre (Leitmolekül Albumin) und tubuläre Formen (Leitmolekül  $\alpha_1$ -Mikroglobulin). Der direkte Nachweis der FLC sowie deren Quantifizierung und die Unterscheidung in  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten ermöglicht die Charakterisierung der Bence-Jones-Proteinurie.

Tubuläre Funktionsstörungen können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und haben in der Regel nur geringe oder keine klinischen Folgen. Es können isolierte tubuläre Proteinurien, renal-tubuläre Azidosen, aber auch das Vollbild eines erworbenen Fanconi-Syndroms mit Glukosurie, Phosphaturie und Aminoazidurie beobachtet werden.

Die Untersuchung des Urinsediments ist zur Beurteilung der renalen Genese einer Hämaturie und Leukozyturie hilfreich. Eine glomeruläre Hämaturie ist nur für die sog. „Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease“ (MIDD) charakteristisch.

### Nierenbiopsie

Die Durchführung einer Nierenbiopsie ist zur Beurteilung einer Myelom-assoziierten Nierenschädigung, der Prognose und möglicher Therapieentscheidungen indiziert. Sie dient aber auch zur Abgrenzung anderer nicht Myelom-assoziiierter Ursachen einer Nierenfunktionsstörung, z. B. einer hypertensiven, vaskulären oder diabetischen Nierenschädigung. In der Regel besteht bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie kein erhöhtes Blutungsrisiko. Voraussetzung sind eine normale plasmatische Gerinnung sowie eine ausreichende Thrombozytenzahl.

Wir stellen die Indikation zur Nierenbiopsie eher großzügig bei folgenden Konstellationen:

- eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin  $> 1,3$  mg/dl, eGFR  $< 60$  ml/min), insbesondere zur Diagnose einer Cast-Nephropathie und in Abgrenzung zu anderen Nierenerkrankungen, und/oder
- (glomeruläre) Proteinurie  $> 1$  g/g Kreatinin, auch in Abgrenzung zu anderen Nierenerkrankungen und insbesondere bei geringer Serumkonzentration der FLC ( $< 500$  mg/l).

### Renale Syndrome/Hauptmanifestationen

Eine renale Beteiligung bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie ist häufig und wird zum Zeitpunkt der Diagnosesstellung bei ca. 40 % der Patienten gefunden. Nach dem Ort der Schädigung können glomeruläre, tubuläre und interstitielle Nierenschädigungen unterschieden werden.

Entsprechend dem klinischen Bild ist eine Unterteilung möglich in:

- akutes Nierenversagen („acute kidney injury, AKI“),
- chronische Niereninsuffizienz,
- nephrotisches Syndrom und
- tubuläre Funktionsstörungen.

Etwa 75 % der Nierenveränderungen bei Patienten mit MM sind Paraprotein-assoziiert. In der Regel dominiert eine Form der durch die FLC verursachten Nierenschädigung, nicht selten können aber mehrere Manifestationen bei einem Patienten in der Nierenbiopsie gefunden werden. Die einzelnen Formen und ihre prozentuale Verteilung sind in Abbildung 1 aufgeführt (Nasr et al. 2012).

Entsprechend den aktualisierten Diagnosekriterien der *International Myeloma Working Group* wird eine Niereninsuffizienz mit einer eGFR  $< 40$  ml/min oder einem Serumkreatinin  $> 2$  mg/dl nur bei Vorliegen einer Cast-Nephropathie als sicher Myelom-definierende Manifestation für die Diagnosestellung gewertet (Rajkumar et al. 2014). Da die weiteren Formen der Nierenbeteiligung (z. B. AL-Amyloidose) auch bei anderen Plasmazeldyskrasien oder lymphoproliferativen Erkrankungen gefunden werden können, werden sie nur dann im Sinne einer renalen Manifestation eines MM gewertet, wenn die Diagnose MM sicher gestellt wurde. Ansonsten spricht man von einer „monoklonalen Gammopathie mit renaler Signifikanz“.

Ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen (eGFR  $< 15$  ml/min) wird bei ca. 10 % der Patienten beobachtet. Es ist beim MM mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert. Bei rascher Diagnose und Therapieeinleitung ist das Nierenversagen potenziell reversibel und dann mit einem prognostisch günstigeren Verlauf verbunden. In der Mehrzahl der Fälle liegt beim akuten dialysepflichtigen Nierenversagen eine Cast-Nephropathie vor.

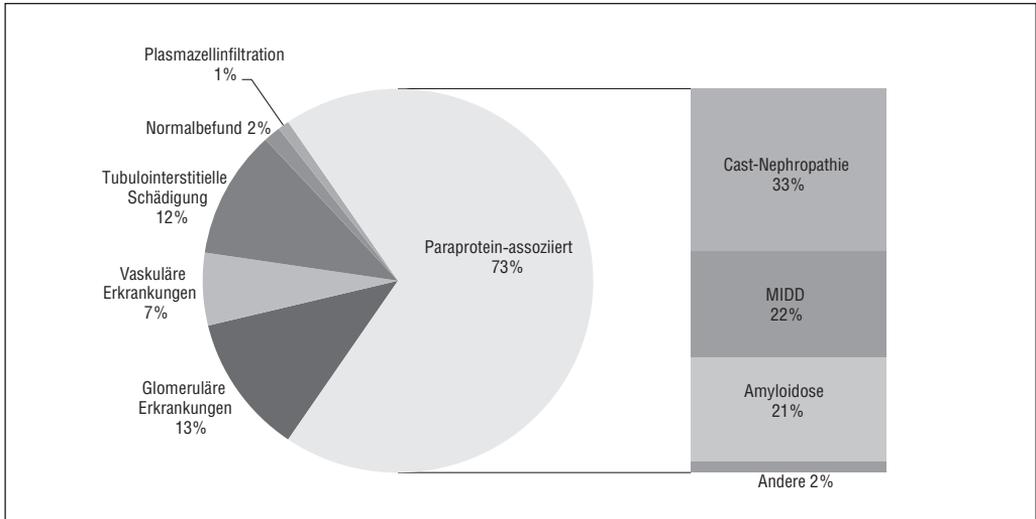


Abbildung 1. Nierenbiopsiebefunde bei 190 Patienten mit multiplem Myelom (modifiziert nach Nasr et al. 2012). Bei 12 Patienten (6%) lagen Mischformen zwischen verschiedenen Paraprotein-assoziierten Nierenerkrankungen vor, 11% der Patienten zeigten rein hypertensive bzw. diabetische Nierenschädigungen ohne Paraprotein-assoziierte Veränderungen. Da in einer Nierenbiopsie mehrere Befunde gefunden werden können, ergibt die Gesamtsumme der prozentualen Verteilung einen Wert > 100%.

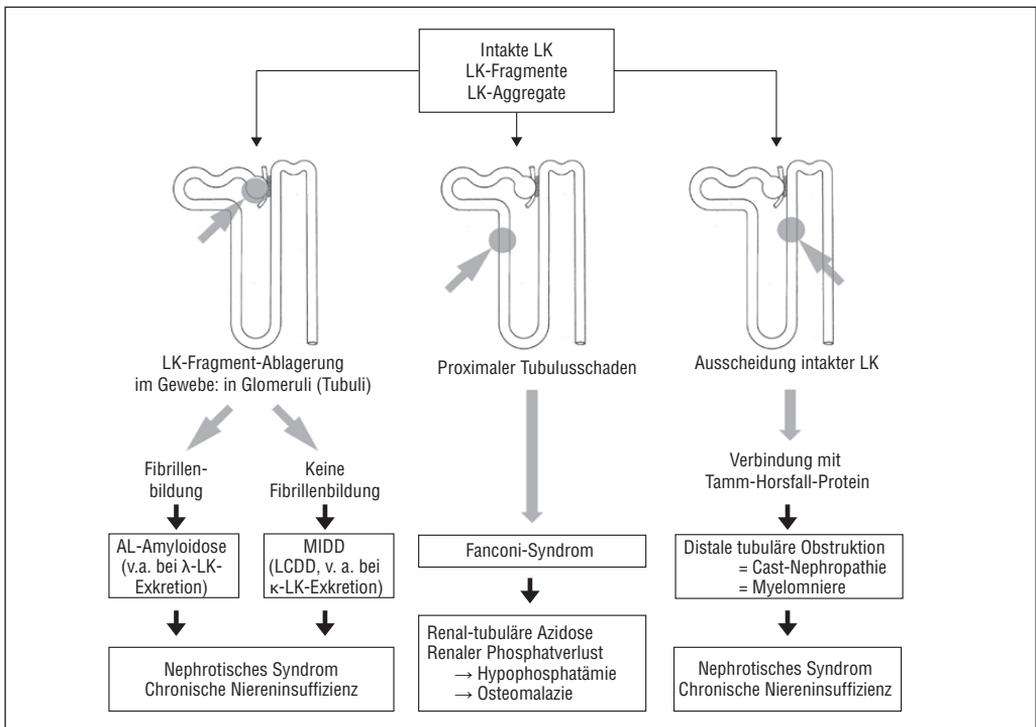


Abbildung 2. Formen der Nierenerkrankung beim MM und ihre Entstehung. LK Leichtketten, MIDD Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease, LCDD Light Chain Deposition Disease.

Weitere renale Komplikationen im Sinne eines akuten Nierenversagens treten auf infolge:

- Hyperkalzämie,
- Hyperurikämie,
- Hyperviskosität,
- tubulointerstitieller Nephritis,
- Hypovolämie oder
- Gabe von NSAR, Kontrastmittel und anderen nephrotoxischen Medikamenten.

Es gibt drei renale Hauptmanifestationen, die durch das MM bedingt sind:

- Cast-Nephropathie
- AL-Amyloidose
- Monoclonal Immunglobulin Deposition Disease (MIDD)

Diese werden durch die monoklonalen FLC (seltener durch monoklonale schwere Ketten) verursacht. Konzentration, Isotyp und biochemischen Charakteristika der FLC bestimmen die Form der Nierenerkrankung (Abbildung 2). Die charakteristischen Merkmale und Unterschiede sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Andere Paraprotein-assoziierte Ursachen sind selten, wie fibrilläre und immunotaktoide Glomerulopathien, monoklonale Kryoglobulinämien, eine C3-Glomerulopathie oder ein atypisches HUS. Äußerst selten führt eine Infiltration der Nieren durch Plasmazellen zu einer Nierenfunktionsstörung.

*Cast-Nephropathie („Myelomniere“)*

Sie stellt mit ca. 40 % die häufigste renale Manifestationsform beim MM dar und ist für 70–90 % der Fälle mit dialysepflichtigem akutem Nierenversagen verantwortlich. Aufgrund des niedrigen Molekulargewichtes werden FLC frei glomerulär filtriert und weitgehend proximal-tubulär rückresorbiert.

Bei Überschreitung der Rückresorptionskapazität gelangen nicht resorbierte FLC in den distalen Tubulus. Hier führen hohe Konzentrationen von FLC bei saurem Urin-pH, niedrigem Urinfluss und Anwesenheit von Tamm-Horsfall-Protein zur Präzipitation. Die gebildeten Zylinder verursachen eine Obstruktion, Tubulusschädigung und Riesenzellreaktion.  $\lambda$ -Leichtketten wirken dabei stärker tubulusschädigend als  $\kappa$ -Leichtketten.

Folge ist zunächst eine tubuläre Funktionsstörung bis hin zum Auftreten eines akuten Nierenversagens. Bei anhaltender Tubulusschädigung entwickelt sich eine interstitielle Fibrose mit irreversibler Nierenfunktionseinschränkung. Die FLC sind als Bence-Jones-Proteinurie im Urin messbar, werden vom Urinteststreifen aber nicht erkannt! Klinisch zeigt sich eine tubuläre Proteinurie und progrediente Niereninsuffizienz.

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen und einer Erhöhung der klonalen FLC > 500 mg/l im Serum muss eine Cast-Nephropathie differenzialdiagnostisch erwogen werden. Die Cast-Nephropathie ist bei rascher Therapieeinleitung und effizienter Absenkung der FLC potenziell reversibel.

*AL-Amyloidose*

Etwa 20–25 % der Myelompatienten mit Nierenbeteiligung weisen eine AL-Amyloidose auf. Die abgelagerten FLC-Fragmente (häufiger  $\lambda$ - als  $\kappa$ -Leichtketten) bilden schwer lösliche Fibrillen (Kongorot-positiv, doppelbrechend im polarisierten Licht). Spezielle Aminosäuresequenzen prädisponieren zur Amyloidbildung.

Je nach Ort der Amyloidablagerung entwickelt sich eine große Proteinurie bis hin zu einem nephrotischen Syndrom (glomerulär), einer Niereninsuffizienz (vaskulär) oder einer Tubulusfunktionsstörung (tubulär). Eine Hypertonie ist selten, häufiger wird

Tabelle 1. Hauptmanifestationen der Nierenbeteiligung bei MM.

	Cast-Nephropathie	AL-Amyloidose	MIDD (LCDD)
Nierenfunktion (eGFR)	↓↓↓	normal – ↓	↓↓
Proteinurie	↑ – ↑↑	↑↑ – ↑↑↑	↑↑
Hämaturie	+	(+)	++
Hyperkalzämie	++	(+)	+
Serumkonzentration FLC $\kappa : \lambda$	$\kappa \gg \lambda$	$\kappa \ll \lambda$	$\kappa \gg \lambda$

eine orthostatische Hypotonie beobachtet. Die Prognose wird häufig durch die kardiale Beteiligung bestimmt.

### *Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD)*

Eine MIDD liegt bei ca. 25% der Patienten mit Myelom-assoziiertes Nierenbeteiligung vor. Sie wird überwiegend durch Ablagerungen von monoklonalen FLC (Leichtketten-Nephropathie, „light chain deposition disease“, LCDD), seltener von schweren Ketten („heavy chain deposition disease“, HCDD) oder einer Kombination aus leichten und schweren Ketten bedingt. Die abgelagerten Fragmente bilden dabei keine Fibrillen und sind Kongorot-negativ, die Ablagerung von  $\kappa$ -Leichtketten überwiegt. Häufig finden sich die Ablagerungen glomerulär, nodulär im Mesangium der Glomeruli (wie bei diabetischer Nephropathie), peritubulär und/oder vaskulär mit den klinischen Zeichen einer Proteinurie (bis hin zum nephrotischen Syndrom), Niereninsuffizienz und arteriellen Hypertonie; in 50% besteht auch eine Hämaturie. Bei 10–30% der betroffenen Patienten sind keine erhöhten FLC in Serum oder Urin nachweisbar („nichtsekretorisches Myelom“).

### **Therapie**

Bei der Therapie ist zwischen allgemeinen, unspezifischen Maßnahmen sowie spezifischen Therapieformen für einzelne Erkrankungsentitäten zu unterscheiden. Schwerpunkt dieses Kapitels ist dabei die Therapie renaler Komplikationen.

#### *Allgemeine, unspezifische Maßnahmen*

Ziel sollte insbesondere die Vermeidung weiterer renaler Insulte sein. Eine besonders hohe renale Morbidität ergibt sich für Patienten mit MM und:

- Gabe von Röntgenkontrastmittel
- zusätzlichem Diabetes mellitus
- Volumendepletion
- Hyperkalzämie
- Anwendung von NSAR/nephrotoxischen Medikamenten

Zur früher berichteten erhöhten Nephrotoxizität von Röntgenkontrastmittel gibt es aktuell wider-

sprüchliche Fallserien, die eine Nierenfunktionsverschlechterung stärker mit der Höhe des  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Spiegels als dem Serumkreatinin assoziieren (Pahade et al. 2011). Trotzdem weisen aktuelle Leitlinien Patienten mit MM als Hochrisikopatienten für eine KM-Gabe aus. Bei einer unvermeidbaren Gabe von Röntgenkontrastmittel sollte insbesondere eine adäquate Vorwässerung erfolgen. Eine vergleichende Bewertung zwischen dem Standardregime (NaCl 0,9%, 1 ml/kg/h für 12 h vor und nach der KM-Gabe) und dem Bikarbonat-Regime (NaBic 154 mmol/l, 3 ml/kg in der Stunde vor KM-Gabe, danach 1 ml/kg/h für 6 h) existiert derzeit nicht, sodass keines der Regime in dieser Indikation als überlegen gelten kann.

Eine spezifische Nephroprotektion für Patienten mit Diabetes mellitus und MM existiert nicht. Es erscheint jedoch bei fortschreitender Niereninsuffizienz oder vor KM-Applikation analog dem Vorgehen bei anderen Erkrankungen sinnvoll, die oftmals bei diesen Patienten eingesetzten ACE-Inhibitoren bzw. ARB zu pausieren (Kiski et al. 2010). Die Korrektur einer gleichzeitig bestehenden Hyperkalzämie ist ebenso anzustreben.

Der Verzicht auf NSAR und andere nephrotoxische Medikamente ist dringend zu empfehlen. Der Einsatz von Diuretika sollte sehr vorsichtig erfolgen, da z. B. Furosemid die Cast-Bildung in den Nierentubuli begünstigt und der Einsatz von Thiaziden eine Hyperkalzämie befördert. Eine Urinalkalisierung hatte in randomisierten Studien keinen protektiven Effekt.

#### *Onkologische Therapie des MM mit Niereninsuffizienz*

An dieser Stelle sei auf die umfangreichen Ausführungen der anderen Therapiekapitel dieses Manuals verwiesen und hier nur das Wesentliche zusammengefasst. Für alle Medikamente inkl. der Onkologika sind die Empfehlungen der Fachinformationen zur Dosisreduktion bzw. Kontraindikationen entsprechend der aktuellen Nierenfunktion zu beachten. So muss unter anderem Lenalidomid streng nach GFR dosiert werden, während sich zum Beispiel in Bortezomib-Pharmakokinetikstudien keine Unterschiede in Abhängigkeit von der GFR (bis hin zur Dialysepflichtigkeit) ergeben haben.

Konkret unterscheiden sich zwei klinische Situationen: einmal die rasche Therapieeinleitung bei Patienten mit akutem, Myelom-bedingtem Nierenversagen (i. d. R. im Sinne einer Cast-Nephropathie) und zum anderen die initiale Therapieplanung eines behandlungspflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Myelom-bedingt oder auch anderer Genese).

Gerade beim akuten, Myelom-bedingten Nierenversagen ist die möglichst rasche und dauerhafte Reduktion der Leichtketten nur durch spezifische Therapie des malignen Plasmazellklons zu erreichen. Hoch dosiertes Dexamethason kann innerhalb von zwei Wochen zu einem Abfall der Leichtketten um zwei Zehnerpotenzen führen (Alexanian et al. 1992) und sollte daher ohne Verzögerung gegeben werden. Leichtkettenmessungen nach zwei Wochen zeigen die Effektivität der angewandten Substanzen an.

Da Bortezomib hepatisch metabolisiert wird, muss es nicht dosisreduziert werden. Bortezomib ist hochwirksam bei Patienten mit Niereninsuffizienz und führte in kontrollierten Studien zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion; dies mag womöglich neben der Anti-Myelom-Wirkung auch an einer gehemmten Zytokinfreisetzung durch Hemmung von NFκB im Rahmen der tubulointerstitiellen Inflammation liegen. Hierzu gibt es jedenfalls pathophysiologische Modelle und experimentelle Daten (Sengul et al. 2002).

Velcade®/Dexamethason ist aktuell als der Therapiestandard in dieser Situation anzusehen (Dimopoulos et al. 2010, 2016). Auch Anthrazykline werden hepatisch eliminiert und bieten sich als zusätzlicher Kombinationspartner bei Patienten mit akutem Nierenversagen an. In besonderen Situationen kann auch die Kombination aus Velcade®, Thalidomid und Dexamethason sinnvoll sein, insbesondere wenn Bedenken bezüglich der Myelotoxizität der Anthrazykline bestehen. Auch Kombinationen von Velcade®/Dexamethason mit moderat dosiertem Cyclophosphamid haben sich in dieser Situation als wirkungsvoll und sicher erwiesen (VCD, CyBorD). Ein weiterer potenzieller Kombinationspartner wäre der Histondeacetylase-Inhibitor Panobinostat, der hepatisch eliminiert wird und in Kombination mit Velcade®/Dexamethason zugelassen ist.

Lenalidomid wird klassischerweise bei akutem Nierenversagen gemieden, weil eine Dosisreduktion nötig wäre, aber bei der Dynamik eines akuten Nierenversagens die korrekte Reduktion kaum abzuschätzen ist. Beim neuen Thalidomid-Analogen Pomalidomid spielt wohl die Nierenfunktion bei der Pharmakokinetik keine relevante Rolle, auch laut Fachinformation besteht keine Kontraindikation. Laut FDA-Label sollte die Anwendung bei einem Serumkreatinin > 3,0 mg/dl vermieden werden.

Eine chronische Niereninsuffizienz – inkl. Dialysepflichtigkeit – ist keine Kontraindikation gegen den Therapiestandard für jüngere Patienten, eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation! Die Ansprechraten sind identisch zu denen bei Patienten ohne Niereninsuffizienz, jedoch ist die Toxizität erhöht. Daher wird eine Reduktion der Melphalandosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> auf 140 mg/m<sup>2</sup> bei einer GFR < 30 ml/min empfohlen (Bird et al. 2011). Trotz Dosisreduktion ist mit stärkeren Nebenwirkungen, z. B. Mukositis, zu rechnen, sodass generell empfohlen wird, diese Therapien nur in spezialisierten Zentren durchzuführen, die auch über eine Nephrologie verfügen (Bird et al. 2011).

Für ältere Patienten sowie Patienten mit weiteren relevanten Komorbiditäten besteht aktuell für VMP (Velcade®, Melphalan, Prednison) die beste Datenlage. Bei Bedenken bezüglich der Toxizität von Melphalan ergibt sich in der Literatur ausreichend Evidenz für eine Erstlinientherapie mit Velcade® und Dexamethason.

Thalidomid muss bei Niereninsuffizienz nicht dosisreduziert werden, jedoch liegen derzeit keine randomisierten Daten vor, die einen Zusatznutzen von Thalidomid bei niereninsuffizienten Patienten belegen.

#### *Spezifische nephrologische Therapieformen*

Über die o. g. ersten Maßnahmen hinaus stehen noch spezifische extrakorporale Behandlungsverfahren zur Verfügung, die bei den folgenden Formen der renalen Beteiligung eingesetzt werden:

- Hyperkalzämie
- Hyperviskositätssyndrom
- Cast-Nephropathie: Dialyse mit HCO-Membran vs. Plasmapherese

### Hyperkalzämie

Eine Hyperkalzämie (Gesamtkalzium  $> 2,7$  mmol/l, freies Kalzium  $> 1,3$  mmol/l) tritt bei ca. 30% der Patienten mit MM auf. Die Klinik reicht von asymptomatischen Verläufen, milden Symptomen bis hin zu schweren neuropsychiatrischen Befunden, kardialen und renalen Komplikationen. Renale Nebenwirkungen sind renaler Diabetes insipidus, Nephrolithiasis und akutes Nierenversagen infolge Nephrokalzinose bis hin zur chronischen Nierenschädigung.

Die Symptomatik des Patienten und die Dringlichkeit der Therapie richten sich dabei nicht nur nach der Höhe, sondern auch nach der Anstiegs geschwindigkeit der Kalziumkonzentration. Bei milder Hyperkalzämie (Kalzium  $< 3$  mmol/l) ist häufig eine ausreichende Hydratation sowie das Absetzen von Thiaziden oder einer Kalziumsubstitution ausreichend. Bei einer mittelgradigen Hyperkalzämie (Kalzium 3–3,5 mmol/l) richtet sich die Therapie nach der klinischen Symptomatik des Patienten. Bei schwerer Hyperkalzämie (Kalzium  $> 3,5$  mmol/l) sollte eine aggressive Therapie erfolgen: ausreichende i. v. Flüssigkeitszufuhr, Gabe von Schleifendiuretika nur bei ausreichender Hydratation des Patienten, i. v. Gabe von Bisphosphonaten, Gabe von Calcitonin. Bei bestehender Niereninsuffizienz (eGFR  $< 30$  ml/min) ist aufgrund von Kontraindikationen nur die i. v. Gabe von Ibandronat (2 mg i. v. über 1 h) zugelassen. Der Einsatz von Denosumab ist auch bei Niereninsuffizienz und Dialyse möglich, allerdings ist mit einem höheren Risiko für anhaltende Hypokalzämien zu rechnen.

Bei schwerer und symptomatischer Hyperkalzämie kann eine Notfalldialysebehandlung unter Verwendung eines kalziumfreien Dialysats die Kalziumkonzentration schnell und effektiv senken. Diese ist insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz sowie fehlender Möglichkeit zur ausreichenden Hydratation notwendig.

### Hyperviskositätssyndrom

Sehr hohe Eiweißkonzentrationen können zu einer Erhöhung der Serumviskosität führen. Eine Hyperviskosität wird häufiger beim Morbus Waldenström mit hohen IgM-Konzentrationen beobachtet, kann aber auch im Rahmen eines MM durch abnormale Polymerbildung von IgA, selten IgG oder  $\kappa$ -Leichtketten auftreten. Klinische Manifestatio-

nen sind Blutungen, Verschwommensehen, Parästhesien, Kopfschmerzen und Herzinsuffizienz. Eine renale Manifestation im Sinne eines akuten Nierenversagens ist selten. Durch eine Plasmapherese mit Austausch gegen Humanalbumin können die monoklonalen Immunglobuline gut entfernt werden. In Abhängigkeit von der Konzentration sind in der Regel 1–3 Behandlungen ausreichend, um eine rasche symptomatische Besserung zu erzielen. Je nach Ausmaß der neurologischen Symptomatik ist der Einsatz der Plasmapherese u. U. sogar als Notfalltherapie zu erwägen.

Cast-Nephropathie: Dialyse mit HCO-Membran vs. Plasmapherese

FLC sind direkt tubulotoxisch und können durch Bildung von Proteinzylindern zur Tubulusobstruktion führen. Die daraus resultierende Cast-Nephropathie ist für die Mehrzahl der dialysepflichtigen akuten Nierenversagen beim MM verantwortlich. Bei rascher Therapieeinleitung und effizienter Absenkung der FLC ist die Cast-Nephropathie potenziell reversibel, bei anhaltender Tubulusschädigung durch hohe Konzentrationen an FLC entwickelt sich jedoch eine irreversible Nierenschädigung. Auch unter effizienter Chemotherapie kann das Absinken der FLC zu langsam erfolgen. Eine Verbesserung der Nierenfunktion ist aber mit einer Verbesserung der Prognose der Patienten verbunden, sodass extrakorporale Verfahren zur Elimination der FLC in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt werden. Entscheidend ist ein schneller Therapiebeginn, Ziel ist eine rasche und mindestens 50%ige Reduktion der FLC im Serum.

Durch Plasmapherese können nicht nur monoklonale Immunglobuline, sondern auch FLC effektiv eliminiert werden. Allerdings ist die Effektivität limitiert durch das große Verteilungsvolumen der FLC, die Beeinflussung des Gerinnungssystems beim Austausch gegen Humanalbumin sowie ggf. die Notwendigkeit einer Substitution mit FFP. Zudem ist die Studienlage kontrovers. Die einzige größere randomisierte Studie (Clark et al. 2005) zeigte keinen Vorteil bezüglich Nierenfunktion und Patientenüberleben, wies aber auch Limitationen auf (keine histologische Sicherung, keine FLC-Messung, keine „modernen“ Chemotherapien). Kleinere frühere Studien, aktuelle Fallserien unter Verwendung moderner Chemotherapien (Bortezo-

mib) und eine Metaanalyse zeigen dagegen einen klinischen Benefit mit deutlicher Verbesserung der Nierenfunktion (Burnette et al. 2011, Dimopoulos et al. 2016). Die Indikation zum Einsatz der Plasmapherese wird insgesamt eher zurückhaltend gestellt. Bei histologisch gesicherter Cast-Nephropathie mit akutem Nierenversagen und deutlich erhöhten FLC kann eine Plasmapherese aber erwogen werden (5–7 Behandlungen in 7–10 Tagen), wenn andere Therapieoptionen nicht zur Verfügung stehen.

Durch eine Hämodialyse mit Standardmembranen können nur geringe Mengen an FLC eliminiert werden, sog. High-Flux-Membranen in Kombination mit Hämodiafiltration sind noch am besten geeignet. Durch Einsatz spezieller großporiger Membranen („High-Cut-off“- oder HCO-Membranen) können Plasmakomponenten bis zu einem Molekulargewicht von 45 kDa effizient entfernt werden. Damit können freie  $\kappa$ -Leichtketten (Molekulargewicht 22 kDa) und  $\lambda$ -Leichtketten (Molekulargewicht 44 kDa) insbesondere bei verlängerter Dialyседauer gut und in großer Menge entfernt werden. Bei Auftreten größerer Polymere wird die Effektivität limitiert.

In Deutschland steht seit wenigen Jahren eine High-Cut-off-Membran für die Dialyse zur Verfügung (HCO 1100, Weiterentwicklung Theralite™, Firma Gambro). Bisher wurde über den Einsatz dieser Membran in nicht randomisierten Studien an über 100 Patienten berichtet, bei denen zusätzlich zur Chemotherapie (in der Regel Dexamethason in Kombination mit Bortezomib oder Thalidomid) eine intensiverte Dialyse (verlängerte Dialyседauer, initial tägliche Behandlung) mit einer High-Cut-off-Membran bei dialysepflichtigen Patienten (eGFR < 15 ml/min) mit nachgewiesener oder vermuteter Cast-Nephropathie erfolgte (Heyne et al. 2012, Hutchison et al. 2012b). Dabei konnte bei 60–74 % der Patienten eine Erholung der Nierenfunktion erzielt werden. Prädiktoren für ein Ansprechen waren ein rascher Therapiebeginn und der Grad der Reduktion der FLC an Tag 12 bzw. 21. Bei den Patienten, bei denen die Chemotherapie unterbrochen werden musste, wurde weder eine adäquate Leichtkettenreduktion noch eine relevante Verbesserung der Nierenfunktion erreicht.

Die Effektivität der High-Cut-off-Dialyse bzw. der Plasmapherese in Kombination mit einer Chemo-

therapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie in der Behandlung der Cast-Nephropathie wird derzeit in zwei großen randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien (EULITE und MYRE) geprüft.

Die Indikation zum Einsatz der High-Cut-off-Dialyse sehen wir als Einzelfallentscheidung bei Patienten mit:

- (prä)terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min) *und*
- bioptisch nachgewiesener Cast-Nephropathie *und*
- FLC im Serum > 500 mg/l.

Aufgrund der aktuellen Datenlage, der theoretischen Überlegungen und der technisch einfachen Durchführbarkeit bevorzugen wir die Behandlung mit der High-Cut-off-Membran gegenüber der Plasmapherese. Dialysen mit der High-Cut-off-Membran sollten über mindestens 6–8 Stunden erfolgen, dabei ist auf eine Überwachung und bedarfsgesteuerte Substitution von Humanalbumin, Magnesium und Elektrolyten zu achten.

Entscheidend für den Therapieerfolg bleiben die sichere Diagnosestellung (Wirksamkeit nur bei der Cast-Nephropathie) und der rasche Therapiebeginn – sowohl der Chemotherapie als auch der extrakorporalen Verfahren. Ohne eine wirksame Chemotherapie ist auch die extrakorporale Elimination der FLC erfolglos. Bei Unterschreiten einer FLC-Konzentration von 500 mg/l kann für die Dialysebehandlung von der High-Cut-off-Membran zur regulären Dialysemembran gewechselt werden.

#### Chronische Niereninsuffizienz

Patienten mit einem Paraprotein-bedingten chronischen Nierenversagen können durchaus erfolgreich im chronischen Dialyseprogramm behandelt werden. Die Gesamtprognose hinsichtlich des Überlebens hängt in erster Linie vom Grundleiden ab und hat sich in den letzten Jahren verbessert. Allerdings liegt das Ein-Jahres-Überleben nur bei etwa 50 % (Tsakiris et al. 2010) und ist damit deutlich schlechter als für Dialysepatienten ohne Paraproteinämien bzw. Patienten mit MM ohne dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Sowohl Peritonealdialyse als auch Hämodialyse kommen als Dialyseverfahren in Betracht. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos kann die Peritonealdialyse allerdings technisch limitiert sein.

**Literatur**

- Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K et al (1992) Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 80: 887–890
- Bird JM, Owen RG, D'Sa S et al; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum (2011) Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 154(1): 32–75
- Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV (2011) Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 364: 2365–2366
- Clark WF, Stewart AK, Rock GA et al; Canadian Apheresis Group (2005) Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 143: 777–784 [Erratum in: *Ann Intern Med* 2007; 146: 471]
- Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A et al (2010) Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 28: 4976–4984
- Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al (2016) International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 34: 1544–1557
- Heyne N, Denecke B, Guthoff M et al (2012) Extracorporeal light chain elimination: high cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. *Ann Hematol* 91: 729–735
- Hutchison CA, Blade J, Cockwell P et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (2012a) Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nat Rev Nephrol* 8: 234–243
- Hutchison CA, Heyne N, Airia P et al (2012b) Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 27: 3823–3828
- Kiski D, Stepper W, Brand E et al (2010) Impact of renin-angiotensin-aldosterone blockade by angiotensin-converting enzyme inhibitors or AT-1 blockers on frequency of contrast medium-induced nephropathy: a post-hoc analysis from the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) trial. *Nephrol Dial Transplant* 25: 759–764
- Nasr SH, Valeri AM, Sethi S et al (2012) Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 59: 786–794
- Pahade JK, LeBedis CA, Raptopoulos VD et al (2011) Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with multiple myeloma undergoing contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 196: 1094–1101
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15: e538–548
- Sengul S, Zwizinski C, Simon EE et al (2002) Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int* 62: 1977–1988
- Terpos E, Katodritou E, Tsiptsakis E et al; Greek Myeloma Study Group (2009) Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica* 94: 372–379
- Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P et al (2010) Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 25: 1200–1206

## Neurologische Komplikationen

*C. Franke, H. Dietzfelbinger*

Monoklonale Gammopathien unklarer Signifikanz finden sich bei zirka 0,1 % der über 25-jährigen Gesamtbevölkerung und bei 3 % der Über-70-Jährigen (Bischoff 2001). Das Vorhandensein von M-Proteinen wird häufig zufällig gefunden und muss nicht zwangsläufig mit einer neurologischen Folgeerkrankung assoziiert sein. Andererseits findet sich bei ungefähr 10 % der Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie (PNP) eine monoklonale B-Zell-Vermehrung mit M-Protein (Bosch/Smith 1994). Die PNP stellt die häufigste neurologische Komplikation einer Gammopathie dar (Tabelle 1). Was hierfür die Ursachen sein mögen und warum das periphere Nervensystem eher betroffen ist als das Zentralnervensystem, soll im Folgenden dargestellt werden.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen M-Proteinen und dem Auftreten einer PNP ergibt sich aus der Spezifität der meisten M-Proteine für das Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG) der das Axon umhüllenden Schwann-Zelle. Darüber hinaus gibt es noch Kreuzreaktionen mit Nerven-Glykolipiden und -Gangliosiden (Tatum 1993, Van den Berg et al. 1993, Notermans et al. 1994b, Vrethem et al. 1995). Diese Reaktionen konnten mittels Immunfluoreszenz-markierter M-Proteine und Komplement auf den Myelinscheiden peripherer Nerven in Nerven-

biopsaten nachgewiesen werden (Monaco et al. 1995). Des Weiteren war es möglich, bei Versuchstieren mit passivem Transfer oder durch Injektion von M-Proteinen unter das Perineurium eine PNP zu induzieren (Tatum 1993, Suarez/Kelly 1993). Ein weiterer Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Gammopathie und PNP ergibt sich aus der Beobachtung, dass sich eine Neuropathie nach immunsuppressiver Therapie bessern kann (Blume et al. 1995, Oksenhendler et al. 1995, Dalakas et al. 1996, Notermans et al. 1996a). Oft wird eine begleitende Neuropathie übersehen, wenn nicht gezielt mittels klinischer neurophysiologischer Methoden danach geforscht wird (Latov 1995). Im Hinblick auf Klinik, Pathologie, Elektrophysiologie und Therapie müssen Gammopathien vom IgM-, IgA- und IgG-Typ unterschieden werden (Suarez/Kelly 1993, Notermans et al. 1994b, Bischoff 2001).

### „Benigne Gammopathien“ (MGUS)

Klinisch zeigt sich meist eine symmetrische, distal betonte, sensomotorische Polyneuropathie (Nobile-Orazio et al. 1994, Ellie et al. 1996). Patienten mit einer IgM-Gammopathie haben meist eine ausgeprägtere sensible Neuropathie als Patienten mit IgG- oder IgA-Gammopathie und die neurophysio-

*Tabelle 1.* PNP-Häufigkeit bei Gammopathie (mod. n. Bischoff 2001).

Erkrankung	Häufigkeit	PNP-Anteil
MGUS	65 %	5–10 %
Solitäres Plasmozytom	4 %	selten, DD POEMS-Syndrom
Multiples Myelom	14 %	10 %
M. Waldenström	2 %	5–33 %
Lymphom	5 %	selten

logische Untersuchung ergibt anhand der verlangsamten Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) eindeutige Hinweise auf eine Demyelinisierung (Smith 1994, Ellie et al. 1996, Bischoff 2001). Teilweise ist die PNP, besonders beim IgM-Typ, mit Haltetremor und Ataxie verbunden (Notermans et al. 1994b). In der elektrophysiologischen Untersuchung finden sich häufig sowohl eine segmentale Demyelinisierung (Verzögerung der NLG) als auch eine axonale Degeneration (Spontanaktivität im Elektromyogramm [EMG]). Die Polyneuropathie schreitet bei Patienten mit einer IgM-assoziierten Gammopathie schneller voran als bei Patienten mit IgG- und IgA-Gammopathie. Im Allgemeinen ist die Progression langsam und oft von erheblichen Parästhesien und Schmerzen begleitet. Selten führt die Erkrankung zu schweren Lähmungen oder lebensbedrohlichen Folgeschäden.

Im Liquor lässt sich eine Gesamteiweißerhöhung mit erhöhtem IgM und IgG ohne Zellzahlvermehrung beobachten. Morphologisch stellt sich eine schwere Myelinscheidenschädigung und sekundäre Axondegeneration dar, die teilweise nur die dünnen Nervenfasern betrifft (Tatum 1993, Ellie et al. 1996). Eine Immunpathogenese mit einem Sofort- und einem Langzeiteffekt ist wahrscheinlich.

Ungefähr die Hälfte der Patienten mit einer IgM-assoziierten PNP zeigt eine Kreuzreaktion zwischen M-Proteinen und Myelin der Schwann-Zelle, dem Oligosaccharid MAG (myelin associated glycoprotein), dem Po-Glykoprotein, dem PMP22-Protein, den Sulfoglukuronyl-paraglobosid-Glykolipiden und den Sulfoglukuronyl-laktosaminyl-Paraglobosiden (Bosch/Smith 1993, McAlarney et al. 1995, Vrethem et al. 1995, Argyriou et al. 2008). Eine besondere Rolle wird dem Anti-MAG zugesprochen, wobei der genaue Pathomechanismus

nicht klar ist (Tabelle 2). Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Titern von IgM-anti-Gangliosid-Antikörpern (GM1) – wie sie bei Motoneuronkrankungen gefunden werden – und MGUS-PNP wird noch kontrovers diskutiert (Bouche et al. 1995, Trojaborg et al. 1995).

Wie schon erwähnt, gehen IgG- und IgA-Gammopathien seltener mit einer PNP einher, die auch, wenn vorhanden, eine mildere Ausprägung hat. Bei ihnen findet man sowohl eine demyelinisierende als auch eine axonale Komponente. Bei Patienten mit einer vorwiegend axonalen PNP manifestiert sich diese distal, symmetrisch und überwiegend sensibel bzw. sensomotorisch (Notermans et al. 1994a, 1996b). Klinik und Verlauf erlauben die Unterscheidung von M-Protein-assoziiierter PNP und chronisch-entzündlichen, demyelinisierenden Polyneuropathien (CIDP) (Smith 1994, Simmons et al. 1995).

Die Therapie einer MGUS-Neuropathie orientiert sich meist an der Therapie der Grunderkrankung. Die Gammopathie selbst ist häufig nur gering ausgeprägt. Bis heute gibt es noch keine befriedigende Therapie der MGUS-Neuropathie.

In kleinen Studien verbesserten sich die Symptome unter Chemotherapie oder Plasmapherese (PE) (Blime et al. 1995, Dalakas et al. 1996, Notermans et al. 1996a). Eine PE kann hilfreich sein bei IgG- und IgA-MGUS-Neuropathien, nicht jedoch bei IgM-MGUS-Neuropathien und beim POEMS-Syndrom (siehe unten). Die Dauer der Wirkung der PE ist bekanntermaßen begrenzt.

Der therapeutische Einsatz von i. v. Immunglobulinen ist auf Einzelfallbeobachtungen beschränkt, größere Studien stehen noch aus. Unsere Therapieempfehlung besteht in einer intermittierenden oralen Behandlung mit niedrig dosiertem Cyclophosphat.

Tabelle 2. Anti-MAG-Antikörper (mod. n. Bischoff 2001).

	Anti-MAG-positiv	Anti-MAG-negativ
Häufigkeit	60 %	40 %
Sensibel motorisch	62 %	31 %
Tremor	30 %	selten
Rein demyelinisierender Typ	77 %	24 %
Mittlere NLG des N. peroneus	23 m/s	40 m/s
NLG < 35 m/s	90 %	23 %
Rein axonale Form	0 %	44 %

phamid (C) in Kombination mit Kortison (P). Dieses Therapieschema (CP) hat als einziges einen Langzeiteffekt zeigen können (Notermans et al. 1996a). Die Kombination von Cyclophosphamid und PE ist ebenfalls möglich, bringt jedoch keine wesentlichen Vorteile (Dalakas et al. 1996, Notermans et al. 1996a, Bischoff 2001). Eine größere Studie erbrachte trotz verschiedener Therapieschemata (PE, Chemotherapie, Immunglobuline, Kortison) zwar eine signifikante Verringerung der M-Proteine, jedoch ohne anhaltenden Effekt auf die PNP (Ellie et al. 1996).

### **Multiples Myelom**

Eine periphere Nervenstörung im Sinne einer Polyneuropathie kommt beim multiplen Myelom mit Osteolysen in 5–40 % der Fälle vor, je nachdem, ob nur klinisch oder auch elektrophysiologisch untersucht wurde. Das osteosklerotische Myelom ist sogar in bis zu 50 % der Fälle mit einer Polyneuropathie verbunden (Bischoff 2001). Auch beim solitären Plasmozytom kann es zu einer sensomotorischen Polyneuropathie kommen.

Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Die Ausfälle sind symmetrisch angeordnet. Zu Beginn der Erkrankung sind meist nur Sensibilitätsstörungen nachweisbar, im weiteren Verlauf dominieren häufig die motorischen Ausfälle. Meist klagen die Patienten über starke Schmerzen und Parästhesien, manchmal über „burning feet“, verbunden mit vasomotorisch-neurotrophischen Störungen. Elektrophysiologisch findet man eine normale oder nur leicht verminderte NLG, sehr selten eine ausgeprägte Verlangsamung (Bischoff 2001).

Morphologische Untersuchungen an Biopsaten des N. suralis zeigen oft Zeichen einer Amyloidose. Vorherrschend findet man aber eine axonale Degeneration mit wahrscheinlich sekundär bedingter segmentaler Demyelinisierung.

Eine Immunpathogenese ist wahrscheinlich, da die Bindung von Immunglobulinen direkt an den Nervenfasern nachgewiesen werden konnte.

Die Therapie richtet sich nach dem Vorgehen gegen die Grunderkrankung. Die Neuropathie kann sich über einige Wochen bis Monate nach Normalisierung der Paraproteinämie bessern (Rajkumar 2000).

### **Makroglobulinämie Waldenström**

Beim M. Waldenström (IgM-Makroglobulinämie mit IgM > 3 g/dl und Plasmazellvermehrung im Knochenmark) treten sowohl Störungen des ZNS als auch periphere Nervenstörungen, meist in Form einer peripheren, symmetrischen sensomotorischen Polyneuropathie auf. Manchmal findet sich jedoch auch eine Schwerpunktpolyneuropathie (Mononeuritis-multiplex-Typ) (Bischoff 2001). Der Altersgipfel liegt bei zirka 60 Jahren. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen. Eine Kryoglobulinämie ist mit dem M. Waldenström häufiger assoziiert als mit dem multiplen Myelom. Patienten mit einer Kryoglobulinämie haben zusätzlich schmerzhafte Parästhesien, ein Raynaud-Phänomen und eine Mononeuropathia multiplex.

Elektromyografisch finden sich axonale Schädigungen, die NLG ist mäßig bis erheblich verzögert. Die morphologischen Befunde ähneln denen anderer Gammopathien mit axonaler Degeneration und sekundärer Demyelinisierung.

Es wird ebenfalls eine Immunpathogenese angenommen, die sich zum einen gegen die Markscheiden richtet, zum anderen aber auch das Axon direkt angreift, ganz in Analogie zur MGUS-Neuropathie.

Die Therapie richtet sich in erster Linie gegen die Grundkrankheit; Immunsuppression und begleitende Plasmapherese sollen auch hier wirksam sein.

Beim Morbus Waldenström kann mit Rituximab oder mit den Kombinationen aus Cyclophosphamid + Prednison/Dexamethason + Rituximab (CP-R oder R-CD) eine Therapie durch Reduktion der Titer anti-neuraler Antikörper angestrebt werden. Diskutiert werden auch Bortezomib (BR) und Thalidomid in Kombination mit Rituximab (TR), obwohl die Neuropathie zu den Hauptnebenwirkungen von Bortezomib und Thalidomid gehört (siehe unten). Daher sind Vorsicht und Zurückhaltung mit diesen Kombinationen geboten (Treon 2009).

### **Kryoglobulinämie**

Das Auftreten einer Polyneuropathie bei Kryoglobulinämie ist eher eine Seltenheit, die Häufigkeit wird mit zirka 7 % angegeben (Bischoff 2001). Klinisch findet sich anfänglich eine asymmetrisch aus-

geprägte gemischte Neuropathie, die oft mit quälenden Schmerzen und Parästhesien einhergeht, wie man sie auch bei Autoimmunvaskulitiden antrifft. Meist finden sich zusätzlich schwerste neurotrophe Störungen.

Elektrophysiologisch findet man eher Zeichen einer axonalen Degeneration bei normaler oder nur leicht verminderter NLG.

Als Pathogenese wird der Niederschlag von Eiweißaggregaten (Immunglobulinen) an den Nervenfasern diskutiert. Sehr plausibel aber erscheint auch die These, dass vaskuläre Faktoren im Sinne einer ischämischen Neuropathie mit vaskulitischen Durchblutungsstörungen im Bereich der Vasa nervorum für die Schädigung verantwortlich sind, was die vorwiegend axonale Degeneration erklären könnte. Therapeutisch werden wiederholte Plasmaapheresen, Kortikoide und Immunsuppressiva mit Erfolg eingesetzt. Unter dieser Therapie kann es zu einer deutlichen Besserung oder sogar zur kompletten Rückbildung der Symptome kommen.

### Amyloidose-assoziierte Neuropathien

Bei 15–35 % der Patienten mit einer malignen Paraproteinämie finden sich klinisch Hinweise auf eine Amyloidose. Die polyneuropathischen Symptome sind durch schmerzhaftes Parästhesien und eine frühzeitige Beeinträchtigung der Schmerz- und Temperaturwahrnehmung sowie autonome Störungen wie orthostatische Dysregulation, Blasenentleerungsstörungen und erektile Dysfunktion gekennzeichnet. Ein Karpaltunnelsyndrom, das

durch die Amyloideinlagerungen im Karpaltunnel verursacht wird, wird bei zirka 25 % der Patienten mit sekundärer Amyloidose gefunden (Bischoff 2001). Ebenso können sich Pseudo-Muskelhypertrophien aufgrund von intramuskulärer Amyloid-einlagerung finden. Die autonome Nervenstörung wird durch die Schädigung der marklosen C-Fasern verursacht. Diese spezielle Schädigung kann zweifelsfrei nur durch eine Nerven- oder Hautbiopsie nachgewiesen werden. Mit den üblichen elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden lässt sich die Amyloidose nur schwer erkennen. Eine gestörte sympathische Hautantwort und eine Herzfrequenzvariationsanalyse geben indirekt Hinweise auf eine autonome Beteiligung (Tabelle 3).

### POEMS-Syndrom

Das POEMS-Syndrom ist ein seltenes paraneoplastisches Syndrom bei Plasmazeldyskrasie. Das Akronym entspricht einer komplexen Kombination aus peripherer Neuropathie (Polyneuropathie), Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein und Hautveränderungen (Skin). Meist findet sich nur eine leicht ausgeprägte sensomotorische Neuropathie. Dazu kommen noch Papillenödem, extravaskuläre Volumenüberladung (periphere Ödeme, Anasarka, Pleuraergüsse, Aszites), Osteosklerose, Thrombozytose und Morbus Castleman (Lymphadenopathie mit angiofollikulärer Hyperplasie und vaskulär-plasmazellulärer Proliferation). Weitere Befunde sind Polyzythämie, Fatigue, Trommelschlägelfinger und pathologische Lungenfunktions-tests (Tabelle 4).

Tabelle 3. Verteilungs- und Schädigungstypen bei Polyneuropathie (mod. n. Bischoff 2001).

Grunderkrankung	Schädigungstyp der Polyneuropathie
MGUS	überwiegend demyelinisierend
anti-MAG-positiv	stark demyelinisierend
IgG, IgA	axonal
SAN	SNAP-reduziert
Solitäres Plasmozytom	demyelinisierend
Multiples Myelom	axonal
M. Waldenström	demyelinisierend
Amyloidose	C-Faser-Störung, autonome Störung, Engpasssyndrome
Kryoglobulinämie	axonal

Am häufigsten tritt das POEMS-Syndrom im 5. und 6. Lebensjahrzehnt auf. Für die Pathogenese sind die monoklonalen Leichtketten, die osteosklerotischen Herde und das Zytokinprofil entscheidend. In dem komplexen Netzwerk von Zytokinen spielt der VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) eine dominante Rolle, der bei 75 % der POEMS-Patienten im Serum erhöht und somit für die Diagnosestellung wichtig ist. Bei mehr als 95 % der Patienten liegt ein sklerotisches Plasmozytom (IgG oder IgA) vom monoklonalen Lambda-Typ oder eine Knochenmarkinfiltration vor. Beim POEMS-Syndrom handelt es sich um ein chronisches Krankheitsbild mit einer medianen Überlebenszeit von 13,8 Jahren.

Randomisierte Therapiestudien liegen für das POEMS-Syndrom nicht vor. Beim sklerotischen Plasmozytom ist eine Strahlentherapie angezeigt. Solange die komplexe Pathogenese des POEMS-Syndroms noch nicht vollständig geklärt ist, wird eine diffuse Form dieser Erkrankung ähnlich wie beim multiplen Myelom mit Kortikosteroiden (P), niedrig dosierten Alkylantien (Melphalan (M) oder

MP) oder Hochdosischemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation behandelt (Tabelle 5).

Nach einer Studie der *Mayo Clinic* wurde von 1974–2014 bei 291 Patienten ein POEMS-Syndrom diagnostiziert. Seit 2003 hat sich das therapeutische Vorgehen deutlich zugunsten der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation verschoben (49 % vs. 25 %). Das statistisch errechnete 10-Jahres-Überleben betrug 62 %. Albuminwerte > 3,2 g/dl und das Erreichen einer kompletten

*Tabelle 5.* Ansprechen des POEMS-Syndroms auf Standardtherapien.

Therapie	Besserungs-raten (%)
Strahlentherapie	≥ 50
Standarddosis-Alkylantientherapie	≥ 40
Kortikosteroide	≥ 15
Hochdosischemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation	≥ 90

*Tabelle 4.* Kriterien für die Diagnose des POEMS-Syndroms.

Hauptkriterien*	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Polyradikuloneuropathie</li> <li>2. monoklonale proliferative Plasmazellkrankheit (Plasmazell dyskrasie; fast immer vom Lambda-Typ)</li> <li>3. Morbus Castleman</li> <li>4. Osteosklerose</li> <li>5. Anstieg des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)</li> </ol>
Nebenkriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Organomegalie (Splenomegalie, Hepatomegalie oder Lymphadenopathie)</li> <li>2. extravaskuläre Volumenüberlastung (Ödeme, Pleuraerguss oder Aszites)</li> <li>3. Endokrinopathie (Diabetes mellitus, Impotenz, Gynäkomastie, Amenorrhö, Schilddrüsenunterfunktion, Östrogenvermehrung, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hyperprolaktinämie, Pankreasinsuffizienz<sup>1</sup>)</li> <li>4. Hautveränderungen (Hyperpigmentation, Hypertrichose, Angiome der Haut, Plethora, Akrozyanose, Flush, weiße Nägel)</li> <li>5. Papillenödem</li> <li>6. Thrombozytose/Polyzythämie<sup>2</sup></li> </ol>
Andere Symptome und Befunde	Trommelschlägelfinger, Gewichtsverlust, Hyperhidrose, pulmonale Hypertension/restruktive Lungenerkrankung, Thromboseneigung, Diarrhö, niedrige Vitamin-B12-Werte
Mögliche Assoziationen	Arthralgien, Kardiomyopathie (systolische Dysfunktion) und Fieber

POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein, Hautveränderungen (Skin)

\* Polyradikuloneuropathie und monoklonale Plasmazellerkrankung oder Morbus Castleman bei allen Patienten; für die Diagnosestellung sind mindestens ein weiteres Hauptkriterium und ein Nebenkriterium erforderlich.

<sup>1</sup> Wegen der hohen Inzidenz von Diabetes mellitus und Schilddrüsenfunktionsstörungen sind diese Diagnosen als Nebenkriterium nicht ausreichend.

<sup>2</sup> Anämie und/oder Thrombozytopenie sind für das POEMS-Syndrom nicht charakteristisch, es sei denn, dass ein Castleman-Syndrom vorliegt.

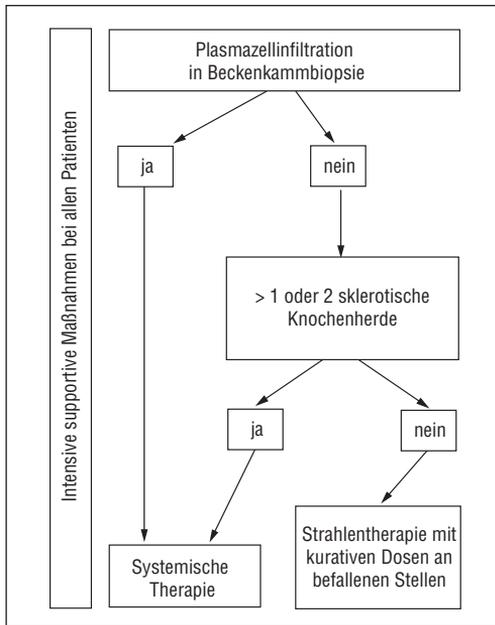


Abbildung 1. Therapie beim POEMS-Syndrom.

hämatologischen Remission ergaben sich als 2 neue günstige prognostische Risikofaktoren (Kourelis et al. 2016).

Die Bedeutung der anti-VEGF-Therapie (Bevacizumab), von immunmodulatorischen Medikamenten (Thalidomid, Lenalidomid) und Proteasominhibitoren (Bortezomib) ist noch unklar. Im Gegensatz zu Thalidomid besteht beim Lenalidomid ein erheblich geringeres Risiko der Nebenwirkung einer Polyneuropathie, sodass, wie in einem Fall beschrieben, eine gute Wirksamkeit erwartet werden kann. Mit Bevacizumab wurden gemischte Therapieergebnisse beschrieben. Da jedoch bei Thalidomid und Bortezomib neurotoxische Nebenwirkungen im Vordergrund stehen, sollten diese Medikamente nicht an erster Stelle eingesetzt werden. Plasmapherese und i. v. Immunglobuline zeigen beim POEMS-Syndrom im Gegensatz zur CIDP keine Wirkung (Abbildung 1). Wichtig ist, die Diagnose eines POEMS-Syndroms möglichst frühzeitig zu stellen, um die Entwicklung irreversibler neurologischer Funktionsstörungen zu verhindern (Chaudhry et al. 2008, Dispenzieri 2015).

## Therapieassoziierte Polyneuropathie beim multiplen Myelom

(s. auch Kapitel *Neue Substanzen in der Therapie des multiplen Myeloms*)

Vor allem beim therapierefraktären oder rezidivierenden multiplen Myelom werden heute auch längerfristig und damit kumulativ in höheren Dosen moderne Behandlungsprotokolle, die Proteasominhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib und neuerdings oral auch Ixazomib) sowie immunmodulatorische Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid) allein oder in Kombination mit Chemotherapie oder Kortison umfassen, eingesetzt (Bardwick et al. 1980, Richardson et al. 2009, Hanizi et al. 2015, Jongen et al. 2015, Morawska et al. 2015).

Bei Thalidomid und Bortezomib ist die Nebenwirkung einer dosislimitierenden, anfangs noch reversiblen Polyneuropathie häufig (bis zu 75%). Oft wird eine vorbestehende Neuropathie weiter verschlimmert.

Bei den Zweitgenerationspräparaten der IMiDs (Lenalidomid und Pomalidomid (12,3% PN)) und der Proteasominhibitoren (Carfilzomib und orales Ixazomib) ist die Nebenwirkung der peripheren Neuropathie jedoch wesentlich schwächer ausgeprägt.

Die Thalidomid-induzierte Polyneuropathie (TiPN) ist im allgemeinen sensorisch und sensomotorisch. Ihre Inzidenz liegt zwischen 25% und 75%, die der Bortezomib-induzierten Polyneuropathie (BiPN) bei 40%. Prävalenz und Schweregrad der TiPN und BiPN scheinen dosisabhängig zu sein. Die TiPN zeigt nur eine geringe Reversibilität (25%), eine BiPN ist dagegen meistens reversibel (64%) (Smith 1994).

Die BiPN zeigt folgende klinische und elektrophysiologische Charakteristika (Argyriou 2008):

- oft gering- bis mäßiggradiger distaler sensorischer Verlust
- Unterdrückung der tiefen Sehnenreflexe, Störungen der Propriozeption
- leichter bis starker Schmerz, besonders an Fingerspitzen und Zehen
- im Allgemeinen leichte motorische Schwäche in den distalen Muskeln der unteren Extremitäten, selten ausgeprägte distale und proximale Schwäche

- sehr selten autonom-neurogene orthostatische Hypotonie (Hanaizi et al. 2015, Jongen et al. 2015, Morawska et al. 2015).

Bei Thalidomid scheint die Polyneuropathie eine Folge der anti-angiogenetischen Wirkung darzustellen. Bei Bortezomib werden dagegen diskutiert (Hanaizi et al. 2015, Jongen et al. 2015, Morawska et al. 2015):

- Stoffwechselstörungen infolge Bortezomib-Akkumulation in den dorsalen Wurzelganglienzellen,
- eine Mitochondrien-vermittelte Störung der Kalziumionen-Homöostase und
- Störungen der Neurotrophine.

Verschiedene Risikofaktoren einschließlich der kumulativen Dosis und einer vorbestehenden Neuropathie können das Auftreten einer BiPN begünstigen. Darüber hinaus könnten bei den BiPN ätiopathogenetisch sowohl autoimmunologische als auch entzündliche Faktoren eine Rolle spielen.

### Therapie und Verlauf der paraproteinämischen Neuropathien

Grundsätzlich richtet sich das therapeutische Bestreben immer auf die Behandlung der der Neuropathie zugrunde liegenden Erkrankung. Bortezomib kann auch subkutan verabreicht werden. Diese Applikationsform, die mit deutlich geringerer Häufigkeit und Schwere periphere Neuropathie verursacht, wurde 2012 zugelassen. Heute wird Bortezomib daher in erster Linie subkutan gegeben. Die Neurotoxizität lässt sich weiter vermindern, wenn Bortezomib nur 1 x/Woche verabreicht wird.

Im Übrigen gibt es über Dosisreduktion des Bortezomibs und Therapiewechsel hinaus derzeit keine wirkungsvolle Therapie. Neuroprotektive Strategien können mangels überzeugender klinischer Evidenz nicht empfohlen werden (Chaudhry et al. 2008, Richardson et al. 2009).

Bei der therapieassoziierten Polyneuropathie sind als Behandlungsmaßnahmen Dosisreduktion oder Absetzen der neurotoxischen Substanz sowie eine suffiziente Schmerzbehandlung angezeigt. Weitere symptomatische Maßnahmen bestehen in der Gabe von Antidepressiva, Antikonvulsiva und Vitamin B6 und/oder Vitamin C (Argyriou et al. 2008).

Zusammengefasst sind die unter den oben genannten Krankheitsbildern zu beobachtenden Neuropathien in der Regel langsam progredient und zeigen nur in den seltensten Fällen einen fulminanten Verlauf. Die Rückbildungstendenz der Neuropathie nach erfolgreicher Behandlung der Primärerkrankung ist jedoch häufig enttäuschend.

### Literatur

- Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP (2008) Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 112: 1593–1599
- Bardwick PA, Zvaifler GN, Gill GN (1980) Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: the POEMS syndrome. *Medicine* 59: 311–322
- Bischoff C (2001) Diagnostik und Therapie der Immunneuropathien und der multifokalen motorischen Neuropathie. *Nervenheilkd* 20: 142–150
- Blume G, Pestronk A, Goodnough LT (1995) Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies: improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. *Neurology* 45: 1577–1580
- Bosch EP, Smith BE (1993) Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins. *Med Clin North Am*: 125–139
- Bouche P, Moulouguet A, Younes-Chennoufi AB et al (1995) Multifocal motor neuropathy with conduction block. A study of 24 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 38–44
- Chaudhry V, Cornblath DR, Polydefkis M et al (2008) Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 4: 275–282
- Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG et al (1996) A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 40: 792–795
- Dispenzieri A (2015) POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 90: 951–962
- Ellie E, Vital A, Steck A et al (1996) Neuropathy associated with 'benign' anti-myelin associated glycoprotein IgM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol* 243: 34–43
- Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R et al (2015) The European Medicines Agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist* 20: 329–334

- Jongen JL, Broijl A, Sonneveld P (2015) Chemotherapy-induced peripheral neuropathies in hematological malignancies. *J Neurooncol* 121: 229–237
- Kourelis TV, Buadi FK, Kumar SK et al (2016) Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: An update of the Mayo Clinic experience. *Am J Hematol* 91: 585–589
- Latov N (1995) Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol* 37: S32–S42
- McAlarney T, Pastores GM, Hays AP et al (1995) Antisulfatide antibody and neuropathy in a patient with Gaucher's disease. *Neurology* 45: 1622–1623
- Monaco S, Ferrari S, Bonetti B et al (1995) Experimental induction of myelin changes by anti-MAG antibodies and terminal latency complement complex. *J Neuropathol Exp Neurol* 54: 96–104
- Morawska M, Grzasko N, Kostyra M et al (2015) Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 33: 113–119
- Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M et al (1994) Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 36: 416–424
- Notermans NC, Wokke JHJ, Lokhorst HM et al (1994a) Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. A prospective study of the prognostic value of clinical and laboratory abnormalities. *Brain* 117: 1385–1393
- Notermans NC, Wokke JHJ, Van der Graaf Y et al (1994b) Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a 5 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 1525–1527
- Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen H et al (1996a) Intermittent cyclophosphamid and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology* 47: 1227–1233
- Notermans NC, Wokke JHJ, Van den Berg LH (1996b) Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: comparison of patients with and without monoclonal gammopathy. *Brain* 119: 421–428
- Oksenhendler E, Chrevet S, Leger JM et al (1995) Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 243–247
- Rajkumar SV (2000) Thalidomide in multiple myeloma. *Oncology (Williston Park)* 14(12 Suppl 13): 11–16
- Richardson PG, Xie W, Mitsiades C et al (2009) Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J Clin Oncol* 21: 3518–3525
- Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB et al (1995) Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy, without and with monoclonal gammopathy. *Brain* 118: 359–368
- Smith IS (1994) The natural history of chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. A clinical and neurophysiological study. *Brain* 117: 949–957
- Suarez GA, Kelly JJ (1993) Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Further evidence that IgM-MGUS neuropathies are different than IgG-MGUS. *Neurology* 43: 1304–1308
- Tatum AH (1993) Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated-glycoprotein. *Ann Neurol* 33: 502–506
- Treon SP (2009) How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 114: 2375–2385
- Trojaborg W, Hays AP, Van den Berg LH et al (1995) Motor conduction parameters in neuropathies associated with anti-MAG antibodies and other types of demyelinating and axonal neuropathies. *Muscle Nerve* 18: 730–735
- Van den Berg LH, Lankamp CLAM, De Jager AEJ et al (1993) Anti-sulphatide antibodies in peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 1164–1168
- Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JH (1995) Improvement of multifocal motor neuropathy during long-term weekly treatment with human immunoglobulin. *Neurology* 45: 987–988
- Vrethem M, Ekerfelt C, Ernerudh J (1995) Avidity distribution of antibodies against peripheral nerve myelin in patients with polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy and in healthy controls. *J Neurol Sci* 131: 190–199

## Zweitneoplasien

*N. Graf, E. Hiller, C. Straka*

Die Prognose des multiplen Myeloms hat sich in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert. Insbesondere die Proteasominhibitoren und Immunmodulatoren haben die therapeutischen Optionen beim multiplen Myelom erweitert. Mit der damit verbundenen Überlebensverlängerung rücken zunehmend auch die Spättoxizitäten – und hier vor allem die Zweitmalignome (second primary malignancies, SPM) – in den Fokus und sollten daher auch bei der Patientenaufklärung beachtet werden.

### Entstehung von Zweitmalignomen

Für die Entstehung von Zweitmalignomen wird ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren diskutiert (Thomas et al. 2012):

1. Behandlungsbezogene Faktoren (Alkylantien, Immunmodulatoren, autologe Stammzelltransplantation und Strahlentherapie) werden als wichtigste Ursache für SPM betrachtet.
2. Zu den myelombezogenen Faktoren werden die molekularen Subtypen, die biklonale Erkrankung sowie das Knochenmark-Microenvironment gezählt.
3. Die patientenbezogenen Faktoren umfassen genetische Faktoren wie Polymorphismen für Enzyme des Medikamentenmetabolismus, Kanalproteine und DNA-Reparatursysteme sowie nicht genetische Faktoren (Alter, ethnische Abstammung, Organfunktionen, Interaktionen mit Begleitmedikation).
4. Umweltfaktoren physikalischer (ionisierende Strahlung), chemischer (chlorierte Lösungsmittel) und biologischer (chronische Antigenstimulation bei Autoimmunerkrankungen, Allergien und Infektionen) Natur.

5. Sogenannte „Lifestyle“-Faktoren wie Alkohol, Nikotinkonsum und Ernährungsgewohnheiten scheinen interessanterweise eine eher untergeordnete Rolle zu spielen.

### Zweitmalignome nach Chemotherapie

Eine Assoziation zwischen multiplem Myelom und akuter Leukämie wurde erstmals 1965 beschrieben und nachfolgend durch eine Reihe von Autoren bestätigt (Holland et al. 1965, Bergsagel 1982). In der ersten Myelom-Therapiestudie des kanadischen NCI kam es bei 15 von 365 zur Beobachtung anstehenden Myelompatienten, die mit der Kombination aus einer alkylierenden Substanz und Prednison behandelt worden waren, zu einer akuten Leukämie (Bergsagel et al. 1979, Bergsagel 1982). Die Leukämieinzidenz in dieser Studie war somit 230-mal höher als die zu erwartende Inzidenz in der Normalbevölkerung. Legt man statistische Berechnungen zugrunde, so würde das Risiko, eine akute Leukämie zu erleiden, nach 50 Behandlungsmonaten 19,6% betragen.

Über die Ursachen der Entstehung einer akuten Leukämie wurde viel diskutiert. Übereinstimmend ist man der Ansicht, dass diese lebensbedrohliche Komplikation eine Folge der alkylierenden Agentien und der Strahlentherapie ist (Holland et al. 1965, Kyle et al. 1970). Es gibt allerdings auch Fälle von akuten Leukämien bei Myelompatienten zu einem Zeitpunkt, bevor alkylierende Substanzen zur Behandlung eingesetzt wurden; auch myelodysplastische Veränderungen werden gelegentlich bei Myelompatienten schon vor Einsetzen einer Behandlung beobachtet (Mufti et al. 1983). Einzelne Fälle einer akuten Leukämie wurden auch bei

unbehandelten Patienten mit einer Makroglobulinämie oder einer MGUS dokumentiert. Aus diesem Grunde wird auch spekuliert, dass bei Patienten mit einer Plasmazellneoplasie eine erhöhte intrinsische Veranlagung (ein primärer Stammzelldefekt) zur Entwicklung einer akuten Leukämie beiträgt.

Aus Therapiestudien an Myelompatienten und Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die entweder mit Melphalan oder mit Cyclophosphamid behandelt wurden, geht eindeutig hervor, dass Melphalan zu einer erhöhten Inzidenz akuter Leukämien führt (Cuzick et al. 1987). Während die Leukämierate von der Dauer der Melphalanbehandlung abhing, konnte eine solche Abhängigkeit nicht für die Cyclophosphamidbehandlung festgestellt werden. Auch bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die nach Melphalanbehandlung ein Jahr überlebten, bestand ein 93-fach erhöhtes Risiko, eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln. Das Risiko, nach 10 Jahren an einer akuten Leukämie erkrankt zu sein, lag bei 11,2% (Greene et al. 1986).

Die akute myeloische Leukämie bei Myelompatienten manifestiert sich klinisch initial meist durch eine Panzytopenie und durch die charakteristischen morphologischen Veränderungen der Myelodysplasie. Wie bei anderen sekundären Leukämien ist die Behandlung bei eingeschränkter Knochenmarkreserve schwierig und selten erfolgreich. Angesichts dieser hohen Zweitleukämieraten muss man auch nach Melphalan-Hochdosistherapien bei multiplem Myelom und Langzeitüberleben mit einer erhöhten Leukämieinzidenz rechnen.

In einer stark vorbehandelten Patientengruppe entwickelte sich bei 7 von 117 Myelompatienten eine Myelodysplasie nach Hochdosistherapie und Transplantation (Govindarajan et al. 1996). In einer neueren Untersuchung an mehr als 2000 Patienten nach Hochdosistherapie wurden MDS-typische zytogenetische Veränderungen in 4% der Fälle nachgewiesen (Barlogie et al. 2008). Eine klinisch manifeste MDS oder AML trat nur bei 1% der Patienten auf. Das Auftreten von zytogenetischen MDS-assoziierten Veränderungen war korreliert mit geringer CD34<sup>+</sup>-Zellausbeute, längerem Zeitintervall zwischen Diagnose und Hochdosistherapie, höherem Alter und schlechterer Thrombozytenregeneration nach Hochdosistherapie (Barlogie et al. 2008).

Weitere bei Myelompatienten gehäuft auftretende Zweitneoplasien sind maligne Lymphome, myelo-

proliferative Syndrome und Karzinome überwiegend der Mamma, der Gallenwege und des Darmes (Law/Blom 1977).

### Neue Substanzen

Nach der aktuellen Studienlage scheint bei Bortezomib-haltigen Therapien kein relevant erhöhtes Risiko für SPM vorzuliegen. So lag in der finalen 5-Jahres-Analyse der VISTA-Studie, in der nicht transplantationsfähige Patienten in der Erstlinie entweder eine Therapie mit Melphalan/Prednison (MP) oder mit MP plus Bortezomib (VPM) erhielten, die Inzidenz der Zweitmalignome im VPM-Arm bei 1,66 pro 100 Patientenjahre gegenüber 1,30 pro 100 Patientenjahre im Kontrollarm (San Miguel et al. 2011). Zum Vergleich: die Inzidenzrate in der Allgemeinbevölkerung der USA im Alter zwischen 65 und 74 Jahren beträgt 1,92. Da für über 95% aller Studienteilnehmer bereits Nachbeobachtungsdaten vorliegen, kann dieses Ergebnis als robust betrachtet werden.

Demgegenüber haben inzwischen eine Reihe von Studien ein erhöhtes Zweitmalignomrisiko für Lenalidomid gezeigt. *Dimopoulos* und Kollegen (2012) analysierten retrospektiv 11 klinische Studien, in denen Patienten mit refraktärem bzw. rezidiertem multiplem Myelom eine Lenalidomid-basierte Therapie erhielten. Insgesamt wurden 3846 Patienten betrachtet; die mediane Behandlungsdauer mit Lenalidomid lag bei 5 Monaten (Bereich: 0,03–58 Monate). Für invasive SPM, d. h. hämatologische und solide Neoplasien betrug die Inzidenz 2,08 pro 100 Patientenjahre. Von insgesamt 52 berichteten Zweittumoren entfiel die überwiegende Anzahl auf solide Tumoren (n = 44), wohingegen hämatologische Neoplasien (5 MDS, 1 AML, 2 NHL) in der Unterzahl waren. Interessanterweise wurden keine Hodgkin-Lymphome oder ALL beobachtet. Zählt man nichtinvasive Hauttumoren (Nichtmelanome) hinzu, ergibt sich eine Gesamtinzidenzrate von 3,62. Im Vergleich hierzu war die Inzidenz von SPM in den Kontrollgruppen, die überwiegend mit Dexamethason plus Placebo behandelt wurden, niedriger (Gesamtinzidenzrate 1,38).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch drei große Phase-III-Studien in der Erstlinientherapie, die eine Erhaltung mit Lenalidomid nach Melphalan/Prednison/Lenalidomid (MPR) (Palumbo et al. 2012)

Tabelle 1. Zweitneoplasien beim multiplen Myelom (Attal et al. 2012 + McCarthy et al. 2012).

Zweitneoplasie	Lenalidomid (n = 306 + 231)	Placebo (n = 302 + 229)
	Anzahl Patienten	
Hämoblastosen	21	6
AML oder MDS	5 + 6	4 + 0
ALL	3 + 1	0 + 0
Hodgkin-Lymphom	4 + 1	0 + 0
Non-Hodgkin-Lymphom	1 + 0	1 + 1
Solide Tumoren	20	9
Ösophaguskarzinom	1 + 0	0 + 0
GI-Tumoren	3 + 2	0 + 1
Prostatakarzinom	2 + 1	1 + 0
Mammakarzinom	2 + 3	0 + 0
Lungenkarzinom	0 + 0	1 + 0
Nasopharynxkarzinom	1 + 0	0 + 0
Nierenkarzinom	1 + 0	1 + 0
Malignes Melanom	0 + 1	1 + 2
Karzinoid	0 + 0	0 + 1
ZNS-Tumor	0 + 1	0 + 0
Gynäkologischer Tumor	0 + 1	0 + 1
Schilddrüsenkarzinom	0 + 1	0 + 0
Hautkrebs (kein malignes Melanom)	5 + 4	3 + 3
<b>Gesamt</b>	<b>50</b>	<b>21</b>

bzw. nach Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (Attal et al. 2012, McCarthy et al. 2012) versus Placebo untersuchten. Die Inzidenz von SPM war in den Lenalidomidkohorten höher und lag bei 3,1 versus 1,2 pro 100 Patientenjahre (Attal et al. 2012) bzw. bei 8% versus 3% (McCarthy et al. 2012), wobei sich hämatologische und solide Neoplasien in etwa die Waage hielten (Tabelle 1).

Aufgrund der eindrucksvollen Vorteile einer Lenalidomid-basierten Therapie bezüglich des progressionsfreien Überlebens wird trotz des Sekundärmalignomrisikos ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der zugelassenen Indikation konstatiert. Längere Gaben von Lenalidomid zusammen mit oralem Melphalan sind unter diesem Aspekt nicht zu bevorzugen. Für das verwandte Pomalidomid

wurde bislang kein erhöhtes Sekundärmalignomrisiko beschrieben (San Miguel et al. 2013).

Die kürzlich neu zugelassenen Substanzen Carfilzomib (Proteasominhibitor), Ixazomib (oraler Proteasominhibitor), Panobinostat (HDAC-Inhibitor), Elotuzumab (SLAMF7-Antikörper) und Daratumumab (CD38-Antikörper) sind hinsichtlich Zweitneoplasien nach aktuellem Kenntnisstand weitgehend unbedenklich; die sich entwickelnde Datenlage wird in den nächsten Jahren hierüber weiteren Aufschluss geben.

#### Literatur

Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al (2012) Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1782–1791

- Barlogie B, Tricot G, Haessler J et al (2008) Cytogenetically defined myelodysplasia after melphalan-based autotransplantation for multiple myeloma linked to poor hematopoietic stem-cell mobilization: the Arkansas experience in more than 3000 patients treated since 1989. *Blood* 111: 94–100
- Bergsagel DE (1982) Plasma cell neoplasms and acute leukaemia. In: Hoffbrand AV, Lasch HG, Nathan DG, Salmon SE (eds) *Clinics in Hematology*. WB Saunders, Eastbourne, pp 221–234
- Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR et al (1979) The chemotherapy of plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N Engl J Med* 301: 743–748
- Cuzick J, Erskine S, Edelman D et al (1987) A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndrome and acute leukaemia following melphalan and cyclophosphamide treatment for myelomatosis. *Br J Cancer* 55: 523–529
- Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N et al (2012) A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 119: 2764–2767
- Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT et al (1996) Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *Br J Haematol* 95: 349–353
- Greene MH, Harris EL, Gershenson DM et al (1986) Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 105: 360–367
- Holland D, Muller JM, Leger J et al (1965) Association myelome, leucose myeloide et lymphosarcome: Reflexions nosologiques. *Lyon Med* 213: 967–974
- Kyle RA, Robert MD, Pierre RV et al (1970) Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. *N Engl J Med* 283: 1121
- Law IP, Blom J (1977) Second malignancies in patients with multiple myeloma. *Oncology* 34: 20–24
- McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al (2012) Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1770–1781
- Mufti GJ, Hamblin TJ, Clein GP et al (1983) Coexistent myelodysplasia and plasma cell neoplasia. *Br J Haematol* 54: 91–96
- Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al (2012) Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1759–1769
- San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1055–1066
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al (2011) Continued overall survival benefit after 5 years' follow-up with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) in patients with previously untreated multiple myeloma, and no increased risk of second primary malignancies: final results of the phase 3 VISTA trial. *Blood* 118(21): ASH Abstract 476
- Thomas A, Mailankody S, Korde N et al (2012) Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood* 119: 2731–2737

## Lebensqualität

### „Patient-reported outcomes“ und deren Beeinflussung durch verschiedene Therapieoptionen

I. Bumeder, F. S. Oduncu

#### Lebensqualität und Messinstrumente

Lebensqualität bezeichnet das „Gesamte der körperlichen, psychischen, sozialen und funktionalen Aspekte von menschlichem Erleben und Verhalten, wie sie von der Person selbst geäußert werden“ (Bullinger 1997). Der quantitativen Bewertung durch die „harten“ Kriterien der Überlebenszeit bzw. Zeit bis zur Progression der Erkrankung wurde in den letzten beiden Jahrzehnten die qualitative Bewertung durch den Patienten additiv zur Seite gestellt. In Abgrenzung zu den „disease-related outcomes“ wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „patient-reported outcome“ betrachtet. Patient-reported outcomes (PRO) werden vor allem eingesetzt, um Therapievergleiche zu ermöglichen und Hilfestellungen in Entscheidungssituationen zu leisten, in denen medizinisch gleichwertige Therapien zur Verfügung stehen. PRO haben prognostische Relevanz hinsichtlich des Überlebens, sind darin dem Performance-Status überlegen und werden als Merkmal zur Risikostratifizierung in Therapiestudien vorgeschlagen (Gotay et al. 2008).

Die heute in Studien am meisten eingesetzten Instrumente sind der FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*) mit dem FACT-Multiple Myeloma Modul von Cella et al. (Cella 1996, Wagner et al. 2012) und EORTC QLQ (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) mit dem QLQ-MY24 bzw. -20 von Aaronson et al. (Aaronson et al. 1993, Cocks et al. 2007) sowie der EQ-5D (Kvam et al. 2011).

Für den klinischen Alltag bietet sich die Möglichkeit, ein Screening-Instrument für die Belastung onkologischer Patienten einzuführen. Zu diesem Zweck wurde von J. Holland das „Distress-Thermometer“ entwickelt (Holland 1997). Dieses Instrument enthält

eine vertikale visuelle Analogskala, die von 0 (keine Belastung) bis 10 (extreme Belastung) reicht. Werte über 5 geben eine moderate Belastung an und sollten die Aufmerksamkeit des Onkologen auf die angegebenen Problemfelder richten sowie eine gezielte Hinzuziehung von z. B. Sozialberatung, Psychoonkologie oder Seelsorge ermöglichen. Damit erreicht das Distress-Thermometer nicht die Genauigkeit der mehrdimensionalen Lebensqualitätsmessung, ist jedoch als schnelles Screening-Instrument geeignet, um psychoonkologischen Behandlungsbedarf zu erfassen (Abbildung 1; Mehnert et al. 2006).

#### Besondere Lebensqualitätsaspekte beim multiplen Myelom

Die Art der Erkrankung spielt eine wichtige Rolle für die subjektive Lebensqualität der Patienten. So weisen ambulante Patienten mit multiplen Myelom eine signifikant schlechtere physische Funktion im EORTC QLQ-C30 als Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und akuten Leukämien auf (Santos et al. 2006). Bei der Diagnosestellung eines multiplen Myeloms bereiten Schmerz, Fatigue, Obstipation und Parästhesien der Hände und Füße, eingeschränkte physische Funktion, Rollenfunktion und globale Lebensqualität die größten Probleme (Gulbrandsen et al. 2004, Ramsenthaler et al. 2016). 20 % der Patienten zeigen signifikante Angstsymptome und 16 % Symptome einer Depression.

Bei Patienten mit multiplen Myelom erweisen sich nicht so sehr die körperbetonten Lebensqualitätsparameter, wie globale Lebensqualität und physische Funktion, sondern psychosoziale Parameter, insbesondere Rollen-, emotionale, soziale und kognitive Funktion als unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben (Strasser-Weippl/Ludwig 2008).

*Wirbelsäulenkomplikationen*

Besonders schmerzhaft und die Lebensqualität einschränkend im Krankheitsverlauf sind Wirbelkörperfrakturen.

*Malhotra* et al untersuchten den Einfluss von stabilisierenden Maßnahmen auf die Lebensqualität. Dabei machte es keinen Unterschied, ob eine Ballonkyphoplastie oder eine Fixie-

**Anleitung:**

**ERSTENS:** Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10), die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.

Extrem belastet



Gar nicht belastet

**ZWEITENS:** Bitte geben Sie an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

JA NEIN

**Praktische Probleme**

- Wohnsituation
- Versicherung
- Arbeit/Schule
- Beförderung (Transport)
- Kinderbetreuung

**Familiäre Probleme**

- Im Umgang mit dem Partner
- Im Umgang mit den Kindern

**Emotionale Probleme**

- Sorgen
- Ängste
- Traurigkeit
- Depression
- Nervosität

**Spirituelle/religiöse Belange**

- In Bezug auf Gott
- Verlust des Glaubens

JA NEIN

**Körperliche Probleme**

- Schmerzen
- Übelkeit
- Erschöpfung
- Schlaf
- Bewegung/Mobilität
- Waschen, Ankleiden
- Äußeres Erscheinungsbild
- Atmung
- Entzündungen im Mundbereich
- Essen/Ernährung
- Verdauungsstörungen
- Verstopfung
- Durchfall
- Veränderungen beim Wasser lassen
- Fieber
- Trockene/juckende Haut
- Trockene/verstopfte Nase
- Kribbeln in Händen/Füßen
- Angeschwollen/aufgedunsen fühlen
- Sexuelle Probleme

**Sonstige Probleme:** \_\_\_\_\_

NCCN 1.2005 Distress Management Guideline, © National Comprehensive Cancer Network, Alle Rechte vorbehalten. Jede Art der Vervielfältigung der hier dargestellten Empfehlungen und Grafiken bedarf ungeachtet des Verwendungszwecks der schriftlichen Genehmigung des NCCN (www.nccn.org).

Deutsche Version: Mehnert, Müller, Lehmann, Koch (2005) Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Abbildung 1. Deutsche Version des Distress-Thermometers mit Problemliste nach Mehnert et al. (2006).

nung durch eine thorakolumbale Orthese (Stützkorsett) durchgeführt wurde. Eine wesentliche Rolle spielte die Zeit. Eine Verzögerung in der Behandlung über 6 Monate verschlechterte die Wirksamkeit insbesondere der konservativen Therapie (Malhotra et al. 2016).

### *Körperliches Training zur Verbesserung der Lebensqualität*

Ein systematischer Literatur-Review zur Effektivität von körperlichem Training (Gan et al. 2016) kam zu dem Ergebnis, dass ein personalisiertes, strukturiertes Übungsprogramm, das auf die Schwere der Erkrankung und die medizinische Behandlung zugeschnitten ist, das körperliche und psychische Befinden, die Lebensqualität und die körperliche Leistungsfähigkeit steigert. Dabei war eine regelmäßige Supervision notwendig. Insbesondere für myeloablative Behandlungen konnten hier Erfolge durch aerobes Training und Dehnübungen gezeigt werden.

### *Bortezomib*

Von den „neuen Substanzen“ in der Therapie des multiplen Myeloms ist Bortezomib am besten untersucht. Im Rahmen der APEX- und der Summit-Studie, die den Effekt von Bortezomib auf das multiple Myelom bzw. den Therapievergleich mit Dexamethason untersuchten, wurden eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und eine Abnahme der Symptomatik bei Patienten, die auf Bortezomib ansprechen, gefunden (Dubois et al. 2006). Im Vergleich mit Dexamethason zeigen Patienten unter Bortezomib eine signifikante Verbesserung fast aller Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens sowie weniger Dyspnoe und Schlafstörungen (Lee et al. 2008). Einschränkend ist jedoch zu bemerken, dass das verbesserte Gesamtüberleben der Bortezomib-Patienten im Vergleich zur Dexamethason-Gruppe die verbesserten Lebensqualitätsparameter zumindest zum Teil erklärt.

Die VISTA-Studie beinhaltete Lebensqualitätsuntersuchungen an mehr als 600 Patienten über 65 Jahren, die randomisiert entweder mit 9 Zyklen VMP oder MP behandelt wurden. Es ergaben sich statistisch signifikante und klinisch bedeutungsvolle Verschlechterungen in den Bereichen globale

Lebensqualität, physische Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion, gepaart mit einem Anstieg von Fatigue, Schmerzen, Schlafstörungen, Appetitmangel und Verstopfung im VMP-Arm (Abbildung 2). Der Parameter „Parästhesien“ wurde nicht explizit untersucht und ist nur indirekt im Aspekt Schmerz abgebildet. Die Verschlechterungen beziehen sich sowohl auf den Baseline-Wert als auch auf den Vergleich mit dem MP-Arm. Besonders ausgeprägt waren die Verschlechterungen zwischen den Zyklen 3 und 6. Nach 9 Zyklen waren die Indizes der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Armen vergleichbar. Diese Erholung wurde vermutlich durch die Reduktion von Bortezomib auf eine einmal-wöchentliche Gabe ab dem 5. Zyklus und das Erreichen einer Remission beeinflusst (Delforge et al. 2012).

Die UPFRONT-Studie verglich verschiedene Bortezomib-haltige Therapieschemata miteinander. Bortezomib-Dexamethason (Vel/Dex), Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD) und Bortezomib-Melphalan-Prednison (VMP), jeweils gefolgt von einer Bortezomib-Erhaltungstherapie. Bei allen Therapiemodalitäten kam es zu einem vorübergehendem Abfall der Lebensqualitätsparameter, dann zu einer Stabilisierung und einer Verbesserung in der Erhaltungstherapie. In der Gruppe der VTD-Patienten verbesserte sich die physische Funktion, Rollenfunktion und globale Lebensqualität weniger (Niesvizky et al. 2011). Die Verbesserung während der Bortezomib-Erhaltungstherapie dürfte wie in der VISTA-Studie auf die einmal-wöchentliche Verabreichung zurückzuführen sein.

Alle Studien wurden mit der intravenösen Applikation von Bortezomib durchgeführt. Der Einfluss der subkutanen Gabe wurde noch nicht untersucht.

### *Thalidomid*

Die therapeutische Alternative zu VMP bei älteren Patienten ist MPT. Verelst et al. (2011) untersuchten für die HOVON-Gruppe bei 284 Patienten den Einfluss von Thalidomid auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Acht Zyklen MP +/- 200 mg Thalidomid mit anschließender Thalidomid-Erhaltung (50 mg) wurden verabreicht. Die Lebensqualitätsparameter verliefen in beiden Armen sehr ähnlich. Im MP-Arm war die physische Funktion besser und die Verstopfung ein geringeres Problem. Parästhe-

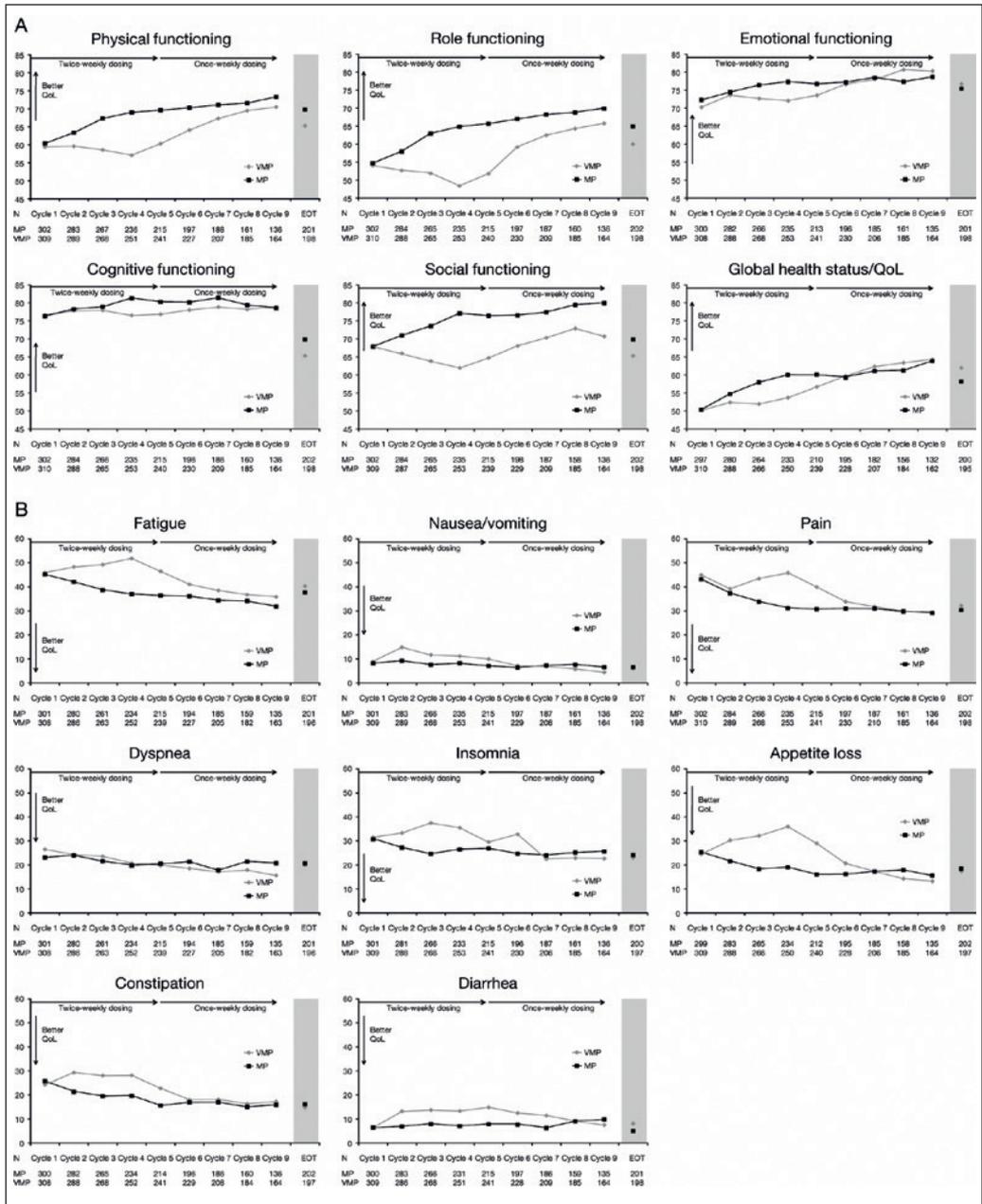


Abbildung 2. Mittelwerte der EORTC-QLQ-C30-Werte für die einzelnen Behandlungszyklen (nach Delforge et al. 2012; Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Prof. Delforge und Wiley Publishers).

A) Funktionsskalen – alle Unterschiede zwischen VMP und MP sind beim 4. Zyklus statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).  
 B) Symptomskalen – alle Unterschiede zwischen VMP und MP sind beim 4. Zyklus statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ), mit Ausnahme von Übelkeit/Erbrechen und Dyspnoe. EOT Behandlungsende.

sien traten im MPT-Arm vermehrt nach 4–7 Monaten Therapie auf, signifikante Unterschiede zwischen beiden Armen ergaben sich während der Erhaltungstherapie. Die globale Lebensqualität unterschied sich nicht zwischen den Gruppen und verbesserte sich leicht im Therapieverlauf. Die Patienten mit MPT zeigten von Therapiebeginn an durchgehend höhere Werte für emotionale Funktion und Zukunftsperspektiven. Nach 18 Monaten wurden die globale Lebensqualität, die Rollenfunktion, emotionale und soziale Funktion, Fatigue und Schmerz im MPT-Arm besser bewertet. Die höhere Toxizität durch Thalidomid übersetzte sich nicht in schlechtere Lebensqualitätsparameter. MPT ist aus Patientenperspektive eine überlegene Option (Verelst et al. 2011).

Ein Vergleich von Thal/Dex mit Vel/Dex bei Melphalan-refraktären Patienten zeigte ähnliche Ansprechraten, PFS- und OS-Raten sowie keine Unterschiede in Bezug auf die Lebensqualität. Schlafstörungen und Fatigue traten häufiger in der Vel/Dex-Gruppe auf (Hjorth et al. 2012).

### *Lenalidomid*

In der MM-015 Studie wurden Melphalan–Prednison–Lenalidomid mit anschließender Lenalidomid-Erhaltung (MPR-R) vs. Melphalan–Prednison–Lenalidomid (MPR) für 9 Zyklen vs. Melphalan–Prednison (MP) für 9 Zyklen bei neu diagnostizierten Patienten untersucht. Dabei zeigten sich vergleichbare Verbesserungen in allen LQ-Bereichen für alle drei Therapiearme. Die physische Funktion verbesserte sich signifikant stärker im MPR-R-Arm als im MP-Arm. Die Verbesserung zeigte sich bei Patienten bis 75 Jahre (Dimopoulos et al. 2013).

Weitere Daten zu neu diagnostizierten Patienten erbrachte die FIRST-Studie. Hier wurde Lenalidomid–Dexamethason (Rd) bis zum Progress vs. Lenalidomid–Dexamethason (Rd) für 18 Monate vs. Melphalan–Prednison–Thalidomid (MPT) für 18 Monate verglichen. Rd zeigte eine schnellere Reduktion der Krankheitssymptome und geringere Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen als MPT (Delforge et al. 2015).

63 Patienten mit rezidiviertem Myelom wurden langfristig mit Lenalidomid–Dexamethason behandelt. Die berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität war abhängig vom erreichten Ansprechen.

Wesentliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität traten nicht auf. Die Patienten berichteten über eine nicht signifikante Verschlechterung der physischen Funktion und eine deutliche Verbesserung der Zukunftsperspektiven (Alegre et al. 2012).

Die nordische Studiengruppe um Möller et al. (2011) bestätigte in einer „Cost-effectiveness“-Studie die Überlegenheit von Lenalidomid–Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib–Dexamethason. Es handelte sich dabei nicht um einen randomisierten Vergleich, sondern um eine Auswertung publizierter Daten (MM-009/-010 vs. APEX). Die CR/PR-Raten betragen 65 % für Len/Dex bzw. 43 % für Bortezomib. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 11,45 Monate für Len/Dex vs. 5,15 Monate für Bortezomib. Auch die Analyse der QALYs (quality-adjusted life years) und der gewonnenen Lebensjahre (life years gained) ergab einen Vorteil für Len/Dex.

### *Pomalidomid*

Pomalidomid–Dexamethason wurde im Rahmen der MM-003-Studie mit hoch dosiertem Dexamethason bei mehrfach vorbehandelten Patienten, die refraktär auf Bortezomib und Lenalidomid waren, untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den klinischen Endpunkten und allen untersuchten Lebensqualitätsparametern zugunsten von Pomalidomid–Dexamethason. Die Lebensqualität blieb stabil, während sie sich unter Dexamethason verschlechterte. Die Krankheits-symptome verbesserten sich (Song et al. 2015).

Für die Proteasominhibitoren der nächsten Generation (Carfilzomib, Ixazomib) und den HDAC-Inhibitor Panobinostat liegen derzeit keine publizierten Daten zur Lebensqualität vor.

### *Hochdosistherapie versus konventionelle Therapie*

Die *Nordic Myeloma Study Group* berichtete im Jahr 2000 über ein im Vergleich zu Melphalan–Prednison um 18 Monate verlängertes Überleben für Patienten, die mit einer Melphalan-Hochdosistherapie und autologer Transplantation behandelt wurden. In dieser Studie wurde ein Vergleich der Lebensqualität der Patientengruppe, die eine Melphalan-Hochdosistherapie mit 200 mg/m<sup>2</sup> und Transplantation erhielt, mit einer historischen Kon-

trollgruppe mit Melphalan/Prednison-Behandlung durchgeführt. Die Hochdosisgruppe berichtete während der Induktionstherapie mit VAD über vermehrte Schlafstörungen. Hochdosispatienten zeigten 6 Monate nach Therapiebeginn (7 Wochen nach Transplantation) mäßiggradig erniedrigte Werte für globale Lebensqualität, Rollen- und soziale Funktion und vermehrt Appetitverlust. Die Unterschiede der Gruppen glichen sich 12 Monate nach Therapiebeginn aus (Abbildung 3). Die Transplantationsgruppe berichtete 36 Monate nach Therapiebeginn über tendenziell weniger Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Appetitverlust (Gulbrandsen et al. 2001).

Drei Jahre nach der Behandlung gaben die Patienten einem Normalkollektiv vergleichbare Werte für die Bereiche globale Lebensqualität, Fatigue und Schmerz an. Physische Funktion und Rollenfunktion (Arbeitsfähigkeit), bei jüngeren Patienten auch die sozialen Funktionen, blieben ein Problem (Gulbrandsen et al. 2004).

#### Vergleich verschiedener Hochdosismodalitäten

Der Erholungsprozess der Patienten nach Hochdosisstherapie verläuft nach einer Konditionierung mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> und nach einer Konditionierung, die aus der Gabe von Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> bei der ersten Transplantation sowie der Gabe von Busulfan (16 mg/kg) und Cyclophosphamid (120 mg/kg) bei der zweiten Transplantation besteht,

ähnlich. Die Funktionsskalen verbessern sich nach initialen Verschlechterungen im Anschluss an die Transplantation. Insbesondere Mukositis, Geschmacksveränderungen, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö werden als Probleme angegeben. Die transplantationsassoziierten Probleme waren jedoch von kurzer Dauer, nach 6 Monaten hatten sich die Patienten erholt (Uyl-de Groot et al. 2005). Eine genauere Eingrenzung des Regenerationszeitpunktes ist wegen der großen Zeitspanne zwischen den Messzeitpunkten in dieser Untersuchung nicht möglich.

Die Melphalandosierung ist ein wesentlicher Parameter für die Frühtoxizität und die Geschwindigkeit der Regeneration nach Transplantation. Patienten über 60 Jahre, die Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> erhielten, zeigten im Vergleich zu Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> bei jüngeren Patienten eine raschere Regeneration (Bumeder et al. 2007). Physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale und soziale Funktion verbessern sich schneller, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz, Kurzatmigkeit, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit nehmen deutlicher ab als unter Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>.

#### Wiedereingliederung ins Erwerbsleben

Die Rehabilitation in das Leben, wie es vor der Erkrankung möglich war, ist ein wesentliches Ziel in der Behandlung onkologischer Patienten. Bei Patienten mit multiplem Myelom wird die Rück-

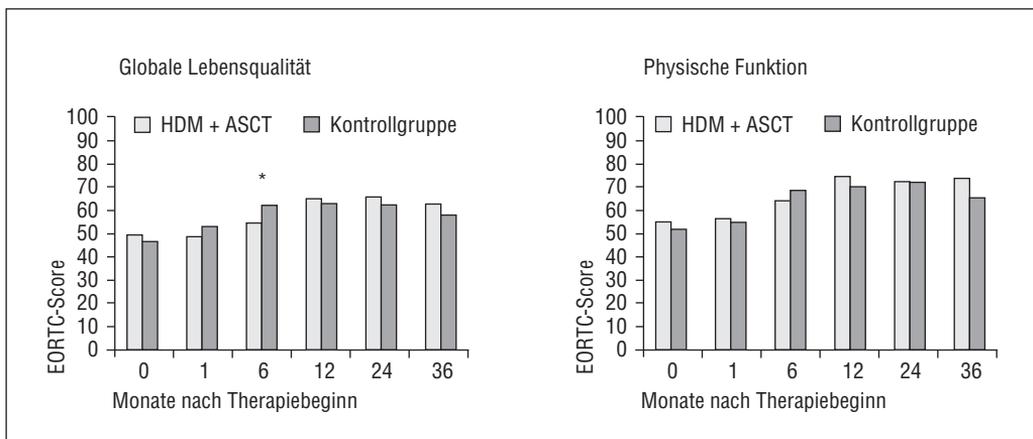


Abbildung 3. Mittelwerte für globale Lebensqualität und physische Funktionsfähigkeit zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Beginn der Induktionschemotherapie in der Melphalan-Hochdosisgruppe (HDM + ASZT) und der Melphalan/Prednison-Gruppe (Kontrollgruppe). Höhere Werte bedeuten eine bessere Funktionsfähigkeit; \*statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ) (nach Gulbrandsen et al. 2001).

kehr ins Erwerbsleben durch die Gefahr eines Rezidivs dieser noch nicht kurativ behandelbaren Erkrankung und das meist höhere Alter der Patienten erschwert. Nach autologer Transplantation wurden von *Hjermstad* et al. (1999a, b) finanzielle Schwierigkeiten als gravierendes Problem für die Patienten beschrieben.

Aus Deutschland liegen sehr interessante Daten zum Effekt von Rehabilitationsmaßnahmen auf den Wiedereintritt ins Erwerbsleben nach Transplantation vor. Die Arbeitsgruppe von *Hensel* berichtet von 304 Tumorpatienten (Durchschnittsalter 47 Jahre) mit überwiegend multiplem Myelom (37%), Non-Hodgkin-Lymphom (28%) oder Brustkrebs und anderen soliden Tumoren (26%) (*Hensel* et al. 2002). In dieser Untersuchung waren 55% der vor Transplantation Erwerbstätigen im Median 2,6 Jahre nach autologer Transplantation wieder erwerbstätig. Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen steigerten diesen Anteil nicht.

Spezielle Rehabilitationsprogramme für Myelompatienten werden in Deutschland an der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg durchgeführt und evaluiert.

## Literatur

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85: 365–376
- Alegre A, Oriol-Rocafiguera A, Garcia-Larana J et al (2012) Efficacy, safety and quality-of-life associated with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience. *Leuk Lymphoma* 53: 1714–1721
- Bullinger M (1997) Entwicklung und Anwendung von Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität. In: Bullinger M, Lebensqualitätsforschung – Bedeutung, Anforderung, Akzeptanz. Stuttgart–New York: Schattauer, S. 1–6
- Bumered I, Frick E, Baumann P et al (2007) Does dose make a difference? Comparison of Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> versus Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> as high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma patients. *Onkologie* 30 (Suppl 3): 745, Abstract 202
- Cella DF (1996) Quality of life outcomes: measurement and validation. *Oncology* 10(11 Suppl): 233–246
- Cocks K, Cohen D, Wisloff F et al (2007) An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer* 43:1670–1678
- Delforge M, Dhawan R, Robinson D Jr et al (2012) Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP versus MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol* 89: 16–27
- Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC et al (2015) Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 100: 826–833
- Dimopoulos MA, Delforge M, Hajek R et al (2013) Lenalidomide, melphalan, and prednisone, followed by lenalidomide maintenance, improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. *Haematologica* 98: 784–788
- Dubois D, Dhawan R, van de Velde H et al (2006) Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 24: 976–982
- Gan JH, Sim CYL, Santorelli LA (2016) The effectiveness of exercise programmes in patients with multiple myeloma: a literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 98: 275–289
- Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A et al (2008) The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 26: 1355–1363
- Gulbrandsen N, Wisloff F, Brinch L et al (2001) Health-related quality of life in multiple myeloma patients receiving high-dose chemotherapy with autologous blood stem-cell support. *Med Oncol* 18: 65–77
- Gulbrandsen N, Hjermstad MJ, Wisloff F (2004) Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences. *Eur J Haematol* 72: 172–180
- Hensel M, Egerer G, Schneeweiss A et al (2002) Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 13: 209–217
- Hjermstad M, Holte H, Evensen S et al (1999a) Do patients who are treated with stem cell transplantation have a health-related quality of life comparable to the general population after 1 year? *Bone Marrow Transplant* 24: 911–918
- Hjermstad MJ, Evensen SA, Kvaløy SO et al (1999b) Health-related quality of life 1 year after allogeneic or autologous stem-cell transplantation: a prospective study. *J Clin Oncol* 17: 706–718
- Hjorth M, Hjertner O, Knudsen LM et al (2012) Thalidomide and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Haematol* 88: 485–496
- Holland CJ (1997) Preliminary guidelines for the treatment of distress. *Oncology* 11: 109–114

- Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F (2011) Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *J Haematol* 87: 330–337
- Lee SJ, Richardson PG, Sonneveld P et al (2008) Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol* 143: 511–519
- Malhotra K, Butler JS, Yu HM et al (2016) Spinal disease in myeloma: cohort analysis at a specialist spinal surgery centre indicates benefit of early surgical augmentation or bracing. *BMC Cancer* 16: 444
- Mehnert A, Müller D, Lehmann C et al (2006) Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers – Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. *Z Psychiatr Psychol Psychother* 54: 213–223
- Möller J, Nicklasson L, Murthy A (2011) Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *J Med Econ* 14: 690–697
- Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R et al (2011) Patient-reported quality of life (QoL) in elderly, newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients receiving bortezomib-based combinations: results from all randomized patients in the community-base, phase 3b UPFRONT study. *Blood* 118(21): ASH Abstract 1864
- Ramsenthaler C, Kane P, Gao W et al (2016) Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 97: 416–429
- Santos FR, Kozasa EH, Chauffaille Mde L et al (2006) Psychosocial adaptation and quality of life among Brazilian patients with different hematological malignancies. *J Psychosom Res* 60: 505–511
- Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC et al (2015) Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100: e63–e67
- Strasser-Weippl K, Ludwig H (2008) Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 81: 374–379
- Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gludemans IJ et al (2005) Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. *Eur J Haematol* 74: 136–143
- Verelst SG, Termorshuizen F, Uyl-de Groot CA et al (2011) Effect of thalidomide with melphalan and prednisone on health-related quality of life (HRQoL) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis in a randomized trial. *Ann Hematol* 90: 1427–1439
- Wagner LI, Robinson Jr D, Weiss M et al (2012) Content development for the functional assessment of cancer therapy - multiple myeloma (FACT-MM): use of qualitative and quantitative methods for scale construction. *J Pain Symptom Manage* 43: 1094–1104

## Plasmazelleukämie

*N. Fischer, C. Wendtner, G. Totok, J. Wagner-Czekalla*

### Diagnose

Die Plasmazelleukämie (PCL) ist eine seltene Variante des multiplen Myeloms, die etwa 1–4 % aller Myelome ausmacht. Die Diagnose kann gestellt werden bei Nachweis einer monoklonalen Plasmazellproliferation und Ausschwemmung von mehr als 2000 Plasmazellen/ $\mu\text{l}$  Blut bzw. mehr als 20 % Plasmazellen im Differenzialblutbild (Kyle et al 1974). Während ursprünglich beide Parameter zur Diagnosesicherung gefordert wurden, wird in neueren Publikationen meist der Nachweis von entweder 20 % oder 2000 klonalen Plasmazellen/ $\mu\text{l}$  Blut als ausreichend erachtet (Fernandez de Larrea et al 2013). Unterschieden werden eine primäre oder *De-novo*-Plasmazelleukämie von einer sekundären Form, die eine leukämische Transformation eines bereits vorbestehenden multiplen Myeloms darstellt. Während in früheren Publikationen der Anteil der primären Form mit 60–70 % angegeben wurde, berichten neuere Arbeiten von einer steigenden Inzidenz der sekundären Plasmazelleukämie mit einem Anteil bis 50 %. In großen Fallserien wird der Anteil an Plasmazelleukämien bei Erstdiagnose eines multiplen Myeloms mit 1 % bzw. 1,3 % angegeben (Avet-Loiseau et al 2012, Gertz 2007).

Immunzytologisch erfolgt die Diagnose einer Plasmazelleukämie prinzipiell nach den gleichen Kriterien wie beim multiplen Myelom durch Nachweis einer Expression von CD38, CD138 und einer intrazytoplasmatischen monoklonalen Leichtkettenrestriktion. Gegenüber dem multiplen Myelom sind Zellen der Plasmazelleukämie häufiger negativ bezüglich CD56, CD138, VLA-5 und MPC1. Dagegen scheinen CD45, CD11b, LFA-1, CD20 sowie CD27 bei der Plasmazelleukämie häufiger bzw.

dichter exprimiert zu werden (Garcia-Sanz et al 1999, Pellat-Deceunynck et al 1998, Perez-Andres et al 2005, van Veen et al 2004). Weiterhin unklar ist, inwieweit der Verlust der Expression von Adhäsionsmolekülen pathognomonisch für die Entstehung einer Plasmazelleukämie ist.

In verschiedenen Fallserien fanden sich prinzipiell die gleichen zytogenetischen Aberrationen wie beim fortgeschrittenen Myelom, allerdings unterscheidet sich die Häufigkeitsverteilung. So fand sich in der konventionellen Zytogenetik häufiger ein komplex aberranter oder hypodiploider Karyotyp. In der Interphase-FISH fanden sich bei der Plasmazelleukämie häufiger eine Monosomie 13 bzw. Deletion 13q als beim multiplen Myelom (Garcia-Sanz et al 1999, Avet-Loiseau et al 2001) sowie in 80 % der Fälle Veränderungen am IgH-Lokus. Eine große aktuelle Fallstudie bestätigte ein gegenüber dem multiplen Myelom gehäuftes Auftreten der prognostisch ungünstigen Aberrationen t(4;14), t(14;16) sowie del(17p) (Avet-Loiseau et al 2012).

### Klinik

Das mediane Alter der Patienten beträgt 67 Jahre. Die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 13 % schlecht (Garcia-Sanz et al 1999), ein Viertel der Patienten verstirbt innerhalb der ersten Wochen. In einer größeren Serie betrug die mediane Überlebenszeit bei der primären Form ab Diagnosestellung 6,8 Monate, bei der sekundären Form im Median nur 1,3 Monate (Noel/Kyle 1987). Die Inzidenz ungünstiger Prognosekriterien ist signifikant höher (Perez-Andres et

al 2005), neben den beschriebenen zytogenetischen Aberrationen vor allem die  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Spiegel und der Anteil maligner Zellen in S-Phase.

Im Vergleich zum klassischen multiplen Myelom findet sich bei Patienten mit einer primären Plasmazellleukämie häufiger eine ungünstigere klinische Symptomatik mit einer hohen Frequenz von extramedullärem Befall, Anämie, Thrombozytopenie, Hyperkalzämie und Nierenversagen (Blade/Kyle 1999). Daneben ist eine Vielzahl atypischer Manifestationen beschrieben (Bai et al 2006, Humphries/Auer 2006, Nakaya et al 2006), nach eigenen Beobachtungen scheinen auch Gerinnungsstörungen häufiger aufzutreten.

Im Unterschied zur sekundären Form der Plasmazellleukämie wird die primäre Form häufiger bei Patienten jüngerer Alters gefunden. Sie zeigen in einem größeren Anteil eine Hepatosplenomegalie und Lymphknotenvergrößerungen, haben höhere Thrombozytenwerte, seltener lytische Knochenläsionen, einen geringeren M-Gradienten und ein deutlich besseres Überleben als bei der sekundären Form (Woodruff et al 1978, Musto et al 2007).

Die Diagnostik der Plasmazellleukämie umfasst zunächst das komplette Spektrum der für das multiple Myelom maßgeblichen Untersuchungen. Entsprechend dem variablen klinischen Bild muss hier jedoch vermehrt Augenmerk auf atypische Manifestationen gelegt werden. Zur Sicherung oder Ausschluss eines extramedullären Befalls können hier insbesondere auch MRT und PET zum Einsatz kommen.

## Therapie

Prinzipiell stehen für die Therapie der Plasmazellleukämie die gleichen Therapieprotokolle zur Verfügung wie zur Behandlung des multiplen Myeloms. Systematische Untersuchungen hierzu mit größeren Fallzahlen existieren jedoch nicht.

Die klassischen Therapieprotokolle mit Kombinationen aus einer alkylierenden Substanz (meist Melphalan) und Prednison werden wegen ihrer begrenzten Wirksamkeit bei der in der Regel aggressiven Erkrankung als nicht mehr adäquat angesehen (Garcia-Sanz et al 1999, Blade/Kyle 1999). In einer Auswertung von 26 Patienten mit einer PCL war eine Polychemotherapie nach VMCP/VBAP-

Regime dem klassischen MP-Schema bezüglich Ansprechrate und Überleben deutlich überlegen (Garcia-Sanz et al 1999). In einer retrospektiven Analyse von 24 Patienten zeigte sich Melphalan in einer intermediären Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> gegenüber VMCPA und VAD überlegen bezüglich Ansprechen und Überleben bei jedoch deutlich höherer Toxizität (Vela-Ojeda et al 2002). Berichte über eine längerfristige Krankheitsstabilisierung liegen auch für VAD, HyperCVAD oder COP vor.

Mit Einführung der neuen Substanzen wurde auch über eine gute und insbesondere rasche Wirksamkeit von Thalidomid (Johnston/Abdalla 2002, Tsirara et al 2003, Wohrer et al 2004), Lenalidomid (Benson/Smith 2007, Musto et al 2008, Guglielmelli et al 2009) und Bortezomib (Musto et al 2007, Esparis-Ogando et al 2005, Grassinger et al 2006, Pietrantuono et al 2008, D'Arena et al 2012) in der Therapie der Plasmazellleukämie berichtet; im historischen Vergleich scheint zumindest in der Kombinationstherapie eine deutliche Verbesserung bezüglich Remissionsdauer und Gesamtüberleben nachweisbar zu sein (Avet-Loiseau et al 2012, D'Arena et al 2012). Allerdings sind auch für die neuen Substanzen Remissionsraten und Remissionsdauer deutlich schlechter als beim klassischen multiplen Myelom.

Verschiedene monozentrische Berichte und Registerdaten zeigen, dass auch bei Patienten mit Plasmazellleukämie eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation sinnvoll sein kann (Buchler et al 2002, Drake et al 2010, Mahindra et al 2012, Royer et al 2016, Kruger et al 2007, Morris et al 2011, Saccaro et al 2005).

Die EBMT berichtete in einer retrospektiven Analyse über immerhin 272 Patienten mit primärer Plasmazellleukämie und autologer Stammzelltransplantation. Auffällig ist hierbei eine im Vergleich zum multiplen Myelom höhere Rate an kompletten Remissionen sowohl vor als auch nach Transplantation bei allerdings deutlich kürzerem progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben (Drake et al 2010). Nach aktuellen Registerdaten und Studienergebnissen scheinen aber auch bei der primären Plasmazellleukämie 3-Jahres-Überlebensraten zwischen 50 und 60 % möglich zu sein (Mahindra et al 2012, Royer et al 2016).

Für die allogene Stammzelltransplantation berichten sowohl EBMT als auch CIBMTR über eine im

Vergleich zum multiplen Myelom höhere Mortalität und eine höhere Rate an (oft frühen) Rezidiven (Mahindra et al 2012, Morris et al 2011).

Bei der sekundären Plasmazellleukämie muss sich die Therapie vor allem an Art und Dauer der Vorbehandlung des multiplen Myeloms orientieren. Aufgrund der in der Regel raschen Progression der Erkrankung kann hier nur in Einzelfällen eine Stammzelltransplantation sinnvoll sein.

Begleitende supportive Maßnahmen sollten bei der Behandlung der Plasmazellleukämie identisch zur Therapie des multiplen Myeloms gehandhabt werden.

In einem Konsensuspapier zur Diagnostik und Therapie der Plasmazellleukämie empfiehlt die International Myeloma Working Group dementsprechend, wann immer möglich, den raschen Beginn einer intensiven Chemotherapie unter Einschluss neuer Substanzen sowie eine konsolidierende Hochdosis-therapie mit autologer und/oder ggf. auch allogener Stammzelltransplantation. Von einer Mehrzahl der Autoren wird nach autologer Stammzelltransplantation und für nicht transplantationsgeeignete Patienten eine Erhaltungstherapie als sinnvoll erachtet, verlässliche Daten hierzu liegen derzeit allerdings bislang nicht vor (Fernandez de Larrea et al 2013).

## Literatur

- Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C et al (2001) Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myélome and the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 97: 822–825
- Avet-Loiseau H, Roussel M, Campion L et al (2012) Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia: the IFM experience. *Leukemia* 26: 158–159
- Bai LY, Chiu CF, Chiang IP et al (2006) Acalculous cholecystitis mimicking plasma cell leukemia. *Ann Hematol* 85(7): 487–488
- Benson DM Jr, Smith MK (2007) Effectiveness of lenalidomide (Revlimid) for the treatment of plasmacell leukemia. *Leuk Lymphoma* 48: 1423–1425
- Blade J, Kyle RA (1999) Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 13: 1259–1279
- Buchler T, Ferra C, Domingo A et al (2002) Long-term disease-free survival in a primary plasma cell leukemia treated by VAD, autologous PBSC transplantation, and IFN-alpha. *Am J Hematol* 71(1): 62
- D'Arena G, Valentini CG, Pietrantonio G et al (2012) Frontline chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party. *Ann Oncol* 23(6): 1499–1502
- Drake MB, Iacobelli S, van Biezen A et al European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net (2010) Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Hematologica* 95(5): 804–809
- Esparis-Ogando A, Alegre A, Aguado B et al (2005) Bortezomib is an efficient agent in plasma cell leukemias. *Int J Cancer* 114(4): 665–667
- Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM et al (2013) Plasma cell leukemia: Consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the international Myeloma Working Group. *Leukemia* 27: 780–791
- Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M et al (1999) Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 93: 1032–1037
- Gertz M (2007) Managing plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 48: 5–6
- Grassinger J, Sudhoff T, Andreesen R et al (2006) Complete remission and successful stem cell mobilization after treatment of refractory plasma cell leukemia with bortezomib. *Ann Hematol* 85(2): 132–133
- Guglielmelli T, Merlini R, Giugliano E (2009) Lenalidomide, melphalan, and prednisone association is an effective salvage therapy in relapsed plasma cell leukaemia. *J Oncol* 2009:867380 (Abstract)
- Humphries A, Auer R (2006) Relapsed plasma cell leukemia manifesting as a protein-losing enteropathy. *Br J Haematol* 134(4): 355
- Johnston RE, Abdalla SH (2002) Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 43(2): 351–354
- Kruger WH, Kiefer T, Schuler F et al (2007) Complete remission and early relapse of refractory plasma cell leukemia after bortezomib induction and consolidation by HLA-mismatched unrelated allogeneic stem cell transplantation. *Onkologie* 30(4): 193–195
- Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED (1974) Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 133: 813–818
- Mahindra A, Kalaycio ME, Vela-Ojeda J et al (2012) Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 26: 1091–1097
- Morris C, Iacobelli S, Gahrton G et al (2011) Has allogeneic transplantation a role in the management of plasma cell leukaemia? A study on behalf of the Mye-

- loma Subcommittee of the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 118: Abstract 2008
- Musto P, Pietrantonio G, Guariglia R et al (2008) Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in relapsed primary plasma cell leukemia. *Leuk Res* 32: 1637–1638
- Musto P, Rossini F, Gay F et al (2007) Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 109(11): 2285–2290
- Nakaya A, Ogihara T, Awaya N (2006) Plasma cell leukemia presenting with diplopia due to unilateral abducens paralysis and complex chromosomal abnormalities. *Intern Med* 45: 637–640
- Noel P, Kyle RA (1987) Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med* 83: 1062–1068
- Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jago G et al (1998) The absence of CD56 on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia* 12: 1977–1982
- Perez-Andres M, Almeida J, Martin-Ayuso M et al; Spanish Network on multiple myeloma (G03/136); the Spanish Network of Cancer Research Centers (C03/10) (2005) Clonal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukemia show different expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment. *Leukemia* 19(3): 449–455
- Pietrantonio G, Guariglia R, Villani O et al (2008) Bortezomib as front-line therapy in primary plasma cell leukemia. *Blood* 112: Abstract 2784
- Royer B, Minvielle S, Diouf M et al (2016) Bortezomib, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: A prospective trial of the Intergroupe Francophone du Myelome. *JCO* 34: 2125–2132
- Saccaro S, Fonseca R, Veillon DM et al (2005) Primary plasma cell leukemia: report of 17 new cases treated with autologous or allogeneic stem-cell transplantation and review of the literature. *Am J Hematol* 78(4): 288–294
- Tsiara S, Chaidos A, Kapsali H et al (2003) Thalidomide administration for the treatment of resistant plasma cell leukemia. *Acta Haematol* 109(3): 153–155
- van Veen JJ, Reilly JT, Richards SJ et al (2004) Diagnosis of plasma cell leukaemia: findings of the UK NEQAS for Leucocyte Immunophenotyping scheme. *Clin Lab Haematol* 26(1): 37–42
- Vela-Ojeda J, Garcia-Ruiz Esparza MA, Rosas-Cabral A et al (2002) Intermediate doses of melphalan and dexamethasone are better than vincristine, adriamycin, and dexamethasone (VAD) and polychemotherapy for the treatment of primary plasma cell leukemia. *Ann Hematol* 81(7): 362–367
- Wohrer S, Ackermann J, Baldia C et al (2004) Effective treatment of primary plasma cell leukemia with thalidomide and dexamethasone – a case report. *Hematol J* 5(4): 361–363
- Woodruff RK, Malpas JS, Paxton AM et al (1978) Plasma cell leukemia (PCL): a report on 15 patients. *Blood* 52(4): 839–845

## Extramedulläre Plasmozytome

*S. Dürr, M. Pöttler, A. Holler, C. Alexiou*

Das extramedulläre Plasmozytom (EMP) gehört zur Gruppe der Plasmazellneoplasien, die zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt werden und nach *Dolin* vier Entitäten umfassen: multiples Myelom (MM), solitäres Plasmozytom des Knochens (SBP), Plasmazellleukämie und extramedulläres Plasmozytom (*Dolin/Dewar* 1956). Es handelt sich hierbei um immunproliferative monoklonale Erkrankungen der B-Zell-Reihe, da sie von einer maligne transformierten Plasmazelle bzw. von einem Klon dieser Zellen ausgehen. Plasmazellen sind hochdifferenziert und in der Lage, Immunglobuline zu synthetisieren und abzugeben. Der Tumor exprimiert daher ein einheitliches, homogenes Immunglobulin, welches teilweise auch in Serum oder Urin gefunden werden kann.

Zur Entstehung des EMP gibt es unterschiedliche Theorien. Zum einen wird angenommen, dass es während des Reifungsprozesses im Knochenmark zu einer Entartung von Plasmablasten kommt, welche dann extravadiieren und sich mithilfe von Adhäsionsmolekülen in Weichgeweben bzw. in einer extrazellulären kollagenreichen Umgebung ansiedeln, anstatt wieder ins Knochenmark zurückzukehren (*Potter* 1992). Zum anderen wird die Meinung vertreten, dass die maligne Transformation außerhalb des Knochenmarks stattfindet und die Plasmazellen dann ebenfalls nicht wieder in das Knochenmark einwandern (gestörtes „Homing“) (*Sucker/Stockschläder* 2002).

### Definition

Für die Diagnose eines EMP müssen folgende Kriterien erfüllt und damit insbesondere ein MM ausgeschlossen sein (*Galieni et al.* 2000):

1. Vorliegen *eines oder mehrerer* extramedullärer Plasmazelltumoren
2. unauffälliger Knochenmarkausstrich (normaler Plasmazellanteil im Knochenmark bei unauffälliger Plasmazellmorphologie bzw. weniger als 10 % Plasmazellanteil)
3. kein radiologischer Nachweis von Osteolysen
4. keine Hyperkalzämie oder Nierenversagen
5. M-Protein-Serumkonzentration niedrig oder negativ

Bei Auftreten eines Rezidivs gelten die gleichen Voraussetzungen.

Zum Teil wird auch zwischen primären und sekundären EMP unterschieden, wobei das sekundäre EMP lediglich die extramedulläre Manifestation eines MM bezeichnet (*Sucker/Stockschläder* 2002).

### Material und Methoden

Es wurde eine umfangreiche Literaturrecherche in der Datenbank PubMed/MEDLINE durchgeführt, wobei alle deutsch- und englischsprachigen Publikationen sowie die englischen Abstracts anderssprachiger Arbeiten gesichtet wurden, die zwischen 1998 und 2014 erschienen sind (insg. über 600 Veröffentlichungen). Zusammen mit unserer früheren Veröffentlichung (*Alexiou et al.* 1999), welche alle Publikationen von 1905 (Erstbeschreibung des EMP) bis 1997 berücksichtigt, wird so ein vollständiger Überblick über die bisher zu diesem Thema erschienene Literatur gegeben.

Aufgrund fehlender Angaben, z. B. zur Lokalisation des Tumors, sowie aufgrund der Tatsache, dass sich in vielen Arbeiten die Patienten zu einzelnen Parametern nicht eindeutig zuordnen ließen, konnten

nicht alle Fälle bezüglich jeder Fragestellung ausgewertet werden. Die folgenden Prozentangaben beziehen sich daher immer nur auf die Zahl der Fälle, die hinsichtlich des entsprechenden Parameters auch dokumentiert sind.

## Ergebnisse

### Epidemiologie

Das EMP wurde erstmals von *Schridde et al.* (1905) beschrieben. Seitdem wurden zahlreiche Artikel, v. a. Kasuistiken, zu dieser relativ seltenen Erkrankung veröffentlicht. Nur ca. 3 % der Plasmazellneoplasien sind EMP (*Dimopoulos et al.* 1999). Aufgrund der Häufigkeit der Lokalisation muss unterschieden werden zwischen EMP im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes (OAD) und solchen, die sich außerhalb des OAD befinden.

Zwischen 1905 und 1997 konnten wir 876 Fälle registrieren, von denen 721 (82,3 %) im OAD und 155 (17,7 %) andernorts auftraten. In der Literatur von 1998 bis 2014 sind 815 Fälle erfasst, von denen sich 811 bezüglich der Lokalisation auswerten ließen: es waren 536 (66,1 %) im OAD und 275 (33,9 %) nicht im OAD angesiedelt.

Der Anteil der EMP an den Kopf-Hals-Tumoren macht nur ca. 1 % aus (*Sulzner et al.* 1998). Im OAD ist das männliche Geschlecht mit 71,7 % deutlich häufiger betroffen als das weibliche (28,3 %;  $m : w = 2,55 : 1$ ).

Dies entspricht im Wesentlichen dem Ergebnis der Untersuchung von 1905 bis 1997 ( $m : w = 2,9 : 1$  bzw. 74,1 % : 25,9 %). Außerhalb des OAD ist der

Geschlechtsunterschied nicht so deutlich ausgeprägt. Für den Zeitraum von 1905 bis 1997 liegt das Verhältnis  $m : w$  bei 1,4 : 1 bzw. 59,1 % : 40,9 %; von 1998 bis 2014 bei 2,55 : 1 bzw. 71,7 % : 28,3 %. Die Erkrankung tritt gehäuft im mittleren Lebensalter (ca. 5.–7. Lebensjahrzehnt) auf.

### Lokalisation

EMP können an den verschiedensten Orten und in den unterschiedlichsten Geweben im Körper gefunden werden. Im OAD wurden die meisten EMP im Bereich Nase/Nasennebenhöhlen/Oberkiefer diagnostiziert (1905–1997: 313 Fälle, entsprechend 43,4%; 1998–2014: 222 Fälle/44,4 %) (Tabelle 1).

Weitere Fälle wurden im Bereich von Nasopharynx (131 Fälle/18,3 %; 72 Fälle/14,4 %), Oropharynx und Mundhöhle (127 Fälle/17,8 %; 109 Fälle/21,8 %) sowie Hypopharynx (4 Fälle/0,6 %; 1 Fall/0,2 %) beschrieben (Tabelle 2).

Der Kehlkopf war in 79 (11,0 %) bzw. 63 Fällen (12,6 %) betroffen (Tabelle 3).

Auch in den Drüsen des OAD traten EMP auf: Glandula parotis (14 Fälle/2 %; 9 Fälle/1,8 %), Glandula submandibularis (5 Fälle/0,7 %; 3 Fälle/0,6 %), Glandula thyroidea (10 Fälle/1,4 %; 11 Fälle/2,2 %). Des Weiteren wurde eine Anzahl EMP im Bereich des Halses gefunden: Halslymphknoten (12 Fälle/1,7 %; 15 Fälle/3 %) und Halsweichgewebe (1998–2012: 14 Fälle/2,8 %).

Im Bereich der übrigen Regionen des OAD trat das EMP seltener in Erscheinung: Trachea (7 Fälle/1 %; 2 Fälle/0,4 %), Ösophagus (1 Fall/0,1 %; 1 Fall/0,2 %),

*Tabelle 1.* Extramedulläre Plasmozytome (EMP) im Bereich Nase/Nasennebenhöhlen/Oberkiefer.

Zeitraum	1905–1997		1998–2014	
	Anzahl	% aller EMP	Anzahl	% aller EMP
Cavitas nasi	154	21,4	42	25
Sinus frontalis	9	1,2	2	1,2
Cellulae ethmoidales	12	1,7	7	4,1
Sinus maxillaris	108	15,0	21	12,5
Sinus sphenoidalis	14	1,9	5	3
NNH ohne nähere Angabe	–	–	25	14,9
Maxilla	16	2,2	–	–

Mandibularregion (1998–2012: 1 Fall/0,2%), Mittelohr (6 Fälle/0,9%; 2 Fälle/0,4%) und Mastoid (1 Fall/0,1%; 1 Fall/0,2%). Außerdem sind noch einige wenige Fälle mit gleichzeitigem Auftreten an mehreren Lokalisationen im Bereich des OAD beschrieben (1998–2014: 12 Fälle/4 %).

Außerhalb des OAD wurde das EMP in der Kopfhals-Region im Bereich des Auges (3 Fälle/1,9%; 21 Fälle/12,2%) und des ZNS bzw. angrenzender Strukturen gefunden (1905–1997: Hypophyse: 1 Fall/0,6%; 1998–2014: Gehirn: 1 Fall/0,1%, Rückenmark: 1 Fall/0,1%, Dura: 9 Fälle/1,1%, Sella turcica: 2 Fälle/0,25%). Weitere EMP wurden im Bereich von Lunge und Mediastinum (16 Fälle/2%; 5 Fälle/0,6%), Mamma (7 Fälle/0,9%), Gastrointestinaltrakt (62 Fälle/40,0%; 92 Fälle/11,3%), Urogenitalbereich (24 Fälle/2,9%), Lymphknoten (1998–2014: 24 Fälle/2,9%) und Haut (48 Fälle/5,9%) diagnostiziert. Einzelne Fälle sind für das Herz (1998–2014: 4 Fälle/0,5%), das Kniegelenk (1998–2014: 1 Fall/0,1%) und die Muskulatur (1 Fall/0,6%; 3 Fälle/0,4%) beschrieben. Zusätzlich sind auch außerhalb des OAD Fälle von multiplen EMP aufgeführt (1998–2014: 11 Fälle/1,4%).

Auch wurden einige Fälle erwähnt, in denen Regionen im OAD und außerhalb des OAD gleichzeitig betroffen waren (1998–2014: 6 Fälle/0,7%).

#### Klinik

Entsprechend der Verteilung der EMP sind die Beschwerden meist im HNO-Bereich anzusiedeln. Die häufigsten Symptome sind Atmungsbehinderung (insb. im Bereich der Nase), Nasenbluten, Halsschwellung, anhaltende Kopf- und Halsschmerzen sowie Heiserkeit (Bachar et al. 2008).

#### Diagnose

Die Bestimmung der lokalen Größenausdehnung kann mittels CT bzw. MRT erfolgen (Soutar et al. 2004). Bei Lokalisation im OAD sollte unserer Ansicht nach zusätzlich eine Panendoskopie (endoskopische Untersuchung des gesamten OAD) in Vollnarkose durchgeführt werden. Zur Histologiegewinnung ist eine Biopsie bzw. (wenn möglich) eine Exzisionsbiopsie anzustreben. Befindet sich der Tumor im Bereich des OAD, ist hierbei auf-

Table 2. EMP im Bereich Pharynx/Mundhöhle.

Zeitraum	1905–1997		1998–2014	
	Anzahl	% aller EMP	Anzahl	% aller EMP
Nasopharynx	131	18,3	11	6,5
Mundhöhle	22	3,1	3	1,8
Tonsilla palatina und Palatum	75	10,5	5	3
Zungengrund	12	1,7	2	1,2
Oropharynx ohne nähere Angabe	18	2,5	2	1,2
Hypopharynx	4	0,6	1	0,6

Table 3. EMP im Bereich des Larynx.

Zeitraum	1905–1997		1998–2014	
	Anzahl	% aller EMP	Anzahl	% aller EMP
Epiglottis	9	1,2	4	2,3
Supraglottis	9	1,2	2	1,2
Glottis	8	1,1	15	8,9
Subglottis	10	1,4	6	3,6
Larynx ohne nähere Angabe	43	6	19	11,3

grund des meist submukösen Wachstums erhöhte Vorsicht geboten. Eine Alternative zur Biopsie bietet die Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) (Handa et al. 2010).

Es gibt zahlreiche benigne und maligne histologische Differenzialdiagnosen des EMP, z. B. Plasmazellgranulom, reaktive Plasmozytose, neuroendokrine Tumoren, Lymphosarkom, immunoblastische Lymphome usw. (Waldron/Mitchell 1988). Zusätzlich sind zahlreiche immunhistochemische Untersuchungen hilfreich, mit denen man die monoklonalen Immunglobuline (IgA, IgD, IgG, IgM) und die  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten sichtbar machen sowie zwischen EMP und MM unterscheiden kann. Die dreistufige Einteilung (low grade/Grad 1 – intermediate grade/Grad 2 – high grade/Grad 3) von *Bartl* et al. (1987) zur Erfassung des histologischen MM-Gradings findet auch in der Beurteilung des EMP Anwendung.

Da die Beurteilung insgesamt schwierig ist, sollte sie immer von einem in der Diagnostik von lymphoproliferativen Erkrankungen erfahrenen Pathologen vorgenommen werden (Soutar et al. 2004). Das Staging des EMP erfolgt nach einer Klassifikation von *Wiltshaw* (1976) in drei Stadien:

- Stadium 1: Das EMP ist auf seinen extramedullären Ursprungsort begrenzt.
- Stadium 2: Die regionalen Lymphknoten sind befallen.
- Stadium 3: Es liegen Fernmetastasen des EMP vor.

Um die Diagnose EMP stellen zu können, müssen die im Abschnitt „Definition“ genannten Bedingungen erfüllt sein. Hierzu ist eine Knochenmarkbiopsie zwingend erforderlich. Von manchen Autoren wird ein Anteil von weniger als 10 % Plasmazellen verlangt (Ozsahin et al. 2006), andere fordern einen gänzlich unauffälligen Knochenmarkausstrich (Soutar et al. 2004). Es ist zu bedenken, dass auch im Anfangsstadium des MM ein Anteil von < 10 % Plasmazellen im Knochenmark vorliegen kann (Bartl et al. 1987).

Ein weiteres Ausschlusskriterium für das primäre, echte EMP sind Osteolysen. Als bildgebendes Verfahren wird hier statt des konventionellen Röntgen-Skelettstatus mittlerweile die low-dose Ganzkörper-Computertomografie ohne Kontrastmittel verwendet, welche eine bessere Auflösung bietet und nur eine geringgradig höhere Strahlenbelastung verur-

sacht. Eine Alternative, die derzeit jedoch noch diskutiert wird, kann die Ganzkörper-Magnetresonanztomografie ohne Kontrastmittel darstellen. Der Stellenwert der Positronenemissionstomografie ist als eher gering einzuschätzen, da die Erkennbarkeit einer Infiltration mit Plasmazellen von der zellulären Aufnahme rate und der Tumorzell dichte abhängt. Dies ist zwar beim EMP gegeben, jedoch ist eine Konversion zum MM mit der dabei häufigen diffusen Knochenmarkinfiltration oft eher schwierig zu erkennen (Hillengass/Delorme 2012).

Eine laborchemische Untersuchung von Blut und Urin sollte zur Komplettierung der Diagnostik in jedem Falle durchgeführt werden. Monoklonale Immunglobuline bzw. Immunglobulinleichtketten lassen sich in ca. 30 % der EMP nachweisen. Die Prognose wird von dieser monoklonalen Gammopathie nicht beeinflusst (Soesan et al. 1992), die nach erfolgreicher Behandlung des Tumors verschwinden kann (Susnerwala et al. 1997).

#### *Therapie und Prognose*

Bedingt durch die Seltenheit des EMP gibt es bisher noch keine Standardtherapie. In der Literatur wurden die unterschiedlichsten Behandlungen aufgeführt. Im Wesentlichen werden drei Vorgehensweisen beschrieben: alleinige Strahlentherapie, alleinige chirurgische Therapie und die Kombination dieser beiden Verfahren, wobei zuerst operiert und dann adjuvant bestrahlt wird. Das am häufigsten angewendete Verfahren ist die alleinige Radiotherapie, die sich auf die bekannte hohe Strahlensensibilität der EMP gründet (Soutar et al. 2004). Die alleinige chirurgische Behandlung und die Kombinationsbehandlung wurden in nahezu gleichem Umfang durchgeführt und haben gemeinsam ungefähr den gleichen Anteil an den Therapieverfahren wie die alleinige Radiotherapie (Abbildung 1).

In vereinzelt en Fällen und bei Rezidiven kam auch eine Chemotherapie – allein oder in Verbindung mit Operation oder Bestrahlung – zum Einsatz. In einem Fall wurde ein EMP des Magens gleichzeitig mit einem *Helicobacter-pylori*-Befall diagnostiziert. Nach Behandlung der Infektion mit Antibiotikum und Protonenpumpeninhibitor war das EMP nicht mehr nachzuweisen (Gonzalez Cueto et al. 1999). In einer Kasuistik wurde ein Patient mit einer Stammzelltransplantation nach Chemothera-

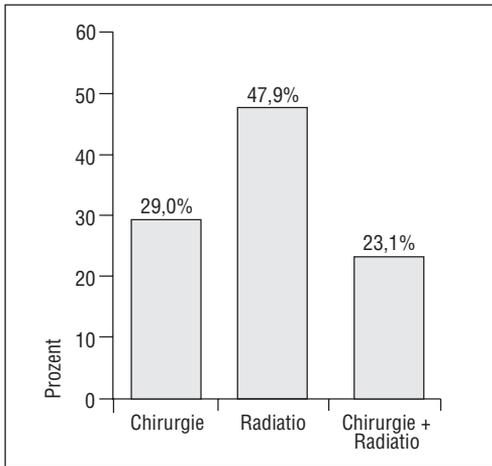


Abbildung 1. Therapiekonzepte bei Patienten mit extramedullärem Plasmozytom von 1905 bis 2014: Chirurgie (n = 239), Radiatio (n = 394) und Chirurgie + Radiatio (n = 190).

pie behandelt (Ahmed et al. 2009), in einem anderen Fall wurde gar eine spontane Remission ohne Therapie beobachtet (Meziane et al. 2011).

In der Mehrzahl der bisher erschienenen Publikationen wird im Bereich des OAD die alleinige Strahlentherapie empfohlen (Soutar et al. 2004). Hierzu wurden wiederholt hohe lokale Kontroll- und geringe Rezidivraten berichtet (Krause et al. 2011); allerdings gibt es auch mehrere Fallberichte, wo sich durch eine primäre Radiotherapie keinerlei

Effekt am Tumor zeigte (Hidaka et al. 2000, Windfuhr/Ott 2002). Eine Studie mit einer ausreichenden Anzahl Patienten, die einen direkten Vergleich zwischen den verschiedenen Hauptbehandlungsverfahren (Strahlentherapie, chirurgische Therapie und Kombination, also Operation mit adjuvanter Strahlentherapie) ermöglichen würde, liegt unseres Wissens weder in retrospektiver noch in prospektiver Form vor. 1999 haben wir daher eine Zusammenfassung der von 1905 bis 1997 erschienenen Literatur unternommen und stellten im Bereich des OAD ein signifikant besseres Outcome für Patienten fest, die mit einer Kombinationstherapie (Operation mit adjuvanter Strahlentherapie) behandelt worden waren (Alexiou et al. 1999). Die Analyse der Daten von 1998 bis 2014 zeigt, dass eine chirurgische Intervention mit oder ohne konkomitante Radiatio ein tendenziell besseres Gesamtüberleben aufweist (Abbildung 2).

Außerhalb des OAD wird aktuell eine chirurgische Therapie empfohlen, sofern diese ausführbar ist. Sollte eine unvollständige Resektion resultieren, wird eine anschließende Bestrahlung gefordert. Bei erfolgreicher Entfernung eines EMP im Gesunden ist keine Nachbehandlung erforderlich.

In den auswertbaren Fällen von 1905 bis 1997 zeigte sich im OAD in 61,1 % der Fälle kein Rezidiv, in 22,0 % ein EMP-Rezidiv, in 0,8 % das Auftreten eines solitären Plasmozytoms des Knochens (SBP) und in 16,1 % der Fälle eine Konversion in ein MM. Außerhalb des OAD wurde Folgendes

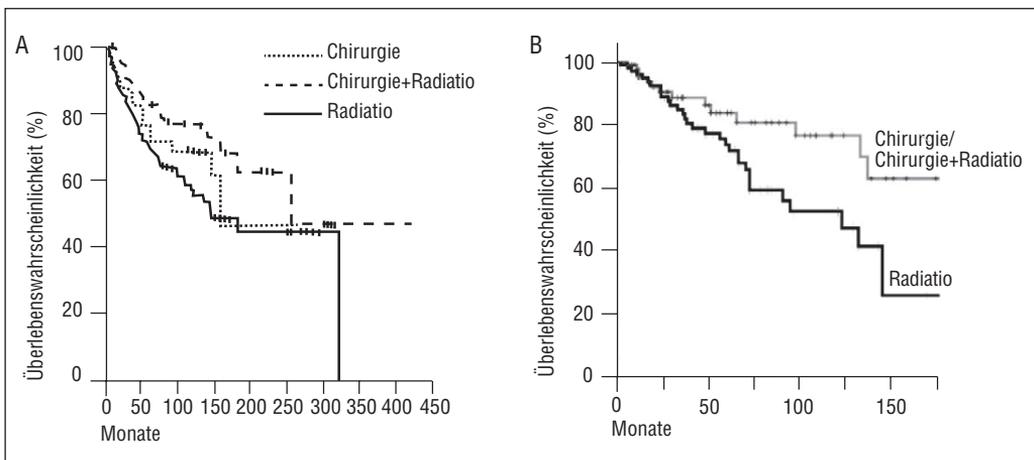


Abbildung 2. Gesamtüberleben der Patienten mit extramedullärem Plasmozytom im Bereich des oberen Aerodigestivtrakts in Abhängigkeit von der Therapie. A: Datenerhebung 1905–1997; B: Datenerhebung 1998–2014.

registriert: 64,7 % kein Rezidiv, 21,2 % EMP-Rezidive, 14,1 % Konversionen in ein MM. Im Vergleich hierzu zeigte die Literaturrecherche für den Zeitraum 1998 bis 2014 sowohl für den OAD (76,6 % kein Rezidiv, 9,3 % EMP-Rezidive, 6,5 % Konversionen in ein MM) als auch für die anderen Körperregionen (79,2 % kein Rezidiv, 8,3 % EMP-Rezidive, 3,2 % Konversionen in ein MM) keinen wesentlichen Unterschied.

Die EMP zeigen die beste Prognose aller Plasmazelltumoren. SPB haben eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Rezidivs und insbesondere einer Konversion in ein MM (Ozsahin et al. 2006).

### Therapieempfehlung

In der Zusammenschau der gesamten Literatur von 1905 bis 2014 und der Erfahrung bei der Behandlung unserer eigenen Patienten halten wir das folgende Therapiekonzept für sinnvoll: Bei Auftreten eines EMP im Bereich des OAD ist, wenn es sich um einen lokal begrenzten und komplett resektablen Befund handelt, eine alleinige chirurgische Therapie ausreichend. Eine vollständige Entfernung im Gesunden ist jedoch oft nicht möglich, da benachbarte lebenswichtige Organstrukturen einem radikalen Eingriff entgegenstehen oder deutliche Einschränkungen der Lebensqualität hervorgerufen werden können. In einer solchen Situation empfehlen wir, die operative Intervention dem individuellen Fall anzupassen und postoperativ eine Radiatio durchzuführen. Auch außerhalb des OAD halten wir dieses Vorgehen für geeignet.

Auch nach primär erfolgreicher Therapie sollte bei jedem Patienten, bei dem ein EMP festgestellt wurde, eine lebenslange Nachsorge durchgeführt werden. Es kommt zwar vorwiegend in den ersten Jahren zu einem Rezidiv bzw. zur Konversion in ein MM, allerdings kann dies auch erst nach sehr langer Zeit auftreten (Ozsahin et al. 2006).

### Danksagung

Die Autoren danken Herrn Philipp Grundtner herzlich für seine wertvolle Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung der Daten und der Forschungsförderung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen für ihre Unterstützung.

### Literatur

- Ahmed M, Al-Ghamdi A, Al-Omari M et al (2009) Autologous bone marrow transplantation for extramedullary plasmacytoma presenting as adrenal incidentaloma. *Ann Saudi Med* 29: 219–222
- Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H et al (1999) Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 85: 2305–2314
- Bachar G, Goldstein D, Brown D et al (2008) Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck – long-term outcome analysis of 68 cases. *Head Neck* 30: 1012–1019
- Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A et al (1987) Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol* 87: 342–355
- Dimopoulos MA, Kiamouris C, Mouloupoulos LA (1999) Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 13: 1249–1257
- Dolin S, Dewar JP (1956) Extramedullary plasmacytoma. *Am J Pathol* 32: 83–103
- Galieni P, Cavo M, Pulsoni A et al (2000) Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica* 85: 47–51
- Gonzalez Cueto D, Bruno S, Bustos Fernandez LM, Narbaitz M (1999) Gastric solitary plasmacytoma associated with + *Helicobacter pylori* infection. *Acta Gastroenterol Latinoam* 29: 119–123
- Handa U, Chhabra S, Mohan H (2010) Plasma cell tumours: cytomorphological features in a series of 12 cases diagnosed on fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 21: 186–190
- Hidaka H, Ikeda K, Oshima T et al (2000) A case of extramedullary plasmacytoma arising from the nasal septum. *J Laryngol Otol* 114: 53–55
- Hillengass J, Delorme S (2012) Multiple myeloma: current recommendations for imaging. *Radiologe* 52: 360–365
- Krause S, Hillengass J, Goldschmidt H et al (2011) Radiotherapy of solitary plasmacytoma. *Ann Hematol* 90: 1093–1097
- Meziane M, Boulaadas M, Essakalli L et al (2012) Solitary plasmacytoma: ghost tumour? *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 17–19
- Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P et al (2006) Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 210–217
- Potter M (1992) Perspectives on the origins of multiple myeloma and plasmacytomas in mice. *Hematol Oncol Clin North Am* 6: 211–223
- Schridde H (1905) Weitere Untersuchungen über die Körnelungen der Plasmazellen. *Centralblatt Allg Pathol* 16: 433–436
- Soesan M, Paccagnella A, Chiarion-Sileni V et al (1992) Extramedullary plasmacytoma: clinical behaviour and response to treatment. *Ann Oncol* 3: 51–57

- Soutar R, Lucraft H, Jackson G et al; Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology (2004) Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 124: 717–726
- Sucker C, Stockschräder M (2002) Extramedullary plasmacytoma. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 153–155
- Sulzner SE, Amdur RJ, Weider DJ (1998) Extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 19: 203–208
- Susnerwala SS, Shanks JH, Banerjee SS et al (1997) Extramedullary plasmacytoma of the head and neck region: clinicopathological correlation in 25 cases. *Br J Cancer* 75: 921–927
- Waldron J, Mitchell DB (1988) Unusual presentations of extramedullary plasmacytoma in the head and neck. *J Laryngol Otol* 102: 102–104
- Wiltshaw E (1976) The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. *Medicine (Baltimore)* 55: 217–238
- Windfuhr JP, Ott G (2002) Extramedullary plasmacytoma manifesting as a palpable mass in the nasal cavity. *Ear Nose Throat J* 81: 110–114

## AL-Amyloidosen bei monoklonaler Gammopathie

*M. Hentrich, N. Fischer, F. S. Oduncu, R. P. Linke*

### Amyloidosen

Amyloidosen sind Proteinspeicherkrankheiten, die durch Fehlfaltung von Proteinen verursacht werden. Jedes der 31 bekannten extrazellulär abgelagerten Fibrillenproteine definiert eine eigene Amyloidklasse mit jeweils eigener Pathogenese. Die Summe der Amyloidklassen und ihrer Akronyme ist in Tabelle 1 aufgeführt (Sipe et al. 2014). Die hohe Variabilität der Amyloidsyndrome auch innerhalb einer einzigen Amyloidklasse führt zu der hohen Anzahl von mehreren Hundert verschiedenen individuellen Amyloidkrankheiten, die durch eine Fülle klinischer Erscheinungsbilder mit vielen Überschneidungen unter den Amyloidklassen charakte-

risiert sind (Merlini/Westermark 2011, Linke 2012a, Sipe et al. 2014). Eine Bestimmung der Amyloidklasse ist wegen der unterschiedlichen Therapie unerlässlich.

Amyloidosen, die von monoklonalen Immunglobulinen ausgehen, werden als AIG-Amyloidosen bezeichnet. Sie umfassen drei Isotypen, die AL $\lambda$ -, AL $\kappa$ - und AH $\gamma$ -Amyloidose, und sind durch extrazelluläre Ablagerungen defekter Ig-Leichtkettenfragmente gekennzeichnet. Die ersten beiden werden aus den Immunglobulinleichtketten-Isotypen  $\lambda$  und  $\kappa$  (AL-Amyloidosen), die Letztere – als große Rarität – aus dem Immunglobulinschwerketten-Isotyp  $\gamma$  gebildet.

*Tabelle 1.* Humane Amyloidklassen und Amyloidsyndrome – Nomenklatur und Akronyme.

	Amyloidklasse (Akronyme)	Vorläuferprotein	Klinische Syndrome
1	AIG: AL: AL $\lambda$ AL $\kappa$	IgL- $\lambda$ -Leichtketten IgL- $\kappa$ -Leichtketten	monoklonale B-Zell-Neoplasien jedweder Art (z. B. MGUS, smoldering Myelom, multiples Myelom, maligne Lymphome)
2	AH:	IgH- $\gamma$ -Schwerketten	Schwerkettenkrankheit
3	AA	Serumamyloid-A (SAA)	lang andauernde rekurrende Entzündungen a) idiopathisch, b) erworben, c) hereditär
4	ACal	(Pro)calcitonin	medulläres Schilddrüsen-Ca
5	ATTR	Transthyretin Transthyretin mutiert	idiopathische Altersamyloidose familiäre Amyloidpolyneuropathie
6	A $\beta$	$\beta$ -Vorläuferprotein $\beta$ -Vorläuferprotein mutiert	M. Alzheimer, CAA, Down-Syndrom fam. M. Alzheimer, fam. CAA
7	APrP	Prion-Protein	Prion-Krankheiten: CJD, SS, auch iatrogen
8	A $\beta$ 2M	$\beta$ <sub>2</sub> -Mikroglobulin	Knochenarrosionen bei Urämie und Dialyse
9	ACys	Cystatin C mutiert	fam. isländische Apoplexie

Tabelle 1. Fortsetzung.

	Amyloidklasse (Akronyme)	Vorläuferprotein	Klinische Syndrome
10	AApoAI	Apolipoprotein AI mutiert	fam. Amyloidpolyneuropathie u. -nephrose
11	AApoAII	Apolipoprotein AII mutiert	fam. Amyloidnephrose u. a.
12	AApoAIV	Apolipoprotein AIV, Wildtyp	fam. Amyloidnephrose u. a.
13	AIAAP	Islet amyloid polypeptide	senile Inselamyloidose, Insulinom
14	AANF	atriales natriuretisches Peptid	Vorhofamyloidose
15	AGel	Gelsolin mutiert	fam. finnische kraniale Amyloidneuropathie
16	AIns	Insulin	iatrogen, autogen
17	ALys	Lysozym mutiert	fam. Nephropathie
18	AFib	A $\alpha$ -Fibrinogen mutiert	fam. Amyloidnephropathie
19	ABri	ABriPP, Varianten	Demenz
20	ADan	ADanPP, Varianten	
21	AMed	Lactadherin	Altersamyloid der Aorta
22	APro	Procalcitonin	Hypophyse im Alter, Prolaktinome
23	ASemI	Seminogelin I	Samenblasenamyloid im Alter
24	AOAAP	odontogenes und Ameloblasten-assoz. Protein	odontogene Tumoren (z. B. Pindborg)
25	ALac	Lactoferrin	korneales Amyloid
26	Aker	Keratoepithelin	fam. korneales Amyloid
27	ALECT2	Leukozyten-chemotaktischer Faktor 2	Nephropathie
28	ASPC*	Lungen-Surfactant-Protein	Lungenerkrankung
29	AGal7	Galectin 7	Haut
30	ACor	Corneodesmosin	verhornte Haut, Haarfollikel
31	AEnf	Enfuvitide	iatrogen

\* durch Aminosäuren-Sequenzanalysen nicht belegt

### Definition von Amyloid

Amyloid ist durch drei klassische Kennzeichen definiert (Sipe et al. 2014):

- spezifische Kongorotbindung und grüne Doppelbrechung im polarisierten Licht
- typische Fibrillenstruktur mit unverzweigten, rigiden Fibrillen von etwa 10 nm Durchmesser
- Beta-Faltblattstruktur

### Diagnostische Verfahren

Die Diagnose erfolgt durch Nachweis von Amyloid in feingeweblichen Schnitt- oder Quetschpräparaten, die immer eine korrekt durchgeführte Biopsie erfordern. Ein diagnostischer Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Biopsie wird bei generalisierten Amyloidosen typischerweise aus dem Rektum unter Mitnahme der Submukosa entnommen (tiefe Biopsie). Bei entsprechenden Sympto-

men ist auch eine Biopsie anderer anatomischer Regionen möglich. Eine einfache, häufig wiederholbare und ambulant durchführbare Probenentnahme stellt die subkutane Fettgewebsbiopsie dar, die in der Hand des erfahrenen Untersuchers diagnostisch ähnlich sichere Resultate liefern kann wie die Rektumbiopsie.

Amyloid wird mithilfe von Kongorot diagnostiziert. Da diese Methode relativ unsensitiv ist, kann eine immunhistochemische Untersuchung mit einer hoch spezifischen Doppelfärbung angeschlossen werden (CRIC-Methode: Congo-Red and Immunocytochemistry; Linke et al. 1995, Palladini et al. 2004). Schließlich ist mithilfe der Kongorotfluores-

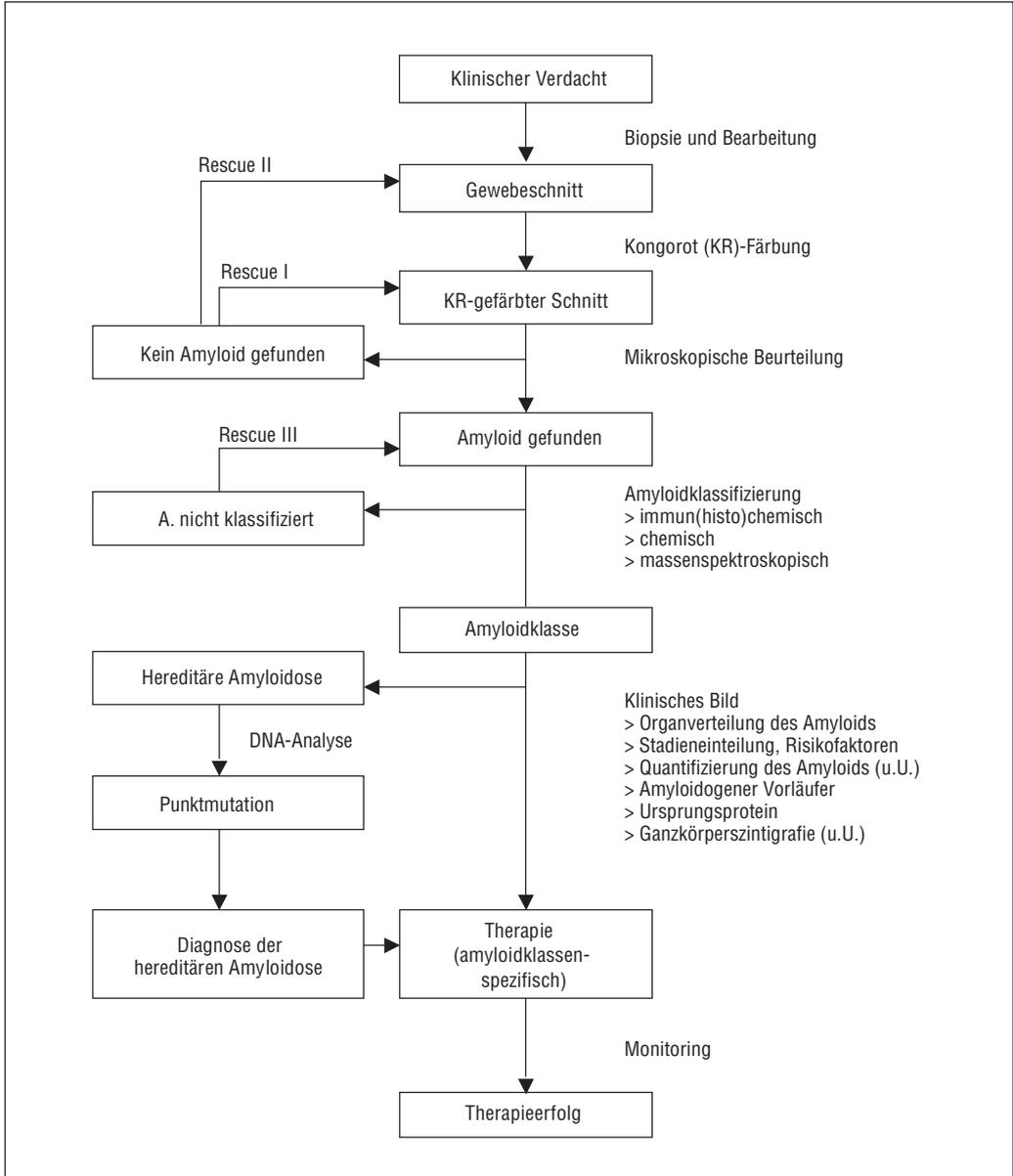


Abbildung 1. Übersicht der diagnostischen Schritte bis zur Therapie bei Amyloidosen.

zenz (CRF) auch die kleinste Amyloidablagerung auffindbar, sofern sie über die grüne Doppelbrechung bestätigt wird (Linke 2000, 2006, 2015). Gründe für falsch negative Ergebnisse können sein: (a) ein Probenfehler bei fehlendem Amyloid in einigen, aber nicht allen Schnitten (vor allem bei Frühfällen einer Amyloidose), (b) zu dünne Schnitte, (c) eine unzureichende Kongorotfärbemethode, (d) eine zu starke Gegenfärbung mit Hämalaun und (e) die Biopsie eines inadäquaten Organs (Puille et al. 2002, Linke 2015).

Einige Amyloide können im Ganzkörper-Scan *indirekt* diagnostiziert werden, etwa durch DPD (Dicarboxyldiphosphonat) bei hereditären ATTR-Amyloidosen (Puille et al. 2002). Rekombinantes  $\beta_2$ -Mikroglobulin ist ein bei Urämie, Häm- und Peritonealdialyse eingesetzter Tracer ohne biologisches Sicherheitsrisiko (Linke et al. 2000).

### Klassifizierung

Die Klassifizierung erfolgt mithilfe der Extraktion von Amyloid aus nativen Geweben mit nachfolgender immunchemischer Identifizierung oder Aminosäuresequenzanalyse (Merlini/Westermark 2011, Linke 2012a, Sipe et al. 2014). Eine weitere Methode ist die Extraktion von amyloidotischen Proteinen aus fixierten Paraffinschnitten mit nachfolgender Generierung von Peptiden und massenspektroskopischer Bewertung einer sehr hohen Zahl von Peptiden. Dafür kann das Objektträgergewebe direkt oder nach vorheriger Mikrodissektion mit Selektion des Amyloids (Vrana et al. 2009) eingesetzt werden. Allerdings wird diese Methode wegen des hohen finanziellen und personellen Aufwands nur in wenigen spezialisierten Instituten durchgeführt.

Die älteste Routinemethode zur Klassifizierung der Amyloidosen ist die Immunhistochemie (Linke et al. 1995, 2006, Linke 2000, 2006, 2012b, 2015). Voraussetzung für den Erfolg sind geeignete Antikörper, die kommerziell erhältlich sind (www.amymed.net) und deren Anwendung sehr detailliert beschrieben wurde (Linke 2012b). Diese immunhistochemische Technik erlaubt die Detektion und Klassifizierung kleiner und kleinster Amyloidablagerungen, die weder der Aminosäuresequenzanalyse noch der Massenspektrometrie (Murphy et al. 2001, Linke et al. 2006) zugänglich sind.

In einer Analyse des Referenzzentrums für Amyloidkrankheiten (www.amymed.net) war durch immunhistochemische Untersuchungen eine korrekte Klassifizierung des Amyloids bei 97,9 % aller konsekutiv zur Typisierung eingesandten Gewebeproben (n=581) möglich (Linke 2012b). Am häufigsten wurden AL-Amyloidosen diagnostiziert (62,4 %), gefolgt von ATTR- und AA-Amyloidosen (14 % bzw. 13,4 %). Ähnliche Ergebnisse mit einem AL-Amyloidose-Anteil von 68 % zeigten sich in einer großen britischen Kohorte (Wechalekar et al. 2015).

### *AL- bzw. AL-Amyloidosen*

Die Inzidenz der AL-Amyloidosen beträgt 0,3–1,3/100 000 (Kyle et al. 1992, Hemminki et al. 2012). Bei ca. 10 % aller Patienten mit monoklonalen Gammopathien findet sich eine AL-Amyloidose und ca. 10–20 % der Patienten mit AL-Amyloidose erfüllen Myelomkriterien (Kyle/Rajkumar 2007). Der zugrunde liegende Plasmazellklon produziert isolierte Leichtketten, die nicht vollständig metabolisiert und in Form von Amyloid abgelagert werden (Linke 2012a). Die AL $\lambda$ -Amyloidose stellt die bei Weitem häufigste Form dieser Amyloidklasse dar, gefolgt von der AL $\kappa$ -Amyloidose.

### **AL-Amyloidose**

#### *Klinisches Bild*

Das klinische Bild der Leichtkettenamyloidose ist außerordentlich variabel, da Amyloidablagerungen in allen Organen und Geweben möglich sind. Neben unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Leistungsminderung und Gewichtsverlust fallen die meisten Patienten durch eine umschriebene Organmanifestation auf; in der Regel sind jedoch multiple Organsysteme betroffen (Tabelle 2).

Ein Nierenbefall ist bei etwa einem Drittel der Patienten die führende Manifestation. In der Regel steht ein nephrotisches Syndrom auf dem Boden einer glomerulären Amyloidablagerung im Vordergrund. Nur bei einem Teil dieser Patienten besteht zusätzlich zunächst eine mäßige Nierenfunktionseinschränkung. Die kardiale Beteiligung zeigt sich schon früh in EKG-Veränderungen (periphere Niedervoltage) sowie einer in der Regel restriktiven Kardiomyopathie mit typischem echokardiografi-

Tabelle 2. Symptome und Befunde bei ALg-Amyloidosen (AL $\lambda$ , AL $\kappa$ , AH $\gamma$ ).

Organsystem	Symptome und Befunde
Allgemein	Müdigkeit und Schwächegefühl, Leistungsminderung, stärkerer unerklärter Gewichtsverlust
Gastrointestinal	Makroglossie, Dysphagie, Diarrhö und Obstipation, Steatorrhö, Ileus
Leber/Galle	Hepatosplenomegalie, Ikterus
Kardiovaskulär	orthostatische Beschwerden, hypertrophe Kardiomyopathie, Kardiomegalie, Herzklappeninsuffizienz, Koronarinsuffizienz und Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Stiff-heart-Syndrom, Digitalisüberempfindlichkeit
Gerinnung	Blutungsneigung (Hämoptyse, Hämaturie)
Urogenital	Proteinurie, nephrotisches Syndrom, Nierenversagen, Nierenvergrößerung oder Schrumpfnieren, Ureter-/Urethrastr stenose
Pulmonal	Dyspnoe, Stridor, Tracheal-/Bronchialstenosen, Heiserkeit, Lungenrundherde und -infiltrationen, Verbreiterung der Lungensepten (DD Fibrose)
Haut und Hautanhangsgebilde	Polyneuropathie, Sicca-Syndrom, Sjögren-Syndrom
Binde- und Stützgewebe	Pseudohypertrophie von Muskeln und Gelenken, Gelenkbeschwerden mit Knotenbildung, Amyloidome (Hautpolster, Knochen, Gehirn, intestinal), Knochendefekte (auch Wirbelbruch), Karpaltunnelsyndrom, Fragilität parenchymatöser Organe ( <i>cave biopsiam!</i> )
Lymphatisches System	Lymphknotenvergrößerungen, B-Zell-Neoplasien

schem Muster. Im Verlauf entwickeln sich Zeichen einer Herzinsuffizienz sowie häufig ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Neurologische Störungen können sich meist in Form einer symmetrischen sensiblen peripheren Neuropathie manifestieren. Eine Beteiligung des autonomen Nervensystems ist häufig. Gewichtsverlust und Malabsorption sowie Durchfälle und ausgeprägte Stuhlunregelmäßigkeiten zählen zu den häufigsten Beschwerden im Bereich des Gastrointestinaltrakts. Eine Makroglossie kann im Einzelfall eindrucksvoll sein, ist jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten nachweisbar. Eine Lebervergrößerung findet sich bei etwa einem Viertel der Patienten (mit einer gewissen AL $\kappa$ -Präferenz) und ist in der Regel mit einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase verbunden. Ferner können sich u. a. Infiltrationen von Haut und Weichteilen, schmerzhaftes Arthropathien sowie – in einem Drittel der Fälle – Gerinnungsstörungen und Blutungen entwickeln.

Rein lokale Formen der AL-Amyloidose sind selten und können als Amyloidknötchen oder -knoten (Amyloidome) an verschiedenen Lokalisationen auftreten, wie z. B. auf einem Augenlid oder Stimmband, subkutan, ossär (z. T. mit Einbruch von Wirbelkörpern), zerebral (mögliche Symptome wie bei

multipler Sklerose), intestinal, urogenital oder tracheobronchial. Hierbei sind Obstruktionssymptome oder Blutungen möglich.

#### *Klinische Diagnostik, Prognose und Stadieneinteilung*

Zur umfassenden Organdiagnostik zählen EKG und Langzeit-EKG, Echokardiografie, Abdomensonografie und Röntgenthorax. Bei Hinweisen auf einen kardialen Befall ist ein ergänzendes Kardio-MRT sinnvoll (Banyersad et al. 2013, Merlini et al. 2013, Wechalekar et al. 2015). Die laborchemische Diagnostik muss die Bestimmung der freien Leichtketten und der kardialen Troponine bzw. des NT-proBNP bzw. BNP einschließen (Dispenzieri et al. 2004a). Weitergehende Untersuchungen orientieren sich an den jeweiligen Symptomen und körperlichen Befunden (Merlini et al. 2013, Wechalekar et al. 2015).

Art und Ausdehnung des Organbefalls sind von erheblicher prognostischer und therapeutischer Bedeutung. Während ein nephrotisches Syndrom als vorherrschende Organmanifestation mit einer vergleichsweise günstigen Prognose einhergeht, haben Patienten mit einer symptomatischen kardialen Beteiligung eine sehr ungünstige Prognose

Tabelle 3. Stadieneinteilung der Mayo Clinic (Kumar et al. 2012a).

Stadium	Score*	Anteil der Patienten	Medianes Überleben
I	0	25 %	94,1 Monate
II	1	27 %	40,3 Monate
III	2	25 %	14,0 Monate
IV	3	23 %	5,8 Monate

\* jeweils 1 Punkt für die Kriterien FLC-Differenz  $\geq 18$  mg/dl, cTnT  $\geq 0,025$  ng/ml und NT-ProBNP  $\geq 1800$  pg/ml

(medianes Überleben ca. 6 Monate) und ein hohes Risiko für therapieassoziierte Komplikationen (Merlini et al. 2013, Dispenzieri et al. 2004a).

Die 2004 eingeführte Stadieneinteilung der *Mayo Clinic*, die auf dem kardialen Troponin T (cTnT)/Troponin I (cTnI) und dem NT-proBNP basiert, eignet sich gut für eine Risikostratifizierung (Dispenzieri et al. 2004b). Patienten in Stadium III, d. h. mit erhöhtem cTnT ( $\geq 0,035$  ng/ml) und NT-proBNP ( $\geq 332$  ng/ml) wiesen ein medianes Überleben von lediglich 3,5 Monaten auf. In die aktualisierte Version wurden auch die freien Leichtketten (fLK) in Form der Differenz involvierter/nicht involvierter fLK mit einbezogen (Kumar et al. 2012a). Anhand der Parameter FLC-Differenz ( $\geq 18$  mg/dl), cTnT ( $\geq 0,025$  ng/ml) und NT-ProBNP ( $\geq 1800$  pg/ml) können vier Stadien definiert werden, die mit signifikant unterschiedlichen Überlebensraten verbunden sind (Tabelle 3).

Auch das hoch sensitive cTnT (hs-cTnT) ist ein geeigneter prognostischer Marker (Kristen et al. 2010, Dispenzieri et al. 2014). In einer italienischen Arbeit ( $n = 171$ ) lag das mediane Überleben von Patienten mit einem hs-cTnT  $> 77$  ng/l bei 10,1 Monaten, während es bei Patienten mit einem hs-cTnT  $< 77$  ng/l nach 72 Monaten noch nicht erreicht war (Palladini et al. 2010). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR  $< 30$  ml/min) eignet sich das BNP besser als das NT-proBNP (Palladini et al. 2012b).

Zytogenetische Untersuchungen sind im Vergleich zur Diagnostik beim multiplen Myelom von untergeordneter Bedeutung. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass ein Zugewinn von Chromosom 1q21 bei Patienten, die mit Melphalan/Dexamethason behandelt werden, mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist (Bochtler et al. 2014). Zudem scheint eine Translokation t(11;14) bei Patienten unter Bortezomibtherapie prognostisch ungünstig zu sein (Mahmood et al. 2015).

Insgesamt hat sich die Prognose von Patienten mit AL-Amyloidose in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert. Daten des nationalen Amyloidosezentrums in Großbritannien zufolge betrug das mediane Überleben der Patienten bei bis 1995 erfolgter Diagnose 1,5 Jahre, während der Median bei zwischen 2008 und 2012 erfolgter Diagnose noch nicht erreicht war (Wechalekar et al. 2015). Patienten mit einer lokalisierten AL-Amyloidose weisen auch ohne systemische Therapie eine sehr gute Prognose auf (Mahmood et al. 2015).

### Therapie

Eine einheitliche Therapie aller Amyloidosen gibt es wegen der großen pathogenetischen, chemischen und klinischen Heterogenität dieser Erkrankungen nicht. Im Kontext des vorliegenden Manuals wird die Therapie der AL-Amyloidose behandelt.

In Ermangelung einer spezifisch gegen AL-Amyloid-Ablagerungen gerichteten Therapie zielen die therapeutischen Bemühungen auf eine Suppression der zugrunde liegenden Plasmazeldyskrasie. Es erfolgt somit ein Rückgriff auf für die Behandlung des multiplen Myeloms etablierte Substanzen und Therapiekombinationen. Hierdurch sind langsame Rückbildungen der Amyloidablagerungen möglich, wobei klinische Besserungen auch ohne Regression des Amyloids beobachtet werden können (Zeier et al. 2003). Das Ansprechen auf eine Therapie zeigt sich daher nicht allein anhand einer Biopsie, sondern muss anhand des Paraproteins im Serum und der Organfunktion beurteilt werden (Comenzo et al. 2012, Palladini et al. 2012a, D'Souza et al. 2016). Hierbei korreliert das hämatologische Ansprechen nicht nur mit dem Ansprechen der befallenen Organe, sondern auch mit dem Überleben. So betrug das Überleben von Patienten ohne hämatologisches Ansprechen in einer italienischen Studie 20 Monate, während das mediane Überleben bei Patienten mit hämatologischem Ansprechen nach 62

Monaten noch nicht erreicht war (Palladini et al. 2010).

Der Erfolg der Therapie wird entscheidend von Art und Frequenz des Organbefalls bestimmt. Am ungünstigsten ist ein kardialer Befall. Steigt das NT-proBNP als Ausdruck einer zunehmenden kardialen Schädigung unter Therapie an, ist die Prognose besonders ungünstig (Palladini et al. 2010). Hingegen weisen Patienten mit partieller Remission und Abfall des NT-proBNP gleiche Überlebenszeiten auf wie Patienten mit kompletter Remission (Palladini et al. 2010). Auch ein Rückgang der Proteinurie um  $\geq 30\%$  bzw. auf unter 500 mg/24 h ist mit einem längeren Überleben verbunden (Palladini et al. 2014a).

Die Art der Therapie sollte sich nach dem Risikoprofil der Patienten richten (Merlini et al. 2013, Wechalekar et al. 2015, Kastritis/Dimopoulos 2016) (Abbildung 2).

**Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation**

Patienten mit *Niedrigrisiko-Kriterien* sind in der Regel für eine Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation geeignet (Skinner et al. 2004, Seldin et al. 2011, Merlini et al. 2013,

Wechalekar et al. 2015, Sanchorawala et al. 2015b, Kastritis/Dimopoulos 2016). Hochdosis-Melphalan (HDM) führt bei ca. 40 % der Patienten zu hämatologischen Komplettremissionen. Eine Fall-Kontroll-Studie (n = 126) zeigte für Patienten nach HDM und PBSZT ein 4-Jahres-Überleben von 71 % im Vergleich zu 41 % bei konventionell behandelten Patienten (Dispenzieri et al. 2004c).

Die einzige prospektiv-randomisierte Studie (HDM versus Melphalan/HD-Dexamethason) zeigte keinen Vorteil für die Hochdosistherapie (Jaccard et al. 2007). Einer der Gründe hierfür dürfte in der hohen therapiebedingten Mortalität (TRM) von 24 % im HD-Arm liegen, die möglicherweise mit der hohen Zahl von 29 Zentren zusammenhängt. Auch die Verzögerung des Therapiebeginns im HD-Arm um ca. 1 Monat im Vergleich zum Standardarm könnte zu der höheren Früh Todesrate im HD-Arm beigetragen haben. Demgegenüber konnte die hohe Wirksamkeit von HDM in zahlreichen Kohortenstudien dargestellt werden, mit Überlebenszeiten von 6–11 Jahren (Seldin et al. 2011, Hegenbart et al. 2014, Parmar et al. 2014, Sanchorawala et al. 2015b).

Entscheidend für den Erfolg der Behandlung ist eine genaue Patientenselektion. Beispielsweise wurden in einer großen Kohortenstudie aus Boston nur 394 von 701 konsekutiven Patienten (56 %) als

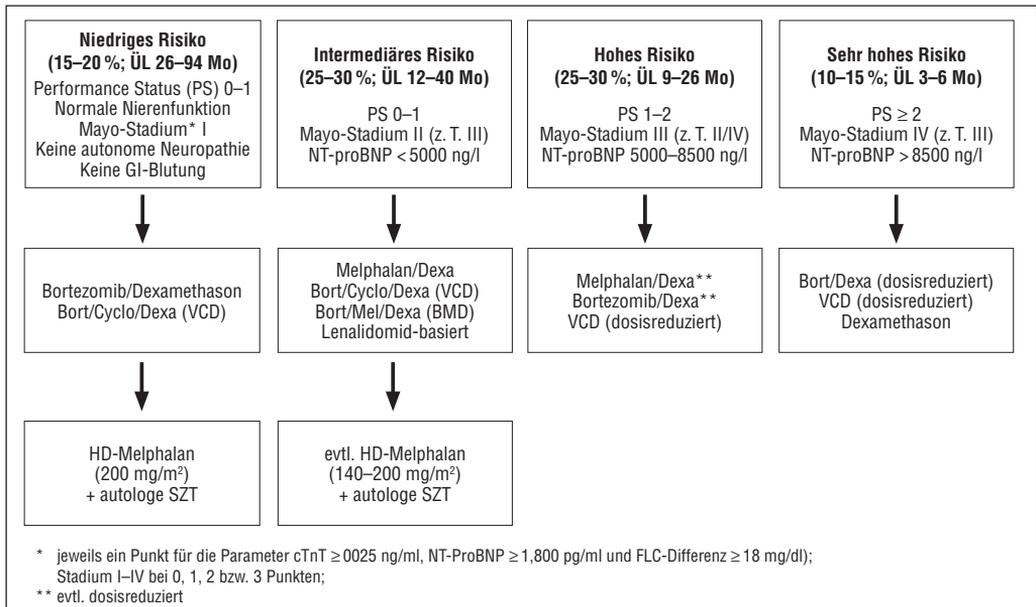


Abbildung 2. Risikoeinteilung und Therapie von Patienten mit AL-Amyloidose.

für eine HDCT geeignet betrachtet (Skinner et al. 2004). Durch eine gezielte Selektion der Patienten ist es möglich, die TRM auf unter 10 % zu begrenzen (Seldin et al. 2011, Gertz et al. 2011, 2013, Venner et al. 2014b). In einer Untersuchung aus Großbritannien betrug die TRM beispielsweise lediglich 6,8 % (Venner et al. 2014b).

Patienten mit Herzbeteiligung sollten nur nach strenger Indikationsstellung einer HDCT unterzogen werden. In der Bostoner Kohorte betrug das mediane Überleben von Patienten mit Herzbeteiligung 1,6 Jahre im Vergleich zu 6,4 Jahren bei Patienten ohne kardiale Beteiligung (Skinner et al. 2004). Allerdings zeigen neuere Daten aus sehr erfahrenen Zentren, dass eine HDCT auch bei selektierten Patienten mit kardialer Beteiligung möglich ist, mit TRM-Raten zwischen 4 % und 16 % (Madan et al. 2012, Girnius et al. 2014). Insbesondere Patienten mit schwerer arterieller Hypotension (systol. RR  $\leq$  90 mmHg) und schlechtem Performance-Status (als Ausdruck einer fortgeschrittenen Herzbeteiligung) und/oder autonomen Neuropathie sind für eine HDCT nicht geeignet. Dagegen ist bei Patienten mit nephrotischem Syndrom eine symptomatische Besserung sehr wahrscheinlich. Eine manifeste Niereninsuffizienz stellt keinen wesentlichen Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität dar (Dember et al. 2001, Skinner et al. 2004).

Anders als beim multiplen Myelom ist der Stellenwert einer Induktionstherapie nicht gut untersucht. Wegen der meist geringen Plasmazelllast bei Patienten mit AL-Amyloidose wird sie häufig als nicht erforderlich betrachtet. Während eine Induktionstherapie mit VAD oder 2 Zyklen MP in Hinsicht auf das Überleben keine Vorteile brachte (Perz et al. 2004, Sanchorawala et al. 2004), erscheint der Einsatz einer Bortezomib-basierten Induktionstherapie sinnvoll (Huang et al. 2014, Sanchorawala et al. 2015a). In einer kleinen randomisierten Studie (n = 56) führten 2 Zyklen Bortezomib/Dexamethason vor HDM zu einer signifikant höheren CR- und Überlebensrate nach 24 Monaten als bei Patienten ohne Induktionstherapie (70 % vs. 35 % bzw. 95 % vs. 69,4%) (Huang et al. 2014).

Eine Konsolidierung mit 2 Zyklen Bortezomib/Dexamethason nach HDM verbesserte das Ansprechen in einer kleinen Phase-II-Studie (n = 23) bei 86 % der Patienten (Landau et al. 2013). Hieraus

kann sich jedoch noch keine generelle Empfehlung für eine Konsolidierungstherapie ergeben.

Retrospektiven Daten der *Mayo Clinic* zufolge weisen Patienten mit AL-Amyloidose, die auf eine HDCT ansprechen, eine bessere Prognose auf als Patienten mit multiplen Myelom (Dispenzieri et al. 2013). Möglicherweise hängt diese Beobachtung mit der geringeren klonalen Tumorlast und der fehlenden Bedeutung zytogenetisch ungünstiger Aberrationen bei Patienten mit AL-Amyloidose zusammen.

Konventionelle Chemotherapie – immunmodulatorische Substanzen – Proteasominhibitoren

Patienten mit *intermediärem Risiko* sollten zunächst eine konventionelle Chemotherapie oder eine Bortezomib-basierte Therapie erhalten. Im Falle eines guten Ansprechens mit deutlicher Besserung des Performance-Status und/oder des Organbefalls kann sich eine HDCT als Konsolidierung anschließen.

Kombinationen aus Melphalan und Prednison (MP) wurden lange Zeit als Standardtherapie betrachtet und führten bei relativ guter Verträglichkeit zu Ansprechraten von 20–30 %, mit Verlängerung des medianen Überlebens auf ca. 17–25 Monate (Kyle et al. 1997, Gertz et al. 1999).

Auch wenn es keinen direkten Vergleich gibt, scheint die Kombination aus Dexamethason und Melphalan (0,22 mg/kg) effektiver als MP zu sein und stellt einen Standard der konventionellen Chemotherapie dar. In einer italienischen Studie betrug die hämatologische Ansprechrate 67 % bei einem Organansprechen von 48 % und einem medianen Überleben von 5,1 Jahren (Palladini et al. 2004, 2007, 2014b). Auch die in Deutschland weniger übliche Kombination aus Cyclophosphamid, Thalidomid und Dexamethason (VTD) führte zu hohen Ansprechraten, im Vergleich der Studien allerdings ohne klaren Vorteil gegenüber Melphalan/Dexamethason (Wechalekar et al. 2007).

Bortezomib (plus Dexamethason) zählt zu den wirksamsten Substanzen in der Therapie der AL-Amyloidose. In einer retrospektiven Analyse (n = 94) betrug die CR-Rate 47 % (Kastritis et al. 2010). Bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von 76 % korrelierten Ansprechen und Überleben mit der Höhe bzw. dem Verlauf des NT-proBNP.

Das derzeit wahrscheinlich effektivste Regime ist die Kombination von Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (VCD), die in einer Phase-II-Studie zu einer Remissionsrate von 81 % führte, bei 65 % kompletten Remissionen, einem Organansprechen von 46 % und einem 2-Jahres-Überleben von 98 % (Venner et al. 2012). In einer Matched-pair-Analyse (n = 69) zeigte sich unter VCD im Vergleich zu VTD eine signifikant höhere CR-Rate (41 % vs. 25 %) und ein längeres PFS (28 vs. 14 Monate; Venner et al. 2014a). Hohe hämatologische und Organansprechraten von 60 % bzw. 62 % wurden mit VCD auch in einer prospektiven Registerstudie (n = 230) berichtet (Palladini et al. 2015). Trotz einer geringeren Remissionsrate von 42 % bei Patienten mit sehr hohem NT-proBNP (> 8500 ng/l) profitierten auch diese Patienten von der Therapie deutlich, sofern ein hämatologisches Ansprechen erreicht wurde (2-Jahres-Überlebensrate 67 %).

Auch Kombinationen aus Lenalidomid, Dexamethason und einem Alkylans (Cyclophosphamid oder Melphalan) sind effektiv mit in kleineren prospektiven Studien berichteten Remissionsraten von 60 % bzw. 58 % (Moreau et al. 2010, Kumar et al. 2012b, Cibeira et al. 2015). Allerdings ist Lenalidomid für potenziell transplantable Patienten (mit Myelom) nicht zugelassen und eignet sich nach Bortezomib-basierter Primärtherapie auch gut als Zweitlinientherapie.

Für Patienten mit *hohem Risiko* ist eine Standardtherapie nicht definiert (Merlini et al. 2013, Wechalekar et al. 2015). Bortezomib mit oder ohne Dexamethason kann ebenso wie Melphalan/Dexamethason eingesetzt werden. Wegen früher kardialer Todesfälle und hoher Komplikationsraten bedürfen die Patienten einer engmaschigen Überwachung. Bei Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand ist auch ein alleiniger Versuch mit Dexamethason möglich (Dhodapkar et al. 2004).

#### Rezidivtherapie

Als Zweitlinientherapie führte eine Kombination aus Thalidomid und Dexamethason in einer Studie mit 31 Patienten zu einer Ansprechrate von 48 % (Palladini et al. 2005). Nebenwirkungen waren häufig, insbesondere in Form symptomatischer Bradykardien (26 %). In Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist das hämatologische Ansprechen auf Thalidomid (als Primär- oder Rezi-

divtherapie) höher (74 %), allerdings liegt die Grad-3/4-Toxizitätsrate dabei bei 32 % (Wechalekar et al. 2007).

Lenalidomid ist als Monotherapie nur wenig wirksam (Dispenzieri et al. 2007). In Kombination mit Dexamethason (Len/Dex) wurden hingegen hämatologische Ansprechraten von 41–46 % berichtet (Dispenzieri et al. 2007, Sanchorawala et al. 2007, Mahmood et al. 2014). Eine Dosis von 15 mg/d erwies sich als gut verträglich. Als häufigste Nebenwirkungen traten bei ca. 45 % der Patienten Neutropenien auf, 18 % der Patienten entwickelten eine Fatigue (Grad 2/3) und 9 % thromboembolische Komplikationen. Auch bei therapierefraktären Patienten führte Len/Dex zu Remissionen in ca. 40 % der Fälle (Palladini et al. 2012c).

Durch Kombination von Len/Dex mit oralem Cyclophosphamid konnten die Ansprechraten in zwei Phase-II-Studien auf bis zu 55 % gesteigert werden. Obwohl in diesen Studien ca. 65 % der Patienten nicht vorbehandelt waren, handelt es sich um eine geeignete Kombination für Patienten mit Rezidiv und hohem Remissionsdruck (Kastritis et al. 2012, Kumar et al. 2012b). Neben der hämatologischen Toxizität standen an unerwünschten Erscheinungen Fatigue, Ödeme und gastrointestinale Nebenwirkungen im Vordergrund. Da sich die Nierenfunktion unter Therapie mit Lenalidomid verschlechtern kann, sollte auf eine engmaschige Kontrolle der Nierenwerte geachtet werden (Specter et al. 2011).

Die Ansprechrate von Pomalidomid beträgt bei vorbehandelten Patienten ca. 50 % (Dispenzieri et al. 2012).

Auch Bortezomib kann bei Patienten mit Rezidiv eine sinnvolle Therapieoption sein (Wechalekar et al. 2008). In einer Phase-I/II-Studie erwies sich eine 1× wöchentliche Gabe in einer Dosis von 1,6 mg/m<sup>2</sup> als ähnlich effektiv und weniger toxisch als eine 2× wöchentliche Verabreichung (1,3 mg/m<sup>2</sup>) (Reece et al. 2011). Proteasominhibitoren der zweiten Generation wie Carfilzomib oder Ixazomib werden die therapeutischen Optionen bei Patienten mit Rezidiv zukünftig erweitern (Cohen et al. 2014, Merlini et al. 2014). Zudem gibt es erste Daten zu Bendamustin, das in einer Phase-II-Studie zu einer Ansprechrate von 45 % führte (Lentzsch et al. 2014).

## Weitere Optionen

Für die lokalen oder organlimitierten AL-Amyloidosen ist die chirurgische Entfernung der Amyloidmasse die Methode der Wahl. Durch komplette Exzision des monoklonalen Plasmazellklons in Fällen begrenzter Amyloidablagerungen ist eine Kuratation möglich (Linke 2012a, Mahmood et al. 2015).

Ob sich der kasuistisch berichtete Erfolg einer Therapie mit größeren Mengen grünen Tees (Hunstein 2007) reproduzieren lässt, bleibt weiterhin abzuwarten. Diese Behandlung führte bei einem intensiv vortherapierten Patienten mit weit fortgeschrittener AL $\lambda$ -Amyloidose zu einem erstaunlichen Rückgang der Makroglossie und einem messbaren Rückgang der kardialen Amyloidmasse mit Gewinn an Lebensqualität und Überlebenszeit. Einer Beobachtungsstudie mit 11 Patienten zufolge ist unter grünem Tee auch die Abnahme der intraventrikulären Septumdicke als Ausdruck einer kardialen Besserung möglich (Mereles et al. 2010). Vor diesem Hintergrund könnte ein Therapieversuch mit grünem Tee als Einzelfallentscheidung durchaus erwogen werden, zumal auch bei nicht familiärer Amyloidose vom Transthyretin-Typ (sporadische ATTR-Amyloidose) günstige Wirkungen auf den kardialen Befall beschrieben wurden (Kristen et al. 2012). Bedenken, dass durch Einnahme von Epigallocatechin-Gallat (EGCG) in einer täglichen Dosis von 800 mg (ca. 8 Tassen grüner Tee) die Wirkung von Bortezomib antagonisiert werden könnte, haben sich nicht bestätigt (Bannermann et al. 2011). In Italien ist derzeit eine randomisierte Phase-II-Studie zur Gabe von EGCG bei Patienten mit kardialen Befall nach erfolgter Chemotherapie einer AL-Amyloidose aktiv (NCT01511263).

Erste Ergebnisse zur sequenziellen Therapie mit einer gegen Serumamyloid P (SAP) im Plasma gerichteten Substanz (CPHPC) und einem Anti-SAP-Antikörper bei Patienten ohne kardialen Befall sind interessant, bedürfen aber der Bestätigung in weiteren Studien (Richards et al. 2015). Interessant ist auch der Einsatz eines monoklonalen Antikörpers (NEOD001) gegen ein Amyloidfibrillen-Epitop, der in einer Phase-I/II-Studie zu einem renalen Ansprechen bei 60 % der Patienten führte (Gertz et al. 2015).

Schließlich sollte bei jüngeren Patienten mit isolierter kardialer Amyloidose die Indikation für eine Herztransplantation geprüft werden (Gray Gilstrap et al. 2014).

## Literatur

- Bannermann B, Xu L, Jones M et al (2011) Preclinical evaluation of the antitumor activity of bortezomib in combination with vitamin C or with epigallocatechin gallate, a component of green tea. *Cancer Chemother Pharmacol* 68: 1145–1154
- Banypersad SM, Sado DM, Flett AS et al (2013) Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Clin Cardiovasc Imaging* 6: 34–39
- Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C et al (2014) Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. *Amyloid* 21: 9–17
- Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C et al (2015) Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol* 33: 1371–1378
- Cibeira MT, Oriol A, Lahuerta JJ et al (2015) A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol* 170: 804–813
- Cohen AD, Scott EC, Liedtke M et al (2014) A phase I dose-escalation study of carfilzomib in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood* 124: 4741
- Comenzo RL, Reece D, Palladini G et al (2012) Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 26: 2317–2325
- D'Souza A, Huang J, Hari P (2016) New light chain amyloid response criteria help stratification of patients by day 100 after autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 768–770
- Dember LM, Santhorawala V, Seldin DC et al (2001) Effect of dose intensive intravenous melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on AL amyloidosis-associated renal disease. *Ann Intern Med* 134: 746–753
- Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E et al (2004) Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood* 104: 3520–3526
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al (2004a) Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 104: 1881–1887
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al (2004b) Serum cardiac troponins and N-terminal pro-BNP natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 22: 3751–3757

- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al (2004c) Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplant: a case control study. *Blood* 103: 3960–3963
- Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust et al (2007) The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 109: 465–470
- Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K et al (2012) Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 119: 5397–5404
- Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ et al (2013) Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. *Bone Marrow Transplant* 48(10): 1302–1307
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK et al (2014) High sensitivity cardiac troponin T in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Heart* 100: 383–388
- Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA et al (1999) Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 17: 262–267
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al (2011) Trends in day 100 and 2-year survival after auto-SCT for AL amyloidosis: outcomes before and after 2006. *Bone Marrow Transplant* 46: 970–975
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al (2013) Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 48: 557–561
- Gertz MA, Landau HJ, Comenzo R et al (2015) Cardiac and renal biomarker responses in a phase 1/2 study of NEOD001 in patient with AL amyloidosis and persistent organ dysfunction. *J Clin Oncol* 33: 8514
- Girnius S, Seldin DC, Meier-Ewert HK et al (2014) Safety and efficacy of high-dose melphalan and auto-SCT in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement. *Bone Marrow Transplant* 49: 434–439
- Gray Gilstrap L, Niehaus E, Malhotra R et al (2014) Predictors of survival to orthotopic heart transplant in patients with light chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 33: 149–156
- Hegenbart U, Bochtler U, Dreger P et al (2014) Long-term results of 174 patients with systemic AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: a single center experience. *Haematologica* 99: S1305
- Hemminki K, Li X, Försti A et al (2012) Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* 12: 974
- Huang X, Wang Q, Chen W et al (2014) Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med* 12: 2
- Hunstein W (2007) Epigallocatechin-3-gallate in AL amyloidosis: a new therapeutic option? *Blood* 110: 2216
- Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al (2007) High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 357: 1083–1093
- Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA et al (2010) Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 28: 1031–1037
- Kastritis E, Terpos E, Roussou M et al (2012) A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. *Blood* 119: 5384–5390
- Kastritis E, Dimopoulos MA (2016) Recent advances in management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 172: 170–186
- Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S et al (2010) Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by high-sensitivity troponin T assay. *Blood* 116: 2455–2461
- Kristen AV, Lehrke S, Buss S et al (2012) Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol* 101: 805–813
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al (2012a) Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light measurements. *J Clin Oncol* 30: 989–995
- Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK et al (2012b) Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood* 119: 4860–4867
- Kyle RA, Linos A, Beard CM et al (1992) Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis (AL) in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 79: 1817–1822
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al (1997) A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. *N Engl J Med* 336: 1202–1207
- Kyle RA, Rajkumar SV (2007) Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol* 139: 730–743
- Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA et al (2013) Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia* 27: 823–828
- Lentzsch S, Comenzo RL, Osman K et al (2014) Phase 2 study of bendamustine in combination with dexamethasone (Ben/Dex) in patients with previously-treated systemic light chain (AL) amyloidosis. *Blood* 124: 3480
- Linke RP (2000) High sensitivity diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch* 436: 439–448

- Linke RP (2006) Congo red staining of amyloid. Improvements and practical guide for a more precise diagnosis of amyloid and the different amyloidoses. In: Uversky VN, Fink AL (eds) Protein misfolding, aggregation and conformational diseases. Protein Reviews 4; chap 11.1, pp 239–276. Springer
- Linke RP (2012a) Amyloidosen. In: Peter HH, Pichler WJ, Müller-Ladner U (Hrsg) Klinische Immunologie, 3. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, Kapitel 17.1, pp 725–738
- Linke RP (2012b) On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailed illustrations, review and a note on mass spectrometry. *Progr Histochem Cytochem* 47: 61–132
- Linke RP (2015) Diagnosis of minimal amyloid deposits by congo read fluorescence and amyloid type-specific immunohistochemistry: a review. In: Picken MM, Herrera GA, Dogan A (eds) Amyloid and related disorders: Surgical pathology and clinical correlations, 2<sup>nd</sup> ed. Current Clinical Pathology, pp 175–185
- Linke RP, Gärtner HV, Michels H (1995) High sensitivity diagnosis of AA-amyloidosis using Congo red and immunohistochemistry detects missed amyloid deposits. *J Histochem Cytochem* 43: 863–869
- Linke RP, Schäfer J, Gielow P et al (2000) Production of recombinant human  $\beta_2$ -microglobulin for scintigraphic diagnosis of amyloidosis in uremia and hemodialysis. *Eur J Biochem* 267: 627–633
- Linke RP, Oos R, Wiegel NM, Nathrath WBJ (2006) Classification of amyloidosis: misdiagnosing by way of incomplete immunohistochemistry and how to prevent it. *Acta Histochem* 108: 197–208
- Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A et al (2012) High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood* 119: 1117–1122
- Mahmood S, Venner CP, Sachchithanatham S et al (2014) Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. *Br J Haematol* 166: 842–848
- Mahmood S, Bridoux F, Venner CP et al (2015) Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. *Lancet Haematol* 2: e241–e250
- Mereles D, Buss SJ, Hardt SE et al (2010) Effects of the main green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on cardiac involvement in patients with AL amyloidosis. *Clin Res Cardiol* 99: 483–490
- Merlini G, Westermarck P (2011) Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 29: 1924–1933
- Merlini G, Wechalekar A, Palladini G (2013) Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 121: 5124–5130
- Merlini G, Sanchorowala V, Jeffrey ZA et al (2014) Long-term outcome of a phase I study of the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib at the recommended phase 3 dose in patients with relapsed and refractory systemic light-chain amyloidosis. *Blood* 124: 3450
- Moreau P, Jaccard A, Benboubker L et al (2010) Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose escalation study. *Blood* 116: 4777–4782
- Murphy CL, Eulitz M, Hrnčić R et al (2001) Chemical typing of amyloid protein contained in formalin-fixed paraffin-embedded biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 116: 135–142
- Palladini G, Perfetti V, Obici L et al (2004) Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 103: 2936–2938
- Palladini G, Perfetti V, Perlini S et al (2005) The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 105: 2949–2951
- Palladini G, Russo P, Nuvolone M et al (2007) Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 110: 787–788
- Palladini G, Barassi A, Klersy C et al (2010) The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 116: 3426–3430
- Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al (2012a) New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 30: 4541–4549
- Palladini G, Foli A, Milani P et al (2012b) Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 87: 465–471
- Palladini G, Russo P, Foli A et al (2012c) Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol* 91: 89–92
- Palladini G, Hegenbart U, Milani P et al (2014a) A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 124: 2325–2332
- Palladini G, Milani P, Foli A et al (2014b) Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica* 99: 743–750
- Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P et al (2015) A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 126: 612–615
- Parmar S, Kongtim P, Champlin R et al (2014) Auto-SCT improves survival in systemic light chain amyloidosis: a retrospective analysis of 14-year follow-up. *Bone Marrow Transplant* 49: 1036–1041

- Perz JB, Schönland SO, Hundemer M et al (2004) High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: a single centre prospective phase II study. *Br J Haematol* 127: 543–551
- Puille M, Altland K, Linke RP et al (2002) Tc-99m-DPD scintigraphy in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Eur J Nucl Med* 29: 376–379
- Reece D, Hegenbart U, Sanchorawala V et al (2011) Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 118: 865–873
- Richards DB, Cookson LM, Berges AC et al (2015) Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *New Engl J Med* 373: 1106–1114
- Sanchorawala V, Wright DG, Seldin DC et al (2004) High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 33: 381–388
- Sanchorawala V, Wright DG, Rosenzweig et al (2007) Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase II trial. *Blood* 109: 492–496
- Sanchorawala V, Brauneis D, Shelton AC et al (2015a) Induction therapy with bortezomib followed by bortezomib-high dose melphalan and stem cell transplantation for light chain amyloidosis: results of a prospective clinical trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1445–1451
- Sanchorawala V, Sun F, Quillen K et al (2015b) Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood* 126: 2345–2347
- Seldin DC, Andrea N, Berenbaum I et al (2011) High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis: recent trends in treatment-related mortality and 1-year survival at a single institution. *Amyloid* 18(Suppl 1): 127–129
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al (2014) Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 21: 221–224
- Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC et al (2004) High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 140: 85–93
- Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC et al (2011) Kidney function during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 26: 881–886
- Venner CP, Lane T, Foard D et al (2012) Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 119: 4387–4390
- Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S et al (2014a) A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia* 28: 2304–2310
- Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S et al (2014b) Stringent patient selection improves outcomes in systemic light-chain amyloidosis after autologous stem cell transplantation in the upfront and relapsed setting. *Haematologica* 99: e260–263
- Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ et al (2009) Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 114: 4957–4959
- Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ et al (2007) Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 109: 457–464
- Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M (2008) Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica* 93: 295–298
- Wechalekar A, Gillmore JD, Hawkins PN (2016) Systemic amyloidosis. *Lancet* 387(10038): 2641–2654
- Zeier M, Perz J, Linke RP et al (2003) No regression of renal AL amyloid in monoclonal gammopathy after successful autologous blood stem cell transplantation and significant clinical improvement. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2644–2647

## Immunozytom (Morbus Waldenström)

H. Dietzfelbinger, A. Zöllner, X. Schiel, T. Dechow, P. Bojko, M. Hubmann, E. Hiller, M. Dreyling

Der Morbus Waldenström (MW) ist eine lymphoproliferative Erkrankung, die durch eine monoklonale IgM-Gammopathie, eine lymphoplasmozytische Knochenmarkinfiltration und ein eigenes Genexpressionsprofil im Vergleich zur verwandten chronisch-lymphatischen Leukämie und dem multiplen Myelom charakterisiert ist (Morel et al. 2009).

Die Erkrankung wurde erstmals von *Jan Waldenström* 1944 beschrieben, tritt mit einer Inzidenz von etwa 3–5 Fällen pro 1 Mio. Personen pro Jahr auf und macht etwa 1–2 % aller hämatologischen Neoplasien aus (Herrinton/Weiss 1993, Owen et al. 2003).

In der Kiel-Klassifikation zählte der Morbus Waldenström zu den Immunozytomen, wobei zwischen den drei Subtypen lymphoplasmozytisches, lymphoplasmozytoides und polymorphes Immunozytom unterschieden wurde (Lennert/Feller 1990, Müller-Hermelink/Ott 1997). Wegen der unscharfen Grenzen zur B-CLL, zum CC/CB-NHL (follikulären Lymphom) und zum immunoblastischen Lymphom wurde das Immunozytom in der REAL- und WHO-Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome auf den lymphoplasmozytischen Subtyp eingeschränkt, der etwa 30 % der „Kieler Immunozytome“ ausmacht. Dieser Subtyp entspricht weitgehend der klinischen Entität des Morbus Waldenström. Im Gegensatz zu anderen Formen des Immunozytoms ist der Morbus Waldenström durch einige Besonderheiten gekennzeichnet: Das Knochenmark ist in typischer Weise praktisch immer durch lymphoplasmozytische Zellen infiltriert. Im Gegensatz zum multiplen Myelom findet man ein IgM-Paraprotein. IgM-Myelome sind auch beschrieben worden. Sie stellen jedoch eine ausgesprochene Rarität dar.

Das mediane Alter liegt bei Diagnosestellung zwischen 63 und 68 Jahren. Bevorzugt betroffen ist mit 55–70 % das männliche Geschlecht (Ghobrial et al. 2003, 2006).

Der Morbus Waldenström ist eine überwiegend sporadisch auftretende Erkrankung, obwohl in Studien gezeigt werden konnte, dass etwa 18 % der Patienten zumindest einen Verwandten 1. Grades mit einer B-Zell-Neoplasie haben (McMaster 2003). Hauptrisikofaktor für die Entstehung der Erkrankung ist eine vorbestehende monoklonale IgM-Gammopathie unbestimmter Signifikanz, die ein 46-fach erhöhtes relatives Risiko für die Krankheitsentstehung gegenüber einer normalen Population auslöst (Kyle et al. 2003a). Hierbei konnte gezeigt werden, dass das Risiko der Transformation von einer asymptomatischen monoklonalen IgM-Gammopathie zu einem symptomatischen Morbus Waldenström mit steigenden IgM-Spiegeln zunimmt (Morra et al. 2004).

### Klinik

Etwa ein Viertel der Patienten sind bei Diagnosestellung asymptomatisch und die Erkrankung wird in diesen Fällen meist als Zufallsbefund festgestellt.

Die meisten Patienten zeigen jedoch krankheitsassoziierte Symptome und sind daher zur Symptomkontrolle behandlungspflichtig. Zu den Symptomen gehören Anämie, Hepato- und Splenomegalie sowie Hyperviskosität (Morel et al. 2009). Daneben finden sich als mögliche Komplikationen eine hämorrhagische Diathese, neurologische oder kardiovaskuläre Komplikationen, ein Befall des Magen-Darm-Traktes oder des zentralen Nervensystems (Bing-Neel-Syndrom).

Bei 10–20 % der Patienten finden sich Kryoglobuline oder Kälteagglutinine, die mit Akrozyanose und Coombs-positiver Hämolyse einhergehen können (Hallek et al. 2005).

Bei fortschreitender Erkrankung kann eine erhöhte Infektanfälligkeit auftreten, die zusammen mit der hämatopoetischen Insuffizienz die Haupttodesursache bildet.

Eine Transformation in ein hoch malignes Lymphom vom immunoblastischen Typ findet sich bei etwa 4 % der Patienten, in anderweitige Zweitneoplasien bei bis zu 8 % (Hallek et al. 2005).

### Diagnostik beim M. Waldenström

Da, wie oben erwähnt, eine Häufung von B-Zell-Neoplasien bei Verwandten ersten Grades bei bis zu 18 % der Patienten nachgewiesen werden konnte, ist eine ausführliche **Familienanamnese** notwendig.

Die **Diagnosekriterien** des Morbus Waldenström (MW) beinhalten nach *Owen et al.* (2003):

- monoklonales IgM im Serum
- Knochenmarkinfiltration mit kleinen Lymphozyten mit plasmazytoider/Plasmazell-Differenzierung
- intratrabekuläres Muster der Knochenmarkinfiltration

Der **Immunphänotyp** des MW wird aktuell durch die Verfügbarkeit von Mehrfarben-Flowzytometern breit diskutiert. Die größten Arbeiten schlagen hierzu einen „Waldenström-Phänotyp“ mit CD22<sup>lo</sup>, CD23<sup>-</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD27<sup>+</sup>, SmIgM<sup>+</sup> sowie fehlender Expression von CD5, CD10, CD11c und CD103 vor (Morice et al. 2009, Paiva et al. 2014).

Weiterhin sollten **laborchemische Untersuchungen** eine Serumprotein-Elektrophorese, quantitative Immunglobulinbestimmung, Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie ein großes Blutbild umfassen. Bei Patienten mit möglicher Kryoglobulinämie sollte die Blutprobenentnahme nach einem Warmwasserbad durchgeführt werden, um so eine Unterschätzung des IgM-Wertes zu vermeiden. Gelegentlich findet man pathologische monoklonale Leichtketten im Serum, deren Bedeutung zur Zeit noch unklar ist. Deshalb wird die Bestimmung der Leichtketten im Serum nicht als Routineuntersuchung empfohlen (Buske et al. 2013).

Die Aussagekraft des Serum-IgM-Wertes wird kontrovers diskutiert; im Allgemeinen scheint die Höhe des nachweisbaren IgM mit der Krankheitslast des individuellen Patienten einherzugehen. Ausnahmen sind unter anderem bei Patienten mit Kryoglobulinämie und Vorbehandlung mit Biologicals zu beachten. Ferner stellt der Serum-IgM-Wert keine alleinige Grundlage zur Therapieeinleitung dar.

Als möglicher Ausdruck der gestörten B-Zell-Entwicklung sind IgA und IgG häufig vermindert, was rezidivierende, vor allem respiratorische Infekte begünstigt (Treon et al. 2008a).

Infolge Infiltration der glomerulären Basalmembran durch lymphoplasmazytische Zellen sowie durch die Ablagerung von pathologischen Leichtketten oder Amyloid kann es zu Nierenfunktions Einschränkungen kommen. Besonders unter zytostatischer Therapie wird daher ein Monitoring der Nierenfunktionsparameter empfohlen.

Einer Anämie bei Patienten mit MW können neben einer Knochenmarkinfiltration auch andere Ursachen zugrunde liegen: autoimmunhämolytische Anämien durch Kälte- oder Wärmeantikörper finden sich genauso wie Eisenmangelanämien. Daher sollte die Anämieabklärung bei Patienten mit MW einen direkten und indirekten Coombs-Test sowie die Bestimmung von LDH, Haptoglobin und Eisenstatus beinhalten. Ein auf orale Substitution refraktärer Eisenmangel lässt sich in der Regel gut durch intravenöse Eisengaben beheben.

Obwohl Hyperviskosität durch hohes Serum-IgM und Kryoglobuline eine häufige Begleitpathologie bei MW darstellt, ist der Beginn einer klinischen Symptomatik sehr variabel. Eine Erhöhung der Viskosität über 4,0 Zentipoise geht meistens mit einer Symptomatik einher, wobei retinale Einblutungen und das Papillödem im Vordergrund stehen. Im Hinblick auf die klinische Relevanz ist daher auch bei Patienten mit niedrigeren Serumviskositätswerten bei auftretender ophthalmologischer Symptomatik eine Plasmapherese in Erwägung zu ziehen (Menke/Treon 2007).

Bei dem Verdacht auf IgM-assoziierte Polyneuropathie kann die Bestimmung von Antikörpern gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein, Gangliosid M1 und Sulfatid-IgM die Diagnose stützen. Allerdings schließt ein negativer Antikörpernachweis die Diagnose nicht aus, da andere, nicht kon-

ventionell nachweisbare Myelin-assoziierte Antigene betroffen sein können. Zum Ausschluss einer Polyneuropathie im Rahmen einer Amyloidose empfiehlt es sich, eine Fettpolsterbiopsie durchzuführen.

Eine **Knochenmarkbiopsie** mit Aspiration und Stanze stützt die Diagnose MW und ist essenziell zum Ausschluss der Differenzialdiagnosen. Der typische Knochenmarkbefund bei MW zeigt eine Infiltration durch kleine lymphoplasmazytische Zellen mit plasmazytoider Differenzierung.

Da bei bis zu 20 % der MW-Patienten auch eine extramedulläre Manifestation der Erkrankung vorliegt, sollte als Ausgangsbefund und im Verlauf bei fortschreitender extramedullärer Erkrankung eine **Bildgebung** durchgeführt werden. Zurzeit gibt es keine Hinweise für die Überlegenheit des PET-CT gegenüber dem konventionellen CT.

Da sich durch erhöhte Serumviskosität Erkrankungen der Retina wie unter anderem Einblutungen und das Papillenödem entwickeln können, wird bei initial hohen IgM-Werten eine **ophthalmologische Kontrolluntersuchung** empfohlen. Bei symptomatischen Patienten sollte eine zügige ophthalmologische Vorstellung erfolgen. Retinale Erkrankungen mit IgM-bedingter hoher Serumviskosität stellen eine Indikation zur Plasmapherese dar.

#### *MYD88- und CXCR4-Mutationen*

Der MW stellt nicht nur klinisch, sondern auch genetisch eine heterogene Erkrankung dar: Mehr als 90 % der MW-Patienten zeigen die erstmals 2012 von Treon et al. nachgewiesene somatische Mutation MYD88 L265P im MYD88-Gen, welches das zum BCR-Pathway-Komplex gehörende MYD88-Protein kodiert. Diese Mutation führt in den Tumorzellen zu einer Aktivierung des Bruton-Tyrosinkinase- und NFκB-Pathways, womit das Überleben und die Proliferation der lymphoplasmazytischen Zellen sowie weitere indirekt induzierte Effekte der Zellbalance unterstützt werden. Ibrutinib ist ein erstklassiger Inhibitor des BKT-abhängigen Signalwegs. Die MYD88-Genmutation ist nicht MW-spezifisch. Sie kommt auch in anderen indolenten B-Zell-Lymphomen und im diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom vor, allerdings nicht in dieser Häufigkeit.

Eine zweite häufige Mutation ist bei nahezu jedem dritten MW-Patienten im Chemokin-Rezeptor-CXCR4-Gen nachweisbar (Treon et al. 2012, 2014a). Sie führt über eine konstituierende Rezeptoraktivierung zu einer höhergradigen Knochenmarkinfiltration. Auf dieser Basis wurden 3 Genotypen beschrieben:

- Genotyp 1: MYD88 mutiert/CXCR4 Wildtyp
- Genotyp 2: MYD88 mutiert/CXCR4 mutiert
- Genotyp 3: MYD88 Wildtyp/CXCR4 Wildtyp

Erste Studien legen nahe, dass die Unterteilung in Genotypen klinisch relevant sein könnte: Rezidierte MW-Patienten mit Genotyp 1 sprachen auf Ibrutinib sehr gut an, während die Patienten mit Genotyp 2 nur intermediär und diejenigen mit Genotyp 3 schlechter ansprachen (Grunenberg/Buske 2016).

Trotz ihrer Häufigkeit wird die MYD88-Mutation nicht zur Definition und Diagnostik des MW herangezogen. Es gilt nach wie vor, dass für die Diagnose des MW die oben beschriebenen drei klinischen Kriterien erfüllt sein müssen.

In der zytogenetischen Begutachtung findet sich in 42 % der Fälle eine 6q-Deletion inklusive 6q21-25, deren vormals angenommene negative prognostische Bedeutung jedoch noch nicht abschließend beurteilt werden kann (Schop et al. 2002, Chang et al. 2009).

#### **Prognoseparameter**

Morel et al. bestätigten 2009 das in den letzten Jahren erarbeitete *International Prognostic Scoring System* für den MW (IPSSMW), welches zur Prognosestratifizierung therapiebedürftiger Patienten eingesetzt werden kann (Tabelle 1).

Die Parameter zur Risikostratifizierung sind dabei ein Alter über 65 Jahren, Hb < 11,5 g/dl, Thrombozyten < 100 G/l, β<sub>2</sub>-Mikroglobulin > 3 mg/l und monoklonales IgM > 70 mg/dl.

Kastritis et al. konnten 2010 das IPSS validieren und weiterhin zeigen, dass eine erhöhte LDH ebenfalls prädiktiv für ein kürzeres Gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben ist.

Tabelle 1. Parameter der Risikostratifizierung.

Risiko	Niedrig	Intermediär	Hoch
Alter	< 65 Jahre	> 65 Jahre oder 2 Faktoren	jedes Alter
$\beta_2$ -Mikroglobulin > 3 mg/l Anämie (Hb < 11,5 g/dl) Thrombozytopenie (< 100 G/l) Monoklonales IgM > 70 mg/dl	} $\leq 1$ Faktor	} 2 Faktoren	} > 2 Faktoren
<b>5-Jahres-Überleben</b>	<b>87 %</b>	<b>68 %</b>	<b>36 %</b>

## Therapie

Da der MW momentan nicht mit kurativer Zielsetzung behandelt wird, ergibt sich eine Therapieindikation erst bei Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen, die auf dem 7. *International Workshop on WM* (IWWM-7) bestätigt wurden (Dimopoulos et al. 2014):

- B-Symptome
- Hyperviskosität
- symptomatische Lymphadenopathie/Bulk ( $\geq 5$  cm)
- symptomatische Hepato- und/oder Splenomegalie
- symptomatischer Organbefall
- periphere Neuropathie aufgrund MW
- Anämie durch Kälteagglutinine
- Autoimmunhämolyse und/oder Immunthrombozytopenie
- MW-assoziierte Nephropathie
- MW-assoziierte Amyloidose
- Hb  $\leq 10$  g/dl
- Thrombozyten  $\leq 100\,000/\mu\text{l}$

Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, aber deren Verlauf die baldige Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Situation vermuten lässt, sollten engmaschig überwacht werden. In einer Serie von Kyle et al. (2012) lag die kumulative Progressionsrate asymptomatischer Patienten bei 6%, 39%, 59% und 68% nach 1, 3, 5 und 10 Jahren.

Zur Auswahl der Therapie sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen: der individuelle Allgemeinzustand, das Alter, die Ko-Morbidität des Patienten, die Notwendigkeit, ein sehr zeitnahes Ansprechen zu erreichen, und die Abschätzung, ob der Patient für eine autologe Stammzelltransplantation qualifiziert ist. Generell erschwert eine Vorbehandlung mit Nucleosidanaloga und Alkylantien eine spätere Stammzellsammlung (Kyle et al. 2003b). Darüber hinaus scheinen Patienten mit mehreren Vorthera-

pien ( $\geq 3$  Linien) wenig von einer ASZT zu profitieren (Kyriakou et al. 2010a).

Die Remissionskriterien (Tabelle 2) wurden auf dem 6. IWWM aktualisiert (Owen et al. 2013) und auf dem 7. IWWM bestätigt (Oza/Rajkumar 2015).

Ist bei einem manifesten oder beginnenden Hyperviskositätssyndrom ein zeitnaher Therapieerfolg erforderlich, können hohe Serum-IgM-Werte durch Plasmapherese(n) effektiv behandelt werden. Eine Chemotherapie sollte sich so bald wie möglich anschließen (Buske et al. 2013, Dimopoulos et al. 2014, Gertz 2015, Oza/Rajkumar 2015, Grunenberg/Buske 2016).

### Monoklonale Antikörper und Chemotherapie

Der CD20-Antikörper **Rituximab** stellt ein entscheidendes Basismedikament in den Therapieprotokollen des MW dar. In der Monotherapie zeigt es eine Ansprechrate um 30%, in Kombinationsprotokollen von ungefähr 50%. Rituximab führt zu einem passageren Anstieg des IgM („IgM-Flare“) mit dem Risiko klinischer Komplikationen. In einer retrospektiven Analyse hat es als Monosubstanz in der Erhaltungstherapie neu diagnostizierter MW den Nachweis einer Verlängerung sowohl des PFS als auch des OS erbracht.

Rituximab führt zu einer Verbesserung der Tiefe des Ansprechens, wenn es mit Chemotherapie kombiniert wird. Die kombinierte Rituximab-/Chemotherapie ist daher weiterhin die Standardbehandlung des MW.

Nach den Update-Empfehlungen des 7. *International Workshop on M. Waldenström* (IWWM-7) in Rhode Island 2012 (Tabelle 3) zeigen neuere Daten, dass die Immunchemotherapie, d. h. Kombinationen des Antikörpers Rituximab mit Cyclophospha-

Tabelle 2. Remissionskriterien des Morbus Waldenström nach Owen et al. (2013).

Ansprechen	Kriterien
Komplette Remission (CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– kein Nachweis von monoklonalem IgM in der Immunfixation</li> <li>– normaler Serum-IgM-Spiegel</li> <li>– komplette Rückbildung extramedullärer Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie, falls initial vorhanden)</li> <li>– Knochenmark histologisch und zytologisch unauffällig</li> </ul>
Sehr gute partielle Remission (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– monoklonales IgM nachweisbar</li> <li>– <math>\geq 90\%</math> Abnahme des Serum-IgM im Vergleich zum Ausgangswert*</li> <li>– komplette Rückbildung extramedullärer Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie, falls initial vorhanden)</li> <li>– keine neuen Symptome oder Hinweise auf aktive Erkrankung</li> </ul>
Partielle Remission	<ul style="list-style-type: none"> <li>– monoklonales IgM nachweisbar</li> <li>– <math>&gt; 50\%</math> und <math>&lt; 90\%</math> Abnahme des Serum-IgM im Vergleich zum Ausgangswert*</li> <li>– Rückbildung extramedullärer Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie, falls initial vorhanden)</li> <li>– keine neuen Symptome oder Hinweise auf aktive Erkrankung</li> </ul>
Minor-Ansprechen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– monoklonales IgM nachweisbar</li> <li>– <math>\geq 25\%</math> und <math>&lt; 50\%</math> Abnahme des Serum-IgM im Vergleich zum Ausgangswert*</li> <li>– keine neuen Symptome oder Hinweise auf aktive Erkrankung</li> </ul>
Stabile Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– monoklonales IgM nachweisbar</li> <li>– <math>&lt; 25\%</math> Abnahme und <math>&lt; 25\%</math> Zunahme des Serum-IgM im Vergleich zum Ausgangswert*</li> <li>– keine Zunahme extramedullärer Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie)</li> <li>– keine neuen Symptome oder Hinweise auf aktive Erkrankung</li> </ul>
Progression (PD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>&gt; 25\%</math> Anstieg des Serum-IgM-Spiegels* gegenüber dem Nadir (Bestätigung erforderlich) und/oder Progress klinischer Beschwerden in Zusammenhang mit der Erkrankung</li> <li>– Falls die Zunahme der IgM-Komponente das einzig verfügbare Kriterium ist, wird ein Anstieg <math>&gt; 5</math> g/l gefordert.</li> </ul>

\* Bestimmung der Änderungen des IgM-Spiegels entweder durch M-Protein-Messung mittels Densitometrie oder totale Serum-IgM-Messung durch Nephelometrie

mid/Dexamethason, Bendamustin oder Bortezomib/Dexamethason bei den meisten Patienten mit MW zu dauerhaften Remissionen führen. Dabei bleibt DCR die Therapie der ersten Wahl und wird häufiger als R-CHOP eingesetzt, da es weniger intensiv und weniger toxisch ist (Dimopoulos et al. 2014). Darüber hinaus hat DCR den Vorteil, dass es nicht i. v. appliziert werden muss, da Dexamethason und Cyclophosphamid oral und Rituximab subkutan verabreicht werden können. Auch bei jungen Patienten, die eventuell noch eine autologe Stammzelltransplantation erhalten sollen, sind die Protokolle R-CP und R-CD (DCR) als effiziente Therapie etabliert (Grunenberg/Buske 2016).

Dimopoulos et al. zeigten 2007 in einer Phase-II-Studie bei 72 Patienten die Effektivität der Kombination von Rituximab mit Dexamethason und Cyc-

lophosphamid (DCR). Bei 83 % der Patienten wurde ein Ansprechen erreicht, wobei 7 % der Patienten die Kriterien für eine komplette Remission erfüllten. Der Großteil der Patienten (67 %) erlangte ein progressionsfreies Überleben (PFS) in den folgenden zwei Jahren. Im Jahre 2012 ergaben sich bei einem Update dieser Studie mit einer Minimalverlaufsbeobachtung von mehr als 6 Jahren ein medianes PFS von 35 Monaten, ein 5-Jahres-Überleben von 62 % sowie eine mediane Zeit bis zur nächsten Therapie von 51 Monaten. 40 Patienten mussten sich einer Second-Line-Therapie unterziehen, von denen 28 (70 %) bei rascher Therapiebedürftigkeit Rituximab mono oder in Kombination erhielten. 33 (82 %) erzielten mindestens eine Minor Response. Von den insgesamt 72 Patienten starben 35 (49 %), davon 15 ohne Bezug zum MW. Ein Patient, der eine weitere Therapie mit Fludarabin erhielt, entwi-

Table 3. Empfehlungen auf der Grundlage des IWWM-7-Consensus und der NCCN-gelisteten therapeutischen Optionen (Dimopoulos et al. 2016).

Neu diagnostizierter MW	Rezidivierter/refraktärer MW
<p><i>MW-bedingte Zytopenie oder Organomegalie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– kombinierte Rituximab-/Chemotherapie: DRC (wenig toxisch) oder Bendamustin/Rituximab (rasch wirksam)</li> <li>– alternativ Bortezomib/Rituximab ± Dexamethason (nicht stammzelltoxisch, rasch wirksam, potenziell neurotoxisch)</li> </ul> <p><i>Symptomatische Hyperviskosität, Kryoglobulinämie oder Kälteagglutinine:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bortezomib-Induktion, anschließend Kombination mit Rituximab ± Dexamethason oder Bendamustin/Rituximab (rasch wirksam, wohl weniger IgM-Flare)</li> <li>– alternativ: Fludarabin/Rituximab ± Cyclophosphamid (stammzelltoxisch, potenziell Langzeittoxizität)</li> </ul> <p><i>Paraprotein-induzierte Neuropathie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– primäre Optionen: Rituximab mono oder DRC (wenig toxisch, IgM-Flare)</li> <li>– alternativ: Fludarabin/Rituximab (toxischer, wahrscheinlich nur in ausgewählten Fällen mit rasch zunehmender Neuropathie)</li> </ul> <p><i>Junge Patienten, geeignet für ASZT:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– DRC oder Bortezomib/Rituximab ± Dexamethason</li> <li>– alternativ: Bendamustin/Rituximab (kompromittiert Stammzellkollektion wahrscheinlich nicht)</li> </ul> <p><i>Ältere Patienten in schlechtem AZ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– DRC (wenig toxisch) oder Fludarabin p. o.</li> <li>– alternativ: Rituximab mono oder Chlorambucil</li> </ul> <p><i>Ältere Patienten, nicht geeignet für i. v. Therapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fludarabin p. o. (alternativ Chlorambucil)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– wenn Ersttherapie &gt; 12 Monate → wiederholen</li> <li>– wenn Ersttherapie &lt; 12 Monate zurückliegt oder die Erkrankung progredient und refraktär auf die Ersttherapie ist → andere Substanz(en) (mono oder in Kombination)</li> <li>– bei ASZT-Kandidaten stammzelltoxische Substanzen vermeiden</li> <li>– ASZT wahrscheinlich erfolgreich bei chemosensitiven Patienten mit 3 oder weniger Vortherapien</li> <li>– Empfehlung zur Aufnahme in klinische Studien</li> </ul>

ckelte ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) und zwei Patienten ein diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom. Das 5-Jahres-Überleben betrug 82 % und das mediane Gesamtüberleben 95 Monate (Dimopoulos et al. 2007b, 2012).

In der *German Low Grade Lymphoma Study Group* (GLSG) wurde bei 64 auswertbaren Patienten mit lymphoplasmazytischem Lymphom (davon 48 Patienten mit M. Waldenström) **CHOP** randomisiert mit CHOP + Rituximab (R-CHOP) als Frontline-Therapie verglichen. Dabei erwies sich R-CHOP bei etwa gleicher Verträglichkeit mit einer Gesamtansprechrate von 94 % gegenüber CHOP ohne Rituximab überlegen (Ansprechrate 67 %; in der Subgruppe M. Waldenström 91 % vs. 60 %).

Auch die „time to treatment failure“ (TTF) war in der Gesamtgruppe bei R-CHOP länger (63 Monate) als bei CHOP ohne Rituximab (22 Monate) (Buske et al. 2009, 2013).

*Ioakimidis et al.* verglichen 2009 die Effektivität und Toxizität von CHOP-R (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon, Rituximab) mit CVP-R (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, Rituximab) und CP-R (Cyclophosphamid, Prednisolon, Rituximab), wobei alle drei Regime in etwa ähnliche Ansprechraten zeigten, CP-R aber die beste Verträglichkeit im Sinne eines signifikant selteneren Auftretens von neutropenischem Fieber und behandlungsassoziierter Neuropathie aufwies ( $p < 0,03$ ) (Tabelle 4).

*Tabelle 4.* Vergleich der Therapieregime nach Ioakimidis et al. (2009).

Therapieregime	n	ORR	CR
CHOP-R	23	96 %	17 %
CVP-R	16	88 %	12 %
CP-R	19	95 %	0 %

**Bendamustin**, das Charakteristika sowohl der alkylierenden Agentien als auch der Purin-Analoga enthält, ist in Kombination mit Rituximab ebenso wirksam wie R-CHOP und erzielt bei geringerer Toxizität längere PFS-Zeiten. Darüber hinaus gibt es weder Hinweise auf eine Stammzellschädigung noch auf eine vermehrte sekundäre Malignität. Diesbezüglich fehlen aber noch Langzeitbeobachtungen (Buske et al. 2013).

So konnte mit Rituximab in Kombination mit Bendamustin bei Patienten mit niedrig malignen Lymphomen (darunter 27 % lymphoplasmazytoide Subtypen) ebenfalls ein gutes Ansprechen von 90 % bei moderater Toxizität erreicht werden. Die Rate kompletter Remissionen betrug 60 % und das mediane progressionsfreie Überleben 24 Monate (*Study Group Indolent Lymphoma* (StiL); Rummel et al. 2005, Buske et al. 2013, Dimopoulos et al. 2014).

In einer weiteren Studie zeigten 30 Patienten mit rezidivierendem und refraktärem MW auf eine Behandlung mit Rituximab + Bendamustin ein Gesamtansprechen von 83,3 %. Sechs der Patienten erhielten allerdings wegen Rituximab-Unverträglichkeit nur Bendamustin mono.

R-Benda stellt daher neben DCR ebenfalls eine Option für die Primärtherapie bei neu diagnostiziertem M. Waldenström dar, vor allem wenn eine rasche Kontrolle erforderlich ist oder ein bulky disease vorliegt (Buske et al. 2013, Dimopoulos et al. 2014).

**Rituximab** kann für eine wirksame und gut verträgliche Behandlung des MW auch mit Proteasominhibitoren, Nukleosidanaloga oder immunmodulatorischen Substanzen kombiniert werden (s. u.).

Auch eine Monotherapie mit Rituximab, die vor allem bei Patienten mit isolierten oder mäßigen Krankheitssymptomen wie Neuropathie, steroidrefraktärer hämolytischer Anämie und moderater Zytopenie infrage kommt, stellt ein suffizientes the-

rapeutisches Konzept dar (Ansprechrate etwa 30 %, jedoch eher verzögertes Ansprechen) (Dimopoulos et al. 2016, Leblond et al. 2016).

Verschiedene Gruppen wiesen einen vorübergehenden Anstieg des Serum-IgM („IgM-Flare“) nach Rituximab-Gabe nach, der nach Rituximab-Monotherapie bei bis zu 50 % der Patienten auftrat und für einige Wochen bis Monate anhielt. Dieser IgM-Flare wurde auch bei dem neuen monoklonalen CD20-Antikörper Ofatumumab beschrieben (Dimopoulos et al. 2014). Patienten mit einer hohen initialen Serum-IgM-Last sind hierdurch besonders gefährdet, ein Hyperviskositätssyndrom oder eine verstärkte IgM-Neuropathie oder Kryoglobulinämie zu entwickeln. Unter Kombinationstherapien (z. B. mit Bortezomib oder Carfilzomib) trat der IgM-Flare deutlich seltener auf, trotzdem sollte bei hohen Serum-IgM-Werten vor Therapiebeginn ein strenges Serum-IgM-Monitoring (mindestens 1 x/Woche) durchgeführt und ggf. auf Rituximab im 1. und 2. Zyklus verzichtet werden (Owen et al. 2013). Eventuell kommt auch eine vorausgehende Plasma-pherese infrage.

**Ofatumumab**, ein weiterer monoklonaler CD20-Antikörper, wurde in einer Phase-II-Studie bei 37 Patienten mit MW eingesetzt. Neun Patienten waren neu diagnostiziert, 28 rezidiert oder refraktär. Die Gesamtansprechrate betrug 67 % (6/9) für nicht vorbehandelte und 57 % (16/28) für Patienten im Rezidiv (zum Vergleich: 52 % bei Rituximabtherapie). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infusionsreaktionen sowie leichte Infektionen. Bei Ofatumumab wurde ebenfalls ein IgM-Flare beobachtet (Furman et al. 2011, Dimopoulos et al. 2016).

**Obinutuzumab** (GA-101), ein monoklonaler CD20-Antikörper der 2. Generation, der bereits bei der CLL in Kombination mit Chlorambucil zugelassen ist, wird derzeit in einer Phase-III-Studie (NCT01287741) untersucht. In dieser Studie erhalten Patienten mit unbehandelten fortgeschrittenen indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen einschließlich Morbus Waldenström CHOP mit Obinutuzumab oder Rituximab sowie anschließend eine Erhaltungstherapie mit einem dieser Antikörper (Dimopoulos et al. 2016).

Da CD52 von lymphoplasmazytischen Zellen stark exprimiert wird, wurde **Alemtuzumab**, ein bei der CLL eingesetzter monoklonaler CD52-Antikörper, in einer Phase-II-Studie bei 28 Patienten mit lym-

phoplasmozytischen Lymphomen (27 davon mit MW) eingesetzt. Das Gesamtansprechen betrug 75 %; allerdings waren Nebenwirkungen wie Grad-3-Zytopenien, CMV-Reaktivierung und immunologische Spätreaktionen (z. B. ITP) sehr häufig. Vor diesem Hintergrund ist die Indikation zur Behandlung mit diesem Antikörper zurückhaltend zu stellen (Dimopoulos et al. 2016).

### Proteasominhibitoren

**Bortezomib** zeigte in Kombination mit Rituximab ( $\pm$  Dexamethason) in drei Phase-II-Studien nicht nur ein gutes (RR, d. h. mindestens PR, 85 % bis 96 %), sondern auch ein rasches Ansprechen innerhalb von 2–3 Monaten (Dimopoulos et al. 2014). Allerdings war die Neurotoxizität mit in 17–50 % Polyneuropathien Grad 2/3 sehr hoch (Dimopoulos et al. 2016).

Bortezomib/Rituximab ist für die Primärtherapie vor allem bei Hochrisikopatienten (z. B. Hyperviskositätssyndrom, Kryoglobulinämie, Kälteagglutinin, Amyloidose oder Niereninsuffizienz) sowie bei jüngeren Patienten geeignet, wenn Alkylantien vermieden werden sollen.

Um sowohl die Neuropathie als auch den IgM-Flare zu reduzieren, therapierten *Treon* et al. (WMCTG,

2009b), *Ghobrial* et al. (2010c) und Dimopoulos et al. (2007a, 2010, 2013) 23, 26 bzw. 59 nicht vorbehandelte MW-Patienten zur raschen Krankheitskontrolle mit Bortezomib/Rituximab  $\pm$  Dexamethason (*Ghobrial* ohne Dexamethason), wobei Bortezomib in unterschiedlichen Modifikationen appliziert wurde (wöchentlich i. v. bzw. 1 Induktionszyklus mit Tag 1, 4, 8, und 11, dann nachfolgend 4 wöchentliche Zyklen, Dexamethason zusätzlich in Zyklus 2 und 5). Dabei wurden eine Herpes-Zoster-Prophylaxe (bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie) sowie ein enges Neuropathie-Monitoring empfohlen (Kyle et al. 2003b). Die gesteckten Ziele wurden am besten in der Studie von Dimopoulos et al. erreicht (Tabelle 5). Die unter Bortezomib auftretende Neuropathie lässt sich durch subkutane Gaben einmal wöchentlich reduzieren (Oza/Rajkumar 2015, Grunenberg/Buske 2016).

**Carfilzomib** ist ein Zweitgenerations-Proteasominhibitor, der bei Myelompatienten im Gegensatz zu Bortezomib ein geringes Neurotoxizitätsrisiko gezeigt hat. Die Kombination mit Rituximab und Dexamethason (CaRD) wurde vor Kurzem in einer Phase-II-Studie bei 31 hauptsächlich unbehandelten Waldenström-Patienten untersucht: Die ORR betrug unabhängig vom MYD88- und CXCR4-Mutationsstatus 87 % (mindestens VGPR bei 35 %), Neuropathien  $\geq$  Grad 3 traten nicht auf. Die

Tabelle 5. BDR-Studien mit Modifikationen der Bortezomib-Applikation.

Studie	Protokoll	PR	CR/nCR	IgM-Flare	Neuropathie	PFS	Absetz-Quote
<i>Treon</i> et al., WMCTG (2009)	BDR, Bortezomib i. v. 2x/Wo. in 4 aufeinander folgenden Zyklen, dann weitere 4 Zyklen alle 3 Monate	83 %	22 %	9 % (1 Pat.)		nach 2 Jahren 80 % nicht progredient	61 % wegen Neuropathie
<i>Ghobrial</i> et al. (2010)	Bortezomib i. v. 1 x/Woche,+ R, 6 Zyklen	58 %	8 %	40 %	54 % ( $<$ Grad 3)	1 Jahr EFS 79 %	
<i>Dimopoulos</i> et al. (2007/2012)	BDR, 1. Induktionszyklus Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> i. v. Tag 1, 4, 8, 11, dann 4 Zyklen 1,4 mg/m <sup>2</sup> i. v./Wo., Zyklus 2+5 mit Dexamethason	68 %	3%/7%	11 %	46 % (7 % $\geq$ Grad 3)		

meisten Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 waren – ebenso wie häufige asymptomatische Hyperamylasämien – durch Dexamethason (Hyperglykämie 77 %) und Carfilzomib (Hyperlipasämie 42 %) verursacht. Ohne dass sich hierfür eine Erklärung fand, wurde Carfilzomib dennoch vorübergehend beibehalten oder bei 11 Patienten die Dosis modifiziert. CaRD stellt somit für Waldenström-Patienten eine neue Neuropathien vermeidende Proteasomen-basierte Therapie dar (Sacco et al. 2011, Treon et al. 2014b, Dimopoulos et al. 2016).

Die derzeit bei MW-Patienten untersuchten oralen Proteasominhibitoren **Ixazomib** und **Oprozomib** sind vielversprechend. Sie stellen eine komfortable Alternative zu den parenteralen Proteasominhibitoren dar. Ixatomib hat als oraler Proteasominhibitor Wirksamkeit beim multiplen Myelom gezeigt und wird derzeit in Phase-I/II-Studien beim rezidivierenden/refraktären und auch bislang unbehandelten M. Waldenström untersucht. Ähnliche Studien laufen mit dem oralen Epoxyketon-Proteasominhibitor Oprozomib.

Für die Proteasominhibitoren liegen beim MW bislang leider noch keine randomisierten prospektiven Daten vor, anhand derer ihre Stellung in der Primärtherapie beurteilt werden könnte. Derzeit läuft jedoch eine Phase-III-Studie zu DRC mit oder ohne Bortezomib für Patienten mit MW (NCT0788020) (Dimopoulos et al. 2016).

### *Immunmodulatorische Substanzen*

**Thalidomid** zeigte als Monosubstanz in Phase-II-Studien bei 20 Waldenström-Patienten ein Gesamtansprechen von 25 %, das in Kombination mit Rituximab auf 72 % bis 80 % anstieg. 28 % der Patienten zeigten jedoch Grad-3-Polyneuropathien, sodass die meisten Patienten diese Studie abbrachen (Treon et al. 2008b).

**Lenalidomid/Rituximab** zeigte zwar ein ORR von 50 %. 13 von 16 Patienten mussten die Studie jedoch wegen eines raschen Hämatokrit-Abfalls beenden. Für eine geringere Lenalidomidosis (15 mg/die über 21 Tage alle 4 Wochen) deutete sich zwar eine bessere Handhabung der Nebenwirkungen an, die IWWM-7-Guidelines empfehlen jedoch den Einsatz von Lenalidomid nur noch im Rahmen von Studien (Treon et al. 2009c, Dimopoulos et al. 2016).

**Pomalidomid** wurde noch nicht untersucht (Dimopoulos et al. 2016).

### *mTOR- und AKT-Hemmer*

Die Hemmung der Signaltransduktion durch den mTOR-Inhibitor **Everolimus** (Phase-II-Studien mit 33 bzw. 60 Patienten) zeigte eine ORR von 72 % bzw. 73 % mit hämatotoxischen Nebenwirkungen Grad 2/3 (Sacco et al. 2010).

Langzeitergebnisse einer Hemmung der Signaltransduktion durch den mTOR-Inhibitor Everolimus (10 mg/die) waren in einer Phase-II-Studie mit vorbehandelten MW-Patienten bei mindestens 58 % eine PR, bei 23 % eine Minor Response (MR), insgesamt ein rasches Ansprechen (median 2 Monate) sowie ein medianes PFS von 21 Monaten bei einer allerdings hohen Toxizität (67 % Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3). Bei den unbehandelten Patienten (n = 33) erzielten 61 % mindestens eine PR und 12 % eine Minor Response (MR). Bei 5–15 % trat eine Lungentoxizität auf. Die Therapieabbruchrate war hoch.

Phase-II-Studien mit 33 bzw. 60 Patienten zeigten eine ORR von 72 % bzw. 73 % mit hämatotoxischen Nebenwirkungen Grad 2/3. Daher wurde Everolimus bei ausgewählten Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung nur mit begrenzten Optionen empfohlen (Ghobrial et al. 2010a, Sacco et al. 2010, Dimopoulos et al. 2016).

**Perifosin**, ein oral wirksamer AKT-Hemmer zeigte in einer Phase-II-Studie eine ORR von 35 % mit Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt, Fatigue und Zytopenien (Ghobrial et al. 2010b, Dimopoulos et al. 2016). Ein weiteres Studienmedikament ist der ebenfalls oral anzuwendende und u. a. antiangiogenetisch wirksame Serin/Threonin-Kinase-Inhibitor **Enzastaurin** (Ghobrial et al. 2012, Dimopoulos et al. 2016).

### *Nukleosidanaloga*

**Fludarabin** wird nicht in der Primärtherapie empfohlen. Es bleibt aber eine Option für rezidivierende bzw. refraktäre Patienten in ausreichend gutem Allgemeinzustand (Treon et al. 2009a, Dimopoulos et al. 2016).

Nukleosidanaloga stellen auch bei Patienten im Alter über 70 Jahren eine therapeutische Option dar. Eine WMCTG-Studie zeigte 2009 unter R-F (Rituximab-Fludarabin) ein Ansprechen bei 96 % und ein PFS von 51,2 Monaten. Allerdings traten hierunter prolongierte Myelosuppressionen auf, sodass eine Dosisreduktion bei Patienten mit milderer Krankheitssymptomen erwogen werden sollte (Owen et al. 2013). Fludarabin ist effektiver als Chlorambucil (Treon et al. 2009a, Dimopoulos et al. 2014, 2016).

Rituximab in Kombination mit **Cladribin** stellt ebenfalls ein gut verträgliches Therapieregime dar. Bei 49 mit dieser Kombination behandelten Patienten lag das Gesamtansprechen nach einer mittleren Nachbeobachtung von 43 Monaten ohne einen eindeutigen Unterschied zwischen der Erst- und Rezidivtherapie bei 89,6 % (24 % CR) (Laszlo et al. 2010, Dimopoulos et al. 2016).

Bei der Therapieentscheidung bedacht werden sollte das beschriebene gehäufte Auftreten von sekundären Transformationen in hoch maligne Lymphome oder die Entwicklung von sekundären MDS/AML bei mit Purinanaloga behandelten Patienten (Leleu et al. 2009).

#### *Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib*

In den Mutationen der Signaltransduktoren MYD88 und CXCR4 werden prognostische und prädiktive Biomarker als Grundlage für eine zielgerichtete und personalisierte Therapie gesehen (s. o.). So hat die vor Kurzem im Wesentlichen in der Zweitlinie zugelassene Hemmung der Bruton-Tyrosinkinase (Ibrutinib) bei MYD88-mutierten Zelllinien eine hohe Aktivität und bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MW vielversprechende Ergebnisse gezeigt (Dimopoulos et al. 2014, 2016, Treon et al. 2015, Grunenberg/Buske 2016). Im Jahre 2015 wurde Ibrutinib für vorbehandelte MW-Patienten sowohl in den USA als auch in Europa zugelassen: 63 vorbehandelte MW-Patienten wurden mit 420 mg Ibrutinib p. o./die behandelt. Die Response-Rate lag bei 61,9 % (VGPR 11,1 %, PR 50,8 %), keine CR. Die mediane Response-Dauer war am Studienende noch nicht erreicht (Bereich: 2,8–18,8 Monate). Das Ansprechen erfolgte im Median nach 1,2 Monaten. Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25$  %) bestanden bei Patienten mit B-Zell-Malig-

nomen in Thrombopenie, Neutropenie, Diarrhöe, Anämie, Fatigue, muskuloskelettalen Schmerzen, blauen Flecken, Nausea, Infektionen der oberen Atemwege und Rash (FDA 2015). In einer weiteren Phase-II-Studie betrug die ORR 90,5 % und die Major-Response-Rate (PR oder besser) 73 %. Die Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 2 bestanden in Thrombopenie, Neutropenie und Vorhofflimmern bei vorbestehenden Rhythmusstörungen. Derzeit läuft eine Phase-III-Studie mit Ibrutinib/Rituximab versus Placebo/Rituximab bei vor- und unbehandelten MW-Patienten (NCT02165397) (Forstpointner et al. 2006, Treon et al. 2015, Dimopoulos et al. 2016).

#### *Histondeacetylase-Inhibitor*

Der Deacetylase-Inhibitor **Panobinostat** zeigte in einer Phase-II-Studie mit 36 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MW eine ORR von 47 % bei häufigen hämatotoxischen Grad-3/4-Nebenwirkungen (Dimopoulos et al. 2016).

#### *Erhaltungstherapie*

Leider gibt es keine randomisierten, prospektiven Studien zur Rituximab-Erhaltungstherapie. Im Hinblick auf die Ergebnisse einer Studie zur Rezidivtherapie bei indolenten Lymphomen kann bei Patienten, die bereits ein Ansprechen auf eine Immunchemotherapie erreicht haben, eine Wirksamkeit der Rituximab-Monotherapie (alle 2–3 Monate für 2 Jahre) vermutet werden (Dimopoulos et al. 2012). Da die Erhaltungstherapie mit Rituximab nicht prospektiv gesichert ist, sollte sie außerhalb von klinischen Studien nicht durchgeführt werden (Forstpointner et al. 2006, Treon et al. 2011).

#### *Salvage-Therapie*

Die Wahl der Salvage-Therapie sollte sich an der durchgeführten First-Line-Therapie orientieren. Die Empfehlung des 7. *International Workshop on WM* (IWWM-7) beinhaltet die erneute Gabe der First-Line-Therapie, wenn ein initiales Ansprechen für 12 Monate erreicht wurde. Für Patienten mit kürzeren Remissionszeiten wurde ein Wechsel der Substanzklasse empfohlen (Dimopoulos et al. 2016).

Tabelle 6. Ergebnisse von Phase-II-Studien beim Morbus Waldenström.

Substanz/Protokoll	MW Studienpopulation (n)	ORR (%)	CR (%)	Medianes TTP (Monate)	Medianes PFS (Monate)
Rituximab (Dimopoulos et al. 2016)	nicht vorbehandelt (n = 17)	35	0	13	–
Rituximab (Dimopoulos et al. 2016)	vorbehandelt mit Rituximab-basierter Induktion (n = 86)	98	16,3	–	56,3
Ofatumumab (Dimopoulos et al. 2016)	nicht vorbehandelt (n = 9), rezidiert (n = 28)	59	0	–	–
Alemtuzumab (Dimopoulos et al. 2016)	symptomatisch (n = 28) <sup>a</sup>	75	4	14,5	–
Bortezomib/Dexamethason/Rituximab (Treon et al. 2009b)	nicht vorbehandelt (n = 23)	96	13 (+9 nCR)	> 30	–
Bortezomib/Dexamethason/Rituximab (Dimopoulos et al. 2016)	nicht vorbehandelt (n = 59)	85	3	–	42,3
wöchentlich Bortezomib/Rituximab (Grunenberg/Buske 2016)	nicht vorbehandelt (n = 26)	88	4 (+4 nCR)	nicht erreicht	–
wöchentlich Bortezomib/Rituximab (Dimopoulos et al. 2016)	rezidiert/refraktär (n = 37)	81	5	16,4	15,6
Carfilzomib/Rituximab/Dexamethason (Treon et al. 2014b)	nicht vorbehandelt (n = 31)	87 <sup>b</sup>	3	–	–
Thalidomid/Rituximab (Treon et al. 2008b)	nicht vorbehandelt (n = 20), rezidiert/refraktär (n = 5)	72	4	34,8	–
Lenalidomid/Rituximab (Treon et al. 2009c)	nicht vorbehandelt (n = 12), rezidiert/refraktär (n = 4)	50	0	17,1	–
Everolimus (Dimopoulos et al. 2016)	nicht vorbehandelt (n = 33)	72	0	–	–
Everolimus (Dimopoulos et al. 2016)	rezidiert (n = 60)	73	0	25,0	21,0)
Enzastaurin (Ghobrial et al. 2010b)	rezidiert (n = 42)	38	0	10,9	–
Perifosin (Ghobrial et al. 2012)	rezidiert (n = 37)	35	0	12,6	12,6
Ibrutinib (Leleu et al. 2009)	rezidiert (n = 63)	90,5	0	9,6	nicht erreicht
Panobinostat (Dimopoulos et al. 2016)	rezidiert (n = 36)	47	0	–	6,6

a 27 Patienten mit MW (Studie: Patienten mit lymphoplasmazytischen Lymphomen)

b Ansprechen nicht durch MYD88 oder CXCR4 beeinflusst

Eine autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosistherapie gewinnt immer mehr an Stellenwert in der Rezidivsituation des MW bei jüngeren Patienten. In der bislang größten Studie mit 158 Patienten, durchgeführt von der *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, betrug das PFS nach 5 Jahren 39,7% und das OS 68,5% (Kyriakou et al. 2010b, Grunenberg/Buske 2016, Dimopoulos et al. 2016).

Eine autologe **Stammzelltransplantation** kommt für jüngere Patienten mit chemosensitiver Erkrankung und bei neu diagnostiziertem M. Waldenström mit hohem Risiko und/oder klinisch aggressivem Verlauf infrage, sollte aber am besten besten in Studien vorgenommen werden (Kyriakou et al. 2010b, Grunenberg/Buske 2016, Dimopoulos et al. 2016).

Bei jungen Patienten mit Hochrisikokriterien sollte, trotz der hohen Frühmortalität von 20–30% nach 3 Jahren, auch eine allogene Stammzelltransplantation – allerdings nur im Rahmen von Studien – erwogen werden. Wahrscheinlich sind wegen des Graft-versus-Lymphoma-Effektes Heilungen möglich. Allerdings kann ein breiter Einsatz der allogenen Transplantation wegen der hohen Frühmortalität derzeit nicht empfohlen werden (Kyriakou et al.

2010a, Grunenberg/Buske 2016, Dimopoulos et al. 2016).

*Ausblick*

Zur Zeit werden beim MW eine Vielzahl verschiedener Therapieansätze geprüft.

**Neue MW-Substanzen in Entwicklung** (Phase-I/II-Studien bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MW) ( Dimopoulos et al. 2016):

- In einer Phase-I-Studie mit einem Fusionsprotein (Atacicept), bestehend aus dem humanen Fc-Anteil des IgG- und der extrazellulären Liganden bindenden Domäne des TACI-Rezeptors, konnte eine Aktivität gegen Waldenström-B-Zellen bei guter Tolerabilität gezeigt werden (Dimopoulos et al. 2010). Das Fusionsprotein neutralisiert B-Zell-stimulierende Faktoren wie BLyS oder APRIL (CD246). Außerhalb von Studien ist diese Therapie gegenwärtig jedoch nicht indiziert (Rossi 2011, Rossi et al. 2009).
- Oprozomib, ein oraler Epoxyketon-Proteasominhibitor (Phase I/II, NCT01416428)
- APC 196, ein neuer BTK-Inhibitor, Assoziation mit MYD88-Gen-Mutation

Table 7. Übersicht über die Therapieregime.

Therapieregime DRC (R-CD)			
Dexamethason	20 mg	i. v.	Tag 1
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
Cyclophosphamid	100 mg/m <sup>2</sup>	p. o.	Tag 1 bis 5
Wiederholung alle 21 Tage für 6 Monate			
Therapieregime R-CHOP			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 0 oder 1
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
Vincristin	2 mg	i. v.	Tag 1
Prednison	100 mg absolut	p. o.	Tag 1 bis 5
Wiederholung Tag 22			
Therapieregime R-Bendamustin (BR)			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
Bendamustin	90 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1 und 2
Wiederholung alle 4 Wochen			

Tabelle 7. Fortsetzung.

<b>Therapieregime R-Bortezomib</b>			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1, 8, 15, 22 in Zyklus 1 und 4
Bortezomib	1,6 mg/m <sup>2</sup>	s. c.	Tag 1, 8, 15
Wiederholung Tag 28 für 6 Zyklen			
<b>Therapieregime BDR (R-BD)</b>			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
Dexamethason	40 mg	i. v.	Tag 1, 4, 8 und 11
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
4 konsekutive Zyklen, 12 Wochen Pause, dann insgesamt 4 Zyklen im Abstand von je 12 Wochen als Erhaltungstherapie			
<b>Therapieregime R-F</b>			
Fludarabin	25 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1 bis 5 in Woche 5, 9, 13, 19, 23, 27
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1 in Woche 1–4, 17, 18, 30, 31
<b>Therapieregime R-C</b>			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
Cladribin	0,1 mg/m <sup>2</sup>	s. c.	Tag 1 bis 5
Wiederholung Tag 28 für 4 Zyklen			
<b>Therapieregime R-CP</b>			
Cyclophosphamid	1000 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
Prednison	100 mg	p. o.	Tag 1 bis 5
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 1
Wiederholung alle 22 Tage			
<b>Therapieregime Carfilzomib/Rituximab/Dexamethason (CaRD) (Treon 2014b) (in Studien, keine Zulassung)</b>			
Carfilzomib	20 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	(Zyklus 1)
	36 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	(Zyklus 2–6)
Dexamethason	20 mg	i. v.	Tag 1, 2, 8 und 9
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 2 und 9
Wiederholung alle 21 Tage (6-mal)			
Erhaltung nach 8 Wochen Pause			
Carfilzomib	36 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	
Dexamethason	20 mg	i. v.	Tag 1 und 2
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i. v.	Tag 2
Wiederholung alle 8 Wochen, 8-mal			
<b>Therapieregime Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason (Dimopoulos 2016) (in Studien, keine Zulassung)</b>			
Ixazomib	4 mg absolut	p. o.	Tag 1, 8 und 15
Lenalidomid	10 mg absolut	p. o.	Tag 1 bis 21
Dexamethason	20 mg	p. o.	Tag 1, 8, 15
Wiederholung Tag 29 bis zum Progress oder Unverträglichkeit, ASS 100 mg p. o.			

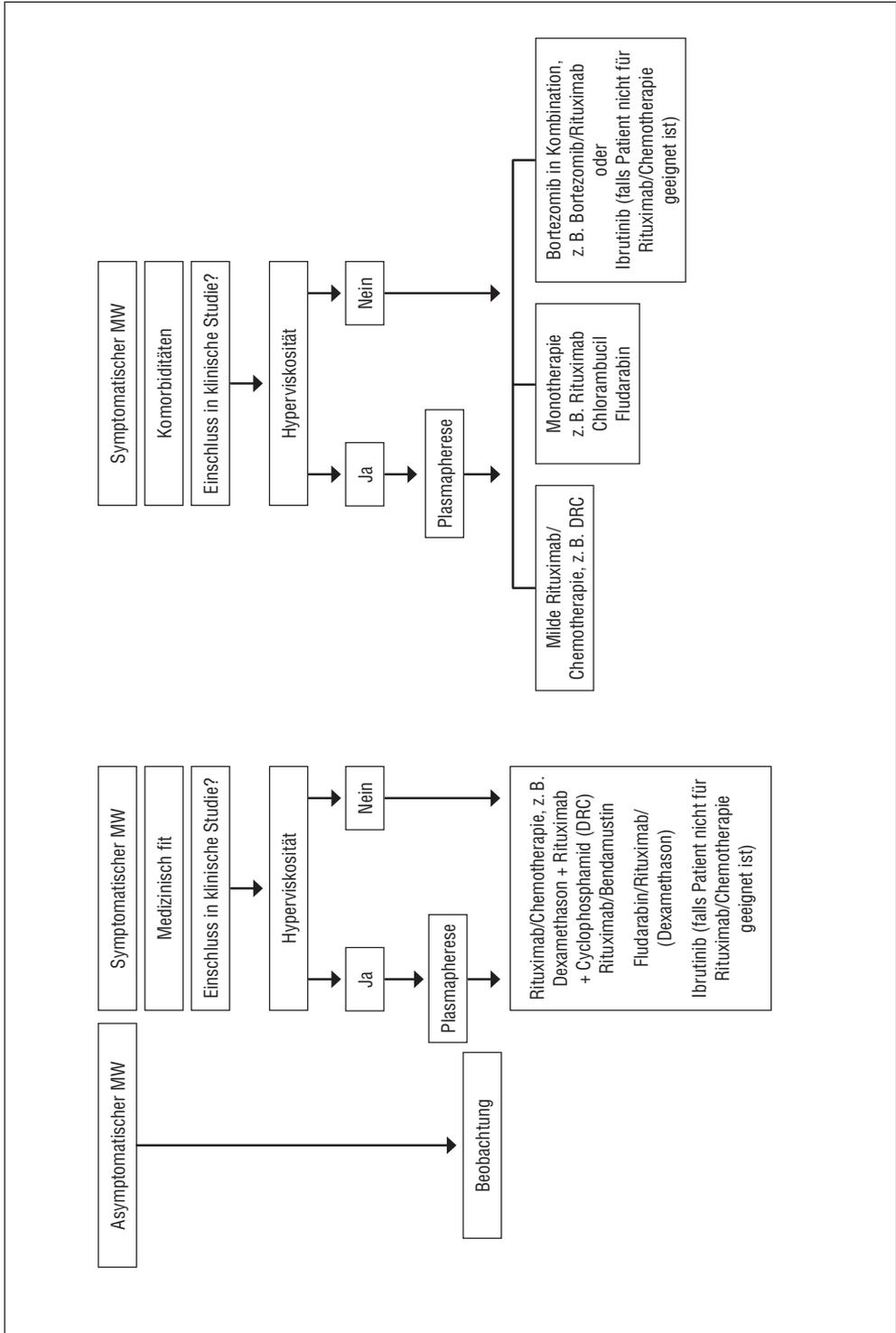


Abbildung 1. Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie (adaptiert nach Buske et al. 2013 aus Grunenberg/Buske 2016). MW = Morbus Waldenström.

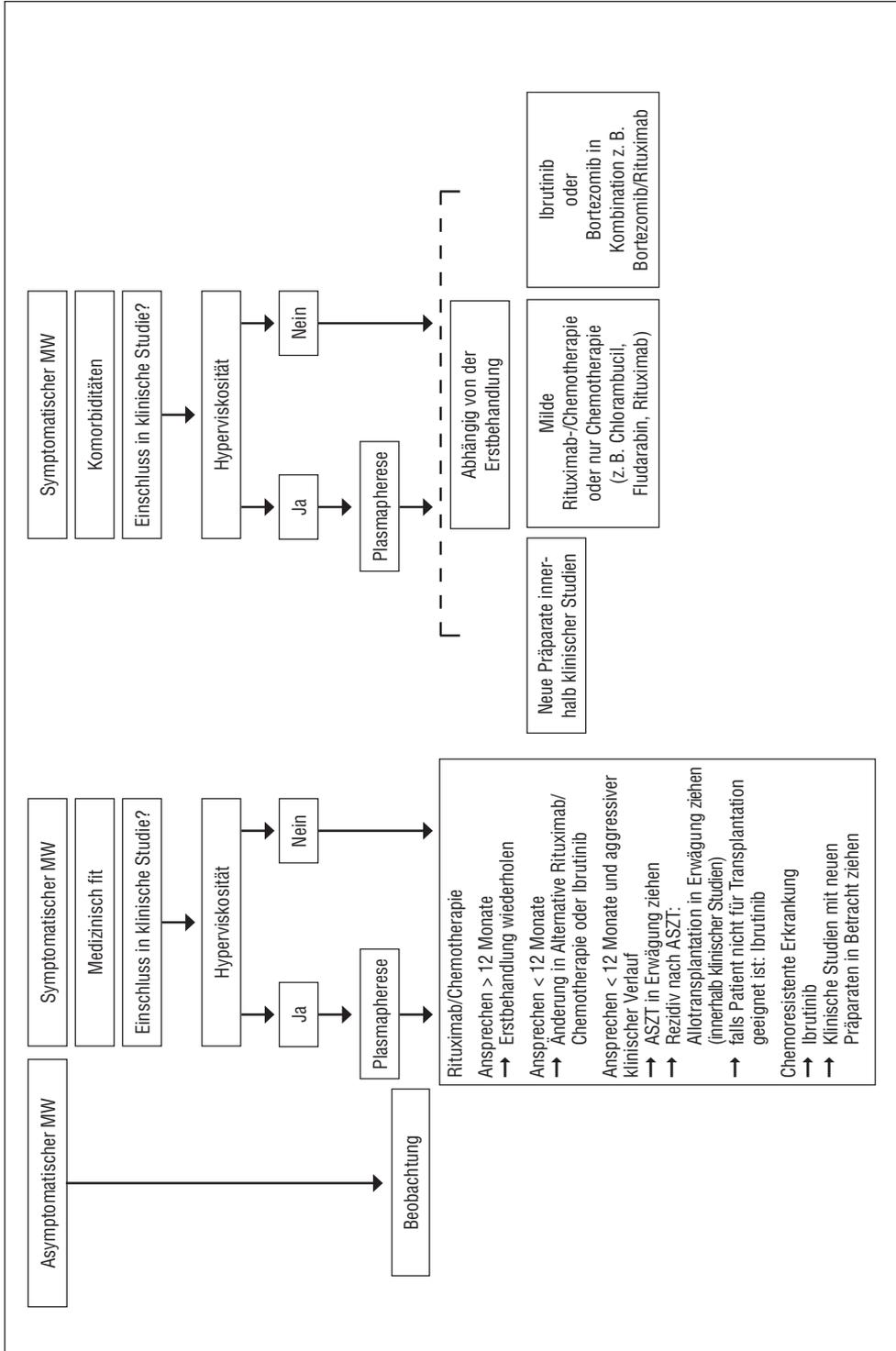


Abbildung 2. Therapieempfehlungen für Rezidive (adaptiert nach Buske et al. 2013 aus Grunenberg/Buske 2016). ASZT = autologe Stammzelltransplantation, MW = Morbus Waldenström.

- IMO-8400, ein Oligonukleotid
- Eine andere vielversprechende Substanz ist der ebenfalls oral verfügbare Phosphatidylinositid-3-Kinase- $\delta$ -Inhibitor Idelalisib, der in einer Phase-II-Studie bei 8 schwer vorbehandelten und gegen Rituximab und Alkylantien refraktären Patienten Remissionen erzielen konnte.
- Erste klinische Daten weniger Patienten konnten auch eine Wirksamkeit des BCL-2-Inhibitors ABT-199 beim MW dokumentieren.
- Glutaminase-Inhibitor CB 839

Das *European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia* (ECWM) bietet zusammen mit der *Deutschen Studiengruppe niedrig maligne Lymphome* (GLSG) neue Therapiestudien speziell für Patienten mit MW an (Grunenberg/Buske 2016).

Die Palette der Therapieoptionen wurde gerade in den letzten Jahren erheblich erweitert. Therapeutische Entwicklungen zielen auf eine chemotherapiefreie, nebenwirkungsarme Behandlung, die nicht mehr i. v. erfolgen muss. Ibrutinib entspricht diesem Profil, da es beim MW oral verabreicht eine sehr gute Effektivität und geringe Nebenwirkungen zeigt. Im Gegensatz zur Chemotherapie hemmt es gezielt ein bestimmtes Wachstumssignal durch Blockade der Bruton-Tyrosinkinase.

#### *Therapiestrategien und Therapieprotokolle beim MW*

Bisher existieren noch keine klaren Empfehlungen für eine Standardtherapie des M. Waldenström. In Abbildung 1 und Abbildung 2 wurden entsprechend den ESMO-Guidelines Algorithmen für die Erstlinien- und Rezidivtherapie aufgestellt (Grunenberg/Buske 2016, Dimopoulos et al. 2016).

In Tabelle 7 sind die bei M. Waldenström eingesetzten Therapieprotokolle zusammengestellt.

#### **Literatur**

Buske C, Hoster E, Dreyling M et al (2009) The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 23: 153–161

- Buske C, Leblond V, Dimopoulos M et al (2013) Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24(Suppl 6): vii 55–159
- Chang H, Qi C, Trieu Y et al (2009) Prognostic relevance of 6q deletion in Waldenström's macroglobulinemia: a multicenter study. *Clin Lymphoma Myeloma* 9: 36–38
- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A (2007a) Treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Curr Treat Options Oncol* 8: 144–153
- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC et al (2007b) Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 25: 3344–3349
- Dimopoulos MA, Chen C, Kastritis E et al (2010) Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 10: 110–117
- Dimopoulos MA, Roussou M, Kastritis E et al (2012) Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide (DRC): final analysis of a phase II study. *Blood* 120(21): ASH Abstract 438
- Dimopoulos MA, Terpos E, Kastritis E (2013) Proteasome inhibitor therapy for Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 13: 235–237
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG et al (2014) Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 124: 1404–1411
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Ghobrial IM (2016) Waldenström's macroglobulinemia: a clinical perspective in the era of novel therapeutics. *Ann Oncol* 27: 233–240
- FDA (2015) FDA Approves Ibrutinib for Waldenström's Macroglobulinemia. <http://dgnews.docguide.com/fda-approves-ibrutinib-waldenström-s-macroglobulinemia>
- Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M et al; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) (2006) Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 108: 4003–4008
- Furman RR, Eradat H, DiRienzo CG et al (2011) A phase II trial of ofatumumab in subjects with Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 118(21): ASH Abstract 3701
- Gertz MA (2015) Waldenström macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 90: 346–354
- Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R (2003) Waldenström macroglobulinaemia. *Lancet Oncol* 4: 679–685
- Ghobrial IM, Fonseca R, Gertz MA et al (2006) Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Wal-

- denstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 133: 158–164
- Ghobrial IM, Gertz M, Laplant B et al (2010a) Phase II trial of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 28: 1408–1414
- Ghobrial IM, Roccaro A, Hong F et al (2010b) Clinical and translational studies of a phase II trial of the novel oral Akt inhibitor perifosine in relapsed or relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 16: 1033–1041
- Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S et al (2010c) Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 85: 670–674
- Ghobrial IM, Moreau P, Harris B et al (2012) A multicenter phase II study of single-agent enzastaurin in previously treated Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 18: 5043–5050
- Grunenberg A, Buske C (2016) Morbus Waldenström. Aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Therapie. *Internist* 57: 238–244
- Hallek M, Meusers P, Jäger U, Engelhard M (2005) Lymphoplasmozytisches Lymphom/Makroglobulinämie Waldenström. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg) Kompendium Internistische Onkologie. Heidelberg: Springer, 4. Aufl.: 2928–2952
- Herrinton LJ, Weiss NS (1993) Incidence of Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 82: 3148–3150
- Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR et al (2009) Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 9: 62–66
- Kastritis E, Kyrtonis MC, Hadjiharissi E et al; Greek Myeloma Study Group (2010) Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH). *Leuk Res* 34: 1340–1343
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al (2003a) Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Semin Oncol* 30: 169–171
- Kyle RA, Treon SP, Alexanian R et al (2003b) Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 30: 116–120
- Kyle RA, Benson JT, Larson DR et al (2012) Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long term results. *Blood* 119: 4462–4466
- Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ et al (2010a) Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 28: 4926–4934
- Kyriakou C, Canals C, Sibon D et al (2010b) High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 28: 2227–2232
- Laszlo D, Andreola G, Rigacci L et al (2010) Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine combination treatment for patients with Waldenstrom macroglobulinemia: clinical and biologic results of a phase II multicenter study. *J Clin Oncol* 28: 2233–2238
- Leblond V, Kastritis E, Advani R et al (2016) Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 128: 1321–1328
- Leleu X, Soumerai J, Roccaro A et al (2009) Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol* 27: 250–255
- Lennert K, Feller AC (1990) Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation). Berlin: Springer
- McMaster ML (2003) Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 30: 146–152
- Menke MN, Treon SP (2007) Hyperviscosity syndrome. In: Sekeres MA, Kalaycio ME, Bolwell BJ (eds) *Clinical Malignant Haematology*. New York, NY: McGraw-Hill: 937–941
- Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al (2009) International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 113: 4163–4170
- Morice WG, Chen D, Kurtin PJ et al (2009) Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia. *Mod Pathol* 22: 807–816
- Morra E, Cesana C, Klersy C et al (2004) Clinical characteristics and factors predicting evolution of asymptomatic IgM monoclonal gammopathies and IgM-related disorders. *Leukemia* 18: 1512–1517
- Müller-Hermelink HK, Ott G (1997) Histopathologie und Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome. *Internist* 38: 113–121
- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A et al (2003) Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 30: 110–115
- Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al; VIth International Workshop on Waldenström macroglobulinaemia (2013) Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 160: 171–176
- Oza A, Rajkumar SV (2015) Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer J* 5: e394

- Paiva B, Chandia M, Vidriales MB et al (2014) Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenström's clone in IgM-MGUS and Waldenström's macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia* 28: 166–173
- Rossi JF (2011) Phase I study of atacept in relapsed/refractory multiple myeloma (MM) and Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 11: 136–138
- Rossi JF, Moreaux J, Hose D et al (2009) Atacept in relapsed/refractory multiple myeloma or active Waldenström's macroglobulinemia: a phase I study. *Br J Cancer* 101: 1051–1058
- Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al (2005) Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23: 3383–3389
- Sacco A, Roccaro A, Ghobrial IM (2010) Role of dual PI3/Akt and mTOR inhibition in Waldenström's macroglobulinemia. *Oncotarget* 1(7): 578–582
- Sacco A, Aujay M, Morgan B et al (2011) Carfilzomib-dependent selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome leads to anti-tumor activity in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 17: 1753–1764
- Schop RF, Kuehl WM, Van Wier SA et al (2002) Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 100: 2996–3001
- Treon S, Hunter Z, Ciccarelli B et al (2008a) IgA and IgG hypogammaglobulinemia is a constitutive feature in most Waldenström's macroglobulinemia patients and may be related to mutations associated with common variable immunodeficiency disorder (CVID). *Blood* 112(11): ASH Abstract 3749
- Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR et al (2008b) Thalidomide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 112: 4452–4457
- Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L et al (2009a) Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 113: 3673–3678
- Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD et al (2009b) Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 27: 3830–3835
- Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR et al (2009c) Lenalidomide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 15: 355–360
- Treon SP, Hanzis C, Manning RJ et al (2011) Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenström macroglobulinemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol* 154: 357–362
- Treon SP, Xu L, Yang G et al (2012) MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 367: 826–833
- Treon SP, Cao Y, Xu L et al (2014a) Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 123: 2791–2796
- Treon SP, Tripsas CK, Meid K et al (2014b) Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 124: 503–510
- Treon SP, Tripsas CK, Meid K et al (2015) Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 372: 1430–1440

## Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

Dr. J. Ababei  
Medizinisches Klinik III-  
Klinikum Landshut  
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. F. Abedinpour  
Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis  
Schönfeldstraße 13, 80539 München

Dr. W. Abenhardt  
Onkologie im Elisenhof  
Prielmayerstraße 1, 80335 München

Prof. Dr. Ch. Alexiou  
Sektion für Experimentelle Onkologie  
und Nanomedizin  
Hals-Nasen-Ohren-Klinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Glückstraße 10a, 91054 Erlangen

Prof. Dr. R. Bartl  
Bayerisches Osteoporosezentrum  
Kaufingerstraße 15, 5. OG, 80331 München

Prof. Dr. F. Bassermann  
III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. P. Baumann  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinikum Garmisch-Partenkirchen  
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Prof. Dr. A. Baur-Melnyk  
Institut für Klinische Radiologie  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. C. Belka  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
und Radioonkologie  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81366 München

PD Dr. P. Bojko  
Innere Medizin III  
Rotkreuzklinikum München  
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Dr. D. Bosse  
Onkologie im Elisenhof  
Prielmayerstraße 1, 80335 München

Dr. St. Breitkopf  
I. Medizinische Klinik  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Schwabing  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. O. Brudler  
Danziger Platz 5, 86899 Landsberg am Lech

Dr. H. Buhmann  
Hämatologische-Onkologische Praxis  
Seestraße 43, 82211 Herrsching

PD Dr. I. Bumeder  
Praxis und Tagesklinik für Hämatologie  
Sieghartstraße 25, 85560 Ebersberg

Prof. Dr. U. Büttner  
Neurologische Klinik und Poliklinik  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. S. E. Combs  
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und  
Strahlentherapie  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. M. D´Anastasi  
Institut für Radiologie  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. T. Dechow  
Onkologie Ravensburg  
Elisabethenstraße 19, 88212 Ravensburg

Dr. H. Dietzfelbinger  
Hämatologische-Onkologische Praxis  
Seestraße 43, 82211 Herrsching

Prof. Dr. M. Dreyling  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. H. R. Dürr  
Orthopädische Klinik und Poliklinik  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. A. Dürr  
Hämato-onkolog. Schwerpunktpraxis  
Spitalplatz C 155, 86633 Neuburg a.d. Donau

Dr. med. S. Dürr  
Sektion für Experimentelle Onkologie  
und Nanomedizin  
Hals-Nasen-Ohren-Klinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Glückstraße 10a, 91054 Erlangen

Prof. Dr. B. Emmerich  
IOZ München  
Nussbaumstraße 12, 80336 München

Dr. N. Fischer  
Oßwaldstraße 1 a, 82319 Starnberg

Prof. Dr. M. Fischereder  
Transplantationszentrum München  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. D. Fleckenstein  
Prielmayerstraße 1, 80335 München

Prof. Dr. Chr. Franke  
Weinstraße 3, 80333 München

Dr. M. Fromm  
Bäckerstraße 4, 81241 München

Dr. S. Gabius  
Sternstraße 12, 83022 Rosenheim

Dr. G. Geuther  
Schleißheimer Straße 130, 80797 München

Dr. med. N. Graf  
DONAUISAR Klinikum Deggendorf  
Perlasberger Straße 41, 94469 Deggendorf

Prof. Dr. Dr. T. Haferlach  
MHP Münchner Hämatologie Praxis  
Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München

Prof. Dr. K. F. Hamann  
Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. A. Hausmann  
MHP Münchner Hämatologie Praxis  
Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München

Prof. Dr. V. Heinemann  
Comprehensive Cancer Center der LMU –  
Krebszentrum München  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. B. Heinrich  
Hämatologisch-Onkologische Praxis Augsburg  
Halderstraße 29, 86150 Augsburg

Prof. Dr. M. Hentrich  
Innere Medizin III  
Rotkreuzklinikum München  
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Prof. Dr. W. Hiddemann  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. E. Hiller  
Hämatologisch-Onkologische Gemeinschaftspraxis  
und Tagesklinik  
Winthirstraße 7, 80639 München

Dr. W. Höchtlen-Vollmar  
Labor München Zentrum Medizinisches Versorgungszentrum GbR  
Bayerstraße 53, 80335 München

Prof. Dr. H. Höfler  
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. H.-P. Horny  
Institut für Pathologie, LMU  
Europäisches Referenzzentrum für Mastozytose (ECNM)  
Thalkirchnerstraße 36, 80337 München

Dr. M. Hubmann  
Hämatologische-Onkologische Praxis  
Seestraße 43, 82211 Herrsching

Dr. G. Jäger  
Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Pettenkoferstraße 9a, 80336 München

Prof. Dr. M. Karthaus  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Neuperlach  
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Prof. Dr. med. R. Kau  
Arabellastraße 5, 81925 München

Dr. B. Kempf  
Klinikum Landshut GmbH  
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Prof. Dr. Th. Kirchner  
Pathologisches Institut der LMU  
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Prof. Dr. H.- J. Kolb  
II. Medizinische Klinik  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Schwabing  
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. M. Kremer  
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. J. Kuhfahl  
Kapuzinerstraße 11, 94474 Vilshofen a.d. Donau

Dr. H. Lambertz  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinikum Garmisch-Partenkirchen  
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Prof. Dr. R. Lamerz  
Wilhelm-Kuhnert-Straße 13, 81543 München

Dr. N. Lang  
Praxis für Hämatologie und Onkologie  
Winthirstraße 7, 80639 München

PD Dr. P. Liebisch  
Onkologische Praxis Moers  
www.onkologie-moers.de

Prof. Dr. R.P. Linke  
amYmed, IZB  
Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried

Dr. S. Lipp  
Tagesklinik der Klinik für Hämatologie und Onkologie  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Neuperlach  
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Dr. T. Lorenz  
Candidplatz 9, 81534 München

Dr. C. Ludwig  
II. Medizinische Abteilung, Klinikum Neuperlach  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Dr. G. Mahl  
Lenbachstraße 15, 86529 Schrobenhausen

Dr. O. Maywald  
Innere Medizin, Hämatologie Onkologie  
Krumenauerstraße 42, 85049 Ingolstadt

Dr. G. Michl  
Hämato-Onkologische Praxis  
Sollner Straße 65b, 81479 München

Dr. V. Milani  
Facharztzentrum FFB  
Leonhardsplatz 2, 82256 Fürstenfeldbruck

PD Dr. J. Mittermüller  
Schillerstraße 15, 82110 Germering

Prof. Dr. M. Molls  
Emeritus of Excellence, Klinik u. Poliklinik für  
Strahlentherapie und Radiologische Onkologie  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. J. Nisenbaum  
Burgstraße 7, 80331 München

Prof. Dr. F. S. Oduncu  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
Campus Innenstadt, LMU München  
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. H. Ostermann  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Dr. Sven Otto  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und  
Gesichtschirurgie  
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Dr. M. Panzer  
Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie  
am Krankenhaus Weilheim  
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

A. Pawlikowski  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81366 München

Prof. Dr. C. Peschel  
III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. P. E. Petrides  
Internistische und hämatologisch-onkologische  
Schwerpunktpraxis am Isartor  
Zweibrückenstraße 2, 80331 München

Dr. V. Pfahler  
Institut für Klinische Radiologie  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

M. Pöttler  
Sektion für Experimentelle Onkologie  
und Nanomedizin  
Hals-Nasen-Ohren-Klinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Glückstraße 10a, 91054 Erlangen

Dr. S. W. Prenninger  
Gemeinschaftspraxis Dr. Prenninger & Dr. Sander  
Dr.-Emil-Brichta-Straße 3  
94036 Passau/Kohlbruck am Messepark

Dr. Gerhard Puchtler  
RoMed Klinikum Rosenheim  
Pettenkoflerstraße 10, 83022 Rosenheim

Dr. I. Raßmann  
Privatklinik Dr. R. Schindlbeck  
Seestraße 43, 82211 Herrsching

Prof. Dr. Dr. H. Rechl  
Orthopädische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Roland Reibke  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und  
Palliativmedizin  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Harlaching  
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Prof. Dr. A. Reichle  
Abteilung Hämatologie und Onkologie  
Medizinische Universitätsklinik  
Franz-Josef-Strauß-Allee 1, 93053 Regensburg

Dr. B. Reiff  
Bauerstraße 10, 80796 München

Prof. Dr. M. Reiser  
Institut für Klinische Radiologie  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81366 München

Dr. T. Röhnisch  
IOZ München  
Nussbaumstraße 12, 80336 München

PD Dr. M. Sandherr  
Praxis für Internistische Onkologie  
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Dr. R. Sandner  
Hämatologisch-Onkologische Praxis  
Dr.-Emil-Brichta-Straße 3, 94036 Passau

Dr. H.-D. Schick  
Hämatologisch-Onkologische Praxis  
Pettenkoflerstraße 4, 80336 München

Dr. X. Schiel  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und  
Palliativmedizin  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Harlaching  
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Prof. Dr. R. Schmidmaier  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
Campus Innenstadt, LMU München  
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. B. Schmidt  
Hämatologische Gemeinschaftspraxis  
Bäckerstraße 4, 81241 München

Dr. G. Schneider  
Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie  
und Intern. Onkologie  
Praxis  
Hauptstraße 14, 86356 Neusäß

Dr. F. Schneller  
III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. U. Schönermarck  
Med. Klinik und Poliklinik IV  
Nephrologisches Zentrum  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. U. Sendler  
Tagesklinik  
Pettenkoflerstraße 4, 80336 München

Prof. Dr. K. Sotlar  
Pathologisches Institut  
Landeskrankenhaus  
Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg

Prof. Dr. F. Schriever  
Hämatologie und Internistische Onkologie  
Facharzt für Innere Medizin  
Siemensstraße 1 A, 84405 Dorfen

Dr. R. Schulze  
II. Medizinische Abteilung  
Zentralklinikum Augsburg  
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

Dr. med. J. Slotta-Huspenina  
Institut für Pathologie und pathologische Anatomie  
der TU München  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Trogerstraße 18, 81675 München

Dr. M. Starck  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und  
Palliativmedizin  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Schwabing  
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. med. O. Stötzer  
Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis  
und Tagesklinik  
Franz-Schrank-Straße 2, 80639 München

Prof. Dr. med. Christian Straka  
Tumorzentrum München  
Christian.Straka@lmu.de

Dr. med. Ch. Straube  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
und Radiologische Onkologie  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. S. Struve  
Klinik für Hämatologie und Onkologie  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Schwabing  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. H. Tanzer  
Wittelsbacherstraße 10A, 83435 Bad Reichenhall

Dr. C. Then  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
Campus Innenstadt, LMU München  
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. J. Tischer  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. G. Totok  
Medizinisches Klinik III-  
Klinikum Landshut  
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Marietta Truger  
MLL Münchner Leukämie Labor GmbH  
Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München

Dr. U. Vehling-Kaiser  
Ländgasse 132–135, 84028 Landshut

Dr. S. Völkl  
Dachauer Straße 146, 80637 München

Dr. A. Völkl  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
Campus Innenstadt, LMU München  
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. C. von Schilling  
Klinikum Freising  
Alois-Steinecker-Straße 18, 85354 Freising

Dr. E. von Tresckow  
Rosenstraße 2, 82319 Starnberg

Dr. J. Wagner-Czekalla  
I. Medizinische Klinik  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Schwabing  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. J. Walther  
Sonnenstraße 11, 80331 München

Dr. C. Waterhouse  
I. Medizinische Klinik  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Schwabing  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. B. Weber  
Innere Medizin  
Klinik Bad Trissl  
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Prof. Dr. C. Wendtner  
I. Medizinische Klinik  
Städtisches Klinikum München GmbH –  
Klinikum Schwabing  
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. M. Wick  
Institut für Klinische Chemie  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. R. Wilkowski  
Strahlentherapie  
Norbert-Kerkel-Platz, 83734 Hausham

Dr. T. Will  
Hämatologie/Internistische Onkologie  
Kreisklinik Altötting  
Vinzenz-von-Paul-Straße 10, 84503 Altötting

Dr. S. Zewen  
Klinik für Innere Medizin I  
Klinikum Dritter Orden  
Menzingerstraße 44, 80638 München

Dr. A. Zöllner  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Campus Großhadern, LMU München  
Marchioninistraße 15, 81377 München

