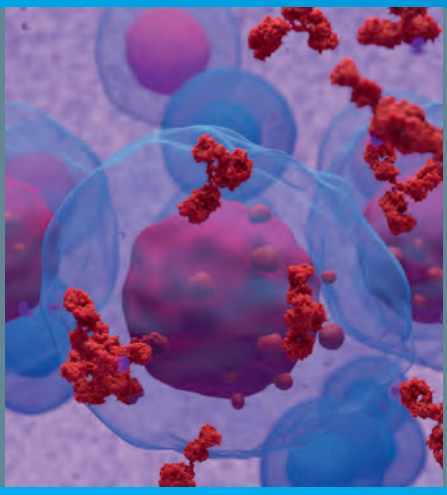
Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL



Multiples Myelom

6. Auflage 2023

C. Straka, H. Dietzfelbinger (Hg.)
Editorial Board:
F. Bassermann, M. Hentrich,
S. Theurich, C. Weyermann

ZUCKSCHWERDT

TUMORZENTRUM MÜNCHEN | TZM

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

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Multiples Myelom

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

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
- Ernährung in der Onkologie
- 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
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Multiples Myelom

Bandherausgeber:
Prof. Dr. med. Christian Straka
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

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

Editorial Board:
Prof. Dr. med. F. Bassermann, Prof. Dr. med. M. Hentrich,
Prof. Dr. med. S. Theurich, Dr. med. C. Weyermann

6. überarbeitete Auflage 2023

Herausgeber:
Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet http://www.tumorzentrum-muenchen.de

Zuckschwerdt Verlag
München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Im Internet sind auf der Seite
http://www.tumorzentrum-muenchen.de
folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- 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
- Multiples 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

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter http://dnb.d-nb.de abrufbar.

ISBN 978-3-86371-367-6

© **2023 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München**
Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung: abnormal plasma cells in multiple myeloma; © Nemes Laszlo – shutterstock.com

Wichtiger Hinweis:
Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z. B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

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

Druck und Bindung:
Elanders GmbH, D-71332 Waiblingen
Printed in Germany

Dieses Buch ist auch als E-Book erhältlich.

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Leserinnen und Leser,

die Corona-Pandemie ist auch an der Projektgruppe Multiples Myelom nicht spurlos vorübergegangen. Einschränkungen der Projektarbeit, Verwerfungen im Alltag an den Kliniken und in den Praxen und persönliche Schicksalsschläge haben uns alle geprägt. Auch die weiteren Aussichten auf die sich weiter verschärfenden Personalengpässe an den Kliniken geben wenig Anlass für eine optimistische Sicht auf die Zukunft. Umso schöner ist es, dass im Mai 2023 zwei Projektgruppen des Tumorzentrums München ihre Neuauflagen des Tumormanuals vorstellen. Es ist erlaubt, dies als ein positives Signal zu werten.

Die rasanten Entwicklungen in der Therapie des Multiplen Myeloms sind beispiellos und stellen uns behandelnden Ärzten ein nie dagewesenes Instrumentarium zur erfolgreichen Behandlung der Erkrankung zur Verfügung. Die Anti-CD38-Antikörper haben bereits einen herausragenden Platz eingenommen. Neue Therapieformen wie die CAR-T-Zellen und die bispezifischen Antikörper sind mittlerweile nicht mehr nur Versprechungen, sondern sind in der Therapiewirklichkeit angekommen. Diese neuen Entwicklungen bauen auf das mit den Proteasom-Inhibitoren und immunmodulatorischen Substanzen Erreichte auf. Kombinationstherapien mit drei oder vier Substanzen sind der Standard. Die autologe Blutstammzelltransplantation hat sich bislang behaupten können. Mit den vielen unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten wird neben der Erfahrung im Umgang damit auch der Informationsaustausch darüber immer wichtiger. Die besten Therapiealgorithmen für unsere Patienten wollen gefunden und definiert werden.

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Autoren, die mit viel Engagement die einzelnen Kapitel geschrieben haben. Die Mitglieder des Editorial Boards haben dem Gesamtwerk den letzten Schliff gegeben. Den Mitarbeitern des Zuckschwerdt Verlags gebührt großer Dank für eine unkomplizierte, schnelle und zielführende Zusammenarbeit und Umsetzung.

Wir hoffen, dass diese Neuauflage des Manuals im klinischen Alltag eine wertvolle Hilfe darstellt, einen Platz auf Ihrem Schreibtisch findet und zum Wohle unserer Patienten beiträgt.

München, im Mai 2023

Christian Straka

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Inhalt

Geschichte des Multiplen Myeloms
H. Dietzfelbinger, C. Straka *1*
Historischer Fallbericht: Thomas McBean (1850) 2
Bence-Jones-Protein und Leichtkettenisotypen 4
Identifikation des monoklonalen Serumproteins 4
Therapie 5
Prognose 5

Epidemiologie
C. Weyermann, M. Högner *7*
Inzidenz und Mortalität 7
Prädisposition 7
Risikofaktoren 8
Alter 8
Geschlecht 8
Ethnische Zugehörigkeit 9
Erhöhter Body-Mass-Index 9
Strahlenexposition 9
Umweltexposition 10
Körperliche Aktivität 10
Familiäre Disposition 10
Genetische Faktoren 10
Viren 11
Autoimmunerkrankungen 11

Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese
F. Bassermann, K. Nickel, S. Theurich *15*
Transformation zur malignen Plasmazelle 15
Genetische Veränderungen 15
Microenvironment und Bedeutung des Knochenmarks 17
Molekulare Therapie-Targets 19
Knochenkrankheit 21
Zusammenfassung 22

Formenkreis der Plasmazellneoplasien
H.-P. Horny, K. Sotlar *27*
Rationale einer morphologischen Diagnostik in der Hämatopathologie bei monklonaler Gammopathie bzw. Paraproteinämie 28
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) 30
Multiples Myelom bzw. Plasmazellenmyelom 30
Plasmazellenmyelom mit assoziierter systemischer Mastozytose (SM-AHN) 31
Asymptomatisches (smoldering) Myelom 32
Nichtsekretorisches Myelom 32
Plasmazellenleukämie 32
Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom) 33

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Plasmozytome ... 33
Solitäres Plasmozytom des Knochens ... 33
Solitäre extramedulläre Plasmozytome ... 34
Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen ... 34
Primäre Amyloidose ... 34
Erkrankungen durch monoklonale Leicht- und Schwerkettenablagerungen ... 34
Immunglobulinschwerketten-Krankheiten und Makroglobulinämie ... 35
γ-Schwerketten-Krankheit ... 35
μ-Schwerketten-Krankheit ... 35
α-Schwerketten-Krankheit ... 35
Makroglobulinämie ... 35
Differenzialdiagnosen des Plasmazellenmyeloms ... 36

Kriterien für MGUS, smoldering Myelom und Multiples Myelom
M. Hentrich, I. Rassmann, P. Bojko, C. Straka ... *39*
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) ... 39
Epidemiologie und Ätiologie ... 40
Klinik und Diagnostik ... 41
Risikostratifizierung und Verlauf ... 41
Smoldering multiple myeloma (SMM) ... 43
Risikostratifizierung und Verlauf ... 44
Therapie ... 46
Multiples Myelom (MM) ... 46

Stadieneinteilung und Prognose
A. Höllein, C. Straka, N. Fischer, F. Abedinpour, R. Lamerz, M. Wick, H. Dietzfelbinger, M. Hentrich ... *51*
Einteilung nach ISS (2005) ... 51
Zytogenetische Risikofaktoren ... 52
Einteilung nach R-ISS (2015) ... 53
Genexpressionsanalysen und Molekulargenetik ... 54
Zirkulierende Tumorzellen und Durchflusszytometrie ... 54
Alter und Komorbidität ... 55

Knochenmarkdiagnostik
M. Truger, H. Dietzfelbinger, M. Kremer, T. Haferlach ... *59*
Technik der Knochenmarkaspiration und -biopsie ... 59
Probenverteilung und Präanalytik ... 60
Zytomorphologie und Histopathologie ... 61
Multiparametrische Durchflusszytometrie und Immunhistochemie ... 63
Zytogenetik und Molekulargenetik ... 64
Ausblick ... 67

Klinisch-chemische Diagnostik
M. Wick, R. Lamerz, R. Bartl ... *69*
Monoklonale Immunglobuline ... 69
Grundlagen ... 69
Nachweismethoden ... 71
Proteinelektrophorese ... 71

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Klinische Bedeutung ... 74
β_2-Mikroglobulin (B2M) ... 76
Proteinurie und Nierenfunktion ... 76
Serumviskosität ... 77
Kryoglobuline ... 77
Anti-Myelin-Antikörper ... 78
Hyperkalzämie ... 78

Bildgebende Diagnostik
K. Treitl, A. Baur-Melnyk ... *81*
Ganzkörper-CT: Technik und bildgebende Befunde ... 81
Szintigrafie ... 83
MRT und Ganzkörper-MRT: Technik und bildgebende Befunde ... 83
Infiltrationsmuster in der MRT ... 84
MRT-Protokoll bzw. Sequenzwahl ... 85
Indikationen zur MRT ... 86
PET/CT ... 87
Knochendichtemessung ... 88
Diagnose und Staging ... 89
Monitoring mittels Bildgebung und Prognose ... 90
Zusammenfassung ... 91

Klinik
F. Abedinpour, H. Ostermann, N. Fischer ... *95*
Allgemeinsymptome ... 97
Skelettsystem ... 97
Hyperkalzämie ... 98
Niere ... 99
Hämatopoese ... 99
Hämoglobin/Erythrozyten ... 99
Leukozyten ... 99
Thrombozyten ... 100
Koagulopathie ... 100
Hämorrhagische Diathese ... 100
Thrombophile Diathese ... 100
Hyperviskositätssyndrom ... 101
Infektionen ... 101
Nervensystem ... 102
Haut ... 103

Primärtherapie mit autologer Transplantation
C. Straka, C. Weyermann, S. Theurich, F. Bassermann, M. Hubmann, M. Hentrich ... *105*
Indikation und Patientenselektion ... 105
Induktionstherapie ... 106
Stammzellmobilisierung und Stammzellsammlung ... 107
Hochdosischemotherapie ... 108
Konsolidierung ... 109
Erhaltungstherapie ... 110
Patientenselektion und Wahl der Regime für die HDT-ASCT am Tumorzentrum München: eine Konsensusempfehlung ... 111

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Patienten bis 65 Jahre 111
Patienten 65–69 Jahre 111
Patienten 70–75 Jahre (je nach biologischem Alter im Einzelfall auch > 75 Jahre) 112
Kriterien für eine doppelte HDT-ASCT 113

Primärtherapie nicht-transplantabler Patienten
A. Höllein, N. Fischer, N. K. Lang, H. Dietzfelbinger, C. Wendtner, F. Abedinpour, F. Bassermann *117*
Zugelassene Erstlinientherapien 117
Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (VRd) – SWOG-S0777-Studie 119
Daratumumab – Lenalidomid/Dexamethason (Dara-Rd) – MAIA-Studie 120
Daratumumab – Bortezomib/Melphalan/Prednisolon (Dara-VMP) – ALCYONE- Studie 120
Vergleich der Ansprechraten der Kombinationstherapien 121
Vergleich der Wirksamkeit bei Hochrisikopatienten 121
Aufstellung des Nebenwirkungsspektrums in den Zulassungsstudien 121
Vergleich der Erstlinientherapien im Hinblick auf das Alter und Komorbidität 122
Therapieoptionen bei eingeschränkter Nierenfunktion 122
Intravenöse versus subkutane Applikation von Daratumumab 123
Bendamustin bei Patienten mit schwerer vorbestehender Polyneuropathie 124
Empfehlung für gebrechliche Patienten 124
Ausblick 124

Rezidivtherapie
C. Weyermann, N. K. Lang, T. Dechow, R. Reibke *129*
Autologe und allogene Stammzelltransplantation 129
Allogene HSCT 131
Konventionelle Optionen in der Therapie des rezidivierten Multiplen Myeloms 131
Rezidivtherapie ab der Zweitlinie 131
Lenalidomidnaive/-sensible Patienten 132
Lenalidomidexponierte/-refraktäre Patienten 133
Bortezomib und Lenalidomid-refraktäre Patienten 135
Spezielle Aspekte der Sequenztherapie 137
Rezidivtherapie nach mehr als 3 Therapielinien 138
Chemotherapie 140

Hochdosis-Chemotherapie und autologe Transplantation
C. Straka, M. Hentrich, N. Fischer, C. Weyermann, F. Oduncu, H.-J. Kolb, B. Emmerich *147*
Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan ohne autologe Transplantation 147
Autologe Knochenmarktransplantation 147
Autologe Blutstammzelltransplantation 148
Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Transplantation versus konventionelle Chemotherapie ohne neue Substanzen 148
Hochdosis-Chemotherapie mit verschiedenen Kombinationsregimen 148
Reduktion der Melphalandosis für ältere und komorbide Patienten 149
Einfache versus doppelte HDT-ASCT 151
Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (HDT-ASCT) plus neue Substanzen versus konventionelle Chemotherapie mit neuen Substanzen 152
HDT-ASCT im Rezidiv 154
Hochdosistherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz 155

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Allogene Stammzelltransplantation
M. Verbeek, M. Hentrich, R. Reibke, J. Tischer, C. Straka, A. Hausmann, C. von Schilling, H.-J. Kolb *159*
Graft-versus-Myeloma-Effekt 159
Allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung (MAC) 160
Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter, nicht myeloablativer Konditionierung (allo-RIC-SZT) 161
Autologe gefolgt von allo-RIC-Transplantationen (auto/alloSZT) 161
Neuere Entwicklungen 162
Fremdspender- und Mismatch-Transplantation 163
Haploidente Transplantation 163
Zusammenfassung 164

T-Zell-involvierende Therapien beim rezidivierten Multiplen Myelom – CAR-T-Zelltherapie und bispezifische Antikörper
S. Theurich, J. S. Hecker, M. Subklewe, F. Bassermann *167*
Einführung und Hintergrund: Chimäre Antigenrezeptor T-Zellen (CAR-T) und bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper (bsAK) 167
Chimäre Antigenrezeptor T-Zellen (CAR-T) 167
Bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper (BiTE) 169
BCMA als Tumorantigen und Biomarker beim Multiplen Myelom 169
CAR-T-Zelltherapie 170
BCMA CAR-T 171
BCMA CAR-T-Therapie nach BCMA-gerichteter Vorbehandlung 172
BCMA-BiTE 172
Aktuelle Entwicklungen und Strategien 172
Klinisches Management und Toxizitäten 174
CAR-HAEMATOTOX-Score 175
Die „myTcell" App 175
Kontakte und Spezialambulanzen für Anfragen zur Behandlung mit CAR-T-Zellen 175

Neue Substanzklassen und Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms
N. K. Lang, F. Bassermann, R. Reibke, I. Bumeder, C. Wendtner, H. Dietzfelbinger *179*
Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs) 179
Wirkmechanismus vom IMiDs 179
Zulassungsstatus IMiDs 181
Nebenwirkungen von immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) und deren Management 181
Weitere Nebenwirkungen 183
Risikominimierungsprogramm und Sonderrezepte 184
Proteasom-Inhibitoren 184
Wirkmechanismus von Proteasom-Inhibitoren 184
Zulassungsstatus Proteasom-Inhibitoren 185
Nebenwirkungen von Proteasom-Inhibitoren und deren Management 186
Bortezomib 186
Carfilzomib 187
Monoklonale Antikörper 187
Elotuzumab 187
Anti-CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab 189

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

HDAC-Inhibitoren ... 191
Panobinostat ... 191
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate ... 192
Belantamab-Mafodotin ... 192
XPO1-Inhibitoren ... 195
Selinexor ... 195
Peptidwirkstoffkonjugat ... 196
Melflufen (Melphalan flufenamid) ... 196
Neue, nicht zugelassene Substanzen ... 197
IMiDs ... 198
Monoklonale Antikörper ... 198
Immuncheckpoint-Inhibition ... 199
„Targeted" Therapien ... 200
Immunzytokin Modakafusp alfa (TAK-573) ... 202

Strahlentherapie
M. E. Panzer, J. C. Peeken, S. E. Combs ... *207*
Multiples Myelom ... 207
Radiotherapeutische Technik ... 209
Dosis und Fraktionierung ... 210
Die Kombination von Strahlentherapie und Systemtherapie ... 211
Ganzkörperbestrahlung ... 212
Solitäres Plasmozytom ... 212
Indikation und Ergebnisse ... 212
Durchführung der Therapie ... 213
Zusammenfassung ... 214

Operative Therapie
H. R. Dürr, H. Rechl ... *217*
Extremitäten ... 217
Obere Extremität ... 218
Untere Extremität ... 219
Wirbelsäule ... 220
Operative Therapie des „solitären Plasmozytoms" ... 221
Prognose ... 222
Zusammenfassung ... 222

Remissionsbeurteilung
C. Straka, M. Hentrich ... *225*
Remissionskriterien der IMWG ... 225
Endpunkte klinischer Studien ... 229

Antiresorptive Therapie
C. Then, I. Bumeder, S. Otto, R. Schmidmaier, E. von Tresckow, R. Bartl, F. Oduncu ... *233*
Mechanismen und Formen der skeletal-related events (SRE) ... 233
Antiresorptiva: Präparate und Pharmakokinetik ... 234
Bisphosphonate ... 234
Denosumab ... 236

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Wirkungen der Bisphosphonate ... 236
Hemmung der Knochenresorption ... 236
Antitumorwirkung ... 238
Denosumab ... 239
Nebenwirkungen ... 240
Medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose ... 240
Hypokalzämie ... 241
Gastrointestinale Nebenwirkungen ... 242
Akutphasereaktion ... 242
Renale Nebenwirkungen ... 242
Kontraindikationen ... 243
Antiresorptiva in der Behandlungsstrategie ... 243
Praktische Ratschläge ... 245
Myelominduzierte Hyperkalzämie ... 245
Klinische Symptomatik ... 245
Therapie ... 246
Weitere Maßnahmen zur Therapie der Hyperkalzämie ... 246
Zusammenfassung der Empfehlungen beim Multiplen Myelom ... 247

Prophylaxe von Infektionen bei Patienten mit Multiplem Myelom
M. Sandherr, C. Rieger ... *251*
Antibakterielle Prophylaxe ... 251
Hintergrund ... 251
Risikodefinition ... 252
Antibakterielle Prophylaxe ... 252
Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe ... 254
Antivirale Prophylaxe gegen Herpes-Simplex-Virus Typ 1 + 2 (HSV-1, HSV-2), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV) ... 255
HSV-1, HSV-2, VZV ... 256
Hepatitis B ... 258
Impfung ... 259
Überprüfung des Impfstatus vor Therapieeinleitung ... 259
Grundsätzliche Empfehlungen zu Impfungen bei Patienten mit Multiplem Myelom ... 260
Spezielle Empfehlung zur Impfung gegen Herpes zoster (Totimpfstoff) nach autologer SZT ... 260
Immunglobuline ... 261

Renale Komplikationen
U. Schönermarck, M. Fischereder, R. Schmidmaier ... *265*
Diagnostik ... 266
Beurteilung der Nierenfunktion ... 266
Bestimmung der freien Leichtketten (FLC) in Serum und Urin ... 267
Nachweis einer Proteinurie ... 267
Nierenbiopsie ... 268
Renale Syndrome/Hauptmanifestationen ... 268
Cast-Nephropathie („Myelomniere" durch intratubuläre Präzipitate von Leichtketten) 271
Renale Amyloidose (AL-Amyloidose) ... 272
Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD) ... 272

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Therapie ... 273
Allgemeine, unspezifische Maßnahmen ... 273
Dosisanpassung von Medikamenten ... 273
Onkologische Therapie des MM mit Niereninsuffizienz ... 274
Nierenschädigung durch akute Medikamenten-Toxizität ... 277
Spezifische nephrologische Therapieformen ... 278
Zusammenfassung ... 281

Neurologische Komplikationen
C. Franke, H. Dietzfelbinger ... *283*
„Benigne Gammopathien" (MGUS) ... 284
Multiples Myelom ... 286
Makroglobulinämie Waldenström ... 286
Kryoglobulinämie ... 287
Amyloidoseassoziierte Neuropathien ... 288
POEMS-Syndrom ... 288
Therapieassoziierte Polyneuropathie beim Multiplen Myelom ... 291
Therapie und Verlauf der paraproteinämischen Neuropathien ... 292

Zweitneoplasien
N. Graf, E. Hiller, C. Straka ... *295*
Entstehung von Zweitmalignomen ... 295
Zweitmalignome nach Chemotherapie ... 295
Neue Substanzen ... 297

Plasmazellleukämie
C. Weyermann, N. Fischer, C. Wendtner ... *301*
Diagnose ... 301
Klinik ... 302
Therapie ... 303

Extramedulläre Plasmozytome
I. Cicha, A. Holler, C. Alexiou ... *309*
Definition ... 309
Material und Methoden ... 310
Ergebnisse ... 310
Epidemiologie ... 310
Lokalisation ... 310
Klinik ... 312
Diagnose ... 312
Therapie und Prognose ... 314
Therapieempfehlung ... 315

AL-Amyloidosen bei monoklonaler Gammopathie
M. Hentrich, N. Fischer, F. Oduncu, R. P. Linke ... *319*
Definition von Amyloid ... 319
Diagnostische Verfahren ... 319
Klassifizierung ... 320
Alg- bzw. AL-Amyloidosen – Epidemiologie ... 320

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

AL-Amyloidose ... 321
Klinisches Bild ... 321
Klinische Diagnostik, Prognose und Stadieneinteilung ... 322
Therapie ... 323

Morbus Waldenström (lymphoplasmozytisches Lymphom)
L. Fischer, H. Dietzfelbinger, A. Zöllner, X. Schiel, P. Bojko, M. Hubmann, M. Dreyling ... 333
Einleitung ... 333
Klinik ... 334
Diagnostik ... 335
Allgemein ... 335
Pathologie/Immunphänotypisierung ... 336
Labor ... 336
Staging, Prognoseeinteilung und Verlaufsbeurteilung ... 338
Therapie ... 340
Erstlinientherapie ... 341
Erhaltungstherapie ... 348
Rezidivtherapie ... 348
Therapieprotokolle bei WM ... 350
Ausblick ... 351
Zusammenfassung ... 351

Abkürzungsverzeichnis ... 356

Sachregister ... 361

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe ... 366

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München ... 372

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

WWW.BLAUE-MANUALE.DE

Zugriff auf alle neuen Manuale

Einfach Suchen, Lesen, Bearbeiten

Video-Aufzeichnung der letzten Symposien



Zugang über die TZM-Website:
www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale
direkt: **www.blaue-manuale.de**

TUMORZENTRUM MÜNCHEN | TZM

CCC MÜNCHEN COMPREHENSIVE CANCER CENTER

ZUCKSCHWERDT

Geschichte des Multiplen Myeloms

H. Dietzfelbinger, C. Straka

Schlagwörter

Geschichte • historischer Fallbericht • Plasmazelle • Waldenström • Knochenmark-Aspiration • Bence-Jones-Protein • Serumelektrophorese

Das Multiple Myelom (MM) 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).

ägyptische Mumien

Die neuere Geschichte von Diagnose und Therapie des Multiplen Myeloms setzte Mitte des 19. Jahrhunderts ein (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,

Fallbericht Solly 1844

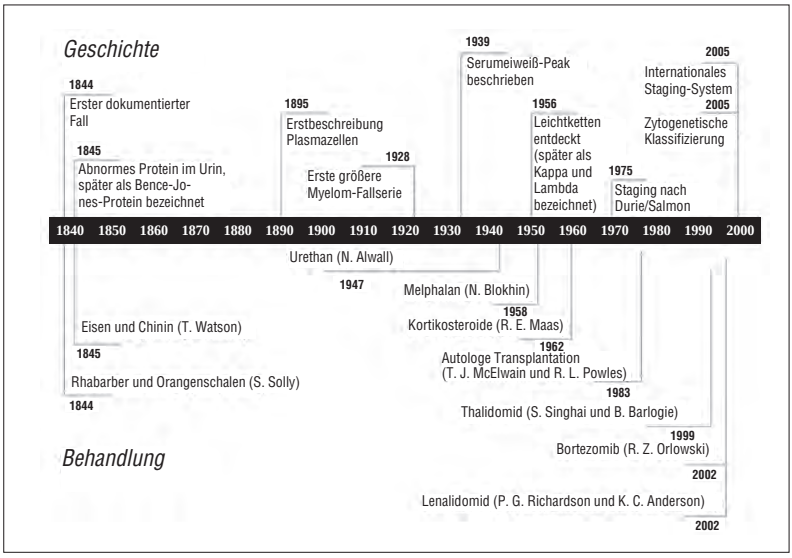


Abbildung 1 Geschichte des Multiplen Myeloms von 1840 bis 2000, (mod. n. Kyle/Rajkumar 2008)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.01

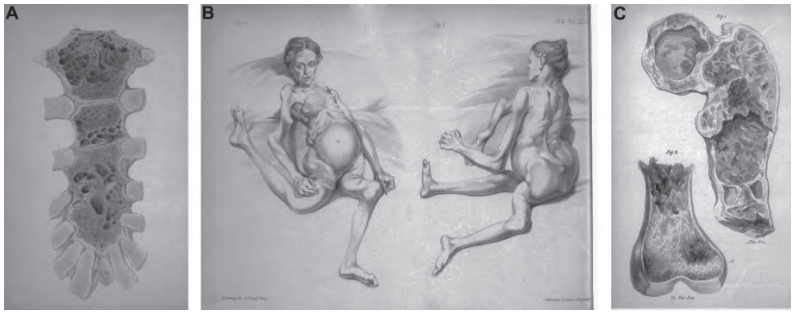


Abbildung 2 *Sarah Newbury, die erste dokumentierte Patientin mit einem Multiplen Myelom. (A) Knochendestruktion im Sternum (B) Patientin mit Frakturen in beiden Femora und im rechten Humerus (C) Knochendestruktion im Femur (Kyle/Rajkumar 2008)*

Autopsie

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"*.

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.

London 1845

Eisen und Chinin

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.01

Bence-Jones-Proteine

schwerden – 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).

Löcher im Knochen

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).

„Multiples Myelom"

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-Jones-Proteinurie und das Auftreten von Knochentumoren eine 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 Multiplem Myelom bereits vor dem Auftreten einer pathologischen Fraktur darstellbar sind.

Osteolysen im Röntgen

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

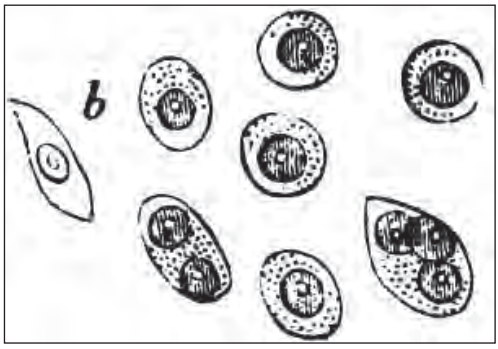


Abbildung 3 Historischer Holzschnitt der histologischen Befunde beim Multiplen Myelom (Dalrymple 1984)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.01

Beschreibung der Plasmazelle mit *„dunklem Chromatin, exzentrischem Nukleus, perinukleärem hellem Hof und sphärischem bzw. irregulärem Zytoplasma“*.

Plasmazelle

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).

pathologische Frakturen

Niereninsuffizienz

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 Knochenmark-Aspiration ein, eine bedeutende Erweiterung der Diagnostik des MM.

Bence-Jones-Protein und Leichtkettenisotypen

Bence-Jones-Proteine

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 Antiseren 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 Aminosäurenzusammensetzung 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 vom 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.

Serumelektrophorese

Mit der Serumelektrophorese konnten *Longsworth* et al. im Jahre 1939 die für das Multiple Myelom charakteristische schmalbasige, „kirchturmspitzartige“ 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 immunelektrophoretischen Untersuchungen von *Grabar* und *Williams die* verschiedenen Paraproteine genau unterschieden werden. Elf Jahre später beschrieb *Wilson* die Immunfixation.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.01

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).

monoklonale Gammopathie

Seit mehr als 20 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).

AL-Amyloidose

Therapie

Vor 1960 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 in mehreren 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 rezidivierten alle Patienten.

Melphalan/Prednison

2. In den 1980er-Jahren bestand der entscheidende Fortschritt in der Einführung der Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation, die sich in randomisierten Studien gegenüber der konventionellen Chemotherapie als überlegen erwies.

Stammzell-transplantation

3. In den 2000er-Jahren begann die Ära der sogenannten Neuen Substanzen. Immunmodulatoren und Proteasomen-Inhibitoren, später auch Anti-CD38-Antikörper wurden eingeführt. Die Therapiemöglichkeiten erweiterten sich enorm und die Therapieergebnisse wurden immer besser.

Neue Substanzen

4. In den 2020er-Jahren folgten als weitere innovative Errungenschaften die CAR-T-Zelltherapie und die bispezifischen Antikörper. Diese Ansätze werden derzeit breit in klinischen Studien getestet und zeigen hohe Ansprechraten auch bei fortgeschrittenen Myelomen in späten Therapiephasen.

CAR-T-Zellen und bispezifische Antikörper

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 8 Jahren und darüber. Immer bessere Behandlungsergebnisse veranlassen manche Autoren schon, von der „Schwelle zur Kuration" dieser Krankheit zu sprechen.

Prognose

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.01

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 (letzter Zugriff 05.08.16)

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.01

Epidemiologie

C. Weyermann, M. Högner

Schlagwörter

Steigende Inzidenz des Multiplen Myeloms • Rückgang der Mortalität • Prädisposition MGUS • Verschiedene Risikofaktoren

Inzidenz und Mortalität

Inzidenzen

Nach Inzidenzzahlen aus den USA (SEER-Programm) macht das Multiple Myelom (MM) ca. 1–2 % aller malignen und ca. 17 % der hämatologischen Erkrankungen aus (Siegel et al. 2022). Entsprechend der aktuellen Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)-Statistik wurden im Jahr 2020 weltweit 176 404 Neuerkrankungen dokumentiert, davon waren 98 613 Männer und 77 791 Frauen. Dies entspricht einer mittleren jährlichen altersadjustierten Inzidenzrate von 1,8/100 000 insgesamt bzw. 2,2/100 000 bei Männern und 1,5/100 000 bei Frauen. Die altersadjustierten Inzidenzraten sind in Australien und Neuseeland (4,9/100 000) am höchsten, gefolgt von Nordamerika (4,7/100 000). Innerhalb Europas sind die Inzidenzen höher im Norden (3,8/100 000) und im Westen (3,6/100 000) als im Süden (3/100 000) bzw. Osten und Mitteleuropa (2/100 000). Seit 1990 wird ein Anstieg der weltweiten Inzidenz um 126 % berichtet (Cowan et al. 2018). Dies wird auf eine alternde Bevölkerung und das Bevölkerungswachstum zurückgeführt. In hochentwickelten Ländern spielen möglicherweise häufigere Arztkontakte und Routinediagnostik sowie eine gesteigerte Aufmerksamkeit für die Erkrankung ebenfalls eine Rolle.

Mortalität

Die Mortalität weltweit betrug im Jahr 2020 gemäß der GLOBOCAN-Statistik 117 077, entsprechend einer altersadjustierten Mortalitätsrate von 1,1/100 000, darunter 65 197 Männer und 51 880 Frauen. Während die Inzidenz stieg, zeigte sich die Mortalität im Verlauf der letzten Jahrzehnte fallend, was Ausdruck der deutlichen Verbesserung der Therapiemöglichkeiten ist. Dementsprechend wurde ein 2,27-facher Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 23,7 % im Jahr 1976 auf 53,9 % im Jahr 2016 berichtet (Howlander et al. 2019). Das Überleben ist außerdem abhängig vom Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung. Mit der zweiten Revision des Internationalen Stagingsystems (R2-ISS) wurden nach einem medianen Follow-up von 75 Monaten das mediane OS und mediane PFS für R2-ISS-I mit nicht erreicht bzw. 68 Monaten, für R2-ISS-II mit 109,2 und 45,5 Monaten, für R2-ISS-III mit 68,5 und 30,2, für R2-ISS-IV mit 37,9 und 19,9 Monaten angegeben (D'Agostino et al. 2022).

Prädisposition

monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

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) und einem

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.02

1,2- bis 2,0-fach höheren Risiko beim Mann als bei der Frau und einem 2–3-fach höheren Risiko bei Afrikanern und Afroamerikanern im Vergleich zu weißen Amerikanern (Herrinton 1996, Landgren et al. 2006, Landgren et al. 2007, Landgren et al. 2010).

Progressionsrisiko

Nach Untersuchungen der Mayo-Klinik (Kyle et al. 2003) beträgt das Progressionsrisiko von der MGUS zum MM oder ähnlichen Erkrankungen ca. 1 % pro Jahr. Im Vergleich zu den Zahlen des SEER ist bei Vorliegen eines MGUS das Risiko für ein MM ca. 25-fach, für einen M. Waldenström 46-fach und für eine primäre Amyloidose 8,4-fach erhöht. Als hauptsächliche Risikofaktoren für den Progress in ein Multiples Myelom wurden ein abnormales Verhältnis der freien Leichtketten, ein Nicht-IgG-MGUS und ein hohes Serum-M-Protein (≥ 1,5 g/dl) identifiziert. Das Risiko, dass das MGUS innerhalb von 20 Jahren in ein MM übergeht, beträgt bei Vorhandensein von drei Risikofaktoren 58 %, bei zweien 37 %, bei einem 21 % und bei keinem 5 % (Kyle/Rajkumar 2007). Bezüglich IgM-MGUS lag das relative Progressionsrisiko für eine IgM-bezogene Erkrankung (Lymphom, M. Waldenström, primäre Amyloidose, CLL) 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 (Kyle et al. 2018, Rajkumar et al. 2005, Rajkumar et al. 2010). Als weitere Risikofaktoren für den Progress in ein Multiples Myelom wurden ein Knochenmark-Plasmazellinfiltrationsgrad von > 5 % und die verminderte Konzentration von zwei nicht-involvierten Immunglobulinen identifiziert (Kyle et al. 2018). Entsprechend einer spanischen Studie sind ein hoher Anteil von Plasmazellen mit aberrantem Immunphänotyp und eine DNA-Aneuploidie Risikofaktoren für den Übergang in ein Multiples Myelom. Demnach liegt das PFS nach 5 Jahren bei 46 %, 10 % bzw. 2 % bei Vorliegen von keinem, einem oder zwei Risikofaktoren (Pérez-Persona et al. 2007). Eine andere Studie definierte als zytogenetische Risikofaktoren das Vorliegen einer t(4;14)-Translokation oder einer 17p-Deletion (mediane Zeit bis zum Progress 4,7 Jahre vs. nicht erreicht) (Lakshman et al. 2018).

Risikofaktoren

Alter

Patienten über 65 Jahre

Die mittlere jährliche altersspezifische Inzidenzrate für das MM steigt, unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht, stark mit dem Alter an. Über 60 % der Diagnosen werden bei Patienten über 65 Jahren gestellt und weniger als 15 % bei Patienten unter 55 Jahren (Howlander et al. 2019). Die höchsten Werte finden sich in der 8. Lebensdekade (Ries et al. 1991). Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass die Akkumulation von genetischen Veränderungen, welche schließlich zum Multiplen Myelom führt, Jahrzehnte dauert und somit die Erkrankung erst im höheren Alter manifest wird, falls keine anderen Risikofaktoren bestehen (Jurczyszyn et al. 2019). Ebenso steigt die Prävalenz der MGUS mit zunehmendem Alter an und ist bei Personen über 80 Jahren ca. 4 x so hoch wie bei den 50–59-Jährigen (Kyle et al. 2006).

Geschlecht

Weltweit ist das Multiple Myelom bei Männern ca. 1,5-fach häufiger als bei Frauen (Bray et al. 2018). Ähnliche Zahlen gelten für die MGUS (Kyle et al. 2006).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.02

Ethnische Zugehörigkeit

häufigste hämatologische Erkrankung bei Afroamerikanern

Das Multiple Myelom ist die häufigste hämatologische Erkrankung bei Afroamerikanern. Die Inzidenzzahlen in den USA zeigen eine mehr als doppelt so hohe Inzidenz bei Afroamerikanern (16,5/100 000 bei Männern und 12,0/100 000 bei Frauen) im Vergleich zu Kaukasiern (8,2/100 000 bzw. 5,0/100 000). Bei den unter 50-Jährigen zeigt sich der Unterschied noch ausgeprägter, d. h., dass Afroamerikaner früher erkranken als Kaukasier. Während sich das Überleben im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 1973–2005 für Kaukasier signifikant verbesserte, zeigte sich bei Afroamerikanern eine geringere, nicht signifikante Verbesserung (Waxman et al. 2010).
Andere ethnische Gruppen (native Hawaiianer, weibliche Hispano-Amerikaner, amerikanische Indigene aus New Mexico, Inuit) weisen gegenüber weißen US-Bürgern höhere MM-Raten auf, chinesische oder japanische Bevölkerungsgruppen dagegen eine niedrigere Rate (Marinac et al. 2020).
In mehreren Studien wurden auch für die MGUS unterschiedliche Inzidenzen in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit gezeigt. Ein 2-fach höhere Inzidenz wurde für Westafrikaner im Vergleich zu Einwohnern von Minnesota gezeigt (Landgren et al. 2006) sowie eine 2–3-fach höhere Rate an MGUS unter Afroamerikanern im United States Veterans Affairs hospital (Landgren et al. 2007). In einer großen populationsbasierten Studie amerikanischer Frauen wurde unter Afroamerikanerinnen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein MGUS unabhängig vom sozioökonomischen Status gezeigt, was einen Einfluss genetischer Faktoren nahelegt (Landgren et al. 2010).

Erhöhter Body-Mass-Index

Nach bevölkerungsbasierten Fallkontrollstudien in Kanada (Pan et al. 2004) und den USA (Calle et al. 2003) wird dem Übergewicht (BMI > 25 kg/m^2) 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 Multiple Myelom (Blair et al. 2005, Wallin/Larson 2011) zugeschrieben.

Strahlenexposition

Multiple Myelome wurden signifikant vermehrt nach einer langen Latenzperiode bei Atombomben-Überlebenden beschrieben, wobei die Atombomben-Überlebenden von Hiroshima ein fast 60 % höheres MM-Mortalitätsrisiko als Nichtexponierte aufwiesen. Ein Drittel der japanischen Myelom-Toten zwischen 1950 und 1985 wurde auf die Atomstrahlung von 1945 zurückgeführt (Shimizu et al. 1990). Dagegen konnte in späteren Studien kein erhöhtes Risiko für ein Multiples Myelom bei Atombomben-Überlebenden belegt werden (Preston et al. 1994, Nersiishi et al. 1993). In einer multivariaten Analyse zeigte sich wiederum ein erhöhtes Risiko für ein MGUS nur bei der Subgruppe der unter 20-jährigen Atombomben-Überlebenden (Tsukasaki et al. 2007).

Atomstrahlung

Eine gepoolte Kohortenstudie von 119 195 US-Nuklearbeitern mit Exposition gegenüber externer ionisierender Strahlung (mittlere Dosis 20 mSv) zeigte im

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.02

Vergleich mit der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für alle lymphatischen und hämatopoetischen Malignome und insbesondere für Multiple Myelome (Schubauer-Berigan et al. 2015).

Umweltexposition

Pestizid-Exposition

Ein signifikant erhöhtes MM-Risiko wurde für Landarbeiter (Schweine-, Schaf-, Rinderzucht, Milchproduktion, Tierfarmen und Obstplantagen) beschrieben (Pearce et al. 1986). Weitere Untersuchungen belegen eine Beziehung zwischen Landwirtschafts-Pestiziden einschließlich Herbiziden und Insektiziden und einem circa zweieinhalbfach erhöhten Myelomrisiko (Morris et al. 1986, Frost et al. 2011, Tual et al. 2019). Ebenso wurde eine Pestizid-Exposition mit einem erhöhten Risiko für eine MGUS in Verbindung gebracht (Landgren et al. 2009, Hofmann et al. 2021). Für US-Veteranen, welche im Vietnam-Krieg dem Herbizid Agent Orange exponiert waren, wurde außerdem ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für ein MGUS beschrieben (Landgren et al. 2015).

Körperliche Aktivität

Eine Untersuchung der Erholungszeit im Sitzen in Beziehung zur ortsspezifischen Krebsinzidenz in einer großen US-Kohorte zeigte für Frauen ein erhöhtes Risiko für Multiple Myelome; bei Männern gab es keine entsprechende Risikozunahme. Entsprechend geht die Leitlinienempfehlung an Frauen, die Sitzzeit nach Möglichkeit zu reduzieren (Patel et al. 2015).

Familiäre Disposition

familiäre Häufungen

Familiäre Häufungen von Multiplen Myelomen wurden beschrieben (Lynch et al. 2001, Lynch et al. 2005, Lynch et al. 2008, Camp et al. 2008, Jain et al. 2009, Landgren et al. 2009, Vachon et al. 2009, Brown et al. 1999, Maldonado et al. 1974, Deshpande et al. 1998, Grosbois et al. 1999, Sobol et al. 2002). Retrospektive Analysen zeigten für das Multiple Myelom bei Verwandten 1. Grades eine Odds ratio (OR) von 1,90 (95 % CI: 1,26–2,87) mit einer starken Assoziation bei Männern (OR=4,13, 95 % CI: 2,17–7,85) und Afroamerikanern (OR=5,52, 95 % CI: 1,87–16,27) (Schinasi et al. 2016). Verwandte von Patienten mit MGUS haben ebenfalls ein höheres relatives Risiko, ein MGUS (2,8-fach) oder Multiples Myelom zu entwickeln (2,9-fach) sowie eine Waldenström-Makroglobulinämie (4,0-fach) oder eine CLL (2,0-fach) (Landgren et al. 2009).

Genetische Faktoren

Risikogene

Die beschriebenen familiären Häufungen sowie die unterschiedlichen Inzidenzen in verschiedenen ethnischen Gruppen lassen einen Einfluss genetischer Faktoren auf das Erkrankungsrisiko vermuten. 6 genomweite Assoziationsstudien identifizierten DNA Sequenzvarianten an 24 unabhängigen Loci, welche mit einem erhöhten Myelomrisiko assoziiert sind. Die Risikogene sind involviert in Zellzyklus-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.02

regulation, DNA-Replikation, Apoptose/Autophagie, Plasmazelldifferenzierung und Plasmazellfunktion (Pertesi et al. 2020). Allerdings sind weiterführende funktionelle Untersuchungen erforderlich.
Sequenzierungen familiärer Fälle identifizierten mehrere genetische Varianten, deren Relevanz jedoch noch in größeren Kollektiven untersucht werden sollte (Pertesi et al. 2020).

Viren

HIV-Infektion

Bei einer HIV-Infektion besteht 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 et al. 2001).

Autoimmunerkrankungen

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Autoimmunerkrankungen mit einem höheren Risiko für ein MGUS oder Multiples Myelom assoziiert sind (Sigurbergsdottir et al. 2022). Es wird vermutet, dass eine chronische Antigenstimulation zu einer gestörten B-Zell-Funktion und malignen Entartung beiträgt.

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Weyermann war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline. M. Högner gibt keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.02

Literatur

Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR et al (2005) Anthropometric characteristics and risk of multiple myeloma. Epidemiology 16: 691–94

Bray F.; Ferlay J.; Soerjomataram I et al (2018) A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA A Cancer J Clin 68, 394–424

Brown LM, Linet MS, Greenberg RS et al (1999) Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S. Cancer 85:2385

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: 1625–38

Camp NJ, Werner TL, Cannon-Albright LA (2008) Familial myeloma. N Engl J Med 359: 1734

Cowan A.., Allen C, Barac A et al (2018) Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. JAMA Oncol 4, 1221–27

D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al (2022) Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. J Clin Oncol 40(29):3406–3418. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Dec 1;40(34): 4032.

Deshpande HA, Hu XP, Marino P et al (1998) Anticipation in familial plasma cell dyscrasias. Br J Haematol 103: 696.

Durie BGM (2001) The epidemiology of multiple myeloma. Semin Hematol 38: 1–5

Frost G, Brown T, Harding AH (2011) Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. Occup Med (Lond) 61: 303–10

Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available online: https://gco.iarc.fr/today (Abfrage am 28.02.2023)

Grosbois B, Jego P, Attal M et al (1999) Familial multiple myeloma: report of fifteen families. Br J Haematol 105: 768

Herrinton LJ (1996) The epidemiology of monoclonal gammopathy of unknown significance: a review. Curr Top Microbiol Immunol 210: 389–95

Hofmann JN, Beane Freeman LE, Murata K et al (2021) Lifetime pesticide use and monoclonal Gammopathy of undetermined significance in a prospective cohort of male farmers. Environ Health Perspect 129: 17003

Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al (2019) SEER Cancer Statistics Review 1975–2016; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA

Jain M, Ascensao J, Schechter GP (2009). Familial myeloma and monoclonal gammopathy: a report of eight African American families. Am J Hematol 84: 34

Jurczyszyn A, Suska A (2019) Multiple Myeloma. Encycl Biomed Gerontol 2, 461–78

Kazandjian D. (2016) Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol 43(6): 676–81

Kyle RA, Rajkumar SV (2003) Monoclonal gammopathies of undetermined significance: A review. Immunol Rev 194: 112–39

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al (2006) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 354:1362.

Kyle RA, Rajkumar SV (2007) Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Pract Res Clin Haematol 20(4):637–64

Kyle RA, Larson DR, Therneau TM et al (2018) Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med 378(3): 241–249

Lakshman A, Paul S, Rajkumar SV et al (2018) Prognostic significance of interphase FISH in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Leukemia 32(8): 1811–15

Landgren O, Gridley G, Turesson I et al (2006) Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. Blood 107: 904.

Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW et al (2007) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. Mayo Clin Proc 82: 1468

Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR et al (2009) Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. Blood 114(4): 791–95

Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA et al. (2009) Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the agricultural health study. Blood 113: 6386–91

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.

Landgren O, Shim YK, Michalek J et al. (2015) Agent Orange exposure and monoclonal Gammopathy of undetermined significance: an operation ranch hand veteran cohort study. JAMA Oncol 1: 1061–68

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: 6284–91

Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S et al (2001) Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. J Natl Cancer Inst 93: 1479

Lynch HT, Watson P, Tarantolo S et al (2005) Phenotypic heterogeneity in multiple myeloma families. J Clin Oncol 23: 685

Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B et al (2008) Familial myeloma. N Engl J Med 359: 152

Maldonado JE, Kyle RA (1974) Familial myeloma. Report of eight families and a study of serum proteins in their relatives. Am J Med 57: 875

Marinac CR, Ghobrial IM, Birmann BM et al (2020) Dissecting racial disparities in multiple myeloma. Blood Cancer J 10: 19

Morris PD, Koepsell TD, Daling JR et al (1986) Toxic substance exposure and multiple myeloma: a case-control study. J Natl Cancer Inst 76: 987–94

Neriishi K, Yoshimoto Y, Carter RL et al (1993) Monoclonal gammopathy in atomic bomb survivors. Radiation Research 133: 351–59

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.02

Padala SA, Barsouk A, Barsouk A et al (2021) Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci (Basel) 9(1): 3

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: 1350–59

Pearce NE, Smith AH, Howard JK et al (1986) Case-control study of multiple myeloma and farming. Br J Cancer 54: 493–500

Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G et al (2007) New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. Blood 110(7): 2586–92

Pertesi M., Went M., Hansson M. et al (2020) Genetic predisposition for multiple myeloma. Leukemia 34, 697–708

Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M et al (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. Radiation Research 137(Suppl): S68–S97 [Erratum in: Radiat Res 1994;139: 129]

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(3): 812–17

Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK (2010) Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: Implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. Mayo Clin Proc 85(10): 945–48

Ries LAG, Hankey BF, Miller BA et al (1991) Cancer statistics review 1973–1988. Washington, DC: U. S. Government Printing Office

Schinasi LH, Brown EE, Camp NJ et al (2016) Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: Results from the International Multiple Myeloma Consortium. Br J Haematol 175: 87–101

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: 620–31

SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html (Abfrage am 28.02.2023)

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

Sigurbergsdóttir AÝ, Love TJ, Kristinsson SY (2022) Autoimmunity, Infections, and the Risk of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. Front Immunol 13: 876271

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al (2022) Cancer statistics. CA Cancer J Clin 72: 7

Sobol H, Vey N, Sauvan R et al (2002) Re: familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. J Natl Cancer Inst 94: 461

Tsukasaki K, Iwanaga M & Tomonaga M (2007) Late hematological effects in the atomic bomb survivors. International Congress Series 1299: 67–72

Tual S, Busson A, Boulanger M et al (2019) Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort. Cancer Causes Control 30(11): 1243–50

Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM 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

Wallin A, Larsson SC (2011) Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer 47: 1606–15

Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS et al (2010) Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. Blood 116(25): 5501–06

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.02

Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese

F. Bassermann, K. Nickel, S. Theurich

Schlagwörter

Genetische Veränderungen • somatische Hypermutation • Isotyp-Switch • Myelomstammzelle • Translokation t(4;14) • Translokation t(14;16) • Translokation (11; 14) • Translokationen • Trisomien • Ultra-high-risk-Gruppe • Double-hit Myelome • Knochenmark-Microenvironment • Neoangiogenese • Interleukin 6 • Plasmazellleukämie • Ubiquitin-Proteasom-System • Apoptose • Cereblon • Knochenkrankheit • RANKL • Osteoprotegerin

Im Folgenden soll ein Überblick über die Pathogenese des Multiplen Myeloms (MM) gegeben werden mit insbesondere auch für die Klinik relevanten Bezügen. Für nähere Informationen und Einzelheiten verweisen wir auf die Originalliteratur.

Transformation zur malignen Plasmazelle

Genetische Veränderungen

Beim MM handelt es sich um eine hämatologische Neoplasie aus der Gruppe der malignen Lymphome, die die Plasmazellen betrifft. Eine wesentliche Gemeinsamkeit der B-Zell-Lymphome sind Mutationen im 14. Chromosom, die insbesondere den IgH-Lokus (14q32) betreffen. Hierdurch werden Onkogene unter den Einfluss des IgH-Enhancers gebracht und so hochreguliert (Bergsagel et al. 2005; Manier et al. 2017). Einem MM geht immer eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus, bei der es sich bereits um eine klonale Plasmazellerkrankung handelt (Landgren et al. 2009). Mit einer Transformationsrate von 1 % pro Jahr kann sich aus dieser MGUS bedingt durch weitere genetische Veränderungen und Einflüsse des Microenvironments des Knochenmarks ein symptomatisches MM entwickeln.

Mutationen im 14. Chromosom

Im Rahmen der physiologischen B-Zell-Entwicklung kommt es im Keimzentrum zu einer B-Zell-Aktivierung, die in einer Selektion von B-Zellen mit einer höheren Affinität zu B-Zell-Rezeptoren und einer länger andauernden Immunität resultiert. Zunächst findet die sogenannte VDJ-Umlagerung der schweren Immunglobulinkette im Knochenmark statt mit dem Ziel, die notwendige Antigendiversität zu schaffen. Nach erfolgter IgH- und IgL-Rekombination wird das fertige Immunglobulin als IgM auf der Oberfläche der B-Zelle exprimiert. Die B-Zelle verlässt anschließend das Knochenmark, um sich in sekundären lymphatischen Organen anzusiedeln. Nach Antigenkontakt kommt es zum einen in den Keimzentren der Lymphknoten zur somatischen Hypermutation (SHM) der variablen Region, um hochaffine Subklone zu selektionieren, und zum anderen zu einer class-switch *recombination*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

(CSR), also einer Veränderung der Immunglobulinklasse von IgM zu IgA oder IgG (selten auch IgD oder IgE). Nach dem Isotyp-Switch migrieren die B-Zellen ins Knochenmark und differenzieren zu langlebigen Plasmazellen, die Antikörper produzieren und diese ins Serum abgeben.

Ursprungszelle

Myelomzellen eines individuellen Patienten haben alle den gleichen Isotyp-Switch durchlaufen, sodass die eigentliche Ursprungszelle am ehesten eine Post-Keimzentrums-B-Zelle sein muss. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass stets alle blutbildenden Knochen betroffen sind, da sich die Post-Keimzentrums-B-Zelle analog der physiologischen Plasmazellmigration auf alle hämatopoetischen Knochen verteilt. 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 SHM und unmittelbar vor dem Isotyp-Switch erklären.

Inwieweit die aktuell verwendeten Zytostatika und Biologika auch auf die Ursprungszelle des MM wirken, ist unbekannt. Einige Forscher vertreten die These, dass die meisten Therapien nur auf die symptomverursachenden reifen Plasmazellen gerichtet sind, aber nicht die Myelomstammzelle (MMSC) abtöten, was zum Erreichen einer Heilung notwendig wäre. Dies könnte 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 Purging von B-Zellen im Gegensatz zum Purging 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.

Die SHM sowie die *class-switch recombination* sind jeweils anfällig für genomische Fehler, z. B. in Form von Translokationen mit Genen anderer Chromosomen (Barwick et al. 2019). Hierbei kann durch die Translokationen mit dem Promotor der schweren Immunglobulinkette eine Überexpression anti-apoptotischer Proteine (z. B. Bcl-2) oder pro-proliferativer Proteine (z. B. Cyclin D1) ausgelöst werden. IgH Translokationen finden sich in etwa 40 % der Myelome und führen am häufigsten zur einer Dysregulation von Cyclin D (CCND). Häufig betroffene Chromosomen bzw. Genloci stellen 4p16 (FGFR3/NDS2MMSET), 11q13 (CCND1), 16q23 (MAF), 6p21 (CCND3) und 20q11 (MAFB) dar.

Die Translokation t(4;14) führt zu einer Dysregulation von *fibroblast growth factor receptor 3* (FGFR3) *und multiple myeloma SET domain* (NNSD2MMSET), wobei das Zielgen wahrscheinlich NNSD2/MMSET darstellt, da FGFR3 etwa in einem Drittel der Patienten mit t(4;14) nicht exprimiert wird (Chesi et al. 1997, Chesi et al. 1998, Sonneveld et al. 2016). Daraus resultieren eine gesteigerte Proliferation, Änderungen in der Zelladhäsion und eine hohe Tumorigenität (Pawlyn et al. 2017). Obwohl Patienten mit t(4;14) ein schlechteres PFS und OS aufweisen, verbessert Bortezomib bei diesen Patienten die Prognose deutlich.

IgH-Translokationen

IgH-MAF und IgH-MAFB Translokationen gehören zur Gruppe der MAF-Familie. Durch MAF wird die Expression von CCDN2 hochreguliert, was zu einer beschleunigten Zellteilung und DNA-Synthese führt sowie zu einer gesteigerten Expression von Integrin B7, was wiederum zu einer gesteigerten Adhäsion an Knochenmarkstromazellen führt (Hurt et al. 2004). Zudem führt eine Überexpression von MAFB zu einem Schutz der Zelle vor medikamenteninduzierter Apoptose (Mislewicz-Krzeminska et al. 2016).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

Translokationen, die den Immunglobulin lambda Lokus (IgL) betreffen, insb. IgL-MYC-Translokationen, bestehen bei etwa 10 % der Patienten und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Diese steht am ehesten mit einem schlechten Ansprechen auf IMiDs in Verbindung, die als Ziel IKZF1 haben, einen Transkriptionsfaktor, der an den IgL-Enhancer bindet (Barwick et al. 2019). Ungefähr 30 % der Myelome und 45 % der MGUS weisen weder IgH- noch IgL-Translokationen auf.

Immunglobulin lambda Lokus (IgL)

Die zweite Möglichkeit einer frühen genetischen Veränderung stellt die Änderung der Chromosomenzahl aufgrund von Teilungsfehlern während der schnellen Keimzentrumsproliferation dar. Diese Gruppe von Myelomen zeigt eher selten die fünf o. g. myelomtypischen rekurrierenden IgH-Translokationen.

Fast die Hälfte der Myelome ist hyperdiploid (v. a. durch Trisomien der Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15 und 19), was auf eine genetische Instabilität hinweist. Hyperhaploide Klone (24–34 Chromosomen) wurden als neue zytogenetische Subgruppe mit high-risk definiert. Diese waren mit einer Monosomie 17 oder del17p assoziiert sowie teilweise zusätzlich mit einer Amplifikation von 1q21 (Sawyer et al. 2017).

Hyperdiploidie

1q21 findet sich in etwa 40 % der neu diagnostizierten Myelome und stellt einen negativen prognostischen Marker dar. Es kommt häufig parallel zu anderen zytogenetischen Hochrisikoveränderungen vor. Die Häufigkeit und Kopienzahl von +1q scheint während der Evolution von MGUS über das MM hin zu einer refraktären Erkrankung zuzunehmen. Aufgrund der Größe des Chromosomenarms 1q kommen hier viele Gene als potenzielle Driver infrage, u. a. CKS1B (1q21), MCL-1, ADA1 und PDZK1, von denen die meisten im Verlauf zu einer Aktivierung des JAK/STAT3–Signalwegs führen (Sonneveld et al. 2016, Schmidt et al. 2021).

Eine weitere Ultra-high-risk-Gruppe stellen Double-hit-Myelome mit einer biallelischen Inaktivierung von TP53 dar, entweder durch eine homozygote Mutation (del17p) oder konkurrente Mutationen (Walker et al. 2019).

Neben diesen primären Mutationen gibt es auch sekundäre Mutationen, die erst später im Verlauf der Myelom-Entwicklung auftreten und sowohl bei Patienten mit IgH-Translokationen als auch Patienten mit Hyperdiploidie gleichermaßen vorkommen, z. B. NRAS- und KRAS-Mutationen, FGF3- und TP53-Mutationen, Veränderungen von MYC, Inaktivierung von CDKN2A und CDKN2C. So fehlen z. B. MYC-Translokationen bei der MGUS, finden sich jedoch bei 45 % der fortgeschrittenen Myelome (Kuehl et al. 2002).

Microenvironment und Bedeutung des Knochenmarks

Ob sich aus einer prämalignen MGUS ein symptomatisches MM entwickelt, hängt neben der o. g. genetischen Instabilität von vielen weiteren genetischen und epigenetischen Veränderungen ab. Durch die Vermehrung der klonalen Zellen sowie deren Differenzierung kommt es im Verlauf zu Endorganschäden, die den Übergang in ein MM definieren. Diese Vermehrung und Differenzierung hängt insbesondere vom Microenvironment des Knochenmarks ab sowie von pro-proliferativen und anti-apoptotischen Signalwegen (Bianchi et al. 2015).

Endorganschäden

Die Endorganschäden zeigen sich zum einen in der Verdrängung der gesunden Hämatopoese, was zu Anämie, Thrombopenie und Granulozytopenie führen kann. Zum anderen können durch die vermehrte Antikörperproduktion Schäden entstehen wie eine Nephropathie, eine Hyperviskosität oder eine Amyloido-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

se durch Ablagerung fehlgefalteter Antikörper. Zudem zeigen Myelompatienten häufig eine Knochenkrankheit (s. u.). Diese Endorganschäden können durch eine gezielte Beeinflussung des Knochenmark-Microenvironments behandelt werden.

zelluläre Komponenten

Das Microenvironment besteht aus zellulären Komponenten und löslichen Faktoren. Zu den zellulären Komponenten zählen die Myelomzellen selbst, Knochenmarkstromazellen, Mesenchymale Stammzellen, Endothelzellen und Immunzellen sowie Zellen der normalen Hämatopoese. Studien konnten zeigen, dass sich die Zusammensetzung der Komponenten bei Myelompatienten von denen gesunder Vergleichsgruppen unterscheidet (Bianchi et al. 2015).

lösliche Faktoren

Die löslichen Faktoren des Knochenmarks umfassen im Wesentlichen IL-6, VEGF, IGF-1, TNFα, SDF-1α, CD40, TGFβ, bFGF, MIP-1α, SCF, HGF, IL-1β, IL-3, IL-10, IL-15, IL-21, Angiopoetin-1, MMP-2 und MMP-9 (Podar et al. 2009). Durch IL-6 werden insbesondere pro-proliferative und anti-apoptotische Signalwege in den Myelomzellen aktiviert, wobei die IL-6 Produktion wiederum durch das von Myelomzellen produzierte TNFβ stimuliert wird (Hideshima et al. 2007). TNFα dagegen ist ein wichtiger Stimulus zur Hochregulation von Adhäsionsmolekülen wie LFA-1 oder VLA-4 auf Myelomzellen bzw. ICAM-1 und 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, sodass sich ein positiver Feedback-loop ergibt. Zum anderen wird auch die Neoangiogenese stimuliert. 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).

Plasmazellleukämie (PZL)

In späteren Stadien wie bei einer Plasmazellleukämie (PZL) oder extramedullären Manifestationen haben sich die Myelomzellen genetisch bereits so stark verändert, dass sie nicht mehr auf die Unterstützung durch das Knochenmark-Microenvironment angewiesen sind. Eine PZL hat keine spezifischen genetischen Aberrationen im Vergleich zu einem MM, jedoch ändert sich die relative Häufigkeit des Vorkommens der verschiedenen Aberrationen. Im *whole genome sequencing* fand sich bei PZL ein sehr heterogenes und im Vergleich zum MM deutlich komplexeres Mutationsmuster (Gundesen et al. 2019). Auch bei der PZL sind Veränderungen, die das Chromosom 14 betreffen, häufig. t(11;14) kommt hier eine besondere klinische Bedeutung zu, da es eine Sensibilität für den Bcl-2 Inhibitor Venetoclax vorhersagt, während t(4;14) und t(14;16) mit einer Hochrisikoerkrankung assoziiert sind. Auch TP53- und DIS3-Mutationen sind in der PZL häufiger als im MM, während NRAS-, KRAS- und BRAF-Mutationen in der PZL seltener gefunden werden. TP53-Mutationen sind hierbei negativ mit KRAS-Mutationen assoziiert. MYC-Rearrangements sind ebenfalls in der PZL normalerweise hochreguliert.

Daten aus RNA und Proteom-Studien zeigen eine fortschreitende Dysregulation von *long non-coding RNA* (lncRNA) beim Progress der Plasmazelldyskrasie vom MGUS zur PZL. Dies legt nahe, dass *long non-coding RNAs* eine regulatorische Rolle zufällt (Ronchetti et al. 2016).

Über diese Zell-Zell-/Zell-Matrix-Interaktionen und das charakteristische Zytokin Milieu im Knochenmark sowie die genetischen und epigenetischen Veränderungen findet eine Aktivierung charakteristischer Signalwege in Myelomzellen statt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

Molekulare Therapie-Targets

Der essenzielle zellintrinsische Pathomechanismus in der Entstehung eines MM liegt in der Dysregulation onkogener Signalwege (Morgan et al. 2012). Hierbei sind ursächliche Mutationen von Onkogenen signifikant häufiger als Mutationen der Tumorsuppressorgene. Patienten mit einer höheren Anzahl von Treibermutationen sind hierbei mit einem schlechteren Verlauf assoziiert (Walker et al. 2018).
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 NFκB-Signalweg und der Wnt-Signalweg. Daneben sind Proteinkinase C (PKC) und Hitzeschockproteine (HSP) wichtige Signalmoleküle in der Myelomzelle (Podar et al. 2009).
Wichtige Adhäsionsmoleküle und damit potenzielle therapeutische Zielstrukturen (Schmidmaier et al. 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, β2-Mikroglobulin und CD51 (Podar et al. 2009).

Ras/Raf/MEK/MAPK-Signalweg

Der Ras/Raf/MEK/MAPK-Signalweg vermittelt Zellwachstum und Chemoresistenz. Aktiviert wird er u. a. durch Zelladhäsion, IL-6, IGF-1 und VEGF. Bei Ras-Mutationen ist dieser Signalweg konstitutiv aktiviert. KRAS und NRAS sind beim MM etwa gleich häufig mutiert, HRAS-Mutationen finden sich hier quasi nicht. Dies ist ein deutlicher Unterschied zu anderen Entitäten, in denen KRAS z. B. bei Lungenkarzinomen und Kolorektalkarzinomen den mit Abstand größten Teil der Mutationen ausmacht, oder akuten Leukämien, wo KRAS nur in etwa einem Viertel der Fälle mutiert ist (Walker et al. 2018).

NFkB-Signalweg

Der NFkB-Signalweg ist ein weiterer wichtiger Signalweg beim MM, der zumeist konstitutiv aktiviert ist aufgrund genetischer und epigenetischer Alterationen. Zu den Aktivatoren zählen u. a. TRAF2, TRAF3, CYLD, NFKB2 und NFKB1A. Dieser Signalweg kann indirekt über das Proteasom gehemmt werden, was in der Klinik eine wichtige therapeutische Zielstruktur darstellt. Eine Therapie mit klassischen Zytostatika kann hingegen zur weiteren NFκB Aktivierung und somit zur Chemoresistenz führen (Baumann et al. 2008). NFκB ist auch in Stromazellen ein wichtiges Signalmolekül. Es gibt zahlreiche Inhibitoren des NFκB Signalwegs, die in vitro sehr aktiv sind (Meinel et al. 2010). Aufgrund des ubiquitären Vorkommens des Transkriptionsfaktors ist jedoch die Entwicklung spezifischer Substanzen schwierig.
Ein weiterer wichtiger Schritt in der Zellteilung stellt der G1/S Übergang dar, der u. a. von CCND1, RB1, CDKN2C und CDKN1B beeinflusst wird. Auch epigenetische Regulatoren spielen eine wichtige Rolle, z. B. KMT2B, TET2, DNMT3A, KDM6A, NCOR1, IDH1 und IDH2 (Walker et al. 2018).

Wnt-Signalweg

Der kanonische Wnt/β-Catenin- und der alternative Wnt/RhoA-Signalweg sind ebenfalls bei vielen Myelom-Patienten konstitutiv aktiviert. Dies führt zur Hypermethylierung und damit Inaktivierung von Wnt-antagonistischen Genen und schließlich zur gesteigerten Proliferation der Myelomzellen. Therapiestrategien den Wnt-Signalweg betreffend sind die Hemmung der Interaktion von β-Catenin mit CREB-binding protein (Lepourcelet et al. 2004) sowie Antikörper, die gegen Wnt gerichtet sind.
Untersucht man primäre Myelomzellen von Patienten vor und nach Durchführung einer Chemotherapie durchflusszytometrisch, so zeigt sich, dass bei selektionierten, resistenten Zellen die Adhäsionsmoleküle wie VLA-4, VCAM, LFA-1 und ICAM-1 stärker exprimiert werden, wohingegen die Zellen mit niedrigerer Expressionsstärke unter der Chemotherapie abgestorben sind (Schmidmaier et al. 2006).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

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. 2007).

Signalwege des UPS

Weitere wichtige therapeutische Zielstrukturen stellen Komponenten des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS) dar. Die hohen Ansprechraten des MM auf eine unspezifische proteasomale Hemmung sowie die hohe genetische Instabilität sprechen dafür, dass bei dieser Erkrankung in hohem Maße aberrante Signalwege des UPS vorliegen.

Die Ubiquitylierung verläuft über eine Kaskade mehrerer Enzyme, wobei die Spezifität durch E3-Ubiquitin-Ligasen sowie deren Gegenspieler, die Deubiquitylasen (DUBs), vermittelt wird. Am Ende der Reaktion steht schließlich der irreversible Abbau des ubiquitylierten 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, Bassermann et al. 2008, Bassermann et al. 2010, Shi et al. 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 MM sind. Genomweite Screens weisen darauf hin, dass unterschiedliche Ubiquitin-Ligasen und Deubiquitylasen in spezifischen Subentitäten des Myeloms verändert sind (Carrasco et al. 2006). Die Ubiquitinligase UBR 5 wurde u. a. als Treibermutation identifiziert, die eine wichtige Rolle in der Modulation der Apoptose spielt (Walker et al. 2018).

Über Bortezomib wird das Ubiquitin-Proteasom-System unspezifisch inhibiert. Bortezomib weist hierbei eine relative Selektivität für Myelomzellen auf, hat jedoch ein breites Nebenwirkungsspektrum und im Verlauf entwickeln sich häufig Resistenzen (Mahindra et al. 2012).

E3-Ligasen oder Deubiquitylasen

Ein alternativer und verbesserter Ansatz stellt potenziell die Inhibition spezifischer E3-Ligasen oder Deubiquitylasen dar, welche Tumorsuppressoren destabilisieren bzw. Onkogene stabilisieren. Wichtige Zielstrukturen sind hier beispielsweise die E3-Ligasen SCF-FBXO9, SCF-FBXW7, SCF-βTrCP und MDM2, welche den mTORC1-Signalweg aktivieren und die Tumorsuppressoren Cyclin E, c-Myc, Wee1, IκBα und p53 destabilisieren (Shi et al. 2010, Fernandez et al. 2013). Seitens der Deubiquitylasen konnte erst kürzlich OTUD6B als zentraler Treiber der Proliferation von MM Zellen identifiziert werden. Durch zellzyklusabhängige Stabilisierung des RNA-bindenden Proteins LIN28B führt OTUD6B zu einer Aktivierung von MYC am G1/S Übergang des Zellzyklus, wodurch MM-Zellen in die aktive Proliferation getrieben werden. Auch der Nachweis einer hohen Expression von OTUD6B bei Patienten mit Übergang in ein symptomatisches Multiples Myelom spricht für einen potenziellen Einfluss von OTUD6B beim Übergang von einem MGUS in ein symptomatisches MM, insbesondere über eine Regulierung von MYC. Somit stellt OTUD6B eine vielversprechende therapeutische Zielstruktur beim MM und anderen Tumoren mit einer aktivierten OTUD6B-LIN28B-Achse dar (Paulmann et al. 2022). Ein weiterer interessanter Kandidat ist beispielsweise USP9X, welcher das Onkogen MCL-1 stabilisiert (Schwickart et al. 2010).

Cereblon (CRBN)

Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs) sind essenzielle Bausteine der modernen Myelom-Therapie. Ein primäres Ziel von IMiDs stellt Cereblon (CRBN) dar, ein Substratrezeptor des CRL4-Ubiquitin-Ligase-Komplexes, der teratogene und Anti-Krebs-Effekte vermittelt (Ito et al. 2010). Zwei kooperierende Mechanismen zur molekularen Wirkungsweise sind hierzu bekannt. Einerseits wurde gezeigt, dass die Bindung von IMiDs den Abbau von CRBN Neo-Substraten wie den onkogenen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

Transkriptionsfaktoren IKZF1 (Ikaros) und IKZF3 (Aiolos) ermöglicht (Kronke et al. 2014, Gandhi et al. 2014, Lu et al. 2014). Andererseits fungiert CRBN als wichtiges Co-Chaperon von HSP90, wodurch CRBN spezifisch die Qualitätskontrolle von Transmembranproteinen bestimmt (Eichner et al. 2016). IMiDs hemmen kompetitiv die Chaperon-Funktion von CRBN, wodurch wichtige, insbesondere metabolische Transmembrankomplexe wie CD147/MCT1 sowie CD98hc/LAT1, beides Abhängigkeiten im MM, nicht mehr strukturell ausgebildet werden und nachfolgend abgebaut werden (Eichner et al. 2016, Heider et al. 2021). Entsprechend konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer hohen Expression von MCT1 ein signifikant reduziertes PFS und OS bei Erhaltungstherapie mit Lenalidomid aufweisen (Stroh et al. 2022). MCT1-Expression kann somit einen prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine lenalidomidbasierte Erhaltungstherapie darstellen (Stroh et al. 2022).

Durch whole *genome sequencing konnten* verschiedene neue Treibermutationen identifiziert werden, von denen einige auch die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie bieten, wie z. B. IDH1 und IDH2 (Walker et al. 2018). Der am häufigsten von den neu gefundenen Mutationen betroffene Signalpfad war der MEK/ERK-Signalweg, u. a. auch Mutationen bei zwei Tumorsuppressorgenen (RASA2, NF1) (Walker et al. 2018). Zudem zeigte sich eine Korrelation zwischen bestimmten Mutationen und bestimmten Translokationen. Dies betrifft z. B. eine Assoziation zwischen t(4;14) und Mutationen in FGFR3, DIS3 und PRKD2, eine Assoziation von t(11;14) mit CCND1 und IRF4, t(14;16) mit MAF, BRAF, DIS3 und ATM sowie eine Assoziation einer Hyperdiploidität mit amp11q, FAM46C und MYC-Rearrangements. Dies könnte für ein Primärereignis sprechen, auf dessen Boden sich weitere nichtzufällige Mutationen entwickeln, und könnte potenziell Evolutionsmechanismen klären, die in Zukunft gegebenenfalls bessere Behandlungsmethoden bieten (Walker et al. 2018).

MEK/ERK-Signalweg

Interessanterweise fanden sich auch auf Kodon-Ebene unterschiedliche Korrelationen zwischen Mutation und Translokation: So war bei der t(14;16)-Subgruppe die BRAF D594N-Variante vorherrschend, wohingegen sich in den anderen Subgruppen am häufigen BRAF V600E fand. Dies spielt insbesondere klinisch eine wichtige Rolle, da BRAF-Inhibitoren selektiv für BRAF V600E sind und somit nicht bei Patienten mit KRAS-, NRAS- oder BRAF-D594-Mutationen eingesetzt werden sollten (Walker et al. 2018).

Knochenkrankheit

Bei der Mehrheit der Patienten mit MM kommt es zu einer Knochenkrankheit mit Auftreten von Komplikationen wie z. B. pathologischen Frakturen oder Kompression des Rückenmarks. Zur Aufrechterhaltung einer normalen Knochenmasse ist ein Äquilibrium aus Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität notwendig. Bei Patienten mit MM ist die osteoblastische Aktivität herabgesetzt zugunsten einer Überaktivität der Osteoklasten, die sowohl die Krebszellproliferation sowie eine Resistenz gegenüber Apoptose fördern kann und zudem für lytische Läsionen und die endgültige Knochenkrankheit verantwortlich ist (Giuliani et al. 2007).

Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität

Molekulare Mechanismen des anti-osteoblastischen Effekts von Myelomzellen beinhalten eine Herabregulierung von Runx2 in MSCs und osteoblastischen Vorläuferzellen, eine erhöhte Produktion von WNT-Signalweg Inhibitoren inkl. *Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1*(DKK1), eine Sekretion von anti-osteoblastischen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

Faktoren wie IL3, IL7 TGF-beta und *hepatocyte growth factor* sowie eine konstitutive Aktivierung des Notch-Signalwegs (Tian et al. 2003, Ehrlich et al. 2005, Pinzone et al. 2009, Xu et al. 2012, Toscani et al. 2015).

Die erhöhte Osteoklastogenese beim MM wird durch eine Störung des Gleichgewichts zwischen dem pro-osteoklastogenetischem RANKL *(receptor activator of NFκB ligand)* und dem anti-osteoklastogenetischen *RANK decoy receptor* Osteoprotegerin (OPG) verursacht (Raje et al. 2011). Beim Myelom verschiebt sich durch eine Überproduktion von RANKL und eine Hemmung von OPG die OPG/RANKL-Ratio, was letztlich zu einem verstärkten Knochenabbau führt (Sezer et al. 2003).

RANKL und OPG

RANKL wird hierbei von Osteoblasten und Knochenmarkstromazellen gebildet und stimuliert über eine Bindung an seinen spezifischen Rezeptor (RANK) die Entwicklung von Osteoklasten aus monozytischen Vorläuferzellen. OPG wird überwiegend von Stromazellen produziert und ist der natürlich vorkommende Inhibitor von RANKL. Die Produktion von RANKL und OPG wird durch Hormone wie Östrogen oder Vitamin D3 beeinflusst. Zudem sezernieren Osteoklasten IL-6 und Osteopontin, die die Proliferation bzw. die Angiogenese stimulieren (Roodman 2010). Im Gegenzug stimulieren Myelomzellen die Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten durch Sezernierung von IL-3 und Sclerostin (Yaccoby et al. 2004, Silbermann et al. 2013, Bernstein et al. 2022).

Therapeutisch spielt bei der Knochenkrankheit neben der Krankheitskontrolle per se mit Reduktion der Myelomzellen und/oder Beeinflussung des Microenvironments durch spezifische Medikamente wie Bortezomib oder IMiDs vor allem die Hemmung der Osteoklasten durch Bisphosphonate eine Rolle. Proteasom-Inhibitoren bewirken ihren positiven Einfluss über die Stimulation der Runx2/Cbfa1-Aktivität, ein wichtiger Transkriptionsfaktor für die Knochenbildung (Zangari et al. 2005). IMiDs hingegen bewirken ihren positiven Einfluss über eine Reduktion der RANKL-Produktion, indem sie dessen Produktion blockieren und somit die Formierung von Osteoklasten verhindern (Zavrski et al. 2005, Bolzoni et al. 2013).

Denosumab ist ein RANKL-Inhibitor, der bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose zugelassen wurde und auch bei Myelompatienten eine gute Wirksamkeit zeigt. Insbesondere findet er bei Patientinnen mit der häufig begleitenden Niereninsuffizienz Anwendung (Fizazi et al. 2011, Lipton et al. 2012, Edwards et al. 2013).

Zusammenfassung

Beim MM handelt es sich um eine hämatologische Neoplasie der B-Zellen, die sich durch eine Vermehrung monoklonaler Plasmazellen auszeichnet. Durch die Plasmazellvermehrung kommt es zu einer Verdrängung der restlichen Hämatopoese mit nachfolgender Anämie, Thrombopenie sowie Agranulozytose. Zudem sezernieren die Plasmazellen große Mengen klonaler Immunglobuline, die unter anderem zu einer Niereninsuffizienz führen können, und führen über die Aktivierung von Osteoklasten zu den typischen klinischen Symptomen wie Knochenläsionen und Hyperkalzämie.

Dem symptomatischen MM, das sich durch die o. g. Endorganschäden definiert, liegt immer eine MGUS zugrunde. Die zugrunde liegenden Mechanismen der malignen Transformation ereignen sich nach heutigem Kenntnisstand in einer Post-Keimzentrums-B-Zelle. Hier kommt es entweder zu einer Translokation am Genlokus für die schwere Immunglobulinkette (IgH-Translokation) oder zu einer genetischen Instabilität mit Vermehrung der Chromosomen (Hyperdiploidie). Diese

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

transformierte 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, dem klinischen Bild einer MGUS entsprechend.

Die Entwicklung einer MGUS ist die notwendige Vorstufe für ein MM, aber nicht aus jeder MGUS entwickelt sich ein MM. 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 für diesen ausschlaggebenden *second hit* 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 Ubiquitylierungsprozesse eine Rolle, welche funktionell zu einer hohen Expression von Onkogenen und niedrigen Expression von Tumorsuppressoren führen. 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.

Erklärung zu Interessenkonflikten

S. Theurich war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen, Takeda, Pfizer, GSK, Kyowa Kirin, BMS. F. Bassermann und K. Nickel geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

Literatur

Aghajan M et al (2010) Chemical genetics screen for enhancers of rapamycin identifies a specific inhibitor of an SCF family E3 ubiquitin ligase. Nat Biotechnol 28(7): 738–42

Baumann P et al (2008) Alkylating agents induce activation of NFkappaB in multiple myeloma cells. Leuk Res 32(7): 1144–7

Barwick BG et al (2019) Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. Front Immunol 10: 1121

Barwick BG et al (2019) Multiple myeloma immunoglobulin lambda translocations portend poor prognosis. Nat Commun 10(1): 1911

Bassermann F et al (2005) NIPA defines an SCF-type mammalian E3 ligase that regulates mitotic entry. Cell 122(1): 45–57

Bassermann F et al (2008) The Cdc14B-Cdh1-Plk1 axis controls the G2 DNA-damage-response checkpoint. Cell 134(2): 256–67

Bassermann F, Pagano M (2010) Dissecting the role of ubiquitylation in the DNA damage response checkpoint in G2. Cell Death Differ 17(1): 78–85

Bergsagel PL, Kuehl WM (2005) Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. J Clin Oncol 23(26): 6333–8

Bernstein ZS, Kim EB, Raje N (2022) Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications. Cells 11(15)

Bianchi G, Munshi NC (2015) Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. Blood 125(20): 3049–58

Bianchi G, Anderson KC (2014) Understanding biology to tackle the disease: Multiple myeloma from bench to bedside, and back. CA Cancer J Clin 64(6): 422–44

Bolzoni M et al (2013) Immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide inhibit multiple myeloma-induced osteoclast formation and the RANKL/OPG ratio in the myeloma microenvironment targeting the expression of adhesion molecules. Exp Hematol 41(4): 387–97 e1

Carrasco DR et al (2006) High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. Cancer Cell 9(4): 313–25

Chesi M et al (1997) Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. Nat Genet 16(3): 260–4

Chesi M et al (1998) The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. Blood 92(9): 3025–34

Edwards BJ et al (2013) Acute kidney injury and bisphosphonate use in cancer: a report from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. J Oncol Pract 9(2): 101–6

Ehrlich LA et al (2005) IL-3 is a potential inhibitor of osteoblast differentiation in multiple myeloma. Blood 106(4): 1407–14

Eichner R et al (2016) Immunomodulatory drugs disrupt the cereblon-CD147-MCT1 axis to exert antitumor activity and teratogenicity. Nat Med 22(7): 735–43

Fernandez-Saiz V et al (2013) SCFFbxo9 and CK2 direct the cellular response to growth factor withdrawal via Tel2/Tti1 degradation and promote survival in multiple myeloma. Nat Cell Biol 15(1): 72–81

Fizazi K et al (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 377(9768): 813–22

Gandhi AK et al (2014) Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN.). Br J Haematol 164(6): 811–21

Giuliani N, Rizzoli V (2007) Myeloma cells and bone marrow osteoblast interactions: role in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. Leuk Lymphoma 48(12): 2323–9

Gundesen MT et al (2019) Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. Curr Oncol Rep 21(1): 8

Heider M et al (2021) The IMiD target CRBN determines HSP90 activity toward transmembrane proteins essential in multiple myeloma. Mol Cell 81(6): 1170–86 e10

Hideshima T et al (2007) Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. Nat Rev Cancer 7(8): 585–98

Hurt EM et al (2004) Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma. Cancer Cell 5(2): 191–9

Ito T et al (2010) Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. Science 327(5971): 1345–50

Kobune M 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(6): 1774–84

Kronke J et al (2014) Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. Science 343(6168): 301–5

Kuehl WM, Bergsagel PL (2002) Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. Nat Rev Cancer 2(3): 175–87

Landgren O et al (2009) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 113(22): 5412–7

Lepourcelet M et al (2004) Small-molecule antagonists of the oncogenic Tcf/beta-catenin protein complex. Cancer Cell 5(1): 91–102

Lipton A et al (2012) Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer 48(16): 3082–92

Lu G et al (2014) The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. Science 343(6168): 305–9

Mahindra A et al (2012) Latest advances and current challenges in the treatment of multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 9(3): 135–43

Manier S et al (2017) Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. Nat Rev Clin Oncol 14(2): 100–13

Meinel FG et al (2010) The novel, proteasome-independent NF-kappaB inhibitor V1810 induces apoptosis and cell cycle

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

arrest in multiple myeloma and overcomes NF-kappaB-mediated drug resistance. Mol Cancer Ther 9(2): 300–10
Misiewicz-Krzeminska I et al (2016) Post-transcriptional Modifications Contribute to the Upregulation of Cyclin D2 in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res 22(1): 207–17
Mitterer M 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(3): 737–43
Morgan GJ, Walker BA, Davies FE (2012) The genetic architecture of multiple myeloma. Nat Rev Cancer 12(5): 335–48
Orlicky S et al (2010) An allosteric inhibitor of substrate recognition by the SCF(Cdc4) ubiquitin ligase. Nat Biotechnol 28(7): 733–7
Paulmann C et al (2022) The OTUD6B-LIN28B-MYC axis determines the proliferative state in multiple myeloma. EMBO J 41(20): e110871
Pawlyn C, Morgan GJ (2017) Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. Nat Rev Cancer 17(9): 543–56
Pinzone JJ et al (2009) The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. Blood 113(3): 517–25
Podar K, Chauhan D, Anderson KC (2009) Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. Leukemia 23(1): 10–24
Raje N, Roodman GD (2011) Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. Clin Cancer Res 17(6): 1278–86
Rajkumar SV et al (2002) Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. Clin Cancer Res 8(7): 2210–6
Ronchetti D et al (2016) Distinct lncRNA transcriptional fingerprints characterize progressive stages of multiple myeloma. Oncotarget 7(12): 14814–30
Roodman GD (2010) Pathogenesis of myeloma bone disease. J Cell Biochem 109(2): 283–91
Sawyer JR et al (2017) Hyperhaploidy is a novel high-risk cytogenetic subgroup in multiple myeloma. Leukemia 31(3): 637–44
Schmidmaier R 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(6): 1825–32
Schmidmaier R et al (2006) Evidence for cell adhesion-mediated drug resistance of multiple myeloma cells in vivo. Int J Biol Markers 21(4): 218–22
Schmidmaier R et al (2007) First clinical experience with simvastatin to overcome drug resistance in refractory multiple myeloma. Eur J Haematol 79(3): 240–3
Schmidmaier R et al (2007) 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(4): 969–76
Schmidmaier R, Baumann P. (2008) ANTI-ADHESION evolves to a promising therapeutic concept in oncology. Curr Med Chem 15(10): 978–90
Schmidt TM, Fonseca R, Usmani SZ (2021) Chromosome 1q21 abnormalities in multiple myeloma. Blood Cancer J 11(4): 83
Schwickart M et al (2010) Deubiquitinase USP9X stabilizes MCL1 and promotes tumour cell survival. Nature 463(7277): 103–7
Sezer O et al (2003) RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. Blood 101(6): 2094–8
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(8): 737–47
Silbermann R, Roodman GD (2013) Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. J Bone Oncol 2(2): 59–69
Stroh J et al (2022) MCT1 is a predictive marker for lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma. Blood Adv 6(2): 515–20
Sukhdeo K et al (2007) Targeting the beta-catenin/TCF transcriptional complex in the treatment of multiple myeloma. Proc Natl Acad Sci U S A 104(18): 7516–21
Sonneveld P et al (2016) Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood 127(24): 2955–62
Tian E et al (2003) The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. N Engl J Med 349(26): 2483–94
Toscani D et al (2015) The osteoblastic niche in the context of multiple myeloma. Ann N Y Acad Sci 1335: 45–62
Walker BA et al (2018) Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. Blood 132(6): 587–97
Walker BA et al (2019) A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. Leukemia 33(1): 159–70
Xu S et al (2012) Impaired osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from multiple myeloma patients is associated with a blockade in the deactivation of the Notch signaling pathway. Leukemia 26(12): 2546–9
Yaccoby S et al (2004) Cancer and the microenvironment: myeloma-osteoclast interactions as a model. Cancer Res 64(6): 2016–23
Zangari M et al (2005) Response to bortezomib is associated to osteoblastic activation in patients with multiple myeloma. Br J Haematol 131(1): 71–3
Zavrski I et al (2005) Proteasome inhibitors abrogate osteoclast differentiation and osteoclast function. Biochem Biophys Res Commun 333(1): 200–5

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.03

Formenkreis der Plasmazellneoplasien

H.-P. Horny, K. Sotlar

Schlagwörter

Plasmazellmyelom • asymptomatisches (smoldering) Myelom • nicht-sekretorisches Myelom • Plasmazellenleukämie • POEMS-Syndrom • solitäres Plamozytom

Einleitung und Übersicht

Den Plasmazellneoplasien liegt eine klonale Proliferation terminal differenzierter B-Zellen zugrunde, zumeist mit überschießender Sekretion eines monoklonalen Immunglobulins (Paraprotein oder M-Protein). Plasmazellenmyelome 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, Hyperkalziämie 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 wie den Plasmazellmyelomen bzw. Multiplen Myelomen auch Veränderungen, deren Dignität nicht eindeutig ist und die daher als monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) bezeichnet werden. Bei MGUS werden die Subtypen „Plasmazell" (PZ) und „lymphoplasmozytoid" (LP) unterschieden, wobei die LP-MGUS in der Regel mit einer IgM, die PZ-MGUS mit einer IgG oder IgA (seltener IgD, IgE oder biklonales Ig) Paraproteinämie assoziiert sind. Die Bildung des pathologischen Paraproteins kann gelegentlich ganz im Vordergrund der Erkrankung stehen, obwohl die Plasmazellpopulation sehr klein, eventuell morphologisch gar nicht fassbar, ist, wie z. B. bei einem Teil der sekundären Amyloidosen (trotz massiver Gewebeschädigung ohne direkte plasmazelluläre Infiltration). Nicht-sekretorische Plasmazellenmyelome sind sehr selten und machen nur maximal 3 % der Fälle aus. Eine Übersicht über das Spektrum der Plasmazellneoplasien nach der aktuellen WHO-Klassifikation (2017) ist in Tabelle 1 dargestellt. Die Mehrzahl der klonalen Plasmazellerkrankungen bzw. Plasmazellenmyelome geht von den hämopoetisch aktiven Arealen des Knochenmarks aus. Primäre extramedulläre Plasmozytome, vorzugsweise mit Befall der Schleimhäute, kommen als solitäre Tumore jedoch vor. Bei diesen Fällen muss eine Beteiligung des Knochenmarks stets ausgeschlossen werden. Bei der seltenen Plasmazellenleukämie 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. plasmozytoider) Zellen aus. Es besteht zumeist eine klare Verschiebung der Kern-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

Tabelle 1 *WHO-Klassifikation der Plasmazellneoplasien (2017)*

Monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS), ohne IgM
Plasmazellmyelom Varianten: • asymptomatisches (smoldering) Myelom • nichtsekretorisches Myelom • Plasmazellenleukämie
Plasmozytom • solitäres Plasmozytom des Knochens • (solitäres) extramedulläres (= extraossäres) Plasmozytom
Erkrankungen durch monoklonale (atypische) Immunglobulinablagerungen • primäre Amyloidose • (systemische) Leicht- und Schwerkettenerkrankungen
Plasmazellneoplasie mit assoziiertem paraneoplastischem Syndrom • osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom) • TEMPI-Syndrom (vorläufige Entität)

Klassifikation

Plasma-Relation zugunsten des chromatinarm wirkenden Kernes mit prominenten, oft fast bläschenförmig imponierenden Nukleolen. Hochgradige Atypien kennzeichnen das anaplastische Plasmazellenmyelom, wobei die klare Abgrenzung von plasmoblastischen 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

Diagnostik

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 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.

Neben den Routinefärbungen (GIEMSA am Schnittpräparat des Knochenmarks, PAPPENHEIM bei Ausstrichen) sollten bei der üblichen klinischen Fragestellung „MGUS oder Plasmozytom?" die folgenden immunhistochemischen Färbungen stets angewendet werden:
CD38 als sehr spezifischer und sensitiver Plasmazellmarker, nur bei den extrem seltenen (< 1 %) CD38-negativen Plasmazellmyelomem oder speziellen Fragestel-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

lungen auch Antikörper gegen die ebenfalls plasmazellenassoziierten Antigen CD138 (Syndecan) oder MUM1-Protein.

Immunhistochemie

Immunglobulin-Leichtketten Kappa und Lambda (ökonomisch sinnvoll und viel geringerer Aufwand, um ein monotypisches Färbemuster als immunhistochemischen Hinweis auf eine klonale Plasmazellenexpansion zu erkennen, als die immunhistochemische Untersuchung von 3 oder gar 5 schweren Ketten).

CD20, CD56 und Cyclin D1 zum Nachweis eines aberranten Markerprofils der Plasmazellen.

CD3 ist als T-Zellen-Antigen zwar prinzipiell entbehrlich, sollte aber stets komplementär mit CD20 untersucht werden. CD3-exprimierende Plasmazellenmyelome sind extreme Raritäten, stellen aber einen typischen Fallstrick in der hämatopathologischen Diagnostik dar, umso mehr, da in solchen Fällen auch eine TCRy-Klonalität vorliegen kann. Wie eigene unveröffentlichte Untersuchungen zeigen, findet sich bei etwa 1 bis 2 % der Plasmazellenmyelome eine oft kräftige zytoplasmatische Anfärbung der Plasmazellen mit anti-CD3 assoziiert mit einer Klonalität des TCRy-Lokus. Im Übrigen sind diese Plasmazellenmyelome hinsichtlich ihres Immunphänotyps und der IgH-Klonalität nicht von „üblichen" Plasmazellenmyelomen (bezogen auf eine hämatopathologische Routinediagnostik) zu unterscheiden.

In der Regel ergibt die histologische Untersuchung des Knochenmarks eines der 3 folgenden Muster:

1. **CD38+ Plasmazellen > 5 %, aber maximal 10 % der kernhaltigen Markzellen**, wobei die Plasmazellen teils locker verstreut sind, teils auch kleine perikapilläre Ansammlungen ausbilden können, während kompakte größere Infiltrate fehlen. Dieser Befund ist typisch zum einen für reaktive Plasmozytosen, zum anderen für eine MGUS (ein Plamazellenmyelom ist hier praktisch 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 bei MGUS und dann nur sehr selten (nur ein Teil der Plasmazellen) beobachtet.
   a) (reaktive) **Plasmozytose** mit bitypischem Färbemuster, d. h. etwa gleich viele Kappa- und Lambda-positive oder auch geringe Prädominanz von Kappa- gegenüber Lambda-positiven Plasmazellen
   b) **Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz bzw. MGUS** mit monotypischem Färbemuster, entweder für Kappa oder für Lambda, oder auch bei Prädominanz von Lambda- gegenüber den Kappa-positiven Plasmazellen. Eine aberrante Expression von Antigenen wie Cyclin D1 oder CD56 passt nicht zu einer MGUS.
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 (mehrreihige) Gruppen ausbilden. Kompakte größere plasmazelluläre Infiltrate fehlen in der Regel. Derartige Befunde sind meist mit einem monotypischen Färbemuster für eine der Immunglobulinleichtketten assoziiert. Diagnostisch richtungsweisend ist hier oft der Nachweis einer aberranten Antigenexpression (CD20, CD56 und/oder Cyclin D1) durch die klonal-mutierten Plasmazellen.
   a) **Grenzbefund zwischen MGUS und reifzelligem (dann: smoldering?) Plasmazellenmyelom**

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

   b) **reifzelliges (oft smoldering) Plasmazellenmyelom, speziell** bei Nachweis einer aberranten Markerexpression
3. **CD38**+ Plasmazellen > 20 % aller kernhaltigen Markzellen, wobei in der Regel kompakte und multifokale plasmazelluläre Infiltrate und eine aberrante Markerexpression in > 50 % der Fälle vorkommen. In einem kleineren Teil der Fälle liegt ein kompakt-diffuses plasmazelluläres Infiltrat vor (oft assoziiert mit dem radiologischen Befund einer Osteolyse). Die Diagnose lautet dann „**reifzelliges Plasmazellenmyelom**". Der neoplastisch-plasmazelluläre Infiltrationsgrad sollte stets sowohl bezogen auf die Fläche als auch die Zellularität angegeben werden (hinsichtlich der Zellularität können Diskrepanzen zwischen histologischen 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)

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 ohne kompakte Infiltrate,
3. Fehlen einer Organschädigung und
4. keine Hinweise auf ein B-Zellenneoplasie (Lymphom) oder eine andere lymphoproliferative Erkrankung mit Paraproteinbildung

Eine MGUS ist die mit Abstand häufigste hämatologische Präneoplasie mit relativ geringem Progressionsrisiko, 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 sowie eine aberrante Markerexpression. Ungefähr 25 % der Patienten mit MGUS entwickeln im Verlauf von 20 Jahren ein Plasmazellmyelom, sehr viel seltener eine primäre Amyloidose, eine Makroglobulinämie oder auch andere lymphoproliferative Erkrankungen. Die LP-MGUS (assoziiert mit monoklonalem IgM und der möglichen Entwicklung eines lymphoplasmozytischen Lymphoms) ist prognostisch ungünstiger als die viel häufigere PZ-MGUS, die die eigentliche MGUS im Rahmen der klonalen Proliferationen von Plasmazellen darstellt.

Multiples Myelom bzw. Plasmazellenmyelom

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

Tabelle 2 Diagnostische Kriterien für das Multiple Myelom (WHO 2017)

Symptomatisches Multiples Myelom • klonale Plasmazellen im Knochenmark > 10 % • assoziierte Organinsuffizienz oder Gewebeschädigung, d. h. Hyperkalziämie, Zeichen der Niereninsuffizienz oder Anämie • Osteolyse(n)
Asymptomatisches (smoldering) Myelom • M-Protein im Serum auf Myelom-Level (> 30 g/l) und/oder • ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark • keine assoziierte Organinsuffizienz oder Gewebeschädigung (Endorganschädigung oder Knochenläsionen [Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen]) oder myelomassoziierte Symptome

Plasmazellenmyelom

In der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist die Diagnose eines Plasmazellenmyeloms in der Beckenkammbiopsie zweifelsfrei zu stellen. Wie oben bereits dargestellt, erlauben immunhistochemische Färbungen hiernach eine exakte Quantifizierung des Infiltrationsgrades sowohl bezogen auf die Fläche wie auch die Zellularität. Das Spektrum reicht hier von einem Grenzbefund zwischen MGUS und Plasmazellenmyelom mit einzelnen kleinen, aber diagnostisch richtungsweisenden kompakten plasmazellären Infiltraten (klinisch dann in der Regel smoldering Typ des Plasmazellenmyeloms) bis hin zu einer diffus-kompakten Infiltration und der damit verbundenen Destruktion des blutbildenden Knochenmarks durch das Plasmazellenmyelom mit entsprechender Verdrängungsmyelopathie (klinisch dann zumeist das „klassische" Multiple Myelom mit disseminierten Osteolysen).
Bis zu 20 % der Plasmazellenmyelome zeigen eine genetische Anomalie vom Typ t(11;14), was immunhistochemisch fast immer mit einer aberranten Überexpression des Transkriptionsfaktors Cyclin D1 assoziiert ist. Bei bis zu 50 % dieser Fälle liegt eine auffällig kleinzellige Plasmazellproliferation, nicht selten auch eine aberrante Expression von CD20 vor, was die Abgrenzung zu einem Lymphom der B-Zellenreihe, speziell auch einem Mantelzellenlymphom schwierig machen kann. Die homogene und zumeist kräftige Expression von plasmazellenassoziierten Antigenen wie z. B. CD38 und CD138 erlaubt in solchen Fällen stets eine sichere Abgrenzung des Plasmazellenmyeloms von dem ebenfalls Cyclin-D1-positiven Mantelzellenlymphom. Das extrem seltene IgM-Plasmazellenmyelom ist in etwa 80 % der Fälle mit einer t(11;14) assoziiert bei hier oft fehlender aberranter Expression von CD56.

Plasmazellenmyelom mit assoziierter systemischer Mastozytose (SM-AHN)

SM-AHN

Die Assoziation einer systemischen Mastozytose (SM) mit einem Plasmazellenmyelom ist selten. Diese Befundkonstellation entspricht dann einer nach WHO (2008, 2017) so definierten SM mit assoziierter hämatologischer, nicht-mastozytärer Erkrankung (= SM-AHN). In weit mehr als 90 % der Fälle entspricht die „AHN" einer

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

myeloischen Neoplasie, am häufigsten ist hier die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) zu nennen, wobei häufig sowohl die Mastzellen wie auch die leukämischen Monozyten die für die SM charakteristische aktivierende Punktmutation KIT-D816V tragen. Unter den lymphoproliferativen „AHN"-Erkrankungen ist das Plasmazellenmyelom wiederum mit Abstand die häufigste Entität, maligne Lymphome der B-Zellenreihe wie z. B. die chronische lymphatische Leukämie (CLL) oder die Haarzellenleukämie (HCL) sind selten, T-Zellenneoplasien oder Hodgkin-Lymphome ausgesprochene Raritäten. Die MGUS ist keine „AHN" im eigentlichen Sinne, wobei auf eine gehäufte Koinzidenz zwischen Mastozytose und MGUS schon in den Sechzigerjahren des letzten Jahrhunderts hingewiesen wurde. Der histologische Nachweis einer SM ist in der Regel ein Zufallsbefund bei der Routinediagnostik von Plasmazellenmyelomen. Im Einsendematerial des Universitätsklinikums Großhadern (LMU) konnte im Jahr 2015 bei 2 Patienten mit Plasmazellenmyelom eine assoziierte 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) Plasmazellenmyelom (SM-AHN). Für beide Neoplasien sollte dann der Infiltrationsgrad (Fläche und Zellularität) angegeben werden.

Subtypen des Plasmazellenmyelom

Die WHO-Klassifikation (2017) unterscheidet weiterhin drei definierte Varianten des Plasmazellenmyeloms bzw. Multiplen Myeloms:

Asymptomatisches (smoldering) Myelom

Die diagnostischen Kriterien für ein Multiples Myelom sind erfüllt: Es finden sich serologisch sowohl ein monoklonales Immunglobulin als auch eine signifikante Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark (10–20 %) . Die Plasmazellen zeigen in der Regel keine stärkeren Atypien, eine aberrante Antigenexpression kommt vor, was die Differenzialdiagnose zur MGUS erleichtert. Die Patienten mit einem smoldering Myelom weisen keine myelomtypischen klinischen Befunde auf (Tabelle 2).

Nichtsekretorisches Myelom

Das nichtsekretorische Myelom tritt nur in maximal 3 % der Fälle auf, kann dann jedoch erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Hier 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 Hyperkalziämie. Morphologisch sind weder zytologisch noch immunhistochemisch Unterschiede zum „klassischen" Myelom feststellbar. Die extrem seltenen Plasmazellenmyelome vom IgD und IgE-Typ müssen hier ausgeschlossen werden.

Plasmazellenleukämie

Eine Plasmazellleukämie ist definiert durch eine hohe Zahl zirkulierender Plasmazellen (> 2×10^9/l), in der Regel > 20 % Plasmazellen im Differenzialblutbild. Die Plasmazellenleukämie imponiert initial oft wie ein malignes Lymphom mit Hepatosplenomegalie. Bei einem kleinen Teil der Patienten mit Multiplem Myelom

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

kann es sekundär im Verlauf der Erkrankung und im Sinne einer Progression zum Übergang in eine dann sekundäre Plasmazellenleukämie kommen. Die geringe Ausschwemmung atypischer Plasmazellen bei Patienten mit Plasmazellenmyelomen ist nicht selten, definitionsgemäß aber keine Plasmazellenleukämie. Der Anteil der Patienten mit Leichtkettengammopathie oder monoklonalem IgD bzw. IgE ist deutlich höher als bei „klassischem" Myelom. Immunphänotypisch auffallend ist die höhere Inzidenz einer aberranten CD20-Expression bei geringerer Inzidenz von CD56+ Fällen. Im Knochenmark zeigt sich meist eine diffus-kompakte Infiltration durch relativ kleine plasmozytoide Zellen. Es handelt sich in der Regel um eine sehr aggressive Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit.

Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom)

POEMS

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 Plasmazellenmyelom. Innerhalb der kollagenfibrotischen Herde können die Plasmazellen eine Spindelform annehmen und damit Fibroblasten oder auch Gewebsmastzellen ähneln. Reine spindelzellige Plasmazellenmyelome kommen vor, sind allerdings extreme Raritäten und diagnostische Fallstricke für den Hämatopathologen (eigene Beobachtung).

Plasmozytome

Im Gegensatz zum Multiplen Myelom sind Plasmozytome solitäre Neoplasien der Plasmazelle, die sowohl medullär bzw. intraossär wie auch extramedullär vorkommen können. Gerade bei ossären Plasmozytomen muss eine generalisierte Erkrankung im Sinne eine Plasmazellenmyeloms ausgeschlossen werden.

Solitäres Plasmozytom des Knochens

solitäre Plasmozytome

Ein (solitäres) Plasmozytom des Knochens liegt definitionsgemäß vor, wenn ein isolierter Plasmazelltumor nachgewiesen wird, die Kriterien eines Multiplen Myeloms aber nicht erfüllt sind. So dürfen in der Beckenkammbiopsie keine Infiltrate eines Plasmazellenmyeloms und auch radiologisch keine Osteolysen nachweisbar sein. Mit der zunehmenden Verfeinerung der radiologischen Diagnostik (Kernspintomografie) werden derartige Fälle seltener und machen nur maximal 2–3 % der plasmazellulären Neoplasien aus. Die häufigsten Lokalisationen des ossären Plasmozytoms sind Wirbelsäule, Rippen, Schädel, Becken und Femur. Innerhalb von 10 Jahren entwickelt sich bei mehr als der Hälfte der Patienten ein multiples Plasmazellenmyelom. Histomorphologisch handelt es um reifzellige Tumoren mit immunphänotypischen Eigenschaften, die dem Multiplen Myelom vergleichbar sind.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

Solitäre extramedulläre Plasmozytome

Nur etwa 1 % der plasmazellulären Neoplasien entsprechen extramedullären bzw. extraossären, solitären Plasmozytomen (ca. 5 % aller solitären Plasmozytome). Nur bei sicherem Ausschluss von malignen Lymphomen mit starker plasmozytischer Differenzierung, insbesondere bei extranodalen Marginalzonenlymphomen (MALT), darf ein extramedulläres Plasmozytom diagnostiziert werden. Die Mehrzahl (ca. 75 %) extramedullärer Plasmozytome findet sich in den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes. Eine monoklonale Gammopathie (Serum oder Urin) ist nur in einem Fünftel der Fälle nachweisbar. Bei ca. 15 % der Patienten entwickelt sich in der Folgezeit ein typisches Plasmazellenmyelom. Auch hier handelt es sich histomorphologisch um reifzellige Neoplasien mit immunphänotypischen Eigenschaften, die einem Plasmazellenmyelom ähneln, jedoch fehlt eine aberrante ZyklinD1-Expression und die Häufigkeit der aberranten CD56-Expression ist gering und in der Regel schwach.

Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen

Primäre Amyloidose

Amyloidose

Hierbei handelt es sich um die Ablagerung abnormer Immunglobulinleichtketten oder deren Fragmente in Form von Amyloidfibrillen (sekundäres AL-Amyloid) mit charakteristischer β-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 Plasmazellenmyeom. Bei vielen Patienten ist die Plasmazellvermehrung im Knochenmark gering, wobei die Kriterien für ein Plasmazellenmyelom zumeist nicht erfüllt sind. Der morphologische Knochenmarkbefund mit geringer Vermehrung von reifen Plasmazellen ohne die Ausbildung kompakter Infiltrate entspricht bei den meisten Patienten den Veränderungen, die bei MGUS beobachtet werden können.

Erkrankungen durch monoklonale Leicht- und Schwerkettenablagerungen

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 β-Faltblattstruktur nicht vorliegt. In der Regel ist ein Plasmazellenmyelom als Grunderkrankung anzugeben, lymphoplasmozytische Lymphome sind hier selten zu beobachten. Bei vielen Patienten wird das Plasmazellenmyelom erst längere Zeit nach dem Auftreten der klinischen Symptomen diagnostiziert.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

Immunglobulinschwerketten-Krankheiten und Makroglobulinämie

γ-Schwerketten-Krankheit

Schwerketten-erkrankung

Bei zwei Drittel der Patienten mit γ-Schwerketten-Krankheit zeigt sich ein Befall des Kochenmarks durch die Grunderkrankung, wobei nicht nur Plasmazellenmyelome sondern auch lymphoplasmozytische 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 μ-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 α-Schwerketten-Krankheit liegen ursächlich lymphoproliferative Erkrankungen des Dünndarms (MALT-Lymphome) zugrunde. Das Knochenmark ist in der Regel nicht befallen.

Makroglobulinämie

Makroglobulinämie

Eine IgM-Paraproteinämie ist zum einen bei einer MGUS vom IgM-Typ, zum anderen bei lymphoplasmozytischen Lymphom (LPL) nachweisbar. Sehr selten sind IgM-Plasmazellenmyelome. 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 sehr selten bei anderen Lymphomen beobachtet wird.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

Differenzialdiagnosen des Plasmazellenmyeloms

Differenzialdiagnosen

1. reifzelliges Plasmazellenmyelom
2. anaplastisches Plasmazellenmyelom
3. osteosklerotisches Plasmazellenmyelom (POEMS-Syndrom)
4. Plasmazellenleukämie
5. Plasmazellenmyelom mit assoziierter systemischer Mastozytose (SM-AHNMD)
6. solitäres Plasmozytom (des Knochens oder extramedullär, insbes. Schleimhaut)
7. Immunglobulinschwerkettenerkrankung
8. Immunglobulinleichtkettenerkrankung
9. lymphoplasmozytisches Lymphom (M. Waldenström)
10. plasmoblastische Lymphome (z. B. im Rahmen einer PTLD)
11. Mantelzellenlymphom
12. Marginalzonenlymphome mit starker plasmazellulärer Differenzierung
13. MGUS
14. TEMPI-Syndrom
15. Plasmozytose

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

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: 342–55

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: 623–6

Chang ST, Liao YL, Lu CL et al (2007) Plasmablastic cytomorphologic features in plasma cell neoplasms in immunocompetent patients are significantly associated with EBV. Am J Clin Pathol 128: 339–44

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: 842–54

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: 251–2

Horny H-P, Sotlar K, Valent P (2012) Systemic mastocytosis associated with lymphoproliferative disorders (SM-AHNMD). In: Anagnostou D, Matutes E (Hrsgb.) Bone marrow lymphoid infiltrates. Springer, Dordrecht

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. IARC Press, Lyon:

McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM et al (2017) 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. IARC Press, Lyon

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, Valent P, Horny H-P (2004) Bone marrow mastocytosis associated with IgM kappa plasma cell myeloma. Leuk Lymphoma 45: 801–5

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: 749–57

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.04

Kriterien für MGUS, smoldering Myelom und Multiples Myelom

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

Schlagwörter

Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz • smoldering multiple myeloma • Multiples Myelom • SLiM-Kriterien • CRAB-Kriterien

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

Den Diagnosekritieren der IMWG zufolge werden drei Formen der MGUS unterschieden, die sich in ihrem klinischen Verlauf unterscheiden und wie folgt definiert sind (Rajkumar et al. 2014):

nicht-IgM MGUS

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

- monoklonales Protein im Serum < 3,0 g/dl
- klonale Plasmazellen im Knochenmark (KMPC) < 10 %
- keine Endorganschädigung oder Amyloidose als Folge der Plasmazellerkrankung

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

IgM MGUS

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

- monoklonales Protein im Serum < 3,0 g/dl
- KMPC < 10 %

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05

- kein Hinweis auf Anämie, konstitutionelle Symptome, Hyperviskosität, Lymphadenopathie, Hepatomegalie oder andere Endorganschädigungen als Folge der Plasmazellerkrankung

monoklonale Leichtkettengammopathie

Eine **monoklonale Leichtkettengammopathie** 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 Schwerkettenerkrankung in der Immunfixation
- keine Endorganschädigung (CRAB) oder Amyloidose als Folge der Plasmazellerkrankung
- KMPC < 10 %
- monoklonales Protein im Urin < 500 mg/24 h

Epidemiologie und Ätiologie

Die Prävalenz der MGUS beträgt ca. 3 % 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 %, bei ≥ 80-Jährigen 8,3 %, jedoch nur 0,3 % bei < 50-Jährigen (Kyle et al. 2006, Landgren et al. 2017). Männer sind gegenüber Frauen etwas häufiger betroffen (Kyle et al. 2006). Bei Afrikanern bzw. Afro-Amerikanern ist die Prävalenz um das 2- bis 3-Fache erhöht (Landgren et al. 2007, Landgren et al. 2014). Leichtketten-MGUS sind hingegen mit einer Prävalenz von 0,8 % sehr selten (Dispenzieri et al. 2010).
Eine Übersicht zur Prävalenz der MGUS gibt Tabelle 1.
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, Greenberg et al. 2012, Dhokapar 2016). Die genomische Komplexität und klonale Heterogenität der Tumorzellen einer MGUS ist hoch (Dhokapar 2016).

Tabelle 1 MGUS-Prävalenz in verschiedenen Altersgruppen

	Kyle 2006	**iStopMM 2021 (Island) (Kristinsson 2021)**	**PROMISE 2021* (USA) (El-Khoury 2021)**
Prävalenz pro Altersgruppe	50–59: 1,7 % ≥ 70: 5,3 % ≥ 80: 7,5 %	40–59: 2,3 % 60–79: 6,2 % ≥ 80: 12,3 %	40–49: 6 % 50–59: 10 % 60–69: 14 % 70–79: 17 % ≥ 80: 25 %

* Hochrisikokohorte, d. h. Personen > 40 Jahre mit 1–2 Risikofaktoren: Schwarz/African-American; Angehörige 1. Grades mit hämatologischer maligner Erkrankung oder Myelomvorläufererkrankung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05

Klinik und Diagnostik

In den meisten Fällen ist die MGUS asymptomatisch. Allerdings werden symptomatische Kryoglobulinämien gehäuft beobachtet und bis zu einem Drittel der Patienten weisen eine Polyneuropathie auf (Rajkumar et al. 2010, Ramchandren et al. 2012). Zudem ist das Risiko für Frakturen um den Faktor 1,4–1,8 (Gregersen et al. 2006, Atkin et al. 2018) und das Risiko für Infektionen und Thrombosen um den Faktor 2 erhöht (Atkin et al. 2018, Kristinsson et al. 2010). 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 eine Kryoglobulinämie 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):

Laboruntersuchungen

- Blutbild mit Differenzialblutbild
- Kalzium und Kreatinin im Serum
- Gesamteiweiß, Albumin und ß2-Mikroglobulin
- Serumelektrophorese
- Immunfixation, Immunglobuline quantitativ
- freie Leichtketten im Serum mit κ/λ-Quotienten (FLC)
- qualitativer Test auf Eiweiß im Urin und gegebenenfalls 24-h-Urin mit Immunfixation und Bestimmung der Eiweißausscheidung

Die Erweiterung der Diagnostik sollte entsprechend der Risikobewertung der MGUS und dem Alter des Patienten erfolgen. Die Empfehlungen des Europäischen Myelom Netzwerkes (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 verzichtbar (Go et al. 2018).
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.

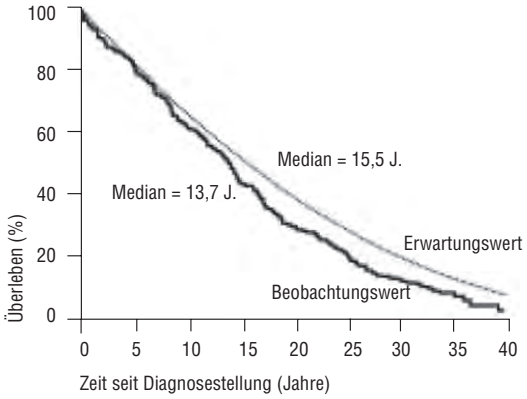
Risikostratifizierung und Verlauf

Bei Patienten mit MGUS beträgt das Risiko, eine lymphoproliferative Erkrankung zu entwickeln, ca. 1 % pro Jahr (Kyle et al. 2002). Nach den Kriterien der *Mayo Clinic* kann zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Risikostratifizierung anhand von drei Kriterien vorgenommen werden (Tabelle 2) (Rajkumar et al. 2005)

- 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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05



MGUS *Abbildung 1 Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit MGUS (n = 241, Beobachtungswert) und der US-Bevölkerung als Kontrolle (Erwartungswert) (Kyle 2004)*

Anzahl der abweichenden Faktoren zu und beträgt bei Vorliegen aller drei abweichenden 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 1) (Kyle et al. 2004).
Bei Patienten mit Leichtketten-MGUS beträgt das Risiko für eine Progression zum Multiplen Myelom 0,3 pro 100 Personenjahre (Dispenzieri et al. 2010). Patienten mit zwischen 1976 und 2005 diagnostiziertem 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).

Tabelle 2 MGUS–Risikostratifizierung (Kyle 2002)

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-intermed.)	420 (37)	21	5,4	10
2 (hoch-intermed.)	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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05

Tabelle 3 Empfehlungen zum Follow-up bei MGUS

MGUS-Risiko/ Empfohlene Tests	UK Myeloma Forum/Nordic Study Group 2009 (Bird 2009)	Internationaler Experten-Konsens 2010 (Kyle 2010)	International Myeloma Working Group 2010 (Rajkumar 2014)	European Myeloma Network 2014 (van de Donk 2014)	Mayo-Clinic 2018 (Go 2018)
niedrig (IgG, M-Protein < 1,5 g/dl, normale FLC-Ratio)	1. Jahr: alle 3–4 Monate, dann alle 6–12 Monate	1.–2. Jahr: alle 4–6 Monate, dann alle 6–24 Monate	nach 6 Monaten, dann alle 2–3 Jahre	nach 6 Monaten, dann alle 1–2 Jahre oder gar nicht	kein Follow-up
alle anderen MGUS	alle 3–4 Monate	1.–2. Jahr: alle 4–6 Monate, dann alle 6–24 Monate	nach 6 Monaten, dann jährlich	nach 6 Monaten, dann jährlich	jährlich
Lebenserwartung < 5 Jahre	kein Follow-up erwägen	k. A.	k. A.	kein Follow-up	k. A.
empfohlene Untersuchungen	M-Protein quantitativ großes Blutbild Calcium Kreatinin Harnstoff Elektrolyte Ig quantit.	M-Protein quantitativ	M-Protein quantitativ großes Blutbild	M-Protein quantitativ großes Blutbild Calcium Kreatinin	M-Protein quantitativ großes Blutbild Calcium Kreatinin FLC-Ratio

Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen nach Diagnose einer MGUS sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Smoldering multiple myeloma (SMM)

SMM

Das SMM ist durch folgende Kriterien definiert (Rajkumar et al. 2014):

- M-Protein (IgG oder IgA) ≥ 3 g/dl im Serum oder M-Protein ≥ 500 mg im 24-h-Urin (freie Leichketten)
- und/oder Nachweis von 10–60 % KMPC und
- kein Nachweis eines myelomdefinierenden Ereignisses oder einer AL-Amyloidose

Ein Skelettstatus sollte zum Zeitpunkt der Diagnose obligat erhoben werden.
In einer populationsbasierten Studie aus Island (n = 75 422) zeigte sich eine Prävalenz des SMM von 0,5 % bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren (Thorsteinsdottir et al. 2021).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05

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* zeigte sich, dass die mediane Zeit bis zur Progression bei Patienten mit ≥ 60 % KMPC signifikant kürzer ist (7 Monate) als bei Patienten mit < 60 % KMPC. Die Wahrscheinlichkeit, ein MM zu entwickeln, betrug 40 % pro Jahr (Rajkumar et al. 2011). Diese Daten waren Grundlage für die Entscheidung, das Kriterium einer > 60%igen Plasmazellinfiltration des Knochenmarks als myelomdefinierend 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

veränderte sFLC-Ratio festgestellt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,4 Jahren entwickelten 59 % der Patienten ein MM. Hierbei stellte sich eine sFLC-Ratio ≤ 0,125 oder ≥ 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 ≥ 100 betrug (Larsen et al. 2013). Auch in anderen Studien war eine sFLC-Ratio ≥ 100 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).

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

fokale Knochenherde

der Magnetresonanztomografie (MRT) bei 28 % fokale Knochenherde. Wurde mehr als 1 fokaler Herd detektiert, was bei 15 % der Patienten der Fall war, entwickelten 70 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren ein MM (Hillengass 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 mehr als 1 fokale Läsion nachweisbar war (Dhodapkar et al. 2014). Diese Patienten haben der aktuellen IWMG-Klassifikation zufolge ein behandlungsbedürftiges MM (Rajkumar et al. 2014). Trotz des Risikos einer Übertherapie können durch eine frühzeitige therapeutische Intervention myelomassoziierte Komplikationen verhindert werden. Je nach individueller Situation des Patienten sind bei alleinigem Vorliegen des MRT-Kriteriums jedoch auch engmaschige Verlaufskontrollen vertretbar.

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, Mateos et al. 2020).

Klinisch gut anwendbare SMM-Risikoklassifikationen sind in Tabelle 4 dargestellt. Am differenziertesten stellt sich der IMWG-Score dar, dessen 4 Risikogruppen eine

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05

Progressionswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren von 4 %, 26 %, 51 % und 73 % aufweisen (Mateos et al. 2020) (Tabelle 5). Risikoklassifikationen, die auf komplexen genetischen Untersuchungen basieren, sind für den klinischen Alltag nicht praktikabel (Dhodapkar 2014, Bustoros 2020).
Bei Patienten mit SMM sollte eine Laborkontrolle nach ca. 3 Monaten erfolgen. Die Zeitabstände der weiteren Kontrollen richten sich nach den jeweiligen Ergebnissen bzw. der Risikokategorie (bei Befundkonstanz z. B. 2–4 x pro Jahr).

Tabelle 4 SMM-Risikoklassifikationen

	Danish Myeloma Registry 2016 (n = 297) (Sørrig 2016)	**Mayo Clinic 2018 2/20/20 Score (n = 417) (Lakshman 2018)**	**Czech Myeloma Group/ Heidelberg 2020 (n = 527) (Hájek 2020)**
Risikofaktoren für einen Progress	M-Protein ≥ 3 g/dl Immunoparese*	KM-PC > 20 % M-Protein > 2 g/dl FLC-Ratio > 20	M-Protein > 2,3 g/dl FLC-Ratio > 30 Immunoparese*
Zahl Risikofaktoren	Progressionsrate nach 2 Jahren		
0	4,8	9,7	18,5/5,3**
1	18,1	26,3	20,9/7,5**
2	38,4	47,4 (2 + RF)	41,8/44,8**
3	--	n. a.	78,7/81,3**

* mindestens 1 Ig unterhalb des Normbereichs; ** Validierungskohorte; n. a. nicht angegeben

Tabelle 5 SMM – Risikostratifizierungs-Modell der IMWG (Mateos 2020)

Score	**sFLC-Ratio**	**M-Protein (g/dl)**	**Plasmazellanteil im KM**	**FISH**
0	0–10	0–1,5	0–15	
2	> 10–25		> 15–20	t(4;14), t(14;16), + 1q, del13q
3	> 25–40	> 1,5–3	> 20–30	
4		> 3		
5	> 40		> 30–40	
6			> 40	
Risikokategorie	**Score**	**Progressionswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren**		
niedrig	0–4	4 %		
niedrig-intermediär	5–8	26 %		
hoch-intermediär	9–12	51 %		
hoch	> 12	73 %		

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05

Therapie

Für Patienten mit SMM besteht außerhalb von klinischen Studien keine Therapieindikation (Rajkumar et al. 2015, Derman et al. 2022, Vaxman 2022), auch wenn es hierzu in Bezug auf Patienten mit Hochrisiko international keinen eindeutigen Konsens gibt (Biran et al. 2020, Goodman et al. 2021, Bolli et al. 2021, Musto et al. 2021). 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).

lenalidomidbasierte Therapie

Neben Ergebnissen zahlreicher kleinerer Phase-II-Studien, in denen verschiedene Therapiekombinationen eingesetzt wurden, gibt es zu einer lenalidomidbasierten Therapie bei Patienten mit SMM Ergebnisse aus 2 randomisierten Studien (Goodman et al. 2021, Bolli et al. 2021, Musto et al. 2021). In der spanischen QuiRedex-Studie führte die Behandlung mit Lenalidomid/Dexamethason über 9 Zyklen, gefolgt von einer 15-monatigen Lenalidomid-Erhaltung bei 119 Patienten mit Hochrisiko-SMM (KMPC ≥ 10 % plus IgG ≥ 3 oder IgA ≥ 2 g/dl oder BJ-Proteinurie > 1 G/24h; alternativ ≥ 95 % KMPC bei nur 50 % der o. g. Grenzwerte) zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (77 % vs. 30 %) und des Gesamtüberlebens nach 3 Jahren (94 % vs. 80 %) (Mateos et al. 2013, Mateos et al. 2016). Da die Studie zwischen 2007 und 2010 rekrutierte, wurden auch Patienten eingeschlossen, die nach den aktuellen IMWG-Kriterien bereits ein MM hatten. Zudem gibt es einige methodische Schwächen: Im Behandlungsarm konnte im Falle einer biochemischen Progresses Dexamethason hinzugegeben oder eine Eskalation der Lenalidomiddosis 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 mit 20 % höher als erwartet, nur ein Teil der Patienten erhielt eine Salvage-Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason und im Therapiearm wurden relevante Toxizitäten berichtet (u. a. ein pneumoniebedingter Todesfall sowie 10 % Zweitmalignome im Vergleich zu 2 % im Beobachtungsarm).

ECOG-E3A06-Studie

Die ECOG-E3A06-Studie rekrutierte 182 SMM-Patienten mit KMPC ≥ 10 % + abnormer FLC-ratio + Serum M-Protein ≥ 1 g/dl (oder ≥ 200 mg M-Protein/24-h-Urin) auf Basis der aktuellen IMWG-Kriterien (Lonial et al. 2020). Die Patienten erhielten entweder Lenalidomid oder wurden nur beobachtet. Nach einem median Follow-up von 35 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS zugunsten des Lenalidomid-Arms (HR 0,28). Allerdings entwickelten im Beobachtungsarm nur 12 % der Patienten ossäre Läsionen und nur 8 % eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die Mehrheit wurde somit übertherapiert. Zudem beendeten > 50 % der Patienten aus Toxizitätsgründen die Lenalidomidtherapie vorzeitig.

Derzeit sind zahlreiche Phase-III-Studien zur Therapie des Hochrisiko-SMM aktiv, von denen nur noch eine Studie einen Observationsarm (vs. Daratumumab s. c.) aufweist (Derman et al. 2022, Vaxman 2022, Musto et al. 2021).

Multiples Myelom (MM)

Den diagnostischen Kriterien des MM durch die IMWG liegt das Anliegen zugrunde, Patienten mit MM nicht erst dann zu behandeln, wenn Organschädigungen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05

Tabelle 6 Definition des Multiplen Myeloms (MM) (Rajkumar 2014)

• ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark oder durch Biopsie gesichertes ossäres/extramedulläres Plasmozytom sowie mindestens eines der folgenden myelomdefinierenden Ereignisse:
• Zeichen einer durch die Plasmazellerkrankung bedingten Endorganschädigung:
– Hyperkalzämie (Serum Kalzium > 1 mg/dL über dem oberen Normwert)
– Niereninsuffizienz (Krea-Clearence < 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 (SLiM):
– > 60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark
– Serum FLC-Ratio > 100
– im MRT > 1 fokale Läsion

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 die sog. SLiM-Kriterien („Sixty, light chains, MRI") aufgenommen (Tabelle 6). 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. Die Erweiterung der MM-Definition ist somit ein Schritt, möglichen myelombedingten Komplikationen bereits im Vorfeld entgegenzuwirken. Dennoch sei auch an dieser Stelle betont, dass sich das Risiko für Organkomplikationen bei alleinigem Vorliegen von SLiM-Kriterien im Einzelfall auch durch engmaschige Befundkontrollen gut abschätzen lässt.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05

Literatur

Atkin C, Richter A, Sapey E (2018) What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance? Clin Med 18(5): 391–6

Biran N, Vesole DH, Donato ML et al (2020) Treatment of smoldering myeloma: problems with study design as well as biological and clinical implications. J Clin Oncol 38(12): 1367–8

Bird J, Behrens J, Westin J et al (2009) Haematooncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum and Nordic Myeloma Study Group. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Br J Haematol 147(1): 22–42

Bolli N, Sgherza N, Curci P et al (2021) What is new in the treatment of smoldering multiple myeloma? J Clin Med 10: 421

Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Park J et al (2020) Genomic profiling of smoldering multiple myeloma identifies patients at a high risk of disease progression. J Clin Oncol 38(21): 2380–9

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(5): 771–5

Derman B, Castillo JJ, Sarosiek S et al (2022) When a monoclonal gammopathy is not multiple myeloma. ASCO Educational Book. https://doi.org/10.1200/EDBK_349643

Dhokapar MV (2016) MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. Blood 128(23): 2599–606

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(1): 78–85

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: 1721–28

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: 785–9

El-Khoury H, Alberge JB, Barr H et al (2021) High prevalence of monoclonal gammopathy in a population at risk: the first results of the Promise study. Blood 138 (Suppl. 1): abstr. 152

Go RS, Rajkumar V (2018) How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 131(2): 163–73

Goodman AM, Kim MS, Prasad V (2021) Persisting challenges with treating multiple myeloma early. Blood 137(4): 456–8

Greenberg AJ, Rajkumar SV, Vachon CM (2012) Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: epidemiology, risk factors, and biological characteristics. Blood 119: 5359–66

Gregersen H, Jensen P, Gislum M et al (2006) Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol 135: 62–7

Hájek R, Sandecka V, Špička I et al (2020) Identification of patients with smoldering multiple myeloma at ultra-high risk of progression using serum parameters: the Czech Myeloma Group model. Br J Haematol 190: 189–97

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: 1606–10

Kastritis E, Moulopoulos 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 (smouldering) multipe myeloma. Leukemia 28(12): 2402–3

Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L et al (2013) Extensive bone marrow iniltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. Leukemia 27: 947–53

Kristinsson SY, Pefieffer RM, Bjorkholm M et al (2010) Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. Blood 115: 4991–8

Kristinsson SY, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdottir S et al (2021) Screening for monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based randomized clinical trial. First results from the Iceland Screens, Treat, and Prevent Multiple Myeloma (iStoppMM) Study. Blood 138 (Suppl.1): abstr. 156

Kyle RA (1978) Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural histories in 241 cases. Am J Med 64(5): 814–26

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: 1121–7

Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM (2007) Clinical course and prognosis of smouldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med 356: 2582–90

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: 859–66

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al (2006) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 354: 1362–9

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: 564–9

Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK et al (2018) Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer J 8(6): 59

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(7): 1537–42

Landgren O, Graubard BI, Kumar S et al (2017) Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10–49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. Blood Cancer J 7(10): e618

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05

Landgren O, Katzmann JA, HSing AW (2007) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. Mayo Clin Proc 82: 1468–73

Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW et al (2009) Risk of plasma-cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Sweden. Blood 114: 791–5

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(4): 941–6

Lonial S, Jacobus S, Fonseca R et al (2020) Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol 2020 38(11): 1126–37

Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P et al (2013) Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 369(5): 438–47

Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P et al (2016) Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 17: 1127–36

Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA et al (2020) International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). Blood Cancer J 10: 102

Musto P, Engelhardt M, Caers J et al (2021) 2021 European Myeloma Network review and consensus statement on smoldering multiple myeloma: how to distinguish Dr. Jekyll and Mr. Hyde. Haematologica 106(11): 2799–822

Musto P, Petrucci MT, Bringhen S et al (2008) A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. Cancer 113: 1588–95

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(34): 4325–32

Perez-Persona E, Vidriales 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: 2586–92

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15: e538–48

Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R et al (2013) Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. Blood 27(8): 1738-–44

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: 945–9

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: 812–7

Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV (2015) Smoldering multiple myeloma. Blood 125(20): 3060–75

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: 474–5

Ramchandren S, Lewis RA (2012) An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. Curr Neurol Neurosci Rep 12(1):102–10

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(2): 168–74

Sørrig R, Klausen TW, Salomo M et al (2016) Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. Eur J Haematol 97(3): 303–941

Thorsteinsdottir S, Gislason GK, Aspelung T et al (2021) Prevalence of smoldering multiple myeloma: results from the Iceland Screens, Treat, and Prevent Multiple myeloma (iStoppMM) Study. Blood 138 (Suppl. 1): abstr. 151

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(6): 984–96

Vaxman J, Gertz MA (2022) How I approach smoldering multiple myeloma. Blood 140: 828–38

Waxman AJ, Mick R, Garfall AL et al (2015) Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. Leukemia 29(3): 751–3

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(1): 220–5

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.05

Stadieneinteilung und Prognose

A. Höllein, C. Straka, N. Fischer, F. Abedinpour, R. Lamerz, M. Wick, H. Dietzfelbinger, M. Hentrich

Schlagwörter

Stadieneinteilung • Prognosefaktoren • Alter und Komorbidität • Zytogenetik • ISS und R-ISS

Die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon aus dem Jahr 1975 ist nicht mehr gebräuchlich und sei hier der Vollständigkeit halber erwähnt. Dieses System teilte die Patienten abhängig von Hämoglobin, Serumkalzium, Ausmaß der Knochenläsionen und der Paraproteinkonzentration in drei Stadien ein und zielte darauf ab, die Tumorlast des Patienten zu bestimmen. Das Krankheitsstadium nach Durie und Salmon war prognostisch relevant und korrelierte mit der Überlebenszeit nach Erstdiagnose (Durie et al. 1975).
Abgelöst wurde diese Stadieneinteilung durch die im Jahre 2005 eingeführte internationale Stadieneinteilung (International Staging System, ISS), die nach Einbezug der LDH und zytogenetischer Aberrationen im Jahre 2015 in Form der revidierten ISS (R-ISS) nochmals aktualisiert wurde. Der aktuellen S3-Leitlinie zum Multiplen Myelom zufolge soll je nach Vorhandensein genetischer Befunde die Stadieneinteilung nach ISS oder R-ISS Verwendung finden (Leitlinienprogramm Onkologie 2022).
Im Folgenden werden die Stadieneinteilungen nach ISS und R-ISS vorgestellt und einzelne relevante prognostische Faktoren diskutiert.

Einteilung nach ISS (2005)

Die von der International Myeloma Working Group (IMWG) eingeführte Stadieneinteilung ISS beruht nur auf den beiden Laborparametern Albumin und ß2-Mikroglobulin und ist deshalb sehr einfach anzuwenden (Greipp et al. 2005).

Tabelle 1 Internationales Staging-System des Multiplen Myeloms (ISS) (Greipp et al. 2005)

Stadium	Kriterien	Anteil der Patienten	Medianes Überleben
I	β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l Albumin ≥ 3,5 g/dl	28 %	62 Monate
II	weder Stadium I noch III	33 %	44 Monate
III	β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l	39 %	29 Monate

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.06

3 Risikogruppen

Anhand der Konstellation der beiden Werte können 3 Risikogruppen unterschieden werden, die sich deutlich im medianen Überleben unterscheiden (Tabelle 1).

Zur Etablierung des ISS wurden Daten von 10 750 Patienten analysiert, die zwischen 1981 und 2003 Therapien unterschiedlicher Intensität erhalten hatten. Die Klassifikation nach ISS hielt der Überprüfung in Folgeuntersuchungen stand, mit zutreffender Unterscheidung der Risikogruppen auch im Zeitalter neuer Therapien (Arcuri et al. 2020).

Zytogenetische Risikofaktoren

Zur Beurteilung des zytogenetischen Risikos wird von internationalen Fachgesellschaften wie der IMWG und dem EMN (European Myeloma Network) bei Diagnosestellung bzw. vor Therapiebeginn eine zytogenetische Aufarbeitung empfohlen (Sonneveld et al. 2016, Caers et al. 2018). Die Anzucht von Plasmazellen für eine konventionelle Zytogenetik ist aufwendig und störanfällig und damit für den klini-

Tabelle 2 Zytogenetische (FISH) Ergebnisse, Frequenz und Bedeutung für Therapie und Prognose modifiziert nach Caers et al. 2018

Veränderung	Gen	Frequenz	Beurteilung	Zitat
del(17p)	TP53	5–15 %	wichtigster prognostischer Faktor, Einfluss auf PFS und OS	Avet-Loiseau et al. 2012
t(4;14)	FGR3/ MMSET	15 %	negativer Einfluss auf PFS und OS, Ansprechen auf Proteasomeninhibition	Avet-Loiseau et al. 2012, Avet-Loiseau et al. 2010
Amplifikation 1q21	CKS1B	34–40 %	negativer Einfluss auf PFS und OS, ggf. direkter Einfluss auf Bortezomibresistenz	Avet-Loiseau et al. 2012, Nahi et al. 2016
del(1p)	CDKN2C	7–17 %	negativer Einfluss auf PFS und OS, schlechteres Ansprechen auf Proteasomeninhibition	Hebraud et al. 2014
t(14;16)	CMAF	2–3 %	kontrovers, nicht in IFM-Studie bestätigt	Avet-Loiseau et al. 2011
t(11;14)	CCND1	20 %	gute Prognose, Ansprechen auf Venetoclax	Kumar et al. 2017
Hyperdiploidie		60 %	gute Prognose, kann ggf. negativen Effekt von del(17p) oder t(4;14) ausgleichen	Chretien et al. 2015
t(2;8) t(8;14) t(8;22)	CMYC	15 %	schlechte Prognose	Avet-Loiseau et al. 2001, Walker et al. 2014

PFS: progressionsfreies Überleben, OS: Gesamtüberleben

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.06

schen Versorgungsalltag nicht geeignet. Methode der Wahl ist hingegen die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), für deren Durchführung zuvor CD138+ Plasmazellen aus den Knochenmarkproben magnetisch aufgereinigt werden (MACS, magnetic-activated cell sorting; zusammen FISH nach MACS). Da es sich nicht um eine globale Chromosomenanalyse handelt und je nach Materialausbeute nur eine eingeschränkte Anzahl an FISH-Sonden getestet wird, muss die Untersuchung priorisiert werden: Die FISH-Analyse sollte mindestens die Deletion del(17p) und die Translokation t(4;14) umfassen. Wenn möglich sollen darüber hinaus weitere prognostische IGH-Translokationen (t(14;16), t(14;20)) sowie eine Amplifikation von 1q getestet werden. Weitere prognostisch relevante Untersuchungen umfassen del(13q), MYC-Translokationen, Deletionen 1p und Marker für Hyperdiploidie (Chromosom 5, 7, 9, 15, 19) (Leitlinienprogramm Onkologie 2022, Sonneveld et al. 2016, Caers et al. 2018).

FISH-Analyse

In Tabelle 2 sind unterschiedliche mittels FISH zu diagnostizierende zytogenetische Aberrationen und ihre Bedeutung aufgeführt. Insbesondere relevant für die Prognose und generell als Faktor einer Hochrisikoerkrankung akzeptiert ist die Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del(17p)), die mit dem Verlust von TP53 einhergeht. Die gleichzeitige Inaktivierung des verbliebenen Allels z. B. durch eine Punktmutation in TP53 ist mit einer besonders schlechten Prognose verbunden (Thanendrarajan et al. 2017). Mutationsanalysen werden im aktuellen klinischen Alltag allerdings meist nicht durchgeführt (siehe Molekulargenetik). Darüber hinaus werden der Nachweis einer Translokation t(4;14) oder t(14;16) generell als prognostisch ungünstig eingestuft. Allerdings unterliegt der negative Einfluss einer Translokation t(14;16) derzeit einer Neubewertung, nachdem eine große französische Studie keinen Nachteil für Patienten mit t(14;16) aufgezeigt hatte (Avet-Loiseau et al. 2011). Veränderungen an Chromosom 1 (del(1p) oder Amplifikation 1q) sind ebenso wie Translokationen mit Beteiligung von MYC (t(2;8), t(8;14), t(8;22)) mit einer schlechten Prognose assoziiert (Walker et al. 2014). Prognostisch günstig zu werten sind hyperdiploide Karyotypen (Chretien et al. 2015). Patienten mit dem Nachweis einer Translokation t(11;14) zeigen ein gutes Ansprechen auf Venetoclax (Kumar et al. 2017).

Nachweis einer Translokation

Einteilung nach R-ISS (2015)

Der zunehmenden Bedeutung zytogenetischer Aberrationen für die Prognose der Erkrankung wird in der revidierten Fassung der ISS-Stadieneinteilung von 2015 Rechnung getragen. In diese neuere Klassifikation gehen neben Albumin und β_2-Mikroglobulin drei zytogenetische Aberrationen sowie die LDH ein (Palumbo et al. 2015a).

Diese revidierte Stadieneinteilung (Tabelle 3) basiert auf Daten von insgesamt 4 445 Patienten, die von 2005 bis 2012 in Therapiestudien eingeschlossen waren. Mit Ausnahme einer Studie erhielten alle Patienten neue Substanzen wie IMiDe oder Proteasom-Inhibitoren. Darüber hinaus sollten alle eingeschlossenen Patienten im Rahmen der Erstlinienbehandlung eine Hochdosistherapie erhalten. Es liegen daher aktuell keine Daten zur Gültigkeit der R-ISS-Klassifikation für nicht transplantable Patienten vor. Außerdem erfolgte die Definition der Klassifikation noch vor Einführung Anti-CD38-Antikörper-haltiger Induktionsregime.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.06

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

Stadium	Kriterien	Anteil der Patienten	5-Jahres-Überleben
I	β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l Albumin ≥ 3,5 g/dl keine Hochrisikozytogenetik normaler LDH-Wert	28 %	82 %
II	weder Stadium I noch III	62 %	62 %
III	β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l Hochrisikozytogenetik (t(4;14), t(14;16) oder del(17p)) oder erhöhter LDH-Wert	10 %	40 %

Genexpressionsanalysen und Molekulargenetik

GEP-Untersuchungen

Die Analyse großer Mikroarraystudien konnte bei Myelompatienten Genexpressionsprofile (GEP) identifizieren, die mit dem klinischen Ansprechen und dem Überleben korrelieren (Zhan et al. 2006, Shaughnessy et al. 2007). Auf Basis dieser Ergebnisse wurden molekulare Analysen, FISH-Resultate und klinische Faktoren kombiniert, um ein besseres Klassifizierungssystem zu generieren (Kuiper et al. 2015). Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von GEP-Untersuchungen hat sich das im klinischen Alltag bisher jedoch nicht durchgesetzt.

In den letzten Jahren konnten außerdem mittels Ganzgenomsequenzierung (WGS) und zielgerichteter Sequenzierung (targeted sequencing, panel sequencing) rekurrierende Mutationen in Proben von Patienten bei Erstdiagnose nachgewiesen werden (Lohr et al. 2014, Chapman et al. 2011, Bolli et al. 2014). Sogar die molekulare Evolution der Erkrankung im Rezidiv wurde anaylsiert (Kortüm et al. 2016). Spezifische Mutationen sind dabei mit Resistenzbildung assoziiert und könnten in Zukunft als prädiktive Marker eingesetzt werden (Mulligan et al. 2014). Leider ist auch die molekulargenetische Untersuchung bis heute, trotz hoher potenzieller Relevanz, nicht in die klinische Versorgung integriert. Durch eine zunehmende Verfügbarkeit und Senkung der Kosten kann sich das in Zukunft jedoch ändern.

Zirkulierende Tumorzellen und Durchflusszytometrie

zirkulierende Plasmazellen

Eine weitere Analysemöglichkeit bei Erstdiagnose ist die hochsensitive Detektion von Plasmazellen im peripheren Blut mittels Durchflusszytometrie. Bis 2021 wurde die Plasmazellleukämie durch einen Anteil von > 20 % zirkulierender Plasmazellen definiert. Durch die IMWG wurde dieser Wert dann auf > 5 % zytomorphologisch nachgewiesener Plasmazellen gesenkt, um das sehr hohe Risiko dieser Patienten abzubilden (Fernández de Larrea et al. 2021). In einer kürzlich erschienenen Studie konnte diese Obergrenze auf 2 % gesenkt werden, wenn die Plasmazellen mittels

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.06

Immunphänotypisierung nachgewiesen werden. Bei nicht transplantablen Patienten ging der Nachweis von > 2 % Plasmazellen mit einer dramatischen Reduktion des PFS (3,1 vs. 15,6 Monate) und Gesamtüberlebens einher (14,6 vs. 33,6 Monate) (Jelinek et al. 2023). Der durchflusszytometrische Nachweis von zirkulierenden Plasmazellen könnte in Zukunft einen Stellenwert bei der Erstdiagnose von Myelompatienten erhalten.

Alter und Komorbidität

Mit zunehmendem Alter der Patienten steigt auch die vorhandene prätherapeutische Komorbidität, die in die Evaluation und Wahl der Behandlungsintensität mit eingeht. Mehrere Studien konnten belegen, dass über die o. g. Prognosefaktoren wie Stadium und Zytogenetik hinaus auch der Komorbidität des Patienten ein hoher prognostischer Stellenwert zukommt (Palumbo et al. 2015b, Engelhardt et al. 2016, Engelhardt et al. 2017). In den revidierten Myeloma Comorbidity Index (R-MCI) gehen folgende Parameter ein: Nierenfunktion, Lungenfunktion, Karnofsky-Index, Gebrechlichkeit nach Fried (mild, moderat, schwer), Alter und zytogenetische Risikofaktoren. Hierdurch kann eine umfassende Einschätzung des Patienten anhand klinischer und biologischer Faktoren vorgenommen werden. Der Score teilt Patienten in fit, intermediate-fit und frail (gebrechlich) ein, woraus sich eine erhebliche Aussagekraft hinsichtlich der Prognose ergibt: Gesamtüberleben 10,1 vs. 4,4 vs. 1,2 Jahre (Engelhardt et al. 2017). Dabei ist zu beachten, dass in dieser Auswertung die Patienten zwischen 1997 und 2013 mit den zu diesem Zeitpunkt üblichen Standardtherapien behandelt wurden (Hochdosiskonzept bis 70 Jahre wenn klinisch möglich, VCD [Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason] oder CTD [Cylophosphamid, Thalidomid, Dexamethason] Induktion, ohne Hochdosiskonzept: MPT [Melphalan, Prednison, Thalidomid) oder MPV (Melphalan, Prednison, Bortezomib]). Zusammenfassend ist die Beurteilung der Komorbidität womöglich relevanter, als es die alleinigen o. g. Stadieneinteilungen sind.

revidierter Myeloma Comorbidity Index

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.06

Literatur

Arcuri LJ, Silva CC, Ovigli D et al (2020) Impact of the Availability of Novel Drugs on Overall Survival of Multiple Myeloma Patients: A Real-World Study. Blood 136 (Suppl 1): 22–3, doi: 10.1182/blood-2020-142480

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 gains] play a major role in defining long-term survival. J Clin Oncol 30(16): 1949–52, doi: 10.1200/JCO.2011.36.5726

Avet-Loiseau H, Gerson F, Magrangeas F et al (2001) Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. Blood 98(10): 3082–6, doi: 10.1182/blood.v98.10.3082

Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M et al (2010) Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). J Clin Oncol 28(30): 4630–4, doi: 10.1200/JCO.2010.28.3945

Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L et al (2011) Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? Blood 117(6): 2009–11, doi: 10.1182/blood-2010-07-295105

Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC et al (2014) Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. Nat Commun 5: 2997, doi: 10.1038/ncomms3997

Caers J, Garderet L, Kortüm KM et al (2018) European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. Haematologica 103(11): 1772–84, doi: 10.3324/haematol.2018.189159

Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ et al (2011) Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. Nature 471(7339): 467–72, doi: 10.1038/nature09837

Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V et al (2015) Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? Blood 126(25): 2713–9, doi: 10.1182/blood-2015-06-650242

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(3): 842–854, doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u

Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G et al (2016) Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. Haematologica 101(9): 1110–9, doi: 10.3324/haematol.2016.148189

Engelhardt M, Domm AS, Dold SM et al (2017) A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. Haematologica 102(5): 910–21, doi: 10.3324/haematol.2016.162693

Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L et al (2021) Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J 11(12): 192, doi: 10.1038/s41408-021-00587-0

Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM et al (2005) International staging system for multiple myeloma J Clin Oncol 23(15): 3412–20, doi: 10.1200/JCO.2005.04.242

Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V et al (2014) Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients. Leukemia 28(3): 675–9, doi: 10.1038/leu.2013.225

Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D et al (2023) More Than 2% of Circulating Tumor Plasma Cells Defines Plasma Cell Leukemia-Like Multiple Myeloma. J Clin Oncol 41(7): 1383–92, doi: 10.1200/JCO.22.01226

Kortüm KM, Mai EK, Hanafiah NH et al (2016) Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes. Blood 128(9): 1226–33, doi: 10.1182/blood-2016-02-698092

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(17): 1996–2004, doi: 10.1182/blood-2015-05-644039

Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C et al (2017) Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood 130(22): 2401–9, doi: 10.1182/blood-2017-06-788786

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2022) Diagnostik, Therapie und Nach-sorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/035OL, https://www.leitlinienprogramm- onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/. Published online March 1, 2023.

Lohr JG, Stojanov P, Carter SL et al (2014) Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. Cancer Cell 25(1): 91–101, doi: 10.1016/j.ccr.2013.12.015

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(5): 632–9, doi: 10.1182/blood-2013-05-504340

Nahi H, Våtsveen TK, Lund J et al (2016) Proteasome inhibitors and IMiDs can overcome some high-risk cytogenetics in multiple myeloma but not gain 1q21. Eur J Haematol 96(1): 46–54, doi: 10.1111/ejh.12546

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al (2015a) Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 33(26): 2863–9, doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267

Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al (2015b) Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood 125(13): 2068–74, doi: 10.1182/blood-2014-12-615187

Shaughnessy JD, 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(6): 530–6, doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06586.x

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.06

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(24): 2955–62, doi: 10.1182/blood-2016-01-631200

Thanendrarajan S, Tian E, Qu P et al (2017) The level of deletion 17p and bi-allelic inactivation of TP53 has a significant impact on clinical outcome in multiple myeloma. Haematologica 102(9): e364–e367, doi: 10.3324/haematol.2017.168872

Walker BA, Wardell CP, Brioli A et al (2014) Translocations at 8q24 juxtapose MYC with genes that harbor superenhancers resulting in overexpression and poor prognosis in myeloma patients. Blood Cancer J 4(3): e191, doi: 10.1038/bcj.2014.13

Zhan F, Huang Y, Colla S et al (2006) The molecular classification of multiple myeloma. Blood 108(6): 2020–8, doi: 10.1182/blood-2005-11-013458

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.06

Knochenmarkdiagnostik

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

Schlagwörter

Knochenmarkaspiration/-biopsie • Zytomorphologie • Histopathologie • multiparametrische Durchflußzytometrie • measurable residual disease • Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung • Hochrisiko-Genetik • whole genome sequencing • Molekulargenetik • Zytogenetik • Immunhistochemie • Immunphänotypisierung • next generation sequencing

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 x 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.

Knochenmarkbiopsie geht Knochenmarkaspiration voraus

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.07

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 Knochenmarkzylinders. Eine tiefe Biopsie erlaubt zudem ein leichteres „Abdrehen" und besseres Haften des gestanzten Zylinders in der Hohlnadel. Nach Gewinnung des Zylinders können davon Abrollpräparate gewonnen werden (z. B. bei Punctio sicca) und je nach der vorgesehenen Einbettungsmethode erfolgt 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.

Das jeweilige Antikoagulans ist in den Spritzen vorzulegen. Diese müssen ebenso vorher mit dem Namen des Patienten und dem jeweiligen Antikoagulans beschriftet werden. 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 infrage.

Punctio sicca

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 Entnahmevolumen ist (empfohlen 2–3 ml), desto geringer ist die Kontamination mit nachströmendem peripheren 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,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.07

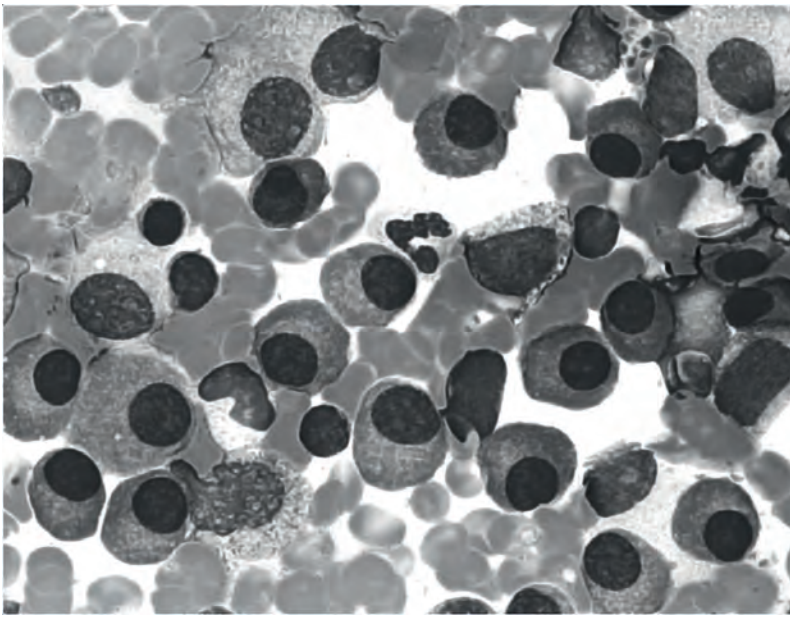


Abbildung 1 Hochgradige Knochenmarkinfiltration durch ein Plasmazellmyelom, Pappenheim-Färbung (× 630)

bevor man sie ggf. zum Versand verpackt. Auch nach mehreren Tagen sind so noch gute Färbeergebnisse möglich. Für die Fragestellung Plasmazellmyelom im Knochenmarkaspirat ist in der Regel die May-Giemsa-Grünwald- bzw. Pappenheim-Färbung ausreichend (Abbildung 1; Haferlach et al. 2019, Haferlach 2020). Ist die Fragestellung breiter (z. B. unklare Zytopenie), müssen entsprechend den möglichen Verdachtsdiagnosen noch Zytochemie (Myeloperoxidase, unspezifische Esterase) und eine Eisenfärbung durchgeführt werden.
Das Probenmaterial für Zytogenetik, Immunphänotypisierung und eventuelle molekulargenetische Untersuchungsverfahren sollte nach 24 h das Ziellabor 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 Knochenmarkaspirat 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

Cave: Plasmazellvermehrung auch bei anderen Krankheitsbildern

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.07

Tabelle 1 *Präanalytik für die verschiedenen diagnostischen Methoden*

Diagnostische Methode	Antikoagulans			Vorsicht	Transport
	EDTA	Heparin	Citrat		
Zytomorphologie	+	–	+	Nur EDTA oder Citrat!! Ausstriche vor Versand > 30 min trocknen lassen!	≤ 24 Stunden bei Raumtemperatur
Immunphänotypisierung	+	+	+	–	
Zytogenetik (Chromosomenbänderungsanalyse)	–	+	–	Nur Heparin!	
FISH (nach CD138+ Selektion)	+	+	+	–	
Molekulargenetik (nach CD138+ Selektion)	+	+	+	Instabilität von RNA bei längerer Transportzeit	

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

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 Knochenmarkaspirat. 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. Mittels Immunhistochemie kann die Leichtketten-Restriktion nachgewiesen werden (s. u.), die die Monoklonalität der Plasmazellvermehrung und damit deren malignen Ursprung definiert.

WHO-Kriterien

Die WHO verlangt folgende Kriterien zur Sicherung der Diagnose eines Plasmazellmyeloms (2017/2022):

- 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 Plasmazellleukämie ist definiert als: mindestens 2,0 x 10^9/l Plasmazellen im peripheren Blut bzw. Nachweis von mindestens 20 % Plasmazellen im Differenzialblutbild. Die Ausschwemmung vereinzelter Plasmazellen bei einem Patienten mit Plasmazellmyelom erfüllt somit noch nicht die Kriterien der Plasmazellleukämie.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.07

Eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) wird durch monoklonales Serumprotein < 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 (≥ 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 Identifikation 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 in den klonalen Plasmazellen

aberrantes Antigenexpressionsmuster

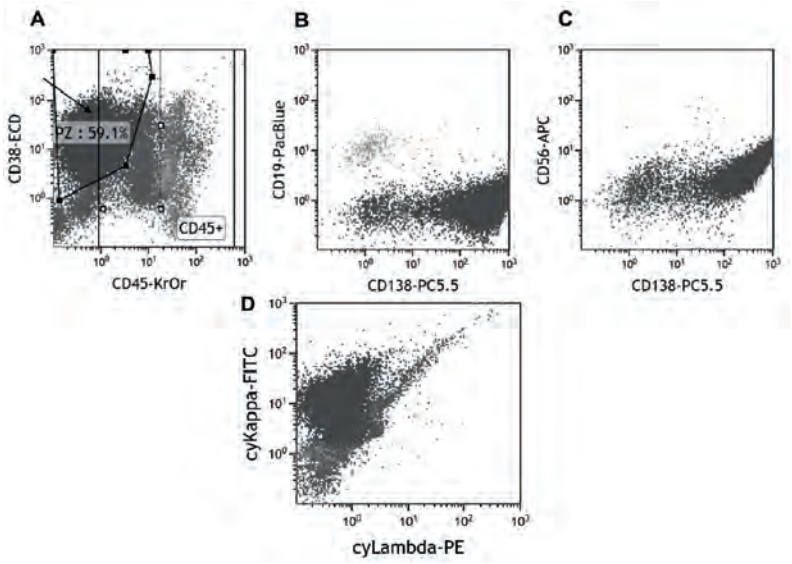


Abbildung 2 Nachweis einer hochgradigen Infiltration des Knochenmarks durch ein Plasmazellmyelom in der multiparametrischen Durchflusszytometrie. Die malignen Plasmazellen exprimieren CD38 (A) und CD138 (B, C) und zeigen einen Verlust von CD19 (B) und CD45 (A). Sie exprimieren aberrant CD56 (C). Ferner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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.07

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 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 der Regel ein hoher Infiltrationsgrad > 97 % monoklonaler Plasmazellen (wiederum 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 „measurable residual disease" (MRD) im Verlauf der Erkrankung mit einer Sensitivität bis zu 10^{-5} (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.

measurable residual disease (MRD)

Der prozentuale Anteil von Plasmazellen ist in der Immunphänotypisierung stets geringer als in der Morphologie oder Histologie bei gleicher Punktionsstelle. Als ursächlich sind eine Durchmischung bei der Aspiration mit peripherem Blut – wenn nicht „die erste Spritze" genommen wird – und/oder eine Zerstörung der Plasmazellen bei der Prozessierung der Zellen für die Durchflusszytometrie (etwa im Rahmen der Erythrozytenlyse) 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 lymphoplasmozytoide 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 benigner 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 Leichtkettenexpression 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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.07

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). 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.

Translokationen unter Involvierung des *IGH*-Locus (14q32) gehören zu den häufigsten strukturellen Aberrationen beim Plasmazellmyelom. Als Translokationspartner finden sich u. a. *CCND1* (11q13), *CCND3* (6p21), *FGFR3/NSD2* (4p16), *MAF* (16q23) und *MAFB* (20q12). Während die Translokationen t(11;14)(q13;q32) (Abbildung 3) und t(6;14)(p21;q32) eine günstigere Prognose vermitteln, sind die t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) sowie t(14;20)(q32;q12) mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert. Durch Bortezomib enthaltende Therapieprotokolle wurde eine Verbesserung der Prognose für Patienten mit t(4;14) und so auch für Patienten mit 17p-Deletion erreicht (Sonneveld et al. 2016, Merz et al. 2018).

17p-Deletionen, welche bei 8–13 % der Patienten vorliegen, involvieren das *TP53*-Tumorsuppressorgen und sind prognostisch ungünstig. Allerdings wird diskutiert, ab welcher Klongröße die 17p-Deletion negativen Einfluss auf die Prognose nimmt (An et al. 2015, Thakurta et al. 2019). Ferner wurde eine weitere Verschlechterung der Prognose bei einer biallelischen Inaktivierung von *TP53* durch das zusätzliche Vorliegen einer *TP53*-Mutation beschrieben (Walker et al. 2019).

genetische Veränderungen haben prognostische Relevanz

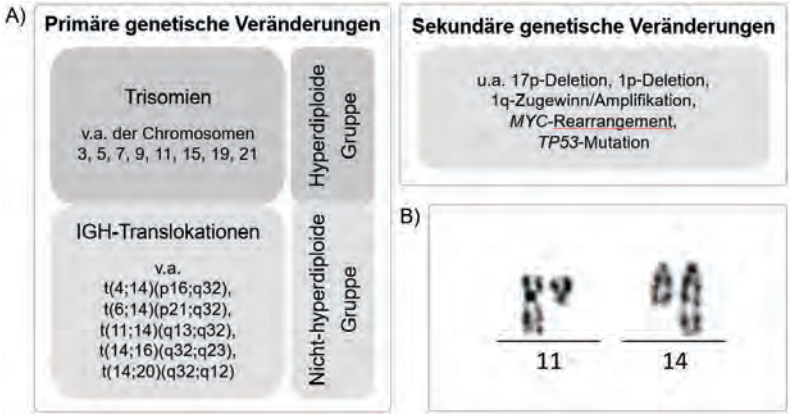


Abbildung 3 A) Übersicht über primäre und sekundäre genetische Veränderungen beim Plasmazellmyelom. B) Partielles Karyogramm mit einer Darstellung der Chromosomen 11 und 14 eines Patienten mit einer Translokation t(11;14)(q13;q32); links ist jeweils das intakte Chromosom abgebildet, rechts das in die Translokation involvierte Chromosom. Es resultiert ein Rearrangement des IGH-Locus und des CCND1-Gens.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.07

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 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, wenn die 13q-Deletion mittels Chromosomenanalyse nachgewiesen wurde. Der Nachweis einer 13q-Deletion mittels FISH stellt als alleinige Aberration keinen negativen prognostischen Faktor dar, es besteht jedoch eine Assoziation mit prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen, wie der t(4;14) und 17p-Deletion (Gutierrez et al. 2007).

Etwa 28–45 % der Patienten weisen 1q-Zugewinne und 1q-Amplifikationen auf, welche mit einer höheren Tumorlast, einer schnelleren Krankheitsprogression und einem kürzeren Überleben assoziiert sind (Shah et al. 2018, Abdallah et al. 2020). 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, Shah et al. 2018). *MYC*-Rearrangements stellen einen negativen prognostischen Faktor dar. Bei der MGUS werden *MYC*-Rearrangements in der Regel nicht nachgewiesen, beim SMM bzw. Plasmazellmyelom treten sie hingegen bei 24–35 % bzw. 42–55 % der Patienten auf und sind mit einer schnelleren Progression vom SMM zum Plasmazellmyelom assoziiert (Abdallah et al. 2020, Misund et al. 2020, Boyle et al. 2021).

zytogenetische Hochrisikogruppe

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 ungünstiger Prognose identifiziert werden, während die weiteren 75 % der Patienten keinen der aufgeführten negativen Faktoren aufweisen, häufig eine t(11;14), t(6;14) oder Hyperdiploidie zeigen und besser auf die heute üblichen Therapien ansprechen. Besonders negativ beeinflusst wird der Krankheitsverlauf, wenn eine der drei genannten prognostisch ungünstigen *IGH*-Translokationen, eine 17p/*TP53*-Deletion und/oder ein 1q-Zugewinn gemeinsam vorliegen. In diesem Kontext wird auch von „double hit" oder „triple hit" gesprochen (Shah et al. 2018). Walker et al. (2019) verstehen bei genomweiten Analysen unter „double hit"-Patienten hingegen eine Subgruppe mit der ungünstigsten Prognose, die charakterisiert ist durch eine biallelische Inaktivierung von *TP53* (17p-Deletion + *TP53*-Mutation) oder eine 1q21-Amplifikation (≥ 4 Kopien) zusammen mit Stadium III des *International Staging System* (ISS).

Die beim Plasmazellmyelom beobachteten genetischen Veränderungen finden sich, wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit, ebenfalls bei der MGUS und dem SMM. *IGH*-Rearrangements werden bei 25–30 % der Patienten mit MGUS und bei 30–40 % der Patienten mit SMM detektiert, wobei die t(11;14), t(4;14) und t(14;16) die häufigsten Translokationen darstellen (Bacher et al. 2010, Boyle et al. 2021). Es scheint sich hierbei eher um initiierende Ereignisse der MGUS und nicht um Progressionsmarker zum Plasmazellmyelom zu handeln. Ca. 30–40 % der Patienten mit MGUS und SMM zeigen einen hyperdiploiden Karyotyp. Deletionen von 1p, 13q und 17p sowie 1q-Zugewinne finden sich bei MGUS und SMM seltener als beim Plasmazellmyelom.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.07

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 (Bolli et al. 2014). Etwa 40–50 % der Patienten weisen eine Mutation in einer Komponente des MAPK/ERK-Signalwegs auf. Dabei finden sich in jeweils 20–27 % der Patienten eine *NRAS*- bzw. *KRAS*-Mutation und in 4–7 % eine *BRAF*-Mutation (Chapman et al. 2011). Bei Patienten mit SMM wurde eine Assoziation von *KRAS*-Mutationen mit einer kürzeren Zeit bis zur Progression zum Plasmazellmyelom beschrieben (Boyle et al. 2021).
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 sind Mutationen in den Genen *DIS3* und *FAM46C* je bei ca. 10 % der Patienten und *TP53*-Mutationen bei 5–12 % der Patienten nachweisbar. Mutationen in weiteren Genen finden sich alle bei weniger als 5 % der Patienten.

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. Die erworbenen Kenntnisse über spezifische Genmutationen und ihre erleichterte Detektion mithilfe neuer Sequenzierverfahren („next generation sequencing", NGS) werden für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien (z. B. Einsatz von BRAF-Inhibitoren) für Subgruppen der Plasmazellmyelom-Patienten verwendet. Speziell die Sequenzierung ganzer Genome („whole genome sequencing", WGS) ermöglicht, die Komplexität der genetischen Veränderungen bei Plasmazellmyelom-Patienten in einer Analyse zu erfassen, indem zeitgleich sowohl Mutationen in einzelnen Genen als auch Zugewinne und Verluste von Chromosomen(teilen) sowie Translokationen und Inversionen detektiert werden. WGS-Analysen können zur Klärung verschiedenster Fragestellungen, wie z. B. Ursachen eines Therapieversagens, beitragen und für klinische Entscheidungen relevante Informationen liefern. Die zukünftige Herausforderung wird sein, alle beschriebenen Aspekte einzubeziehen und dadurch, basierend auf einer umfassenden genetischen Charakterisierung des Plasmazellmyeloms, zu einer verbesserten Risikostratifizierung, weiteren neuen zielgerichteten Therapieoptionen und einer auf den individuellen Patienten abgestimmten Behandlung zu kommen.

whole genome sequencing (WGS)

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.07

Literatur

Abdallah N, Greipp P, Kapoor P et al (2020) Clinical characteristics and treatment outcomes of newly diagnosed multiple myeloma with chromosome 1q abnormalities. Blood 4: 3509–19

Abdallah N, Baughn LB, Rajkumar SV et al (2020) Implications of MYC rearrangements in newly diagnosed multiple myeloma. Clin Cancer Res 26: 6581–8

An G, Li Z, Tai Y-T et al (2015) The impact of clone size on the prognostic value of chromosome aberrations by fluorescence in situ hybridization in multiple myeloma. Clin Cancer Res 21: 2148–56

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: 169–75

Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC et al (2014) Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. Nat Commun 5: 2997

Boyle EM, Deshpande S, Tytarenko R et al (2021) The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma. Nat Commun 12: 293

Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ et al (2011) Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. Nature 471: 467–72

Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V et al (2015) Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter. Blood 126: 2713–9

Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J et al (2009) International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia 23: 2210–21

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: 143–50

Haferlach T, Engels M, Diem H (2019) Taschenatlas Hämatologie, 7. Aufl., Stuttgart: Thieme

Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen 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: 2095–100

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

Haferlach T (2020) Hämatologische Erkrankungen: Atlas und diagnostisches Handbuch, 3. Aufl., Berlin–Heidelberg: Springer

Merz M, Jauch A, Hielscher T et al (2018) Prognostic significance of cytogenetic heterogeneity in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood Adv 2: 1–9

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. 200–13

Misund K, Keane N, Stein CK et al (2020) MYC dysregulation in the prognosis of multiple myeloma. Leukemia 34: 322–6

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: 431–8

Shah V, Sherbome AL, Walker BA et al (2018) Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. Leukemia 32: 102–10

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: 2955–62

Thakurta A, Ortiz M, Blecua P et al (2019) High sub-clonal fraction of 17p deletion is associated with poor prognosis in multiple myeloma. Blood 133: 1217–21

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: 3911–20

Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP et al (2019) A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. Leukemia 33: 159–70

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.07

Klinisch-chemische Diagnostik

M. Wick, R. Lamerz, R. Bartl

Schlagwörter

Monoklonales Immunglobulin • Bence-Jones-Protein • Makroglobulinämie Waldenström • nicht-sekretorisches Myelom • Immunozytom • Schwerkettenerkrankung • M- Gradient • Immunelektrophorese • Immunfixation • Leichtkettenmyelom • Beta-2-Mikroglobulin • Myelomniere • Hyperviskositätssyndrom • Kryoglobuline • Anti-Myelin-Antikörper • Hyperkalzämie

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).

Immunglobulin

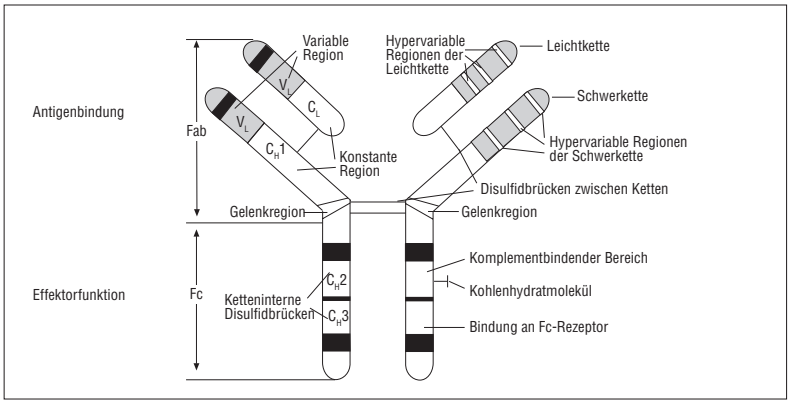


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Immunglobulin-G(IgG)-Moleküls, mit Papain-Spaltung in Fab- und Fc-Fragmente unterteilt (nach Terhorst/David 1990)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

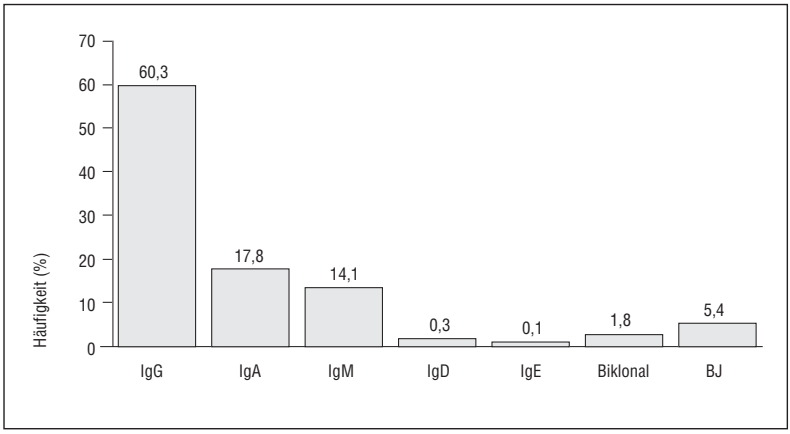


Abbildung 2 Häufigkeit und Verteilung monoklonaler Gammopathien im Serum

nichtsekretorisches Myelom

Waldenström

monoklonale Gammopathien

Eine Ausnahme bildet IgM, das nur selten von Myelomen sezerniert wird, sondern, wenn maligne, von B-NHL wie dem lymphoplasmozytischen Immunozytom. 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 quantitativ messbar sind (Drayson et al. 2001, Bradwell 2015, 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 Schwerkettenerkrankungen, bei denen nur monoklonale Schwerketten 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 circa 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 g/l), deutlichere Leichtkettenproduktion (κ/λ-Ratio > 100 oder < 0,01; Rajkumar et al. 2014, Bradwell 2015) sowie Absolutkonzentration der monoklonalen Leichtkette > 100 mg/l und typischerweise durch die begleitende Verminderung der polyklonalen Immunglobuline. Neben einem M-Gradienten > 15 g/l und einem Nicht-IgG-Typ wird auch die monoklonale Leichtkettenproduktion als unabhängiger Risikofaktor für die Progression einer

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

MGUS zum Multiplen Myelom angesehen (Bradwell 2015, Rajkumar et al. 2005). Eine 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 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 2015, Dispenzieri et al. 2009), die Anwendung der Immunfixation bereits zum Screening ist umstritten (Tate et al. 2016).

Screening

Der monoklonale Gradient ist dabei am häufigsten in der γ-Fraktion, weniger häufig in der β- und selten in der α_2-Fraktion lokalisiert. Diese Lokalisation erlaubt keinen sicheren Rückschluss auf die Immunglobulinklasse, wenn auch monoklonale IgA-Gammopathien häufig in der β-Fraktion zu finden sind und dann gegebenenfalls nur als vermehrte β-Fraktion erscheinen. In der Kapillarelektrophorese ist dies durch die Auftrennung in β_1- und β_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 Gesamteiweißkonzentration 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.

M-Gradient

Immunfixation

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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

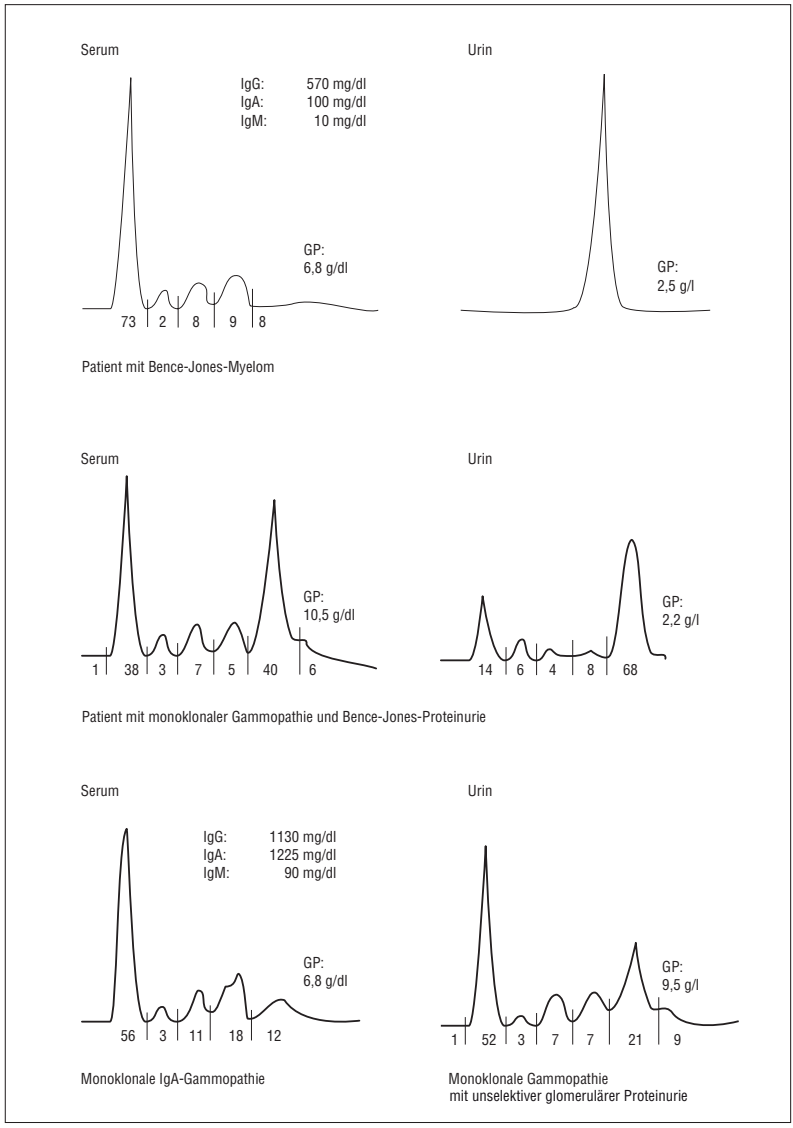


Abbildung 3 Proteinelektrophorese monoklonaler Gammopathien im Serum und Urin

Urin

Bei der Erstdiagnose muss zumindest initial der Urin mituntersucht werden[1] (zum Screening genügt der zweite Morgenurin), da circa 5 % aller Multiplen Myelome nur eine sog. Bence-Jones-Protein-Bildung (= monoklonale Leichtkettenbildung)

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

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.

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 κ/λ-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.

Leichtkettenbestimmung

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 circa 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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

einer IgD- oder IgE-Gammopathie ist selbstverständlich zusätzlich die quantitative Bestimmung von IgD bzw. IgE erforderlich. Einschränkend 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.

Störeinflüsse

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. 20 Jahren ohne Kreuzreaktivität mit gebundenen Leichtketten möglich ist (Bradwell et al. 2001) und wegen größerer Aussagekraft und geringeren Störeinflüssen schwerpunktmäßig insbesondere für die Verlaufsuntersuchung im Serum empfohlen wird (Bradwell 2015, Dispenzieri et al. 2009). In bestimmten Fällen ist jedoch weiterhin auch die zusätzliche Untersuchung im Urin sinnvoll (Tab. 1). 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 circa 70 % der Fälle eine sehr geringe Sekretion monoklonaler Leichtketten nachgewiesen werden, die mithilfe der Immunfixation nicht gefunden wurde (Drayson et al. 2001, Bradwell 2015). 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 κ/λ-Verhältnisses erscheint jedoch aus heutiger Sicht sowohl bezüglich der Sensitivität als auch der Spezifität problematisch, da sich die κ/λ-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, Bradwell 2015).

Niereninsuffizienz

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 zu Fehlzuordnungen führen (Lock et al. 2013, Jacobs et al. 2016). Somit sollte eine Verlaufskontrolle bekannter monoklonaler Gammopathien zumindest mit derselben Methode durchgeführt werden.

Assays

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

chenmark 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).

CRAB

Eine MGUS zeichnet sich durch eine stabil niedrige Konzentration des monoklonalen Immunglobulins bzw. der Leichtketten sowie des β_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 g/24 h) aus. Umgekehrt können eine hohe Konzentration des monoklonalen Immunglobulins (> 30 g/l) sowie ein begleitendes Antikörpermangelsyndrom oder eine deutliche Bence-Jones-Protein-Bildung (freie Leichtketten im Serum > 100 mg/l und κ/λ-Ratio > 100 oder < 0,01, FLC im Urin > 500 mg/24 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 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, Rajkumar et al. 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 Progressionsrisiko bei einem M-Gradienten > 15 g/l, nicht IgG-Typ sowie abnormer Leichtkettenratio sei jedoch hingewiesen (Rajkumar et al. 2005).

MGUS

Die Konzentration des monoklonalen Immunglobulins bzw. der Leichtkette stellt nach wie vor den wichtigsten intraindividuellen Verlaufsparameter 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.

Tumormasse

Es sei betont, dass *inter*individuell 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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

β_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 circa 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.

Prognose

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 circa 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 (Dimopoulos et al. 2016). 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 (im Serum 500–1500 mg/l, im Urin häufig > 1500 mg/l, sofern noch keine Niereninsuffizienz vorliegt) zusammen mit Tamm-Horsefall-Mukoprotein in den Tubuli mit zunächst nur tubulärer Schädigung; hier kann die Leichtkettenbestimmung im Urin auch im Verlauf sinnvoll sein. Schwerwiegender sind eine „light chain deposit disease" (vorwiegend Kappa) oder gar Amyloidose (vorwiegend Lambda) in den Glomeruli auch bei niedrigen Leichtkettenkonzentrationen < 500 mg/l im Serum (Rajkumar et al. 2014, Dimopoulos et al. 2016). Eine beginnende tubuläre Schädigung lässt sich durch eine differenzierte Proteinurie-Analytik nachweisen. Diese erfasst nicht nur das Bence-Jones-Protein, sondern auch andere mikromolekulare physiologische Proteine, die als Marker für eine tubuläre Schädigung gelten (z. B. α_1-Mikroglobulin) und dann vermehrt ausgeschieden werden. Die Gesamteiweißbestimmung im Urin allein ist hierfür wenig aussagekräftig, da sie in frühen Stadien

Myelomniere

tubuläre Schädigung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

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 (Albumin , IgG etc.) 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 2015, Dimopoulos 2016). 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, hier kann eine Nierenbiopsie indiziert sein. 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 2015). 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).

glomeruläre Proteinurie

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 Multiplem 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.

Viskosität

Kryoglobuline

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

Kryoglobuline

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

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 Immunfixation des Kryopräzipitats nach Waschen durchgeführt werden. Bei Patienten mit Multiplem Myelom oder Morbus Waldenström wird üblicherweise Kryoglobulin vom Typ 1 (monoklonales Immunglobulin) oder Typ 2 (gemischtes Immunglobulin mit monoklonalen Anteilen, bei IgM gehäuft mit Rheumafaktoreigenschaft) gefunden. Für die Verlaufskontrolle ist die quantitative Bestimmung ausreichend.

Anti-Myelin-Antikörper

Neuropathie

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. myelinassoziierte Glykoprotein (MAG) nachgewiesen werden. Diese definierte Untergruppe (Steck et al. 2006) 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 Ca^{++}-Konzentration im Serum muss die üblicherweise erhöhte Gesamtproteinkonzentration berücksichtigt werden. Bei normalem pH sind circa 50 % der 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.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

Literatur

Bartl R, Fateh-Moghadam A (1986) Die Diagnose des multiplen Myeloms. Onkologie 9: 183–8, 190–5

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 (2015) Serum free light chain analysis plus Hevylite (7th 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: 673–80

Brouet JC, Clanrer JP, Danon F et al (1974) Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. Am J Med 57: 775–88

Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al (2016) International myeloma working group recommendations for the diagnosis and treatment of meloma-related renal impairment. J Clin Oncol 34: 1544–57

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: 215–24

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: 1021–30

Katzmann JA, Willrich MA, Kohlhagen MC et al (2015) Monitoring IgA multiple myeloma: immunoglobulin heavy/light chain assays. Clin Chem 61: 360–7

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: 255–61

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: 812–7

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15: e538–48

Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV (2015) Smoldering multiple myeloma. Blood 125: 3069–75

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: 64–8

Steck AJ, Stalder AK, Renaud S (2006) Anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. Curr Opin Neurol 19: 458–63

Takatsu M, Hays AP, Latov N et al (1985) Immunofluorescence study of patients with neuropathy and IgM M proteins. Ann Neurol 18: 173–81

Tate JR, Graziani MS, Mollee P, Merlini G (2016) Protein electrophoresis and serum free light chains in the diagnosis and monitoring of plasma cmultipell 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 (ed.) Labor und Diagnose. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1374–96

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.08

Bildgebende Diagnostik

K. Treitl, A. Baur-Melnyk

Schlagwörter

Bildgebung • Ganzkörper-CT • Schrotschussschädel • Szintigrafie • Magnetresonanztomografie • Infiltrationsmuster • Ganzkörper MRT • Osteoporose

Ganzkörper-CT: Technik und bildgebende Befunde

Die Projektionsradiografie wurde durch die Niedrigdosis-Ganzkörper-CT als Referenzstandard in der Basisdiagnostik ersetzt. Dies liegt in der überlagerungsfreien und weitaus sensitiveren Darstellung von Myelomläsionen in der CT im Vergleich zur Röntgendiagnostik (Schreiman et al. 1985, Mahnken et al. 2002, Baur-Melnyk et al. 2004, Baur-Melnyk et al. 2008, Gleeson et al. 2009, Rajkumar et al. 2014). Es wird dazu in der Regel ein Multislice-CT mit einer Spannung von 120 KV und ein Röhrenstrom von 50–70 mAS verwendet. Seit 2014 gilt, nach den Richtlinien der International Myeloma Working Group (IMWG), der CT-Nachweis eines oder mehrerer osteolytischer Knochenläsionen von mindestens 5 mm Durchmesser als Kriterium für eine myelomassoziierte Knochenerkrankung (Rajkumar et al. 2014).

Bildakquisition im CT

Die Bildakquisition im CT 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 2–3 mSv (Gleeson et al. 2009, Gleeson et al. 2010, Lambert et al. 2017). Kontrastmittel muss nicht angewendet werden. Bei modernen CT-Geräten ist eine automatische Dosismodulation möglich. Es existieren verschiedene herstellerabhängige Dosismodulationsprogramme.

Die Bilder werden in der Regel mit 0,5 mm Schichtdicke akquiriert und dann in axialen, koronaren (Schädel, Thorax + Becken, Oberschenkel) und sagittalen (Wirbelsäule) 2–3-mm-Schichten rekonstruiert (Abbildung 1). Es lassen sich hierbei vor allem das genaue Ausmaß der Knochendestruktion (Abbildung 2) sowie eventuell vorhandene paraossäre Weichteilanteile beurteilen. Eine Destruktion der Spongiosastruktur ist in der Computertomografie früher als in der Projektionsradiografie nachzuweisen (Moulopoulos et al. 2018).

Indikationen zur CT

Indikationen zur CT sind:

- initiales Screening zur Osteolysensuche bei Erstdiagnostik mit der Ganzkörper-CT
- bei Hochrisikopatienten mit MGUS oder Smoldering-Myelom
- dezidierte Untersuchung einer Region zur Darstellung von Osteolysen und zur Frakturrisikoabschätzung
- präoperativ zur Planung
- perkutane Biopsie von Knochenläsionen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

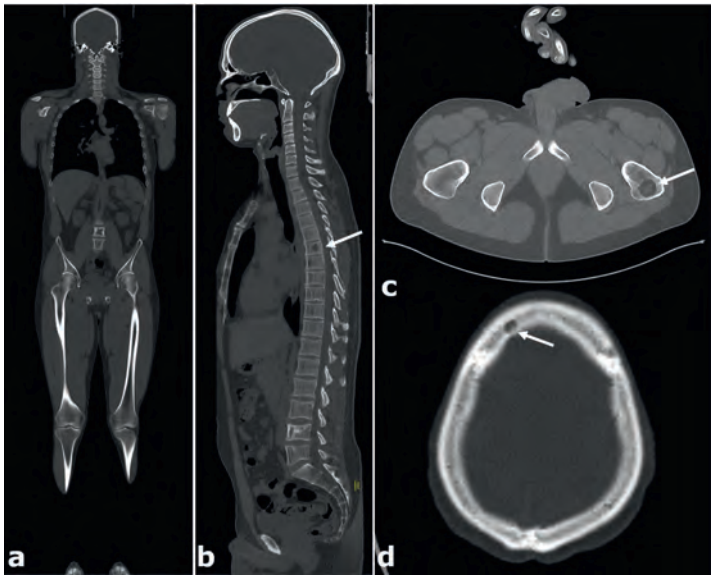


Abbildung 1 *(a) Koronare Rekonstruktion eines Niedrigdosis-Ganzkörper-CT von einem Patienten mit Multiplem Myelom im Knochenfenster und (b) sagittale Rekonstruktion der Wirbelsäule bzw. (c + d) axiale Rekonstruktion des Schädels und des Beckens. Es zeigt sich eine große Osteolyse im BWK 6, in der frontalen Schädelkalotte und im Trochanter major des linken Femurs (Pfeile) mit Ausdünnung und Destruktion der Kortikalis.*

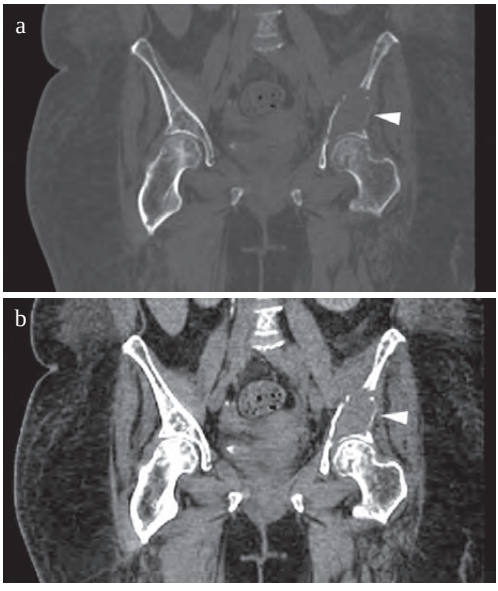


Abbildung 2 *Koronare Rekonstruktion eines Becken-CTs von einer 48-jährigen Patientin mit Multiplem Myelom im Knochenfenster (a) und im Weichteilfenster (b). Es zeigt sich eine große Osteolyse im linken Azetabulum/Os ilium (Pfeil) mit Ausdünnung und Destruktion der Kortikalis.*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

Die Ganzkörper-CT wird von der IMWG bei Hochrisikopatienten mit einem MGUS oder SMM zum Ausschluss von osteolytischen Knochendestruktionen, die als Kriterium für ein aktives Myelom gelten, empfohlen. Sollte das Ganzkörper-CT keine eindeutigen Ergebnisse liefern, sollte eine weitere Abklärung mittels ergänzender MRT oder alternativ mittels PET/CT erfolgen.

häufigste Lokalisation des Myelombefalls

Die häufigste Lokalisation des Myelombefalls ist das Stammskelett, die Wirbelsäule und das Becken. Man findet typischerweise ausgestanzt wirkende osteolytische Läsionen bei fokalem Befall oder eine diffuse Osteoporose. Es treten gehäuft Wirbelkörpersinterungen und Frakturen auf, die zumeist zu einer verstärkten Kyphosierung und Größenabnahme des Patienten führen. Die Frakturen können einerseits durch die diffuse Infiltration auftreten oder durch umschriebene Osteolysen oder durch eine generalisierte unspezifische Osteoporose (Dimopoulos et al. 2009, Di Giuliano et al. 2020).

Peripher findet man eine Markrauminfiltration in den langen Röhrenknochen. Hierzu muss man die Bilder im Weichteilfenster betrachten. Es zeigen sich oft initial keine ossäre Veränderungen. Später kommt es aber auch zum endostealen Scalloping, Cortexdestruktion und möglicherweise auch zu Spontanfrakturen. Bei zunehmender Osteoklasie und Trabekelabbau kann sich auch eine „grobsträhnige" oder „grobwabige" Struktur bilden (Di Giuliano et al. 2020).

„Schrotschussschädel"

Bei einem Teil der Patienten findet sich der typische „Schrotschussschädel", der durch reiskorn- bis erbsengroße, scharf begrenzte Osteolysen gekennzeichnet ist. 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. Bei den Rippen findet man initial häufig nur eine fokale Aufweitung des Markraums mit zentraler Weichteildichte. Später können auch pathologische Frakturen auftreten und weichteilige Läsionen der Thoraxwand (Melton et al. 2005).

Des Weiteren ist die CT unbedingt vor operativen Eingriffen und zur Beurteilung einer mechanischen Instabilität der Wirbelsäule angezeigt. Insbesondere bei Wirbelsäuleneingriffen sind die Hinterkantenbeteiligung und die Beurteilung der Stabilität der angrenzenden Wirbelkörper und Wirbelbögen vor Einbringung von Pedikelschrauben von Bedeutung (Lasocki et al. 2017).

Szintigrafie

Die Skelettszintigrafie ist beim Multiplen Myelom nicht als Suchverfahren geeignet und auch die Knochenmarkszintigrafie konnte sich nicht als Verfahren für die Diagnostik des Multiplen Myeloms durchsetzen (Baur et al. 1996).

MRT und Ganzkörper-MRT: Technik und bildgebende Befunde

Die Magnetresonanztomografie eignet sich durch den hohen Weichteilkontrast und durch die Möglichkeit der Darstellung anatomischer Strukturen in drei Raumebenen (axial, sagittal, koronar) besonders gut, um Knochen- und Weichteiltumoren abzu-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

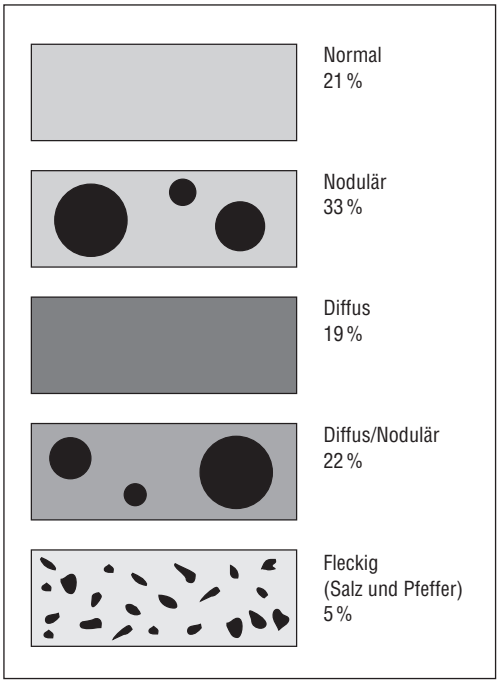


Abbildung 3 Magnetresonanztomografische Infiltrationsmuster des Multiplen Myeloms im Knochenmark. Durch unterschiedliche Wachstumsfaktoren im Knochenmark ergibt sich ein unterschiedliches Signalverhalten in der MRT. Angabe der prozentualen Häufigkeit in unserem Patientenkollektiv (n = 108).

bilden. Es ist das sensitivste und spezifischste nicht invasive, bildgebende Verfahren, um eine frühzeitige diffuse und fokale Plasmazellinfiltrationen im Knochenmark nachzuweisen (Baur et al. 1996, Gleeson et al. 2009). Beim Multiplen Myelom können paraossäre und paravertebrale beziehungsweise intraspinale Tumoransammlungen kontrastreich dargestellt werden.

Infiltrationsmuster in der MRT

Signalverhalten im Knochenmark

Bei Patienten mit Multiplem Myelom können in der MRT fünf verschiedene Signalverhalten im Knochenmark auftreten (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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

MRT-Protokoll bzw. Sequenzwahl

Als schnelles und somit kostengünstiges Untersuchungsverfahren empfiehlt sich ein Protokoll mit STIR-Sequenzen und T1-gewichteten (Turbo-)Spinecho-Sequenzen vor und nach intravenöser Injektion von gadoliniumhaltigem 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 an der Wirbelsäule auf cirka 15 Minuten beschränkt werden kann.

Ganzkörper-MRT

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. Manifestationen des Multiplen Myeloms können so im gesamten Skelettsystem mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden (Baur-Melnyk et al. 2005).



Abbildung 4 a) T1-gewichtetes SE-Bild. Es zeigen sich multiple hypointense Herde in BWK 12 bis LWK 1. Wirbelkörpereinbruch von BWK 9 und 11. b) Im korrespondierenden fettunterdrückten STIR-Bild sind die Myelomherde hyperintens und sehr kontrastreich zum fettsupprimierten normalen Knochenmark dargestellt (aus: Baur-Melnyk 2012; mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

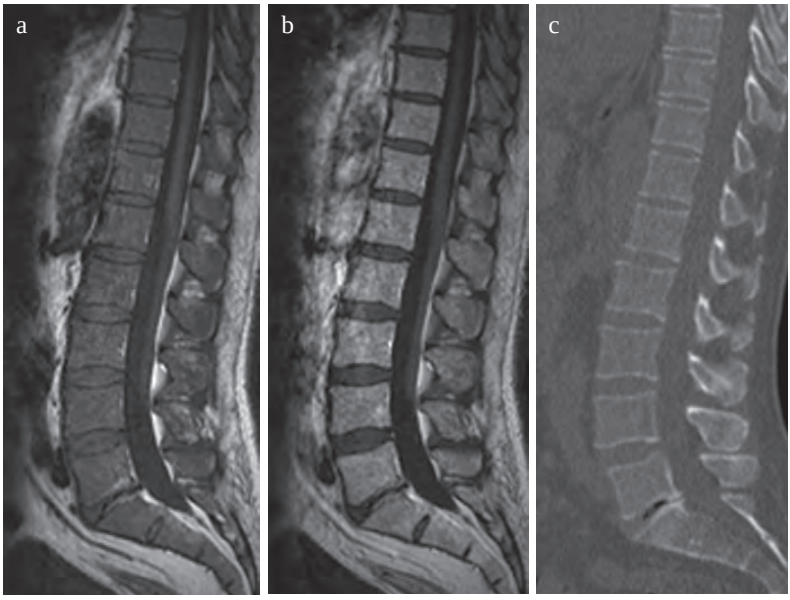


Abbildung 5 a) Die T1-gewichtete SE-Sequenz zeigt ein deutlich homogen abgesenktes Signal entsprechend einer hochgradig-diffusen Myelomzellinfiltration des Knochenmarks. b) T1-gewichtetes SE-Bild nach Gadoliniumgabe: deutliche und homogene Kontrastmittelaufnahme von ca. 100 %. c) Sagittale Rekonstruktion einer CT der BWS/LWS. Es sind trotz hochgradiger diffuser Infiltration keine grobsträhnige Osteoporose und keine ossären Destruktionen erkennbar (aus: Baur-Melnyk 2012; mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media).

Die Ganzkörper-MRT ist deutlich sensitiver als das konventionelle Röntgen, aber auch sensitiver als die Ganzkörper-CT (Treitl et al. 2021). Die Ganzkörper-MRT führt oft zu einer geänderten Stadieneinteilung (meist Upgrading), da sie mehr Herde nachweisen kann als die CT und damit zu einer geänderten Therapieentscheidung führen kann (Dinter et al. 2009).
Die Ganzkörper-MRT ist der MRT der Wirbelsäule überlegen, da nur mit der Wirbelsäulen-MRT ca. 50 % der Läsionen nicht erfasst werden (Bauerle et al. 2009).
Die MRT hat zudem mit dem Ausmaß der fokalen Knochenmarkläsionen oder diffuse Knochenmarkveränderungen eine prognostische Aussagekraft (Baur et al. 2002).

Indikationen zur MRT

- Gold-Standard zur Darstellung von Wirbelsäule und Becken
- Differenzierung benigne und maligne Wirbelkörperfraktur
- Darstellung von schmerzhaften Läsionen, spinalen Komplikationen
- bei unklaren Befunden in der Ganzkörper-CT
- bei V. a. Progress aber negativen CRAB-Kriterien.
- GK-MRT oder mindestens MRT der Wirbelsäule und des Beckens beim Smoldering-Myelom

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

- beim solitären Plasmozytom zum Ausschluss weiterer Läsionen
- beim extramedullären Myelom zum Ausschluss/Nachweis weiterer Läsionen
- bei MGUS zum Ausschluss von myelomtypischer fokaler oder diffuser Infiltration

Seit 2014 ist der Nachweis von Knochenmarkveränderungen im MRT laut IMWG ein diagnostisches Kriterium für ein Plasmozytom. Seit 2015 wird die MRT als Goldstandard für die Untersuchung des Achsenskeletts bzw. von schmerzhaften Knochenläsionen und zur Differenzierung zwischen gutartigen und malignen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen empfohlen (Dimopoulos, Hillengass et al. 2015). Außerdem eignet sich das Verfahren am besten zum Nachweis bzw. zur Abklärung von extraossären Manifestationen, schmerzhaften Komplikationen und Myelonkompressionen. Seit 2016 gilt laut IMWG der MR-Nachweis von einem oder mehreren fokalen Läsionen mit einem Mindestdurchmesser von 5 mm oder mehr als Kriterium für ein aktives Multiples Myelom. Kleinere suspekte Läsionen sollten innerhalb von 3–6 Monaten noch mal verlaufskontrolliert werden.

Diffussionsbildgebung

Darüber hinaus zeigt eine Metaanalyse von 2018, dass mittels Diffussionsbildgebung als Sonderform der MRT sehr exakt zwischen pathologisch verändertem und gesundem Knochenmark differenziert werden kann (Suh et al. 2018). Aus diesem Grund wird die Diffusionsbildgebung nun auch zur Untersuchung von Myelom-Patienten in der klinischen Routine empfohlen (Messiou et al. 2019).

PET/CT

Aktive Myelommanifestationen zeigen im Vergleich zu gesunden Zellen eine erhöhte Fluordeoxyglucose-Anreicherung (Durie et al. 2002, Schirrmeister et al. 2002, Bredella et al. 2005). Die kombinierte Positronenemissionstomografie-Computertomografie (PET/CT) unter Verwendung des radioaktiven Tracers 18^F-Fluordesoxyglucose (18^F-FDG) ermöglicht eine hervorragende Darstellung der ossären Anatomie in der CT, ergänzt durch die hohe Sensitivität der PET für aktive Myelommanifestationen.

Sensitivität der PET/PET-CT

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). Eine myelomassoziierte Knochenerkrankung weist die PET/CT mit einer Sensitivität von 59 %–100 % bzw. einer Spezifität von 75 %–82 % nach (Shortt et al. 2009, Cascini et al. 2013).

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 mit der MRT zu sein, allerdings ist die MRT in der Detektion einer diffusen Infiltration und kleinen Läsionen < 1 cm der PET/CT überlegen (Breyer et al. 2006, Zamagni et al. 2007, Fonti et al. 2008, Zamagni et al. 2011, Caers et al. 2014). Ein systematischer Review, der 2018 die Ganzkörper-MRT einschließlich Diffussionsbildgebung mit der [18^F]-FDG PET/CT verglich, zeigte, dass die MRT mit Diffussionsbildgebung zwar sensitiver, das PET/CT aber spezifischer ist in Bezug auf die Detektion von myelomassoziierten Skelettläsionen (Gariani et al. 2018).

Die PET-CT ist auch eine sehr sensitive Methode in der Detektion extramedullärer Myelommanifestationen (Dimopoulos et al. 2009, Ferraro et al. 2015). Zudem ist die PET-CT in der Beurteilung des Therapieansprechens sensitiver als die MRT. In einer Studie von Cascini und Kollegen (2013) identifizierte die PET-CT ein Therapieansprechen bei

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

16 von 20 Patienten korrekt, während nur 12 von 20 Patienten mit einem Therapieansprechen durch die MRT korrekt identifiziert wurden (Cascini, Falcone et al. 2013). Die PET/CT wird derzeit von der IMWG als die beste Methode zum Nachweis bzw. zur Verlaufskontrolle eines Therapieansprechens bewertet, da Änderungen im FDG-Uptake frühzeitiger auftreten als Signalveränderungen im MRT (Cavo et al. 2017). Der FDG-Uptake gilt somit als direkter Indikator für Änderungen des Plasma-Zell-Metabolismus (Derlin et al. 2013, Zamagni et al. 2016).

Standardized Uptake Value (SUV)

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. Weitere Nachteile dieses bildgebenden Verfahrens sind die hohe Strahlenexposition, die fehlende Standardisierung des Untersuchungsablaufs und das Risiko falsch-positiver bzw. falsch-negativer Befunde auf Grund von physiologischen, metabolischen oder post-therapeutischen Einflussfaktoren bzw. medikamentenassoziierten Nebenwirkungen.

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 (Mule et al. 2020).

Knochendichtemessung

Zur Bestimmung des Osteoporosegrades bei Patienten mit Multiplem Myelom ist in der Routinediagnostik der quantitativen Knochendichtebestimmung derzeit

QDR und QCT

vor allem die QDR (quantitative digitale Radiografie) und die QCT (quantitative Computertomografie) zu empfehlen.

Messorte der QDR

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 Nor-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

malkollektiv) 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.

QCT

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.

Diagnose und Staging

Nach den aktuellen Empfehlungen der IMWG von 2019 ist die Ganzkörper-CT die erste Methode der Wahl zum Nachweis von osteolytischen Herden bei der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms bzw. bei Patienten mit einem SMM. Falls in der CT keine eindeutigen Herde gefunden werden, sollte – sofern die Methode verfügbar ist – eine Ganzkörper-MRT oder zumindest eine MRT der Wirbelsäule und des Beckens durchgeführt werden. Alternativ zur MRT kann in beiden Fällen auch eine PET/CT durchgeführt werden (Hillengass et al. 2019).

Bei Hochrisikopatienten mit einem MGUS empfiehlt die IMWG ebenfalls eine Abklärung mittels Ganzkörper-CT zum Ausschluss eines Multiplen Myeloms und falls diese Methode keine eindeutigen Ergebnisse liefern sollte, auch eine ergänzende Ganzkörper-MRT bzw. MRT von Wirbelsäule und Becken. Sollte die Ganzkörper-CT positiv sein, wird außerdem von der IMWG eine ergänzende PET/CT empfohlen. Patienten mit einem solitären Plasmozytom des Knochens sollen dagegen nach den Richtlinien der IMWG bereits initial mittels Ganzkörper-MRT bzw. MRT von

Tabelle 1 *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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

Wirbelsäule und Becken untersucht werden. Auch hier kann das MRT ggf. durch ein PET/CT ersetzt werden (Hillengass et al. 2019).

erweitertes Stadiensystem

Die MRT ist das sensitivste radiologische Verfahren zum Nachweis eines Myelombefalls des Knochenmarks (Dimopoulos et al. 2015). Deshalb hat die International Myeloma Foundation ein erweitertes Stadiensystem vorgeschlagen (Tabelle 1). 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).

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 exakt dargestellt und das Ausmaß der Osteolysen erfasst werden bzw. eine Frakturrisikoabschätzung erfolgen.

Monitoring mittels Bildgebung und Prognose

Patienten mit einem aktiven Myelom

Die IMWG empfiehlt, zur Verlaufskontrolle von Patienten mit einem aktiven Myelom das bildgebende Verfahren anzuwenden, das auch im Rahmen der Erstdiagnose genutzt wurde, damit die Bildbefunde verglichen werden können. Sollte die initial angewandte Modalität nicht in der Lage sein, einen klinischen Progress nachzuweisen, bzw. sollten posttherapeutische Befundänderungen nicht suffizient erfasst werden, muss die Modalität gewechselt werden. Als wichtigstes bildgebendes Verfahren gilt in diesem Zusammenhang weiterhin die Ganzkörper-CT, da sie das Ausmaß und den Progress einer Knochendestruktion als wichtigsten klinischen Parameter verlässlich erfassen kann.

Patienten mit einem MGUS

Bei Patienten mit einem MGUS empfiehlt die IMWG wiederum keine regelmäßigen Verlaufskontrollen mittels Bildgebung, außer in Fällen mit klinisch evidentem Progress. SMM-Patienten und Patienten mit einem solitären Plasmozytom sollten hingegen in Abhängigkeit von den individuellen Risikofaktoren jährlich für insgesamt 5-Jahre verlaufskontrolliert werden, wobei die IMWG auch hier das jeweilige bildgebende Verfahren empfiehlt, das im Rahmen der Erstdiagnose angewandt wurde.

Bezüglich des Infiltrationsmusters lässt sich feststellen, dass regelrechtes Signalverhalten und die „Salz-und-Pfeffer"-Struktur des Knochenmarks in der MRT 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 (Stabler et al. 1996).

Ausmaß der Infiltration

Schon früh hatte sich gezeigt, dass das Ausmaß der Infiltration ein unabhängiger Prognosefaktor ist (Mariette et al. 1999). Mariette et al. 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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

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.

asymptomatisches Multiples Myelom

In einer Studie von Hillengass und Kollegen (2010) wurden 149 Patienten mit asymptomatischem Multiplem 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).

Zusammenfassung

In den vergangenen beiden Jahrzehnten hat sich die Bildgebung im Zusammenhang mit der Initialdiagnostik und der Verlaufskontrolle sowie dem Nachweis von Komplikationen bei einem Multiplen Myelom stark weiterentwickelt. Nachdem die konventionelle Projektionsradiografie zur Erhebung des „Ganzkörperstatus" von der Ganzkörper-CT als modernem Schnittbildverfahren abgelöst wurde, können nun sowohl medulläre als auch extra-medulläre Manifestationen schnell und verlässlich nachgewiesen und für post-therapeutische Verlaufskontrollen als Ausgangsbefund dokumentiert werden. Die mit der Ganzkörper-CT verbundene Strahlenexposition konnte durch technische Weiterentwicklungen deutlich reduziert werden. Da die CT weitverbreitet ist und den besten Knochenkontrast aufweist bzw. die akquirierten Bilder in allen Raumebenen mit unterschiedlichen Kontrastverhältnissen rekonstruiert werden können, gilt die Ganzkörper-CT als initialer Referenzstandard zum Nachweis von Osteolysen und wird als Baselinediagnostik nicht nur beim aktiven Myelom, sondern auch beim SMM und bei Hochrisikopatienten mit einem MGUS eingesetzt. Darüber hinaus eignet sie sich zur präoperativen Abklärung und Stabilitätsbeurteilung von Frakturen bzw. kann die Trefferquote von Biopsien verbessern.

Die MRT kann durch ihren exzellenten Weichteilkontrast frühzeitig Knochenmarkinfiltrationen durch maligne Plasmazellen erfassen und noch vor dem Auftreten von Knochendestruktionen nachweisen. Infolgedessen gilt die MRT bei Myelompatienten als Goldstandard zur Untersuchung des Achsenskeletts bzw. zur Abklärung von schmerzhaften Knochenläsionen und zur Differenzierung zwischen gut- und bösartigen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen. Außerdem ist es das Verfahren der Wahl bei Verdacht auf Myelonkompressionen. Alternativ zur Ganzkörper-MRT-Untersuchung kann, falls diese nicht durchführbar oder verfügbar ist, eine MRT der Wirbelsäule und des Beckens gemacht werden. Des Weiteren eignet sich die MRT zur Abklärung bzw. genaueren Einordnung von unklaren CT-Befunden und kann auch extraossäre Manifestationen mit hoher Sensitivität nachweisen. In diesem Zusammenhang wird sie als ergänzende Untersuchung bei Patienten mit aktivem Myelom oder SMM und negativer CT empfohlen. Außerdem ist sie die Methode der Wahl zur Basisdiagnostik beim solitären Plasmozytom des Knochens.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

Die PET/CT weist eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität wie die MRT auf und eignet sich vor allem zur Verlaufskontrolle bzw. zum Monitoring eines Therapieansprechens, da sie Stoffwechselveränderungen der Plasmazellnester direkt visualisiert. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung und der geringen Verfügbarkeit wird sie jedoch bisher von der IMWG nur als alternative Methode zur MRT empfohlen. Als Zukunftsperspektive gilt in diesem Zusammenhang die PET/MR kombiniert mit der Diffusionsbildgebung, da hier die Vorteile beider Verfahren kombiniert werden. Allerdings fehlt es bislang an verlässlichen Studiendaten zu dieser Technik.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

Literatur

Bauerle 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(2): 477–85

Baur A, Stabler A, Bartl R et al (1996) Infiltration patterns of plasmacytomas in magnetic resonance tomography. Rofo 164(6): 457–63

Baur A, Stabler A, Nagel D et al (2002) Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? Cancer 95(6): 1334–45

Baur-Melnyk A, Buhmann S, Durr HR et al (2005) Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. Eur J Radiol 55(1): 56–63

Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C et al (2008) Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. AJR Am J Roentgenol 190(4): 1097–104

Baur-Melnyk A, Reiser M (2004) Staging of multiple myeloma with MRI: comparison to MSCT and conventional radiography. Radiologe 44(9): 874–81

Bredella MA, Steinbach L, Caputo G et al (2005) Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. AJR Am J Roentgenol 184(4): 1199–204

Breyer RJ 3rd, Mulligan ME, Smith SE et al (2006) Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. Skeletal Radiol 35(9): 632–40

Caers J, Withofs N, Hillengass J et al (2014) The role of positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow up of multiple myeloma. Haematologica 99(4): 629–37

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(6): 930–48

Cavo M, Terpos E, Nanni C et al (2017) Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 18(4): e206–e217

Derlin T, Peldschus K, Munster S et al (2013). Comparative diagnostic performance of (1)(8)F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. Eur Radiol 23(2): 570–78

Di Giuliano F, Picchi E, Muto M et al (2020) Radiological imaging in multiple myeloma: review of the state-of-the-art. Neuroradiology 62(8): 905–23

Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL et al (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(9): 1545–56

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(6): 657–64

Dimopoulos MA, Moulopoulos A, Smith T et al (1993) Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. Am J Med 94(1): 57–61

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(5): 457–64

Durie BG, Waxman AD, D'Agnolo A et al (2002) Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. J Nucl Med 43(11): 1457–63

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(2): 195–200

Gariani J, Westerland O, Natas S et al (2018) Comparison of whole body magnetic resonance imaging (WBMRI) to whole body computed tomography (WBCT) or (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT ((18)F-FDG PET/CT) in patients with myeloma: Systematic review of diagnostic performance. Crit Rev Oncol Hematol 124: 66–72

Gleeson TG, Byrne B, Kenny P et al (2010) Image quality in low-dose multidetector computed tomography: a pilot study to assess feasibility and dose optimization in whole-body bone imaging. Can Assoc Radiol J 61(5): 258–64

Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP 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(3): 225–36

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(9): 1606–10

Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV et al (2019) International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. Lancet Oncol 20(6): e302–e312

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(13): 2155–61

Lambert L, Ourednicek P, Meckova Z et al (2017) Whole-body low-dose computed tomography in multiple myeloma staging: Superior diagnostic performance in the detection of bone lesions, vertebral compression fractures, rib fractures and extraskeletal findings compared to radiography with similar radiation exposure. Oncol Lett 13(4): 2490–4

Lasocki A, Gaillard F, Harrison SJ (2017) Multiple myeloma of the spine. Neuroradiol J 30(3): 259–68

Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G et al (2002) Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. AJR Am J Roentgenol 178(6): 1429–36

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(4): 723–9

Melton LJ 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ et al (2005) Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. J Bone Miner Res 20(3): 487–93

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

Messiou C, Hillengass J, Delorme S et al (2019) Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). Radiology 291(1): 5–13

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(1): 251–6

Moulopoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J et al (2018) Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. Blood Cancer J 8(10): 95

Mule S, Reizine E, Blanc-Durand P et al (2020) Whole-Body Functional MRI and PET/MRI in Multiple Myeloma. Cancers (Basel) 12(11)

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15(12): e538–48

Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK et al (2002) Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29(3): 361–6

Schreiman JS, McLeod RA, Kyle RA et al (1985) Multiple myeloma: evaluation by CT. Radiology 154(2): 483–6

Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA et al (2009) Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. AJR Am J Roentgenol 192(4): 980–6

Stabler 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(4): 1029–36

Suh CH, Yun SJ, Jin W et al (2018) ADC as a useful diagnostic tool for differentiating benign and malignant vertebral bone marrow lesions and compression fractures: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 28(7): 2890–902

Treitl KM, Ricke J, Baur-Melnyk A (2021) Whole-body magnetic resonance imaging (WBMRI) versus whole-body computed tomography (WBCT) for myeloma imaging and staging. Skeletal Radiol.

Van de Berg BC, 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(1): 243–6

van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II et al (2012) (1)(8)F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. Cancer 118(8): 1971–81

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(1): 50–5

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(23): 5989–95

Zamagni E, Tacchetti P, Terragna C et al (2016) Multiple myeloma: disease response assessment. Expert Rev Hematol 9(9): 831–7

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.09

Klinik

F. Abedinpour, H. Ostermann, N. Fischer

Schlagwörter

Klinisches Erscheinungsbild • Pathophysiologie • Allgemeinsymptome • Skelettsystem • Hyperkalzämie • Niere • Hämatopoese • Hyperviskosität • Infektionen • Nervensystem • Haut

klinisches Erscheinungsbild

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.

Die klassische Kahler'sche Trias mit Schmerzen und abnormer Brüchigkeit der Knochen, Kachexie und (Bence-Jones-)Proteinurie ist Zeichen des fortgeschritte-

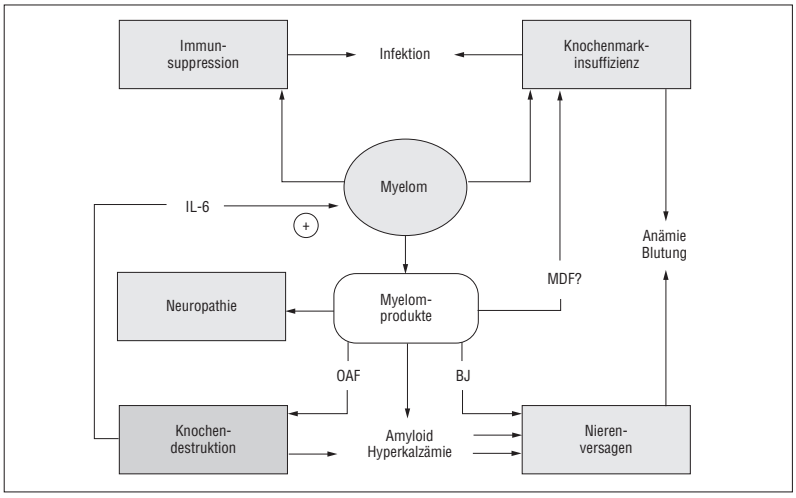


Abbildung 1 Pathophysiologie des Multiplen Myeloms. OAF Osteoklasten aktivierende Faktoren, BJ Bence-Jones-Protein, MDF Myelopoesis Depressing Factors, IL-6 Interleukin-6 (von Osteoklasten produziert) (Bartl/Fateh-Moghadam 1986)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.10

Tabelle 1 Häufigkeit pathologischer Laborbefunde (Thomas 2005)

Pathologischer Befund		Prävalenz (%)
BSG	> 30 mm/1 Std. > 90 mm/1 Std.	70 32
Bence-Jones-Proteinurie		50
Erythrozyten	< 4 x 10^{12}/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 > 10 000/µl	18 12
Kalzium im Serum	< 2,25 mmol/l > 2,75 mmol/l	17 16

nen 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 symptomlos und der Verlauf schleichend mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen. Dabei ist die Kinetik der Erkrankungsprogredienz hochvariabel und letztendlich

uncharakteristische Allgemeinsymptome

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.10

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.

Knochenschmerzen

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.

diffuse Osteoporose und/oder Osteolysen

Röntgenologisch weisen bei Diagnose circa 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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.10

Veränderungen lassen sich am besten am Schädel („Schrotschussschädel"), am Becken und an der Wirbelsäule nachweisen. Neben diesen Veränderungen 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.

Hyperkalzämie

Die Hyperkalzämie mit ihren Komplikationen ist eher Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung. Aufgrund verbesserter Diagnostik ist sie als führender Befund bei Diagnose 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 Hyperkalzämiesyndrom 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.

Hyperkalzämiesyndrom

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

Tabelle 3 Pathogenetische Mechanismen einer Nephropathie

Symptom	Bedingt durch
Hyperkalzämie	Exsikkose, Nephrokalzinose
Bence-Jones-Proteinurie	Tubulusnephropathie, λ-Leichtketten ungünstiger als κ-Leichtketten, Myelomniere
Hyperurikämie	vorbestehend/therapieinduziert
Infektionen	bei fortgeschrittener Erkrankung, gramnegative Erreger
Amyloidose	Glomerula befallen, selten im Interstitium
Plasmazellinfiltration	Interstitium befallen, meist geringe Funktionsstörung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.10

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 zunehmender Krankheitsdauer. Das Spektrum reicht von der asymptomatischen reversiblen Erhöhung der Retentionswerte bis zum akuten Nierenversagen. Schäumender Urin als Zeichen einer Bence-Jones-Proteinurie oder Albuminurie kann auftreten. Höhergradige Nierenfunktionseinschränkungen sind prognostisch ungünstig.
Die Genese der Niereninsuffizienz ist multifaktoriell. Die pathogenetischen Mechanismen, die zur Nephropathie führen, sind in Tabelle 3 aufgelistet.
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

normozytäre, normochrome Anämie

Eine normozytäre, normochrome Anämie (Hämoglobin < 12 g/dl) ist bei circa 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 circa 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

Leukozytopenien

Die Leukozytenzahl ist vor Beginn der Chemotherapie in der Regel im Normbereich. Eine Leukozytose findet man selten, Leukozytopenien unter 3000/µl 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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.10

Thrombozyten

Thrombozytopenien

Die Thrombozytenzahl ist bei Diagnosestellung meistens normal. Selten kommen Thrombozytopenien unter 50 000/µl 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 paraproteininduzierten Plättchenfunktionsstörung. Weitere Ursachen können ein vaskulärer Defekt bei Kryoglobulinämie oder das Hyperviskositätssyndrom sein.

Koagulopathie

Hämorrhagische Diathese

Blutungskomplikationen

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. Der Blutungstyp ist klinisch sehr variabel.

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 heparinähnlichen 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 Multiplen Myelom 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) ist erhöht.
- Durch die erhöhte Konzentration der Immunglobuline wird die Ausbildung einer normalen Fibrinstruktur gehemmt, wodurch die Fibrinolyse nicht mehr optimal ablaufen kann.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.10

- 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).

neurologische Symptome

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

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 circa 80 % der septischen Komplikationen und die meisten infektbedingten Todesfälle verantwortlich (Savage et al. 1982).

Infekte der Atemwege

Harnwegsinfekte, Zoster

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.10

- eine zelluläre Immundefizienz, bedingt durch pathologische, quantitative und qualitative Veränderungen von B- und T-Zell-Populationen (Jacobson/Zolla-Pazner 1986).

Nervensystem

neurologische Störungen

Neurologische Störungen sind meist sensorisch-motorischer Natur und Zeichen einer Kompressionssymptomatik mit Bevorzugung der unteren thorakalen und der lumbalen Segmente; jedoch ist prinzipiell eine Kompression in jedem Bereich möglich. Zu einem Querschnittsyndrom kommt es bei circa 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 hervorwachsen, 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.

Circa 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

Neuropathie

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,

POEMS

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:

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.10

- Hyperkalzämie
- Hyperviskositätssyndrom
- Urämie
- Meningitis (bakteriell)

Haut

Hautveränderungen

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.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.10

Literatur

Bartl R, Fateh-Moghadam A (1986) Die Diagnose des multiplen Myeloms. Onkologie 9: 183–8, 190–5

Eby CS (2007) Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 158–64

Fateh-Moghadam A,Willmanns W (1994) Monoklonale Gammopathien. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg.) Internistische Onkologie. Thieme, Stuttgart: 386–403

Fritz E, Ludwig H, Scheithauer W et al (1986) Shortened platelet half-life in multiple myeloma. Blood 68: 514–20

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: 282–90

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: 202–10

Khan P et al (1987) Light chain disease associated with the hyperviscosity syndrome. Cancer 60: 2267–8

Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al (2003) Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 78: 21–3

Salmon SE, Cassady JR (1997) Plasma cell neoplasmas. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Cancer. 5th ed., Lippincott-Raven, Philadelphia–New York: 2344–87

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: 1099

Zangari M, Saghafifar F (2003) The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. Semin Thromb Hemost 29: 275–81

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.10

Primärtherapie mit autologer Transplantation

C. Straka, C. Weyermann, S. Theurich, F. Bassermann, M. Hubmann, M. Hentrich

Schlagwörter

Autologe Transplantation • Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (HDT-ASCT) • Induktionstherapie • Stammzellmobilisierung • Stammzellsammlung • Plerixafor • Cyclophosphamid • Etoposid • Hochrisikozytogenetik • ISS • R-ISS • Melphalan 140 mg/m^2 (MEL140) • Melphalan 200 mg/m^2 (MEL200) • Tandem-Transplantation • Konsolidierung • Erhaltungstherapie

In diesem Kapitel werden vor allem die praktischen Gesichtspunkte der Primärtherapie mit autologer Transplantation dargestellt. Das Kapitel mündet in eine Konsensus-Empfehlung der Projektgruppe Multiples Myelom am Tumorzentrum München zu Indikation und Durchführung der autologen Transplantation beim Multiplen Myelom.

Indikation und Patientenselektion

Alter < 70 Jahre

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (HDT-ASCT) als Teil der Primärtherapie stellt den Therapiestandard für alle geeigneten jüngeren Patienten mit Multiplem Myelom im Alter < 70 Jahre dar. Dabei handelt es sich um Patienten in gutem Allgemeinzustand und ohne relevante Komorbiditäten oder starke Einschränkungen von Organfunktionen sowie ohne schwerwiegende Infektionen. Natürlich spielt auch der über Therapiealternativen aufgeklärte Patientenwille zur HDT-ASCT oder aber die Ablehnung eine entscheidende Rolle.

Die in den relevanten klinischen Studien in den Einschlusskriterien festgelegten Altersobergrenzen sollten als Orientierungshilfe, nicht jedoch als ein absolutes Kriterium betrachtet werden. Mit zunehmendem Alter nehmen Komorbiditäten regelhaft zu, jedoch auch die interindividuelle Bandbreite des Allgemeinzustands. Der individuelle Status des Patienten ist also zu berücksichtigen.

Altersgruppe > 65 Jahre

Die Überlegenheit einer Primärtherapie unter Einschluss der HDT-ASCT im progressionsfreien Überleben wurde in einer Reihe von modernen Studien bei Myelompatienten bis zu einem Alter von 65 Jahren nachgewiesen (Palumbo et al. 2014, Attal et al. 2017, Gay et al. 2015, Cavo 2020, Gay et al. 2021, Richardson et al. 2022). Der Effekt auf das Gesamtüberleben ist jedoch uneinheitlich. In der Altersgruppe > 65 Jahre fehlt der Nachweis der Überlegenheit der HDT-ASCT gegenüber modernen konventionellen Therapien (Facon et al. 2007, Straka et al. 2022). Dennoch existiert auch für diese Altersgruppe eine große Anzahl an Studien, die die Durchführbarkeit und hohe Effektivität der HDT-ASCT zeigen. Da es sich bei der

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

HDT-ASCT um eine unabhängige und zusätzliche Therapieoption handelt, muss bei Patienten > 65 Jahre erwogen werden, ob diese Therapieoption tatsächlich ungeeignet oder nicht zu favorisieren ist. Der Erkenntnisstand hierzu ist derzeit lückenhaft, sodass Empfehlungen auf einer unvollständigen Datengrundlage erfolgen und in Zukunft angepasst werden müssen.

Für die heutzutage recht große Gruppe der Patienten im Alter 65–69 Jahre in sehr guter Verfassung erscheint es angemessen, die HDT-ASCT generell zu empfehlen. Dies erfolgt in Analogie zur Datenlage bei den Patienten ≤ 65 Jahre.

Andererseits ist bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, in zunehmendem Maße mit Einschränkungen von Organfunktionen und einem reduzierten Allgemeinzustand zu rechnen. Diese Patienten können nicht mit jungen Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand gleichgesetzt werden. Dennoch gibt es eine große Anzahl an Patienten, die für eine HDT-ASCT noch potenziell geeignet sind. Dem gegenüber stehen die insgesamt sehr guten Ergebnisse mit konventionellen Regimen ohne HDT-ASCT bei diesen Patienten. Beim individuellen Patienten muss also eine Abwägung erfolgen, welche Therapiestrategie – mit oder ohne HDT-ASCT – am besten geeignet ist. Argumente für den Einsatz einer HDT-ASCT können das Vorhandensein von myelomspezifischen Risikofaktoren, wie hohe Tumorlast, eine aggressive Myelomerkrankung, extramedullärer Befall, Hochrisikozytogenetik, ISS-Stadium III oder R-ISS-Stadium III, sein. Als ein weiterer Risikofaktor wurde kürzlich das Vorhandensein von > 2 % Plasmazellen im Blut beschrieben (Jelinek et al. 2022). Eine wesentliche Voraussetzung für die sichere Durchführung einer HDT-ASCT bei Patienten > 65 Jahre ist, dass die Melphalan-Dosis gegebenenfalls reduziert wird. Zu berücksichtigen ist ebenso, dass auch die Intensität der Induktion an den Patientenzustand angepasst werden sollte.

Induktionstherapie

Dara-VTd, VD und VTD

Zur Induktionstherapie des Multiplen Myeloms vor HDT-ASCT sind drei Regime in Deutschland zugelassen: Dara-VTd (Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) (Moreau et al. 2019) und bereits seit Längerem VD (Bortezomib, Dexamethason) und VTD (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason). Das Regime VCd (Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason) wird als Induktion in Deutschland von Medizinischem Dienst und den Krankenkassen toleriert. Zu VCd existiert eine umfangreiche Datenlage, aber keine Zulassung. In der Routine werden in der Regel 3–4 Zyklen der Induktionstherapie gegeben, in Studien auch 6 Zyklen.

Dara-VTd ist derzeit das einzig zugelassene Induktionsregime, das einen anti-CD38-Antikörper einschließt. Aus diesem Grund wird es als das effektivste unter den derzeit verfügbaren Regimen angesehen. Ein potenzieller Nachteil von Dara-VTd und VTd ist das aufgrund des gleichzeitigen Einsatzes von Bortezomib und Thalidomid vorhandene erhöhte Polyneuropathierisiko. VTd alleine wird deshalb in Deutschland kaum eingesetzt. Falls eine Polyneuropathie unter Dara-VTd früh einsetzt, muss überlegt und entschieden werden, Thalidomid gegebenenfalls wegzulassen oder durch Cyclophosphamid zu ersetzen. Nach übereinstimmender Expertenmeinung sollte im Rahmen der Induktion ein Proteasom-Inhibitor eingesetzt werden, VD ist aber vonseiten der Effektivität anderen Regimen unterlegen und wird deshalb nicht favorisiert. Bei stark ausgeprägter Niereninsuffizienz kann VD jedoch als sicherer Einstieg in die Therapie angewendet werden, um dann bei

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

Verbesserung der Niereninsuffizienz um ein oder zwei weitere Substanzen ergänzt zu werden.

VRd

VRd als Induktion wurde in großen Phase-III-Studien umfangreich untersucht und hat sich als effektives und gut tolerables Regime erwiesen (Attal et al. 2017, Richardon et al. 2022). Eine Zulassung hierfür existiert jedoch nicht. Aufgrund der gesicherten Datenbasis kann gegebenenfalls in Abstimmung mit Medizinischem Dienst und Krankenkassen ein Zentrumsstandard VRd trotz fehlender Zulassung definiert werden.

Dara-VRd

Dara-VRd wird derzeit in verschiedenen Studien als Induktion geprüft, zeigt sehr gute und wahrscheinlich zu VRd überlegene Ergebnisse und könnte in der Zukunft möglicherweise eine Zulassung erfahren (Voorhees et al. 2020).

Dara-Rd oder VRd

Dara-Rd (Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason) oder VRd (Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) besitzen in Europa eine Zulassung für Patienten die als nicht transplantationsgeeignet eingestuft werden. Im Rahmen einer Therapie mit Dara-Rd oder VRd bei älteren Patienten, die primär nicht als Transplantationskandidaten gesehen wurden, kann es dennoch zu einer Strategieänderung kommen und eine zunächst nicht vorgesehene HDT-ASCT wird dann doch favorisiert. Das kann z. B. dann der Fall sein, wenn das Ansprechen auf Dara-Rd oder VRd nicht so gut wie erwartet ausfällt, die Therapie nicht gut vertragen wird oder aber auch, wenn sich ein primär reduzierter Allgemeinzustand der Patienten so rasch bessert, dass sie doch zu Kandidaten für eine HDT-ASCT werden.

VCd

VCd wurde und wird in Deutschland und in anderen Ländern breit eingesetzt und zeichnet sich durch eine gute Tolerabilität, Effektivität und Steuerbarkeit aus (Einsele et al. 2017a). Im Vergleich zu Dara-VTd ist die Effektivität geringer, aber auch die Polyneuropathie fällt geringer aus (bereits im Vergleich mit VTd allein) (Moreau et al. 2016). VCd ermöglicht in der Regel einen guten Einstieg in eine sequenzielle Primärtherapie unter Einschluss der HDT-ASCT. Viele Zentren würden möglicherweise gerne Dara-VCd geben. Dies ist jedoch durch die Zulassungssituation erschwert. Dara-VCd ist für die Behandlung der AL-Amyloidose zugelassen (Kastritis et al. 2021), nicht jedoch für das Multiple Myelom (ohne AL-Amyloidose). Zu beachten ist die Dosisreduktion von VCd bei der Behandlung der AL-Amyloidose (als CyBorDex bezeichnet). Im Rahmen der LYRA-Studie wurde bei Patienten mit Multiplem Myelom Dara-VCd als Induktion vor HDT-ASCT geprüft, mit guter Effektivität und Tolerabilität (Yimer et al. 2019).

Stammzellmobilisierung und Stammzellsammlung

Die Stammzellmobilisierung erfolgt normalerweise, wenn die Induktionstherapie beendet ist, vorzugsweise nach 3 oder 4 Zyklen, wenn in Studien so festgelegt auch nach 6 Zyklen. Regime, die Melphalan enthalten, sollten vor der Stammzellmobilisierung vermieden werden, da hämatopoetische Stammzellen hierdurch geschädigt werden.

Chemo/G-CSF und G-CSF-mono

Zur Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen ins periphere Blut der Patienten werden verschiedene Verfahren angewandt. Zum einen die Mobilisierung mit G-CSF im Anschluss an eine myelosuppressive Chemotherapie (Chemo/G-CSF), zum anderen die Mobilisierung nur mit G-CSF (G-CSF-mono) ohne Chemotherapie. Die Chemo/G-CSF-Mobilisierung führt zu höheren Stammzellausbeuten, G-CSF-mono-Mobilisierung erlaubt den Verzicht auf eine Chemotherapie (Sung et al. 2013). Um den richtigen Zeitpunkt für die Stammzellsammlung während des Leu-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

kozytenanstiegs nach Überwindung des Nadirs zu definieren, ist ein CD34-Monitoring im Blut erforderlich. Eine suboptimale Mobilisierung mit geringer Konzentration an CD34-Zellen im Blut (< 20/µl) kann durch die zusätzliche Gabe von Plerixafor, einen Chemokin-Rezeptor-Typ-4-Inhibitor, um den Faktor 2–3 gesteigert werden (DiPersio et al. 2009). Der Einsatz von Plerixafor ist häufiger nach G-CSF-mono erforderlich als nach Chemo/G-CSF-Mobilisierung. Die Mindestmenge an autologen Blutstammzellen für eine Transplantation beträgt 2 x 10^6 CD34-Zellen/kg. Eine gesammelte Gesamtmenge an Blutstammzellen von ≥ 6 x 10^6 CD34-Zellen/kg erlaubt bei entsprechender Portionierung der Stammzellen eine zweifache Transplantation plus Verfügbarkeit eines Reservetransplantats für einen möglichen Einsatz im Rezidiv. Die gesammelte Gesamtmenge an Stammzellen hängt von der Mobilisierbarkeit, der Anzahl an Apheresen und der verfolgten Transplantationsstrategie ab.

Cyclophosphamid und Etoposid

In Deutschland wird beim Multiplen Myelom meistens der Chemo/G-CSF-Mobilisierung wegen der besseren Stammzellmobilisierung und höheren Sammlungsausbeute der Vorzug gegeben. Als Chemotherapie wird in der Regel Cyclophosphamid (C) in einer Gesamtdosis von 2,0–4,0 g/m^2 eingesetzt, häufig Cyclophosphamid 3,0 g/m^2 (Moreau et al. 2019, Gay et al. 2015) gefolgt von G-CSF. Auch Etoposid (E) gefolgt von G-CSF zeigt eine gute Stammzellen-Mobilisierbarkeit (Wood et al. 2011). Durch die Hinzunahme von Etoposid zu Cyclophosphamid (CE) kann die Stammzellausbeute gegenüber Cyclophosphamid allein gesteigert werden (Heider et al. 2021, Demirer et al. 1996). Bei angenommener geringerer Mobilisierbarkeit, z. B. bei hochgradigem Knochenmarkbefall, nach stärkerer Vortherapie (> 6 Zyklen) oder vorangegangener Bestrahlung (Demirer et al. 1996), würde sich deshalb CE als Alternative zu C anbieten. Ein in den Studienprotokollen der DSMM geprüftes und effektives CE-Regime setzt sich aus Cyclophosphamid 2,5 g/m^2 (gesamt) und Etoposid 300 mg/m^2 (gesamt) plus G-CSF zusammen. Wenn ein erster Mobilisierungsversuch mit C nicht ausreichend erfolgreich war, kann ein zweiter Mobilisierungsversuch mit CE erfolgen.

Nach 4 Zyklen einer modernen Quadruplet-Induktionstherapie, die Daratumumab und Lenalidomid einschließt, können bei fast allen Patienten (> 95 %) ausreichend Blutstammzellen gesammelt werden (Chhabra et al. 2023).

Hochdosischemotherapie

Melphalan-Dosierung

Hochdosis-Melphalan in einer Dosierung von 200 mg/m^2 (MEL200) stellt den Standard der Hochdosischemotherapie beim Multiplen Myelom dar (Moreau et al. 2002, Palumbo et al. 2010). Bei Vorliegen von relevanten Einschränkungen von Organfunktionen, insbesondere der häufig vorhandenen Niereninsuffizienz (Creatinin > 2 mg/dl), oder einem reduzierten Allgemeinzustand oder einem Alter größer 70 Jahre ist es erforderlich, die Melphalan-Dosierung auf 140 mg/m^2 zu reduzieren (Badros et al. 2001a, Badros et al. 2001b, Gertz et al. 2007, Auner et al. 2018). Hierdurch können die auftretenden Toxizitäten, insbesondere hochgradige Mukositis oder schwere Infektionen, deutlich vermindert und abgemildert werden. Eine erhöhte Mortalität wird so vermieden. Mittlerweile sind auch die Ergebnisse einer Phase-III-Studie zur HDT-ASCT älterer Patienten vorgestellt worden (Straka et al. 2022). Diese prospektiven Daten belegen die Durchführbarkeit und die akzeptable Toxizität von MEL140 bis zu einem Alter von 75 Jahren.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

doppelte HDT-ASCT

Eine doppelte HDT-ASCT im Abstand von 2–6 Monaten (Tandemtransplantation) (Barlogie et al. 1999) stellt eine Optimierungsmaßnahme dar, die für Patienten in Betracht kommt, die die erste HDT-ASCT gut vertragen haben, bei denen ein Ansprechen zu verzeichnen war und bei denen myelomspezifische Risikofaktoren gegeben sind (Cavo et al. 2018, Cavo et al. 2020). Myelomspezifische Risikofaktoren, die zu einem höheren Rezidivrisiko beitragen, sind:

- Hochrisikozytogenetik, insbesondere t(4;14), t(14;16) oder del(17p)
- ISS-Stadium III (bei fehlender Zytogenetik)
- R-ISS-Stadium III
- Nichterreichen einer kompletten Remission (CR) nach der ersten Transplantation)

Neben den genannten Risikofaktoren beschreiben auch andere Faktoren, die nicht notwendigerweise durch ISS, R-ISS oder Hochrisikozytogenetik miterfasst werden, eine Hochrisikosituation beim Multiplen Myelom. Diese Faktoren sollten in die Evaluation mit einfließen:

- extramedullärer Befall
- hohe Tumorlast (z. B. Knochenmarkbefall > 80 %)
- hohe klinische Aggressivität (z. B. ausgeprägte Knochenerkrankung oder myelomspezifische Einschränkung von Organfunktionen, speziell Nierenfunktion)

Insbesondere wenn mit der ersten HDT-ASCT keine CR erreicht wurde, sind diese Faktoren zu berücksichtigen.

Konsolidierung

2 Zyklen Dara-VTd-Konsolidierung nach HDT-ASCT

Einen gesicherten Stellenwert für eine Konsolidierung mit einer begrenzten Anzahl an Zyklen (2–5) Chemotherapie nach HDT-ASCT gibt es derzeit nicht. Allerdings existiert eine Zulassung für 2 Zyklen Dara-VTd-Konsolidierung nach HDT-ASCT, die im Rahmen der Zulassung von Dara-VTd für die Induktion zustande gekommen ist (Moreau et al. 2019). Dies entspricht der Durchführung des Studienprotokolls, die Konsolidierungsphase wurde jedoch nicht separat geprüft. Patienten, die analog der CASSIOPEIA-Studie behandelt werden, können also auch diese 2 Zyklen Dara-VTd nach HDT-ASCT erhalten. Falls zu diesem Zeitpunkt bereits eine Polyneuropathie eingetreten ist, sollte darauf verzichtet werden.

2 Zyklen VRd nach HDT-ASCT

Die Ergebnisse mit 2 Zyklen VRd nach HDT-ASCT sind uneinheitlich, eine Zulassung existiert nicht. Möglicherweise spielt die Zusammensetzung der Induktionstherapie für die Wirksamkeit der Konsolidierung eine Rolle. In der EMN02/HO95-Studie, in der die Induktionstherapie mit VCD durchgeführt wurde – also ohne eine immunmodulatorische Substanz –, führte die Gabe von 2 Zyklen VRd nach HDT-ASCT zu einem besseren progressionsfreien Überleben (Cavo et al. 2020). Andererseits hatten in der STaMINA-Studie 2 Zyklen VRd-Konsolidierung keinen positiven Einfluss auf das progressionsfreie Überleben, nachdem VRd bereits als Induktionstherapie gegeben worden war (Stadtmauer et al. 2019).

Bortezomib-mono

Für eine Konsolidierung mit Bortezomib-mono gibt es verschiedene positive Studienergebnisse, die eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zeigen, die Studien waren allerdings nicht als Zulassungsstudien angelegt (Melqvist et al.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

2013, Einsele et al. 2017b). Im Einzelfall kann eine Konsolidierung mit Bortezomib-mono bei Hochrisikozytogenetik in Betracht gezogen werden.
Ziel der Konsolidierung ist das Ergebnis nach HDT-ASCT zu vertiefen und zu stabilisieren. Vor dem Hintergrund, dass derzeit nur die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid als Monotherapie zugelassen ist, wird dieser Ansatz weiterhin verfolgt. Wie sich die Dinge entwickeln, wenn möglicherweise Dubletten für die Erhaltungstherapie zugelassen werden, wird die Zukunft zeigen. Als Konsolidierung ist auch eine zweite HDT-ASCT im Rahmen einer doppelten (Tandem-)Transplantation aufzufassen.

Erhaltungstherapie

Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

Derzeit ist nur die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid 10 mg pro Tag nach HDT-ASCT zugelassen. Die vorgesehene Gabe ist einmal täglich vorzugsweise abends, es ist aber auch möglich, Lenalidomid an 3 von 4 Wochen zu geben, mit einer Woche Pause. Die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zeigte in Studien eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Attal et al. 2012, McCarthy et al. 2012, Palumbo et al. 2014, Jackson et al. 2019) und in einer Metaanalyse auch des Gesamtüberlebens (McCarthy et al. 2017). Der positive Effekt einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie ist insbesondere für Standardrisikopatienten nachgewiesen. Dennoch profitierten auch in zwei der vier zitierten Phase-III-Studien die Hochrisikopatienten von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie (McCarthy et al. 2012, Jackson et al. 2019). Bei Hochrisikopatienten wird auch eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib diskutiert.
Eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid wird heutzutage breit und konsequent nach HDT-ASCT eingesetzt. Die Zulassung ermöglicht die Anwendung bis zur Progression oder bis intolerable Nebenwirkungen auftreten. Die optimale Therapiedauer ist derzeit nicht bekannt und dürfte bei etwa 3 Jahren liegen (Pawlyn et al. 2022). Derzeit ist zu empfehlen, eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid für mindestens 2 Jahre und bis zur Progression durchzuführen. Lenalidomid sollte spätestens 3 Monate nach HDT-ASCT begonnen werden.
Unter Lenalidomid-Erhaltungstherapie versus Placebo oder Beobachtung wurde ein erhöhtes Auftreten von Sekundärmalignomen beobachtet (6,1 % vs. 2,8 %). Die signifikanten Vorteile der Anwendung in progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben überwiegen dieses Risiko jedoch deutlich. Konsequenterweise sollte unter einer laufenden Lenalidomid-Erhaltungstherapie auf das mögliche Auftreten von Sekundärmalignomen besonders geachtet und die gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

Patientenselektion und Wahl der Regime für die HDT-ASCT am Tumorzentrum München: eine Konsensusempfehlung

Patienten bis 65 Jahre:

Standardtherapie

- Indikation:
  - Standardtherapie in der Primärbehandlung
- Voraussetzungen:
  - guter Allgemeinzustand
  - keine oder nur moderate Komorbiditäten (Ausnahme myelomassoziierte Einschränkung der Nierenfunktion)
  - keine relevanten chronischen Infektionen
- Induktion:
  a) Dara-VTd bevorzugt (Vorsicht Polyneuropathie) CASSIOPEIA-Studie
  b) als Reserveregime andere bortezomibhaltige Kombinationstherapien wie VCd (generell vom Medizinischen Dienst und Krankenkassen auch ohne bestehende Zulassung akzeptiert) oder VRd (keine Zulassung, gegebenenfalls nach Absprache als Zentrumsstandard toleriert). Gute Daten für VRd als Induktion in internationalen Studien: DETERMINATION, IFM2009-Studie.
  In Zukunft möglicherweise Erweiterung von VCd und VRd um Daratumumab (LYRA-Studie und GRIFFIN-Studie) oder Isatuximab (GMMG-HD7-Studie), jedoch aktuell fehlende Zulassung! An einem Münchner Klinikum wurde Dara-VRd als Zentrumsstandard etabliert.
  c) VTd ist für die Induktionstherapie zugelassen, aber mit einem erhöhten Polyneuropathie-Risiko verbunden und weniger effektiv als Dara-VTd.
- Mobilisierung:
  - nach Zentrumsstandard, Berücksichtigung von eingeschränkten Organfunktionen mit entsprechender Dosisanpassung der Medikamente.
- Hochdosischemotherapie:
  - MEL200 (1x oder 2x, siehe unten)
- Konsolidierung:
  - 2 Zyklen Dara-VTd, falls Induktion mit Dara-VTd (Zulassung im „Paket", ohne dass der Stellenwert separat geprüft wurde) und bei Fehlen einer Polyneuropathie, bei doppelter Transplantation zu hinterfragen. Ansonsten keine Konsolidierung.
- Erhaltung:
  - Lenalidomid

Patienten 65–69 Jahre:

- Indikation:
  - empfehlenswerte, zu bevorzugende Option
- Voraussetzungen:
  - guter Allgemeinzustand
  - keine oder nur moderate Komorbiditäten (Ausnahme myelomassoziierte Einschränkung der Nierenfunktion)
  - keine relevanten chronischen Infektionen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

- Induktion:
  a) Dara-VTd, wenn vermutete Therapieverträglichkeit hoch (Vorsicht Polyneuropathie!)
  b) VCd, wenn vermutete Therapieverträglichkeit eingeschränkt oder eine Polyneuropathie vorbestehend ist oder eine auftretende Polyneuropathie einen stark negativen Einfluss auf die Lebensführung des Patienten hätte (z. B. Musiker). Wahrscheinlich höhere Effektivität bei Kombination mit einem anti-CD38-Antikörper, hierfür derzeit jedoch keine Zulassung.
  c) VRd (keine Zulassung, ggf. vom Medizinischen Dienst und Krankenkassen tolerierter Zentrumsstandard), wenn vermutete Therapieverträglichkeit durchschnittlich, aber Gründe gegen Dara-VTd vorliegen. Höhere Wirksamkeit bei Kombination mit einem anti-CD38-Antikörper, hierfür derzeit jedoch keine Zulassung.
- Mobilisierung:
  – nach Zentrumsstandard, Berücksichtigung von eingeschränkten Organfunktionen mit entsprechender Dosisanpassung der Medikamente.
- Hochdosischemotherapie:
  a) MEL200 (1x oder 2x, siehe unten), wenn guter Allgemeinzustand und gute Verträglichkeit der Induktion
  b) MEL140 (1x oder 2x, siehe unten), wenn Allgemeinzustand mäßig eingeschränkt und relevante Toxizität während Induktion
- Konsolidierung:
  – 2 Zyklen Dara-VTd falls Induktion mit Dara-VTd und bei Fehlen einer Polyneuropathie, bei doppelter Transplantation zu hinterfragen. Ansonsten keine Konsolidierung.
- Erhaltung:
  – Lenalidomid

Patienten 70–75 Jahre (je nach biologischem Alter im Einzelfall auch > 75 Jahre):

- Indikation:
  a) zu erwägende Option bei Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand, denen eine HDT-ASCT nicht vorenthalten werden soll.
  b) zu erwägen bei Patienten mit Risikofaktoren wie hoher Tumorlast, zytogenetischen Risikofaktoren, extramedullärem Befall u. a.
  c) zu erwägen bei möglichen anderen Vorteilen einer HDT-ASCT gegenüber den zugelassenen Standardtherapien Dara-Rd, Dara-VMP und VRd
  d) zu erwägen bei Patienten, die mit Dara-Rd, Dara-VMP oder VRd begonnen haben, die jedoch nicht gut ansprechen oder die Therapie nicht gut tolerieren. Die maximal durchgeführte Zyklenzahl sollte 6 Zyklen nicht übersteigen.
- Voraussetzungen:
  – guter oder nur gering eingeschränkter Allgemeinzustand
  – keine bis geringe Komorbiditäten (Ausnahme myelomassoziierte Einschränkung der Nierenfunktion)
  – keine relevanten chronischen Infektionen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

- Induktion:
  a) VCd, in Zukunft möglicherweise zusätzlich Daratumumab (aktuell keine Zulassung für Dara-VCd)
  b) Dara-Rd, Dara-VMP oder VRd, wenn primär nicht für HDT-ASCT geplant und Entscheidung für HDT-ASCT während der laufenden Therapie fällt, z. B. bei schlechtem Ansprechen oder schlechter Verträglichkeit
  c) Dara-VTd im Einzelfall
- Mobilisierung:
  – nach Zentrumsstandard, Berücksichtigung von eingeschränkten Organfunktionen mit entsprechender Dosisanpassung der Medikamente
- Hochdosischemotherapie:
  – MEL140 (1x oder 2x, siehe unten)
- Konsolidierung:
  a) keine Konsolidierung
  b) 2 Zyklen Dara-VTd im Einzelfall, falls Induktion mit Dara-VTd und darunter keine Komplikationen, insbesondere keine Polyneuropathie
- Erhaltung:
  – Lenalidomid

Kriterien für eine doppelte HDT-ASCT:

- Eine zweite HDT-ASCT im Sinne einer Doppeltransplantation 2–6 Monate nach der ersten HDT-ASCT stellt eine Optimierungsmaßnahme dar, die bei besonderen Konstellationen dem Patienten angeboten werden kann.
- Voraussetzung ist immer, dass die erste HDT-ASCT gut vertragen wurde und effektiv war.
- Einsatz bei Patienten, die Hochrisikofaktoren in Bezug auf das Multiple Myelom aufweisen, insbesondere Hochrisikozytogenetik, ISS im Stadium III, R-ISS im Stadium III.
- Einsatz bei Patienten, die nach der ersten HDT-ASCT noch keine komplette Remission (CR) erreicht haben, wenn eine Risikokonstellation besteht.
- Auch ein klinisch sehr aggressiver Verlauf mit ausgeprägten Knochendestruktionen, einer hohen Tumorlast, extramedullärem Befall, schnell einsetzenden Organschäden oder einer Plasmazellleukämie ist als Hochrisikofaktor zu bewerten und wird nicht immer durch Zytogenetik oder ISS erfasst. Hier sollte im Einzelfall überlegt werden, ob eine doppelte HDT-ASCT indiziert ist.

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Weyermann war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline. S. Theurich war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen, Takeda, Pfizer, GSK, Kyowa Kirin, BMS. C. Straka, F. Bassermann, M. Hubmann und M. Hentrich geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

Literatur

Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al (2017) Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med 376: 1311–20

Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al (2012) Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 366: 1782–91

Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G et al (2018) Melphalan 140 mg/m^2 or 200 mg/m^2 for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Haematologica 103: 514–21

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: 600–7

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: 822–9

Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR et al (1999) Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. Blood 93: 55–65

Cavo M, Gay F, Beksac M et al (2020) Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomized, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 7: e456–68

Cavo M, Goldschmidt H, Rosinol L et al (2018) Double versus single autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: Long-term follow-up (10 years) analysis of randomized phase 3 studies. Blood 132 (Supplement 1): 124

Chhabra S, Callander N, Watts NL et al (2023) Stem cell mobilization yields with Daratumumab- and Lenalidomide-containing quadruplet induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: Findings from the MASTER and GRIFFIN trials. Transplantation and Cellular Therapy 29: 174e1–174e10

Demirer T, Buckner CD, Gooley T et al (1996) Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 17: 937–41

DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A et al (2009) Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous transplantation in patients with multiple myeloma. Blood 113: 5720–6

Einsele H, Engelhardt M, Tapprich C et al (2017a) Phase II study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy in multiple myeloma: DSMM XI trial. Br J Haematol 179: 586–97

Einsele H, Knop S, Vogel M et al (2017b) Response-adapted consolidation with bortezomib after ASCT improves progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. Leukemia 31: 1463–6

Facon T, Mary JY, Hulin C et al (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: 1209–18

Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D et al (2021) Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomized, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 22: 1705–20

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: 1617–29

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: 605–11

Heider M, Grass S, Dill V et al (2021) Cyclophosphamide plus etoposide is a safe mobilization regimen in patients with multiple myeloma. Transfusion and Apheresis Science 60: 103197

Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C et al (2019) Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): A multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol 20: 57–73

Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D et al (2022) More than 2% of circulating tumor plasma cells defines plasma cell leukemia-like multiple myeloma. J Clin Oncol 41: 1383–92

Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al (2021) Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med 385: 46–58

McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al (2017) Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. J Clin Oncol 35: 3279

McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister C et al (2012) Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 366: 1770–81

Melqvist 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: 4647–54

Moreau P, Attal M, Hulin C et al (2019) Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 394: 29–38

Moreau P, Facon T, Attal M et al (2002) Comparison of 200 mg/m^2 and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m^2 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: 731–5

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

Moreau P, Hulin C, Macro M et al (2016) VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Blood 127: 2569–74

Palumbo A, Bringhen S, Bruno B et al (2010) Melphalan 200mg/m^2 versus 100 mg/m^2 in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. Blood 115: 1873–9

Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al (2014) Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 371: 895–905

Pawlyn C, Menzies T, Davies FE et al. (2022) Defining the optimal duration of lenalidomide maintenance after autologous stem cell transplant – data from the Myeloma XI trial. Blood-Supplement, ASH Meeting, Abstract 570

Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA et al (2022) Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. N Engl J Med 387: 132–47

Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B et al (2019) Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: Results of the BMT CTN 0702 trial. J Clin Oncol 37: 589–97

Straka C, Schaefer-Eckart K, Hertenstein B et al (2022) Long-term outcome of a prospective randomized trial comparing continuous lenalidomide/dexamethasone with lenalidomide/dexamethasone induction, MEL140 with autologous blood stem cell transplantation and single agent lenalidomide maintenance in patients of age 60-75 years with newly diagnosed multiple myeloma. Blood Supplement, Abstract 116

Sung AD, Grima DT, Bernard LM et al (2013) Outcomes and costs of autologous stem cell mobilization with chemotherapy plus G-CSF versus G-CSF alone. Bone Marrow Transplant 48: 1444–9

Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J et al (2020) Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood 136: 936–45

Wood WA, Whitley J, Moore D et al (2011) Chemomobilization with etoposide is highly effective in patients with multiple myeloma and overcomes the effect of age and prior therapy. Biol Blood Marrow Transplant 17: 141–6

Yimer H, Melear J, Faber E et al (2019) Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study. Br J Haematol 185: 492–502

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.11

Primärtherapie nicht-transplantabler Patienten

A. Höllein, N. Fischer, N. K. Lang, H. Dietzfelbinger, C. Wendtner, F. Abedinpour, F. Bassermann

Schlagwörter

Erstlinientherapie • nicht-transplantable Patienten • VRd • Dara-Rd • Dara-VMP

Auch in der aktuellen S3-Leitlinie Multiples Myelom wird eine Induktionstherapie mit dem Ziel einer konsolidierenden Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation als Standard für fitte Patienten mit wenig Komorbidität definiert (Leitlinienprogramm Onkologie). Diese Empfehlung ist mit der Einschränkung verbunden, Patienten ab dem Alter von 70 Jahren nur im Rahmen von Studien bzw. in sehr ausgewählten Einzelfällen einer Hochdosistherapie zuzuführen.
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Hochdosistherapie ist auch bei hochbetagten Patienten durch mehrere Studien gut belegt (Wildes et al. 2015, Badros et al. 2001, Muchtar et al. 2016, Saini et al. 2019). Demgegenüber gilt es, die hohe Wirksamkeit der zugelassenen Erstlinientherapien, insbesondere auch für Patienten, die ungeeignet für eine Transplantation erscheinen, abzuwägen. Aktuelle Studienergebnisse für die modernen Dreifach- oder Vierfachkombinationen ergeben langjährige mittlere Überlebenswahrscheinlichkeiten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. In Zusammenschau ist daher eine Therapie des Multiplen Myeloms auch ohne Hochdosistherapie sehr vielversprechend und ermöglicht vielen älteren und komorbiden Patienten gute Langzeitremissionen.
Auf die Therapieauswahl und Eignung der Patienten für ein Hochdosiskonzept wird in einem gesonderten Kapitel eingegangen.
In diesem Kapitel werden die aktuell etablierten Erstlinienstandards für nicht-transplantable Patienten vorgestellt. Im Speziellen soll auf die Wirksamkeit, die Besonderheiten der Applikation und das Nebenwirkungsprofil eingegangen werden.

Zugelassene Erstlinientherapien

In der Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht für eine autologe Transplantation vorgesehen sind, besteht eine Zulassung für die Medikamente Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib, Daratumumab, Bendamustin und Melphalan. In Tabelle 1 sind die Medikamente sowie die zugelassenen Kombinationspartner aufgeführt.

zugelassene Medikamente in der 1st-Line

Hierbei gilt es zu beachten, dass manche Medikamente bzw. Kombinationen nur für Patienten zugelassen sind, die auch einer Transplantation zugeführt werden sollen (z. B. Dara-VTd als Induktionstherapie), darüber hinaus gelten andere Zulassungsbestimmungen für die Rezidivtherapie.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

Tabelle 1 Zulassung und Kombinationspartner für die Erstlinientherapie von Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie vorgesehen sind

Medikament	zugelassene Therapiekombination für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie qualifizieren
Thalidomid	MPT: Melphalan/Prednison/Thalidomid MP: Melphalan/Predniso(lo)n
Lenalidomid	Rd: Lenalidomid/Dexamethason VRd: Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason RMP: Lenalidomid/Melphalan/Prednison Dara-Rd: Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason
Bortezomib	VMP: Bortezomib/Melphalan/Prednison Dara-VMP: Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednison
Daratumumab	Dara-Rd: Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason Dara-VMP: Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednison
Bendamustin	BP: Bendamustin/Prednisolon
Melphalan	VMP: Bortezomib/Melphalan/Prednison MPT: Melphalan/Thalidomid/Prednison RPM: Lenalidomid/Melphalan/Prednison

Aktuell nicht für die Erstlinientherapie dieser Patienten zugelassen sind: Isatuximab, Ixazomib, Pomalidomid, Selinexor, Carfilzomib, Elotuzumab, Panobinostat, Belantamab-Mafodotin, Idecabtagen-vicleucel (CAR-T), Teclistamab (bispezifischer Antikörper), pegyliertes Doxorubicin, Cyclophosphamid

Die aktuelle S3-Leitlinie von 2022 (Leitlinienprogramm Onkologie) sowie die ESMO-Leitlinie von 2021 (Dimopoulos et al. 2021) empfehlen eine moderne 3-fach- oder 4-fach-Kombination in der Erstlinienbehandlung von nicht-transplantablen Patienten. Als Option werden Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd), Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason (Dara-Rd) sowie Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednison (Dara-VMP) angeben. Im Fall einer Nicht-Verfügbarkeit von Daratumumab kann auch VMP oder Rd allein gegeben werden.
Im Folgenden sollen die Studienergebnisse vorgestellt werden, die zu dieser Empfehlung führten:

ehemalige Therapiestandards aus der FIRST und der GEM2005-Studie wurden abgelöst

Grundlage für die untersuchten Therapiekombinationen sind die zuvor definierten Therapiestandards aus der FIRST-Studie (Rd vs. MPT) (Benboubker et al. 2014) und der spanischen GEM2005-Studie (VMP vs. VTD) (Mateos et al. 2014). Beide Studien legten über lange Zeit die Standardtherapie (Rd und VMP) für den nicht-transplantablen Patienten fest und definierten in dieser Situation den Standardarm für weitere Therapieoptimierungen. Die logischen Weiterentwicklungen dieser Therapien führten zur Kombination von Bortezomib mit einem Zweitgenerations-IMID (Lenalidomid, VRd) (Richardson et al. 2010, Richardson et al. 2014) beziehungsweise zu Kombinationstherapien mit einem Anti-CD38-Antikörper (Daratumumab-VMP und Daratumumab-Rd) (Palumbo et al. 2016, Dimopoulos et al. 2016a). Diese Rationale wird durch eine Vielzahl von Studien aus der Induktionstherapie und späteren Therapielinien unterstrichen. Die im Folgenden aufgeführten Erstlinienstudien basieren auf diesen Ergebnissen und führten zur Zulassung der neuen Kombinationspartner. Ein direkter Vergleich der genannten Kombinationstherapien liegt nicht vor.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

Tabelle 2 Überblick über gebräuchliche Erstlinientherapieschemata bei nicht-transplantablen Patienten

Kombination	Schema	Zulassungs-studie
VRd	maximal 8 Zyklen VRd: Bortezomib 1,3 mg/m^2 s. c.* d1, 4, 8, 11, Lenalidomid 25 mg Tag 1–14**, Dexamethason 20 mg Tag 1 + 2, Tag 4 + 5, Tag 8 + 9, Tag 11 + 12, Wiederholung Tag 21 gefolgt von Rd-Erhaltung bis zum Progress oder Auftreten von UAW: Lenalidomid 25 mg Tag 1–21, Dexamethason 40 mg Tag 1, 8, 15, 22. Wiederholung Tag 28	SWOG-S0777 (Durie et al. 2017, Durie et al. 2020)
Dara-Rd	Lenalidomid 25 mg*** Tag 1–21, Dexamethason 40 mg (> 75 Jahre, 20 mg) Tag 1, 8, 15, 22, Wiederholung Tag 28 bis zum Progress oder Auftreten von UAW. Daratumumab i. v.** 16 mg/kg wöchentlich (Zyklus 1, 2), alle 2 Wochen (Zyklus 3–6), alle 4 Wochen bis zum Progress oder UAW	MAIA (Facon et al. 2019, Facon et al. 2021a)
Dara-VMP	bis zu 9 Zyklen VMP: Bortezomib 1,3 mg/m^2 s. c. 2x/Woche, Woche 1, 2 und 4, 5 im 1. Zyklus, dann 1x wöchentlich, Woche 1, 2 und 4, 5 ab Zyklus 2, Melphalan 9 mg/m^2 Tag 1–4 und Prednison 60 mg/m^2 Tag 1–4, Wiederholung Tag 43 Daratumumab 16 mg/kg i. v.** mit Dexamethason 20 mg wöchentlich im 1. Zyklus, alle 3 Wochen Zyklus 2–9 und dann alle 4 Wochen bis zum Progress oder Auftreten von UAW	ALCYONE (Mateos et al. 2018, Mateos et al. 2020a)

* In der SWOG-S0777-Studie erfolgte die Gabe von Bortezomib intravenös.
** In der VRd-Induktion wird Lenalidomid 14 Tage in einem 21-tägigen Zyklus appliziert.
*** In der MAIA- und der ALCYONE-Studie erfolgte die Gabe von Daratumumab intravenös.
**** Dosisreduktion von Lenalidomid bei einer GFR von 30–50 ml/min. UAW unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (VRd) – SWOG-S0777-Studie

Die SWOG-S0777-Studie untersuchte 525 Patienten mit erstdiagnostiziertem Multiplem Myelom, die primär nicht für eine Hochdosistherapie infrage kamen, und verglich VRd mit dem Standardarm Rd (Durie et al. 2017). Die Patienten wurden zwischen 2008 und 2012 eingeschlossen. In der Langzeitauswertung konnten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 84 Monaten Daten zu insgesamt 460 Patienten erhoben werden: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war 41 Monate für VRd und 29 Monate für Rd (HR 0,742; p = 0,003). Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde in der Gruppe der Patienten mit VRd nicht erreicht, bei einem medianen Gesamtüberleben für Rd von 69 Monaten (HR 0,709; p = 0,0114). Auch bei einer für das Alter angepassten Auswertung war der PFS- und OS-Vorteil für die Dreierkombination gegeben (Durie et al. 2020).

SWOG-S0777: medianes PFS mit VRd bei 41 Monaten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

Für die Durchführung der Therapie ist relevant, dass im Rahmen der Studie insgesamt 8 Zyklen VRd gefolgt von einer Rd-Erhaltungstherapie geplant waren. In der VRd-Induktion wurden 21-tägige Zyklen mit 14 Tagen Lenalidomid durchgeführt, in der Erhaltungstherapie 28-tägige Zyklen mit der gewohnten Lenalidomid-Gabe über 21 Tage. Insgesamt lag die mediane Zeit der Erhaltungstherapie bei 17,1 Monaten.

Daratumumab – Lenalidomid/Dexamethason (Dara-Rd) – MAIA-Studie

Die MAIA-Studie untersuchte die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason (Dara-Rd) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (Rd) alleine. Es wurden von 2015–2017 insgesamt 737 Patienten eingeschlossen und randomisiert (Daratumumab n = 368, Kontrollgruppe n = 369). Die erste Auswertung wurde 2019 veröffentlicht und zeigte einen deutlichen Vorteil für das progressionsfreie Überleben in der Kohorte der Patienten, die mit Daratumumab behandelt wurden: Die berechnete PFS-Rate nach 30 Monaten betrug 70,6 % gegenüber 55,6 % (HR 0,56; p < 0,001) (Facon et al. 2019). Die geplante Interimsanalyse wurde 2021 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56,2 Monaten veröffentlicht. Das mittlere progressionsfreie Überleben in der Daratumumab-Gruppe war noch nicht erreicht, gegenüber 34,4 Monaten in der Rd-Gruppe (HR 0,53; p < 0,001). Es konnte nun auch ein signifikanter Vorteil der Daratumumab-haltigen Therapie für das Gesamtüberleben gezeigt werden (Median nicht erreicht, HR 0,68; p = 0,0013) mit einer berechneten OS-Rate nach 60 Monaten von 66,3 % gegenüber 53,1 % (Facon et al. 2021a). Dieser Vorteil wird in der aktuellsten Auswertung bestätigt (Kumar et al. 2022).

MAIA: OS-Rate nach 60 Monaten 66,3% mit Dara-Rd

Daratumumab – Bortezomib/Melphalan/Prednisolon (Dara-VMP) – ALCYONE- Studie

Die Wirksamkeit einer 4-fach-Kombination wurde mit Dara-VMP gegen VMP alleine in der ALCOYNE-Studie untersucht. Hier wurden zwischen 2015 und 2016 insgesamt 706 Patienten randomisiert und erhielten entweder 9 Zyklen VMP alleine oder in Kombination mit Daratumumab, dies dann bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten von nicht tolerablen unerwünschten Nebenwirkungen. In der ersten Analyse mit einem medianen Follow-up von 16,5 Monaten konnten die Autoren bereits ein verbessertes Ansprechen durch die Hinzunahme von Daratumumab präsentieren (ORR 90,9 % vs. 73,9 %; p < 0,001), welches mit einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens einherging (71,6 % vs. 50,2 % nach 18 Monaten, HR 0,50; p < 0,001) (Mateos et al. 2018). In der geplanten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben mit einem medianen Follow-up von 40,1 Monaten ergab sich auch diesbezüglich ein signifikanter Vorteil mit einer geschätzten OS-Rate nach 36 Monaten von 78,0 % in der Daratumumab-Gruppe vs. 67,9 % in der VMP-Gruppe (HR 0,6; p = 0,0003) (Mateos et al. 2020a). In der aktuellsten Auswertung zeigt sich nach 72 Monaten eine OS-Rate von 55,8 % vs. 39,2 % (HR 0,63; p < 0,0001) (Mateos et al. 2022).

ALCYONE: OS Rate nach 72 Monaten 55,8% mit Dara-VMP

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

Vergleich der Ansprechraten der Kombinationstherapien

Ein direkter Vergleich der Therapiekombinationen wurde bisher nicht durchgeführt. In der SWOG-S0777-Studie führte die Therapie mit VRd zu einer Gesamtansprechrate (ORR) von 81,5 % mit einer Rate an VGPR oder besser von 43,5 % (Durie et al. 2017). Die Therapie mit Dara-Rd führte in der MAIA-Studie zu einer Gesamtansprechrate von 92,9 %, einer Rate an VGPR oder besser von 81 % und einer Rate an CR oder besser von 51 % (Facon et al. 2021a). Die Rate an MRD-Negativität lag bei 24,2 % und war mit einem verlängerten PFS assoziiert (Facon et al. 2019). Die Kombination von Daratumumab-VMP führte in der ALCYONE-Studie zu einer Gesamtansprechrate von 90,9 % mit einer Rate an VGPR oder besser von 71,1 % sowie CR oder besser von 42,6 %. Insgesamt 22,3 % der Patienten erreichten mit Dara-VMP eine MRD-Negativität, was auch hier im Vergleich mit dem Kontrollarm mit einem verlängerten PFS assoziiert war (Mateos et al. 2018).

Ansprechraten ohne direkten randomisierten Vergleich

Vergleich der Wirksamkeit bei Hochrisikopatienten

In der SWOG-S0777-Studie wurden bei insgesamt 33 % der Patienten zytogenetische Hochrisikomarker (t(4;14), t(14;16), del(17p)) identifiziert. Es ergab sich ein Trend zur besseren Wirksamkeit der Kombinationstherapie (PFS 38 Monate (VRd) gegenüber 16 Monate in der Rd-Kohorte), aufgrund der geringen Patientenanzahl allerdings ohne Signifikanz (Durie et al. 2017). In der MAIA-Studie wiesen 15 % (Daratumumab) bzw. 13,6 % (Kontrollarm) der Patienten eine Hochrisikokonstellation auf. Auch in der ALCYONE-Studie waren insgesamt nur wenige Patienten mit zytogenetischem Hochrisiko eingeschlossen (16,9 % Daratumumab-Arm und 14,9 % Kontrollarm). Initial konnte in beiden Studien aufgrund der Patientenzahl nur ein Trend zur verbesserten Wirksamkeit gezeigt werden. In einer mittlerweile vorgelegten, gepoolten Analyse der MAIA- und ALCYONE-Studie konnte mit einem medianen Follow-up von 43,7 Monaten nun auch ein statistisch signifikanter Vorteil der daratumumabhaltigen Kombination für Hochrisikopatienten belegt werden (PFS 21,2 vs. 19,3 Monate, PFS-Rate nach 36 Monaten 41,3 % vs. 19,9 %) (Jakubowiak 2022). Welche der Therapieoptionen für diese Patientengruppe am besten geeignet ist, kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

bei zytogenetischem Hochrisiko sind die Kombinationstherapien den Standardarmen überlegen

Aufstellung des Nebenwirkungsspektrums in den Zulassungsstudien

In der SWOG-S0777-Studie wurde die 3-fach-Kombination (VRd) insgesamt ähnlich gut vertragen wie die 2-fach-Kombination (Rd), allerdings kam es zu einer signifikant höheren Anzahl neurologischer Nebenwirkungen (Grad 3 oder höher, 33 % vs. 11 %: $p < 0{,}0001$) (Durie 2017). Zu beachten ist hierbei, dass in der SWOG-S0777-Studie Bortezomib intravenös appliziert wurde. Die aktuellen Schemata können bei gleicher Wirksamkeit und Pharmakokinetik mit subkutanen Gaben von Bortezomib durchgeführt werden und resultieren in einer niedrigeren Rate an peripherer Polyneuropathie (PNP) (Moreau et al. 2011, Moreau et al. 2012). Insgesamt war auch in der MAIA-Studie die Verträglichkeit in beiden Armen vergleichbar. Durch die Applikation von Daratumumab kam es allerdings zu einer Zunahme von Infektionen (Grad 3 oder 4 Dara-Rd 32,1 % vs. Rd 23,3 %), insbesondere

gute Verträglichkeit der Kombinationstherapien

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

von Pneumonien (Grad 3/4 13,7 % vs. 7,9 %) (Facon et al. 2019). Die Rate an sensorischer PNP lag in der MAIA-Studienpopulation bei insgesamt 28 % in der Daratumumab-Kohorte vs. 18 % in der Rd-Kohorte, die Rate an schwerwiegender PNP (Grad 3/4) wurde mit 2 % vs. < 1 % angegeben (Facon et al. 2021a).
In der ALCYONE-Studie ergab die Hinzunahme von Daratumumab ebenfalls eine deutlich höhere Infektionswahrscheinlichkeit (alle Grade Dara-VMP 66,8 % vs. VMP 48,0 %). Insgesamt lag die Rate an schweren Infektionskomplikationen (Grad 3/4) bei 23,1 % vs. 14,7 %. Relevant ist, dass auch unter der Daratumumab-Erhaltungstherapie klinisch relevante respiratorische Infekte auftraten (Mateos et al. 2020a). Die Rate an sensorischer Polyneuropathie wurde in beiden Armen mit 28,3 % (Daratumumab-Arm) und 34,2 % (VMP) angegeben.

Vergleich der Erstlinientherapien im Hinblick auf das Alter und Komorbidität

In die SWOG-S0777-Studie waren im VRd-Arm 38 % der Patienten älter als 65 Jahre. Nur 12 % der Patienten in diesem Arm wiesen bei Studieneinschluss einen ECOG-Status > 1 auf (Durie 2017). In der MAIA-Studie waren im Daratumumab-Arm Patienten bis 90 Jahre eingeschlossen (50–90 Jahre) und insgesamt 17,1 % der Patienten hatten zum Studieneinschluss einen ECOG-Status von ≥ 2 (Facon et al. 2022). In der ALCOYNE-Studie wurden Patienten bis zum 93. Lebensjahr eingeschlossen (im Daratumumab-Arm 40–93 Jahre). Insgesamt 25,7 % der Patienten wiesen bei Studienbeginn einen ECOG von 2 auf (Mateos et al. 2021).

neue Therapiestandards auch bei hohem Alter und Komorbidität einsetzbar

Sowohl für MAIA- als auch die ALCYONE-Studie wurde eine Analyse der schwer vorerkrankten Patienten durchgeführt (Frailty-Population). In beiden Auswertungen war das PFS der gebrechlichen Patienten reduziert, der PFS-Vorteil durch die Kombination mit Daratumumab bestätigt sich jedoch eindeutig. In der ALCYONE-Studie bestätigte sich auch für gebrechliche Patienten der Vorteil durch Hinzunahme von Daratumumab für das Gesamtüberleben (Facon et al. 2022, Mateos et al. 2021).
In Zusammenschau der Daten lässt sich schlussfolgern, dass die drei Therapiekonzepte auch für betagte Patienten mit z. T. vorhandener Komorbidität geeignet sind. Die Therapieauswahl richtet sich auch nach den Präferenzen des Patienten und z. B. spezifischen vorbestehenden Einschränkungen (z. B. Polyneuropathie).

Therapieoptionen bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit vorbestehender krankheitsbedingter Einschränkung des Allgemeinzustands oder anderer vorbestehender Komorbidität steht häufig auch die Einschränkung der Nierenfunktion im Vordergrund. Hinsichtlich der Therapie bei Nierenfunktionsstörung gibt es mittlerweile viele Untersuchungen und Übersichtsarbeiten. Es wird insbesondere zu Beginn der Therapie eine hoch dosierte Dexamethasonbehandlung empfohlen (Dimopoulos et al. 2016b). Außerdem ist Bortezomib weiterhin der Therapiestandard für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion. Bortezomib wird nicht über die Niere verstoffwechselt und kann daher ohne Dosismodifikation eingesetzt werden. Mehrere Studien belegen die Sicherheit und hohe Wirksamkeit von Bortezomib bei diesen Patienten. So wurden in einer italienischen Studie 117 Patienten mit hochgradig eingeschränk-

hohe Wirksamkeit von Bortezomib bei Niereninsuffizienz

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

ter Nierenfunktion (82 Patienten mit GFR < 30 ml/min, insgesamt 14 dialysepflichtige Patienten) mit bortezomibhaltigen Schemata behandelt. Nach einem Median von 2,3 Monaten kam es bei 41 % der Patienten zur Normalisierung der Nierenfunktion (Morabito 2010). Auch in der VISTA-Studie (MP vs. VMP) wurden insgesamt 227 Patienten mit einer GFR < 50 ml/min eingeschlossen. Die Behandlung mit VMP führte bei 44 % der Patienten zu einem renalen Ansprechen (initiale GFR < 50 ml/min, Verbesserung auf > 60 ml/min) (Dimopoulos et al. 2009). Basierend auf diesen Daten wird bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion eine initiale Therapie mit Bortezomib 1,3 mg/m^2 an Tag 1, 4, 8, 11 und eine begleitende hoch dosierte Steroidtherapie empfohlen (Dexamethason 40 mg/Tag, 4 Tage gefolgt von 4 Tagen Pause im 1. Zyklus, bei Patienten über 75 Jahren 20 mg/Tag) (Dimopoulos et al. 2016b).

Therapieempfehlungen bei hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion

Darüber hinaus können sowohl Thalidomid als auch Lenalidomid sicher eingesetzt werden, allerdings ist für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialyse unter Therapie mit Lenalidomid ein häufiges Monitoring der Hämatotoxizität und eine Dosismodifikation angezeigt (Dimopoulos et al 2021). Bezüglich der o. g. Erstlinientherapien wurden Subgruppenanalyen durchgeführt. So wurden z. B. in der MAIA-Studie die Patientin mit Nierenfunktionseinschränkung gesondert evaluiert. Es wurden insgesamt 304 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min) identifiziert, wovon 162 Patienten im Daratumumab-Rd-Arm und 142 Patienten im Rd-Arm behandelt wurden. In beiden Armen wurde bei einem Teil dieser Patienten (60 % und 53 %) eine Dosisreduktion von Lenalidomid (< 25 mg) durchgeführt. Mit einem medianen Follow-up von 56,2 Monaten zeigte sich auch für Patienten mit schlechter Nierenfunktion und insbesondere auch für Patienten mit Dosisreduktion ein Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie mit Daratumumab. Die häufigsten Gründe, eine Therapie mit Lenalidomid abzubrechen, waren Diarrhö, Neutropenie oder Fatigue. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass nur sehr wenige Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min, insgesamt n = 11) untersucht wurden (Usmani et al. 2021).

Intravenöse versus subkutane Applikation von Daratumumab

In den dargestellten Studien wurde Daratumumab intravenös appliziert. Insgesamt lag die Häufigkeit von Infusionsreaktionen bei 40,9 % in der MAIA-Studie und bei 27,7 % in der ALCYONE-Studie, die Inzidenz schwerer Infusionsreaktionen (Grad 3 und 4) lag bei 2,7 % bzw. 4,9 %. Für Patienten, bei denen das Alter bzw. eine vorliegende Komorbidität gegen eine intensivere Therapie sprechen, sind das relevante Größen. Zur besseren Kontrolle und Verträglichkeit werden Patienten insbesondere für die Erstgabe stationär aufgenommen und die Therapie gegebenenfalls über viele Stunden langsam i. v. appliziert. Im Verlauf wurde daher versucht, Infusionsreaktionen durch eine neue Daratumumab/Hyaluronidase-Formulierung zur subkutanen Injektion zu verhindern. Die neue Applikationsform führt zu einer langsameren systemischen Freisetzung und entspricht daher einer langsamen Infusionsgeschwindigkeit.

verbesserte Verträglichkeit durch subkutane Applikation von Daratumumab

In der PAVO- und COLUMBA-Studie wurden die Sicherheit und Gleichwertigkeit der subkutanen Formulierung geprüft (San-Miguel et al. 2021, Mateos et al. 2020b). Die PLEIADES-Studie testete auch Kombinationstherapien mit der subku-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

tanen Formulierung (im Nicht-Transplantationssetting mit Bortezomib, Melphalan und Prednisolon (VMP) sowie mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) (Chari et al. 2021). Injektionsassoziierte Nebenwirkungen traten bei 7,5 % der Patienten auf (15/199 Patienten) und waren meist Grad 1 oder 2, es wurde nur 1 Grad-3-Reaktion und keine Grad-4-Reaktion beobachtet.

Bendamustin bei Patienten mit schwerer vorbestehender Polyneuropathie

Formal sei auf die Zulassung von Bendamustin in der Erstlinientherapie von nicht-transplantablen Patienten hingewiesen, bei denen aufgrund einer vorbestehenden Polyneuropathie die Therapie mit Thalidomid oder Bortezomib nicht möglich ist. Die Zulassung basiert auf der OSHO-Studie, in der eine Überlegenheit von Bendamustin in Kombination mit Prednisolon gegenüber einer Therapie mit Melphalan und Prednisolon gezeigt wurde (Pönisch et al. 2006). Im Hinblick auf die oben genannten Therapiekonzepte ist das sicherlich ein Therapieschema, welches nur bei einzelnen und sorgfältig ausgewählten Patienten noch einen Stellenwert in der Primärtherapie hat.

Empfehlung für gebrechliche Patienten

Monotherapie oder reduzierte Kombinationstherapie bei gebrechlichen Patienten

Ein Teil der Patienten präsentiert sich bereits bei Erstdiagnose in einem schwer eingeschränkten Gesundheitszustand (ECOG > 2). Für diese Patienten muss die ursächliche Beteiligung des Multiplen Myeloms am aktuellen Gesundheitszustand differenzialdiagnostisch beachtet werden. Bei führender krankheitsbedingter Symptomatik ist auch bei diesen Patienten eine spezifische Therapie sinnvoll. Je nach Einschränkung kann initial eine Monotherapie (Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid) oder 2-fach-Kombination (Daratumumab/Dexamethason, Bortezomib/Dexamethason, Lenalidomid/Dexamethason) gewählt werden. Zu beachten ist, dass nur Rd in dieser Situation formal als Erstlinientherapie zugelassen ist. Bei gutem Ansprechen und guter Verträglichkeit kann im Verlauf die Eskalation auf eine der o. g. Therapiekombinationen erfolgen. Publizierte Daten mit guten Ansprechraten liegen außerdem zu einem dosismodifizierten VRd-Schema vor (VRd lite) (O'Donnell et al. 2018).

Ausblick

Weitere Kombinationstherapien haben die klinische Erprobung durchlaufen, sind aber aktuell nicht zugelassen. So wurde z. B. in der TOURMALINE-MM2-Studie die rein orale Therapie mit dem Proteasom-Inhibitor Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason gegen Rd placebo-kontrolliert getestet. Die Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben waren im experimentellen Arm signifikant verbessert (Facon et al. 2021b).
Gleich mehrere Studien untersuchen die Wirksamkeit einer Anti-CD38-Therapie in Kombination mit VRd (IMROZ (NCT03319667) mit Isatuximab und CEPHEUS (NCT03652064) mit Daratumumab), wobei hier die Hinzunahme des Anti-CD38-Antikörpers experimentell untersucht wird. In der IFM02020–05/Benefit-Studie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

(NCT04751877) wird die Kombination Isatuximab-Rd mit oder ohne Bortezomib getestet, um die Verbesserung der Remissionstiefe durch die zusätzliche Gabe von Bortezomib zu evaluieren.
Daten aus den genannten Studien liegen aktuell noch nicht vor, trotzdem ist in Zukunft mit weiterer Optimierung der Erstlinientherapie zu rechnen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

Literatur

Badros A, Barlogie B, Siegel E et al (2001) Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. Br J Haematol 114(3): 600–7, doi: 10.1046/j.1365–2141.2001.02976.x

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al (2014) Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 371(10): 906–17, doi: 10.1056/NEJMoa1402551

Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H et al (2021) Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIA-DES): an open-label Phase II study. Br J Haematol 192(5): 869–78, doi: 10.1111/bjh.16980

Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al (2021) Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Prac-tice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Hemasphere 5(2): e528, doi: 10.1097/HS9.0000000000000528

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al (2016a) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexame-thasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 375(14): 1319–31, doi: 10.1056/NEJMoa1607751

Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R et al (2009) VMP (Bortezomib, Melphalan, and Pred-nisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: co-hort analysis of the phase III VISTA study. J Clin Oncol 27(36): 6086–93, doi: 10.1200/JCO.2009.22.2232

Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al (2016b) International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Im-pairment. J Clin Oncol 34(13): 1544–57, doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044

Durie BGM, Hoering A, Abidi MH 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 random-ised, open-label, phase 3 trial. Lancet 389(10068): 519–27, doi: 10.1016/S0140–6736(16)31594-X

Durie BGM, Hoering A, Sexton R et al (2020) Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J 10(5): 53, doi: 10.1038/s41408–020–0311–8

Facon T, Cook G, Usmani SZ et al (2022) Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. Leukemia 36(4): 1066–77, doi: 10.1038/s41375–021–01488–8

Facon T, Kumar S, Plesner T et al (2019) Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 380(22): 2104–15, doi: 10.1056/NEJMoa1817249

Facon T, Kumar SK, Plesner T et al (2021a) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet On-col 22(11): 1582–96, doi: 10.1016/S1470–2045(21)00466–6

Facon T, Venner CP, Bahlis NJ et al (2021b) Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 137(26): 3616–28, doi: 10.1182/blood.2020008787

Jakubowiak AJ, Kumar S, Medhekar R et al (2022) Daratumumab Improves Depth of Response and Progression-free Survival in Transplant-ineligible, High-risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Oncologist 27(7): e589–e596, doi: 10.1093/oncolo/oyac067

Kumar SK, Moreau P, Bahlis NJ et al (2022) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexame-thasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. Blood 140 (Suppl. 1): 10150–3, doi: 10.1182/blood-2022–163335

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Di-agnostik, Therapie und Nach-sorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unkla-rer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL, https://www.leitlinienprogramm- onkolo-gie.de/leitlinien/multiples-myelom/. Zugriff 1. März, 2023.

Mateos MV, Cavo M, Blade J et al (2020a) Overall survival with daratumumab, bortezomib, mel-phalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 395(10218): 132–41, doi: 10.1016/S0140–6736(19)32956–3

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al (2018) Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 378(6): 518–28, doi: 10.1056/NEJMoa1714678

Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al (2021) Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis of ALCYONE. Clin Lym-phoma Myeloma Leuk 21(11): 785–98, doi: 10.1016/j.clml.2021.06.005

Mateos MV, Nahi H, Legiec W et al (2020b) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 7(5): e370–e380, doi: 10.1016/S2352–3026(20)30070–3

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(12): 1887–93, doi: 10.1182/blood-2014–05–573733

Mateos MV, San-Miguel J, Cavo M et al (2022) Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

Alcyone Study. Blood 140 (Suppl. 1): 10157–9, doi: 10.1182/blood-2022–163347

Morabito F, Gentile M, Ciolli S et al (2010) Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. Eur J Haematol 84(3): 223–8, doi: 10.1111/j.1600–0609.2009.01385.x

Moreau P, Karamanesht II, Domnikova N et al (2012) Pharmacokinetic, pharmacodynamic and covariate analysis of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in pa-tients with relapsed multiple myeloma. Clin Pharmacokinet 51(12): 823–9, doi: 10.1007/s40262–012–0010–0

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(5): 431–40, doi: 10.1016/S1470–2045(11)70081-X

Muchtar E, Dingli D, Kumar S et al (2016) Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. Bone Marrow Transplant 51(11): 1449–55, doi: 10.1038/bmt.2016.174

O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ et al (2018) A phase 2 study of modified lenalidomide, borte-zomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. Br J Haematol 182(2): 222–30, doi: 10.1111/bjh.15261

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexame-thasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 375(8): 754–66, doi: 10.1056/NEJMoa1606038

Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al (2006) Treatment of bendamustine and prednisone in pa-tients 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 randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol 132(4): 205–12, doi: 10.1007/s00432–005–0074–4

Richardson PG, Weller E, Lonial S et al (2010) Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 116(5): 679–86, doi: 10.1182/blood-2010–02–268862

Richardson PG, Xie W, Jagannath S et al (2014) A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. Blood 123(10): 1461–9, doi: 10.1182/blood-2013–07–517276

Saini NY, Patel R, Varma A et al (2019) Melphalan-based autologous transplant in octogenarian multiple myeloma patients. Am J Hematol 94(1): E2–E5, doi: 10.1002/ajh.25310

San-Miguel J, Usmani SZ, Mateos MV et al (2021) Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open-label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). Haematologica 106(6): 1725–32, doi: 10.3324/haematol.2019.243790

Usmani SZ, Kumar S, Plesner T et al (2021) Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide, and Dex-amethasone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Impaired Renal Function from the Phase 3 Maia Study Based on Lenalidomide Starting Dose. ASH 2021. Blood 138 (Suppl. 1): 1646, doi: 10.1182/blood-2021–146940

Wildes TM, Finney JD, Fiala M et al (2015) High-dose therapy and autologous stem cell trans-plant in older adults with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 50(8): 1075–82, doi: 10.1038/bmt.2015.106

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.12

Rezidivtherapie

C. Weyermann, N. K. Lang , T. Dechow, R. Reibke

Schlagwörter

Vielfältige Therapieoptionen für das rezidivierte Multiple Myelom • individuelle Therapieauswahl aufgrund von Resistenzen und Komorbiditäten • Stammzelltransplantation für geeignete Patienten • immunmodulator-, proteasominhibitor- und/oder antikörperbasierte Kombinationstherapien • Triple-Class Refraktärität • neue Therapieoptionen für pentarefraktäre Patienten

Die Rezidivtherapie unterliegt einem raschen Wandel. Bereits ab dem ersten Rezidiv und damit in der zweiten Therapielinie sind die Patienten heutzutage schon stärker vorbehandelt. Gleichzeitig bietet die Fülle neuer Substanzen und Kombinationsmöglichkeiten die Option einer individualisierten Therapie und besseren Prognose. Herausfordernd bleibt weiterhin die Gruppe der Hochrisikopatienten (nach R-ISS) mit häufig raschem Progress nach jeglicher Therapie.

Die Therapieindikation ist beim symptomatischen Rezidiv unstrittig, wohingegen sie beim rein serologischen biochemischen Progress weniger einheitlich gehandhabt wird. Innerhalb von Studien gelten in der Regel die Empfehlungen der „International Myeloma Working Group (IMWG)" (Kumar et al. 2016). Im klinischen Alltag spielen neben dem Risikoprofil und der Therapiehistorie Patientencharakteristika (biologisches Alter, ECOG, Organfunktion, Komorbiditäten, Patientenwunsch) eine große Rolle bei der Entscheidung über den Zeitpunkt eines erneuten Therapiebeginns und die Auswahl der Substanzen. Die Therapiewahl bzw. -intensität reicht von Zweifach- über Mehrfachkombinationen über die Salvage-Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation (Salvage-HDT-ASCT) bis zur allogenen Stammzelltransplantation (alloHSCT). Ein Studieneinschluss sollte falls möglich angestrebt werden.

Therapiewahl bzw. -intensität

Autologe und allogene Stammzelltransplantation

Auch in der Rezidiv-Situation sollte zunächst evaluiert werden, ob ein Patient für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT) geeignet ist.

Die melphalanbasierte HDT-ASCT hat ihren festen Stellenwert in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms. Die in der Rezidiv-Situation gesehenen Patienten hatten somit in der Erstlinientherapie in der Regel bereits eine solche oder waren klinisch nicht in der Lage, sie zu erhalten.

Bislang existieren nur zwei prospektive randomisierte Studien zur Salvage HDT-ASCT. In einer Studie wurde eine erneute Hochdosistherapie gegen eine suboptimale Therapie mit Cyclophosphamid randomisiert und führte zur signifikanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) von 11 auf

Studien zur Salvage HDT-ASCT

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

19 Monate bzw. des OS von 52 auf 67 Monate (Cook et al. 2016). In der Phase-III-Studie ReLApsE erhielten Patienten im ersten bis dritten Rezidiv im Transplantationsarm eine Reinduktion mit drei Zyklen Rd, gefolgt von einer Hochdosistherapie und Lenalidomid-Erhaltung oder im Kontrollarm kontinuierlich Rd. Trotz höherem Anteil der Hochrisiko-Zytogenetik zeigte sich im Transplantationsarm bereits univariat ein Trend zu einem Vorteil im PFS, welcher sich in der multivariaten Analyse für die 71 % der Patienten, welche tatsächlich transplantiert wurden, in einen hochsignifikanten Vorteil im PFS und Gesamtüberleben (OS) übersetzte (Goldschmidt et al. 2021).

Retrospektive Untersuchungen belegen die Dauer des Ansprechens auf die vorherige HDT-ASCT als entscheidenden Faktor für den Erfolg einer erneuten HDT-ASCT. So war in einer Analyse ein PFS von weniger als 18 Monaten nach HDT-ASCT mit einem Gesamtüberleben von nur noch 6 Monaten assoziiert, während bei einem PFS von mehr als 18 Monaten das OS fast 3 Jahre betrug (Alvares et al. 2006). Eine andere retrospektive Analyse zeigte abhängig von der Remissionsdauer nach Single-HDT-ASCT (< bzw. > 24 Monate) ein Gesamtüberleben von 28 bzw. 72 Monaten nach einer zweiten HDT-ASCT im Rezidiv (Jiminez-Zepeda et al. 2012).

Einfluss der Remissionsdauer

Der Einfluss der Remissionsdauer nach primärer HDT-ASCT auf das OS bestätigte sich auch bzgl. einer dritten HDT-ASCT im Rezidiv (Garderet et al. 2018). Bei 482 Patienten mit Salvage-HDT-ASCT nach Tandem-HDT-ASCT zeigte sich bei einem rezidivfreien Intervall (RFI) von < 18 Monaten ein OS von 17 Monaten, während es bei einem RFI von 18–36 Monaten auf 37 Monate und bei einem RFI von > 36 Monaten auf 64 Monate anstieg.

Dementsprechend galt zunächst die Empfehlung, dass eine Salvage HDT-ASCT erst bei einem Therapieansprechen von mindestens 18 Monaten erwogen werden sollte (Giralt et al. 2015). Unter der nun üblichen Lenalidomid-Erhaltung verlängert sich dieser Zeitraum auf 36 Monate (Moreau et al. 2021a).

Auch Patienten, welche in der Initialtherapie keine HDT-ASCT erhalten haben, können im Rezidiv noch von einer HDT-ASCT profitieren.

Eine gepoolte Analyse der RV-MM-209- und EMN-441-Studie für Patienten < 65 Jahre hatte den Vorteil für die HDT-ASCT vs. einer konventionellen Therapie in der Erstlinie bestätigt. Aber sie zeigte auch für Patienten, welche initial nicht transplantiert wurden, ein besseres 4-Jahres-OS bei HDT-ASCT im Rezidiv als ohne HDT-ASCT im Rezidiv (69 % vs. 52 %; HR 0,60 [95 % CI 0,35–1,04]; p = 0,07) (Gay et al. 2017). Weitere Hinweise auf den Stellenwert der HDT-ASCT im Rezidiv liefert die IFM-2009-Studie. Diese hatte für den Verzicht auf eine initiale HDT-ASCT (8 Zyklen RVd ohne HDT-ASCT vs. 3 Zyklen RVd gefolgt von HDT-ASCT und 2 weiteren Zyklen RVd, in beiden Gruppen anschließend Lenalidomid-Erhaltung) einen Nachteil im medianen PFS (35 vs. 47,3 Monaten (HR 0,7; p < 0,001) gezeigt. Mit einer HDT-ASCT im Rezidiv wurde über den medianen Beobachtungszeitraum aber schließlich ein identisches OS erreicht (60,2 % vs. 62,2 %, HR 1,03, p = 0,81) (Perrot et al. 2020).

besseres 4-Jahres-OS für HDT-ASCT im Rezidiv

Zusammenfassend sollte eine HDT-ASCT im Rezidiv jedem transplantablen Patienten angeboten werden, der noch keine HDT-ASCT erhalten hat oder nach der vorangegangenen HDT-ASCT ein PFS > 18 Monaten bzw. > 36 Monaten (bei Erhaltungstherapie mit Lenalidomid) gezeigt hat.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

Allogene HSCT

Die alloHSCT verspricht eine bessere Krankheitskontrolle und möglicherweise Heilung, dem stehen jedoch eine höhere behandlungsassoziierte Morbidität – inkl. der Gefahr einer akuten wie chronischen GvHD – sowie eine relevante Mortalität gegenüber (Patriarca et al. 2018). Bisherige Erfahrungen zeigen, dass eine alloHSCT als Salvage-Versuch für stark vortherapierte Patienten keine gute Option ist. Aber auch mehrere prospektive Studien zum Stellenwert der alloHSCT i. R. eines auto/allo-Konzeptes in der frühen Therapielinie zeigten keine konsistente Datenlage.
Fitten, transplantationsfähigen Patienten mit frühem Rezidiv nach HDT-ASCT kann eine alloHSCT – am besten im Rahmen einer Studie – angeboten werden.

Konventionelle Optionen in der Therapie des rezidivierten Multiplen Myeloms

Für rezidivierte Patienten, die nicht für eine erneute Stammzelltransplantation qualifizieren, stehen eine Reihe konventioneller Therapieschemata zur Verfügung. Vielfältige immunmodulator-, proteasominhibitor- und/oder antikörperbasierte Kombinationstherapien erlauben eine individuelle Therapieauswahl. Hier sei auch auf die aktuellen ESMO- (Dimopoulos et al. 2021a) sowie S3-Leitlinien (02/2022) verwiesen.

Triple-Therapie

Die Therapie im ersten Rezidiv sollte nach Möglichkeit als Triple-Therapie mit zwei neuen Substanzen und Steroid durchgeführt werden, da diese den Zweifachtherapien überlegen sind. Vorteilhaft kann hier der Einsatz von Substanzen sein, die in der Primärtherapie noch nicht zum Einsatz kamen. Das sind heutzutage häufig Carfilzomib, Pomalidomid und Isatuximab sowie teilweise noch Daratumumab.
Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapien sowie langer Remissionsdauer können im Rezidiv auch Substanzen der Vortherapien nochmals zum Einsatz kommen.
In späteren Therapielinien spielen Resistenzen eine zunehmende Rolle. Substanzen mit neuen Wirkmechanismen können hier das Spektrum der Möglichkeiten erweitern.
Zur besseren Übersicht und aufgrund des Studiendesigns und Zulassungsstatus ist es sinnvoll, die Optionen in der frühen (1–3 Vortherapien) solchen der späten Therapielinien (> 3 Vortherapien) gegenüberzustellen.

Rezidivtherapie ab der Zweitlinie

Wahrscheinlichkeit von Resistenzen

Die Wahl der Zweitlinientherapie basiert neben patientenspezifischen Faktoren auf der Vortherapie und insbesondere dem Ansprechen darauf und der Wahrscheinlichkeit von Resistenzen. Nur wenige Patienten werden durch den vermehrten Einsatz in Induktion und Erhaltung zum Zeitpunkt des Rezidivs noch kein Lenalidomid erhalten haben. Ob ein Patient lenalidomidsensibel oder -refraktär ist, spielt für die Therapieauswahl eine wichtige Rolle, u. a. da dies auch in der Zulassung der Therapieregime Berücksichtigung findet. Patienten mit Progress eines Multiplen Myeloms unter oder bis zu 60 Tage nach Beendigung der Therapie mit Lenalidomid in der Standarddosis von 25 mg gelten in klinischen Studien als resis-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

tent. Dagegen können Patienten mit länger zurückliegender Therapie oder Progress unter der Erhaltungstherapie mit 10 mg Lenalidomid von einer Dosiserhöhung bis 25 mg und der Hinzunahme weiterer Substanzen profitieren.
Für lenalidomidnaive bzw. -sensible Patienten stehen verschiedene lenalidomidenthaltende Triple-Therapien zur Verfügung. Aber auch für lenalidomidrefraktäre Erkrankungen gibt es zahlreiche Therapieoptionen. Bei Anti-CD38-Antikörper-naiven Patienten ist eine Kombinationstherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper zu empfehlen (Dimopoulos et al. 2021a). Komorbiditäten und weitere Resistenzen können die Auswahl einschränken.
Bei Lenalidomid- und Bortezomibresistenz (Progress während oder 60 Tage nach einer Therapie in Standarddosierung mit Lenalidomid und Bortezomib) bieten sich Therapiekombinationen an, welche Carfilzomib oder Pomalidomid und einen Antikörper enthalten. Ein Wechsel auf Ixazomib zeigte sich hingegen bei bortezomibrefraktären Patienten als nicht effektiv (Berenson et al. 2017).
Bei Resistenz gegen Lenalidomid und Daratumumab kommen Kombinationstherapien mit einem Proteasom-Inhibitor und Pomalidomid oder andere Kombinationstherapien in Betracht. Nach Progress unter 4-wöchentlichem Daratumumab kann allerdings auch eine wöchentliche Anwendung wieder zum Ansprechen führen.

Lenalidomidnaive/-sensible Patienten

KRd (Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason)

ASPIRE-Studie

Die Kombination von Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason zeigte in der ASPIRE-Studie (Stewart et al. 2015) gegenüber Rd eine gute Wirksamkeit. Die Gesamtansprechrate (ORR) von 87,1 % vs. 66,7 % (p = < 0,001) mit einer Rate kompletter Remissionen (CR) von 31,8 % vs. 9,3 % (stringente CR (sCR) 14,1 % vs. 4,3 %) übersetzte sich in ein hochsignifikant gebessertes medianes PFS von 26,3 vs. 17,6 Monaten (HR 0,69, p = 0,0001). Die Nachanalyse bestätigte die Vorteile für > 70-jährige (Dimopoulos et al. 2017a). Der PFS-Vorteil von KRd gegenüber Rd war im ersten Rezidiv mit 12 Monaten größer als in weiteren Linien (9 Monate), hierbei war der Vorteil in lenalidomidexponierten Patienten mit 5 Monaten am geringsten (Thalidomid 15 Monate, Bortezomib 8 Monate).
Das Gesamtüberleben war mit 48,3 vs. 40,4 Monaten (HR 0,79, p = 0,0045) gebessert (Siegel et al. 2018).

Dara-Rd (Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason)

POLLUX-Studie

Bezogen auf ORR und medianes PFS zeigte die POLLUX-Studie (Dimopoulos et al. 2016a) mit Dara-Rd vs. Rd – bei Standardrisiko Zytogenetik und 1–3 Vortherapien – sehr gute Ergebnisse. Im Update nach medianem Follow-up von 44,3 Monaten bestätigten sich die hervorragenden Ansprechraten mit einer ORR von 92,9 % vs. 76,4 %, einer CR-Rate von 56,6 % vs. 23,2 % und einer MRD-Negativität von 30,4 % vs. 5,3 % (Bahlis et al. 2020), welche in eine hochsignifikante Verbesserung des medianen PFS in der intention-to-treat (ITT)-Gruppe mit 44,5 vs. 17,5 Monate (HR 0,44, p < 0,0001) mündeten. Ein besseres OS in der Rezidivsituation wurde für Dara-Rd bisher noch nicht gezeigt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

Elo-Rd (Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason)

ELOQUENT-2-Studie

Die ELOQUENT-2-Studie belegte die Vorteile der Hinzunahme von Elotuzumab zu Lenalidomid/Dexamethason mit einem medianen PFS von 19,4 vs. 14,9 Monate (HR 0,70, p < 0,001) (Lonial et al. 2015). Das Gesamtüberleben war mit 48,3 vs. 39,6 Monaten (HR 0,82, p = 0,0408) ebenfalls signifikant gebessert mit einem größeren Vorteil bei Älteren, ISS-Stadium III, IMWG-Hochrisiko sowie bei Patienten mit 2–3 Vortherapien (Dimopoulos et al. 2020a).

Ixazomib-Rd

TOURMALINE-MM1-Studie

Die rein orale Kombinationstherapie mit Ixazomib (IRd) zeigte für Patienten mit 1–3 Vortherapien in der TOURMALINE-MM1-Studie (Moreau et al. 2016) bei einer ORR von 78 % vs. 72 % eine signifikante Verlängerung des medianen PFS von 20,6 vs. 14,7 Monate (HR 0,74, p = 0,01). Der Vorteil besteht über alle vordefinierten Risikogruppen inkl. Hochrisikozytogenetik und mehrfache Vortherapien. Das Nebenwirkungsspektrum war zwischen den Gruppen identisch. Der PFS-Vorteil übersetzte sich im langen Follow-up nach 85 Monaten nicht in einen signifikanten OS-Vorteil für die Gesamtpopulation (HR 0,94, p = 0,495). Die Risikogruppen zeigen jedoch konsistent einen leichten Trend (HR 0,74–0,87) für ein gebessertes Gesamtüberleben (Richardson et al. 2021a).

Die genannten Kombinationstherapien haben somit alle einen Vorteil im PFS gegenüber Rd allein, wobei die Kombination mit Carfilzomib oder Elotuzumab auch einen belegten Überlebensvorteil hat, während dieser für Daratumumab erwartet wird und für Ixazomib widerlegt ist.
Die optimale Therapiedauer im Rezidiv ist nicht durch Studien definiert. Hinweise ergeben Analogien zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Generell scheint die Verlängerung der Therapie mit einer längeren Krankheitskontrolle assoziiert.

Lenalidomidexponierte/-refraktäre Patienten

Dara-Vd (Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason)

CASTOR-Studie

In die CASTOR-Studie wurden 498 bortezomibsensitive Patienten nach mindestens einer Vortherapie eingeschlossen und in zwei Gruppen mit Daratumumab plus Vd oder Vd alleine randomisiert. Hierbei zeigte sich eine exzellente ORR von 82,9 % (vs. 63,2 %) im Dara-Vd-Arm (Palumbo et al. 2016).
Das 3-Jahres-Follow-up (Mateos 2020) bestätigt den Vorteil im medianen PFS in der ITT-Gruppe von 16,7 vs. 7,1 Monate (HR 0,31, p < 0,0001). Eindrücklich war hier der Vorteil der Therapie in früher Therapielinie nach nur einer Vortherapie (27,0 vs. 7,9 Monate, HR 0,22, p < 0,0001), dieser Effekt spiegelte sich auch in den MRD-Negativitätsraten (14 % vs. 2 %, resp. 20 % vs. 3 %) und im PFS2 (HR 0,48, p < 0,0001) wider. Das mediane OS war nach 3 Jahren noch identisch. Einschränkend hatten die 141 ausgewerteten lenalidomidrefraktären Patienten nur ein medianes PFS von 7,8 vs. 4,9 Monaten (HR 0,44, p = 0,0002). Das mediane PFS war in der zytogenetischen Hochrisikogruppe (12,6 vs. 6,2 Monate, HR 0,41, p = 0,01) weiter signifikant verlängert, aber im Vergleich zum Standardrisiko (16,6 vs. 6,6 Monate, HR 0,26, p = < 0,0001) fiel der positive Effekt geringer aus (Weisel et al. 2020).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

Kd (Carfilzomib/Dexamethason)

ENDEAVOR-Studie

In der ENDEAVOR-Studie zeigte Carfilzomib/Dexamethason vs. Bortezomib/Dexamethason bei 464 vs. 465 Patienten ein signifikant verbessertes medianes PFS von 18,7 vs. 9,4 Monate (HR 0,53, p < 0,0001) (Dimopoulos et al. 2016b). Dies galt sowohl für die Standardrisikogruppe (NE vs. 10,2 Monate, HR 0,44) als auch für die Hochrisikogruppe (8,8 vs. 6 Monate, HR 0,65), was auch in höheren Therapielinien fortbestand (1. Rezidiv HR 0,45, > 1 Rezidiv HR 0,60). Das Follow-up zeigte eine signifikante Verbesserung des OS auf 47,6 vs. 40 Monate (HR 0,79, p = 0,01) bei einer moderaten Zunahme der Häufigkeit von SAEs (81 % vs. 71 %) mit insbesondere häufigerer Anämie (16 %) und Hypertension (15 %) in der Carfilzomib-Gruppe (Dimopoulos et al. 2017b). Die gehäuften kardiovaskulären Ereignisse in der Carfilzomib-Gruppe übersetzten sich nicht in eine schlechtere Prognose, sollten jedoch beachtet werden (Chari et al. 2018).

Drei Phase-III-Studien zeigen neue und sehr wirksame Optionen auf: die Kombination von Kd mit einem Anti-CD38-Antikörper und die Kombination von Pomalidomid mit Vd.

Dara-Kd (Daratumumab/Carfilzomib/Dexamethason)

CANDOR-Studie

In der CANDOR-Studie wurde die Hinzunahme von Daratumumab zu Carfilzomib/Dexamethason bei Patienten nach im Median 2 Vortherapien untersucht. Hierbei waren 58 % lenalidomidnaiv bzw. 33 % refraktär, 10 % bortezomibnaiv bzw. 29 % refraktär. Daratumumab verlängerte in der Kombination das mediane PFS um eindrucksvolle 13 Monate (28,6 vs. 15,6 Monate). Auch das Gesamtansprechen und die Rate an MRD-Negativität nach 12 Monaten waren in der Kombination mit Daratumumab besser (Dimopoulos et al. 2020b). Unter der Therapie sollte auf infektiöse Komplikationen geachtet werden, da schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Daratumumab-Arm häufiger auftraten (9 % vs. 5 %), insbesondere infolge Sepsis oder Pneumonie (Usmani et al. 2022). Eine Post-hoc-Analyse bestätigte die Vorteile auch bei Frührezidiven (< 12 Monaten), fortgeschrittener Therapielinie sowie nach HDT-ASCT.

Isa-Kd (Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason)

IKEMA-Studie

In der IKEMA-Studie zeigte die Hinzunahme von Isatuximab zu Carfilzomib/Dexamethason nach im Median 2 Vortherapien und Lenalidomid-Refraktärität in 38 % der Fälle (Moreau et al. 2021b) zwar ein vergleichbares Gesamtansprechen um 80 %, aber eine deutlich verbesserte Qualität und Tiefe des Ansprechens mit einer beeindruckenden MRD-Negativität von 29,6 % vs. 13 % und einer Verlängerung des medianen PFS (mPFS nicht erreicht vs. 19,1 Monate, HR 0,53, p = 0,0007). Der Vorteil war auch im Kollektiv der > 70-jährigen, der Hochrisikozytogenetik, eingeschränkter Nierenfunktion oder mit Lenalidomid, Proteasom-Inhibitor oder HDT-ASCT vorbehandelten Patienten vorhanden. Die Zahl der Therapieabbrüche war im Therapiearm mit Isatuximab niedriger, obwohl unter Isatuximab etwas häufiger über Pneumonien und Atemnot berichtet wurde. Fatale unerwünschte Ereignisse traten in beiden Armen gleich oft auf (3 %).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

PVd (Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason)

OPTIMISMM-Studie

Die OPTIMISMM-Studie mit PVd vs. Vd (n = 278) nach 1–3 Therapielinien inkl. 70 % lenalidomidrefraktären Patienten zeigte nach 16 Monaten ein medianes PFS von 11,2 vs. 7,1 Monaten, HR 0,61, p = < 0,0001) mit einem Vorteil für die frühe Rezidivtherapie (nach nur einer Vortherapie 17,8 vs. 9,5 Monate, p = 0,03). Dieser Effekt blieb in der lenalidomidrefraktären Subgruppe erhalten (9,5 vs. 5,8 Monate, p = 0,008) (Richardson et al. 2019). Das Follow-up der Gruppe mit früher Rezidivtherapie zeigte signifikante Unterschiede im medianen PFS der lenalidomidrefraktären (17,8 vs. 9,5 Monate) bzw. nicht refraktären (22 vs. 12 Monate) Patienten. Dabei war die ORR in lenalidomidrefraktären und nicht refraktären Patienten mit 85,9 % bzw. 95,7 % entgegen 51 % bzw. 60 % in der Vd-Gruppe hochsignifikant (p < 0,001) verbessert. Das vorherige Ansprechen auf Bortezomib bzw. Z. n. einer HDT-ASCT zeigten geringere Signifikanz (Dimopoulos et al. 2021b). Die Studie belegt eindrucksvoll die Wirksamkeit von Pomalidomid nach einer lenalidomidhaltigen Therapie.

Selinexor/Bortezomib/Dexamethason

Phase-3-BOSTON-Studie

Eine weitere Therapieoption mit neuem Wirkmechanismus ist der Wirkstoff Selinexor, welcher das Protein Exportin 1 (XPO1) inhibiert und dadurch u. a. verhindert, dass Myelomzellen Tumorsuppressor-Proteine aus dem Zellkern hinausschleusen können. Selinexor erhielt im März 2021 zunächst eine bedingte Zulassung in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mind. 4 Therapien erhalten haben, basierend auf den Ergebnissen der Phase-IIb-Studie STORM. Im Juli 2022 folgte die Indikationserweiterung von Selinexor in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason nach 1 Vortherapie, basierend auf der multizentrischen randomisierten Phase-III-BOSTON-Studie (Grosicki et al. 2020) und damit die volle Zulassung von Selinexor. Die Kombination Selinexor/Bortezomib/Dexamethason war hinsichtlich des medianen PFS mit 13,9 Monaten dem Standardarm Bortezomib/Dexamethason (9,5 Monate) deutlich überlegen (HR 0,70, p = 0,0075). Bei Patienten mit nur einer Vortherapie wurde das Risiko einer Progression sogar um 36 % reduziert. Auf Zytopenien und Elektrolytentgleisungen unter der Therapie sollte allerdings geachtet werden und ggf. Dosisanpassungen erfolgen.

Bortezomib und Lenalidomid-refraktäre Patienten

Dara-Pd (Daratumumab/Pomalidomid Dexamethason)

Alle immunmodulatorischen Substanzen entfalten den Großteil ihrer Wirkung über die Bindung an Cereblon. Dabei verfügt Pomalidomid über eine stärkere Effektivität mit schnellerer Degradierung der Substrate als Revlimid (Bjorklund et al. 2015) und ist daher auch bei revlimidrefraktären Erkrankungen wirksam. In der Zeit vor der Zulassung monoklonaler Antikörper für die Therapie des Multiplen Myeloms wurde Pomalidomid/Dexamethason zum Standard in der Drittlinie nach Behandlung mit Lenalidomid und Bortezomib, basierend auf der MM03-Studie (San Miguel et al. 2013, San Miguel et al. 2015).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

APOLLO-Studie

Nachdem die Vorstudie mit intravenösem Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid/Dexamethason nach mindestens 2 Vortherapien ein in Teilen zwar tiefes Ansprechen (mind. VGPR in 42 %), aber auch – insbesondere hämatologische – SAEs in 99 % der Patienten gezeigt hatte (Chari et al. 2017), konnte die APOLLO-Studie unter der Kombination von subcutanem Daratumumab zu Pomalidomid/Dexamethason eine Verlängerung des medianen PFS um 5,5 Monate (12,4 vs. 6,9 Monate) zeigen. Alle Patienten hatten mindestens eine Vortherapie erhalten inklusive Lenalidomid und 80 % der Patienten waren lenalidomidrefraktär (Dimopoulos et al. 2021c). Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Kombination mit Daratumumab etwas öfter auf, darunter am häufigsten Pneumonien und obere Atemwegsinfektionen. Therapieassoziierte Todesfälle traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (7 %).

Isa-Pd (Isatuximab/Pomalidomid Dexamethason)

ICARIA-Studie

Die ICARIA-Studie untersuchte die Hinzunahme von Isatuximab zu Pomalidomid/Dexamethason bei Patienten nach im Median 3 Vortherapien und Refraktärität oder Unverträglichkeit gegen Lenalidomid. In > 70 % war die Erkrankung refraktär gegen Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor. Isatuximab führte in der Kombination zu einer Verlängerung des medianen PFS um 5 Monate (11,5 vs. 6,5 Monate) (Attal et al. 2019). Eine gute Wirkung wurde auch bei älteren Patienten und extramedullärem Befall gesehen.
Es fällt auf, dass das beobachtete mediane PFS in den Studien mit der Kombination eines Anti-CD38-Antikörpers mit Pd kürzer ist als das mediane PFS in den Studien mit der Kombination eines Anti-CD38-Antikörpers mit Kd. Die Studien können jedoch aufgrund der Unterschiede im Studiendesign und der Patientenpopulation nicht miteinander verglichen werden, da ICARIA und APOLLO einen höheren Anteil fortgeschrittenerer Erkrankungen inkl. deutlich höherem Anteil an Lenalidomidrefraktärität und somit einer a priori schlechteren Prognose aufwiesen.

Daratumumab-Monotherapie

Phase-II-Studie SIRIUS MMY2002

Für stark vortherapierte Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand kann eine Daratumumab-Monotherapie analog der Phase-II-Studie SIRIUS MMY2002 sinnvoll sein. Bei guter Verträglichkeit und Patienten mit in 82 % > 3 Vortherapien wurde ein Gesamtansprechen von 29,2 % und eine medianes PFS von 3,7 Monaten erreicht (Lonial et al. 2016).

Elo-Pd (Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason)

Phase-II-Studie ELOQUENT-3

Eine weitere Option ist die Kombination mit dem SLAMF7-Antikörper Elotuzumab. Bei geringem Anteil an Hochrisikozytogenetik (< 10 %), aber hoher Rate an lenalidomid- (87 %), proteasominhibitor- (80 %) oder doppelrefraktären (69 %) Patienten führte die Hinzunahme von Elotuzumab zu Pomalidomid/Dexamethason in der internationalen, multizentrischen, offenen Phase-II-Studie ELOQUENT-3 nicht nur zu einer Verlängerung des medianen PFS von 10,3 vs. 4,7 Monaten (Dimopoulos et al. 2018), sondern – in der Nachanalyse nach längerem Follow-up (> 45 Monate) – auch zu einem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben (29,8 vs. 17,4 Monate, HR 0,59, p = 0,0217) (Dimopoulos et al. 2023). Dieser Vorteil zeigte sich in der

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

Subgruppenanalyse allerdings nur bei Patienten ohne vorherige HDT-ASCT (48,6 vs. 14,6 Monate, HR 0,33, p = 0,001). Interessanterweise waren schwere – und hier insbesondere die hämatotoxischen – Nebenwirkungen bei max. 3 Vortherapien im Kombinationsarm sogar geringer ausgeprägt (HR 0,38, p = 0,001). Die Kombinationstherapie stellt also eine gute Option bei refraktären Patienten dar, insbesondere ohne vorherige HDT-ASCT.

Spezielle Aspekte der Sequenztherapie

Therapie nach Anti-CD38-Antikörpern

Für die Therapie nach dem frühen Einsatz der Anti-CD38-Antikörper stehen keine ausreichenden Studiendaten zur Verfügung. Obwohl einzelne Berichte eine Re-Exposition mit Daratumumab zu unterstützen scheinen (Gavriatopoulou et al. 2018, Nooka et al. 2019) bzw. 6 Monate nach Daratumumab eine Stabilisierung unter Isatuximab-Monotherapie möglich zu sein scheint (Mikhael et al 2021), sollten für die Therapie von daratumumabrefraktären Patienten zunächst Schemata ohne Anti-CD38-Antikörper zum Einsatz kommen.

Venetoclax-Vd

BELLINI-Studie

Für Patienten mit einer t(11;14)-Translokation, welche lenalidomidrefraktär, aber nicht refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor sind, wäre gemäß den EHA-ESMO-Empfehlungen Venetoclax in der Kombination mit Bortezomib/Dexamethason eine Option. Allerdings ist die Zulassung für Venetoclax in dieser Indikation noch nicht erfolgt. In der BELLINI-Studie wurde für die Subgruppe der Patienten mit einer t(11;14)-Translokation ein signifikanter PFS-Vorteil in der Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason allein gezeigt. Ein Vorteil im Gesamtüberleben wurde für diese Subgruppe nicht gezeigt, wohingegen das Gesamtüberleben – insbesondere aufgrund infektiologischer Komplikationen – bei Patienten ohne t(11;14)-Translokation durch Hinzunahme von Venetoclax sogar schlechter war (Harrison et al. 2019). Die Therapiekombination käme somit nur für lenalidomidrefraktäre, proteasominhibitorsensible Patienten mit Nachweis einer t(11;14)-Translokation in Betracht. Eine entsprechende Patientenselektion, Infektionsprophylaxen sowie eine sorgfältige Überwachung der Patienten wäre erforderlich.

Panobinostat

Phase-III-Studie PANORAMA-1

Für eine additive oder sogar synergistische Wirkung durch duale Inhibition des Proteasoms und der Histon-Deacetylierung gibt es zahlreiche präklinische und klinische Hinweise (San-Miguel et al. 2014). In der Phase-III-Studie PANORAMA-1 bewirkte die Hinzunahme des Pan-Deacetylase-Inhibitors Panobinostat zu Bortezomib und Dexamethason ein signifikant längeres medianes PFS (12,0 vs. 8,1 Monate). Das mediane Gesamtüberleben der beiden Arme unterschied sich allerdings nicht signifikant voneinander (40,3 vs. 35,8 Monate, HR 0,94, p = 0,54; San-Miguel et al. 2016). Der insgesamt moderate Vorteil der Effektivität der Dreierkombination geht mit einer relevanten Steigerung der Toxizität einher (häufig hämatologische

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

und gastrointestinale Nebenwirkungen; außerdem QTc-Verlängerung), es wurde u. a. über schwere bis tödliche kardiale Ereignisse berichtet.

Rezidivtherapie nach mehr als 3 Therapielinien

Für die Therapie von Patienten in späteren Therapielinien können noch nicht ausgeschöpfte Therapieoptionen aus den Zweit- und Drittlinienempfehlungen gewählt werden. Resistenzen gegen vorangegangene Therapien, Probleme der Verträglichkeit sowie Komorbiditäten schränken die Auswahl jedoch ein. Bei älteren/gebrechlichen Patienten bzw. reduziertem Allgemeinzustand kann zunächst auch eine Zweifachkombination eingesetzt werden und im Verlauf mit einem dritten Medikament ergänzt werden, wenn sich der klinische Zustand des Patienten bessert.

triple-class Refraktärität

Häufig zeigt sich in fortgeschrittenen Therapielinien allerdings eine triple-class Refraktärität (Resistenz gegen mindestens einen Proteasom-Inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper). Kompliziert ist insbesondere die Situation bei pentarefraktären Patienten (Resistenz gegen zwei immunmodulatorische Substanzen, zwei Proteasom-Inhibitoren und einen Anti-CD38-Antikörper) mit einem mittleren Gesamtüberleben von nur noch 5,6 Monaten (Gandhi et al. 2019). Seit Kurzem stehen allerdings auch für diese Patientenpopulation mehrere zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Der Einsatz der Substanzen bzw. die Reihenfolge unterliegen u. a. aufgrund des teilweise ungünstigen Nebenwirkungsprofile sowie der fehlenden Langzeiterfahrungen einer individuellen Abwägung.

Belantamab Mafodotin

Belantamab Mafodotin ist das erste zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches sich gegen das nahezu universell auf den Myelomzellen exprimierte Oberflächenantigen BCMA richtet. Belantamab Mafodotin ist indiziert als Monotherapie nach mindestens 4 Vortherapien und triple-class Refraktärität. Die Zulassung basiert auf den Daten der DREAMM-2-Studie, welche bei stark vorbehandelten (im Median 6–7 Vortherapien) und mindestens triplerefraktären Patienten in den beiden Dosisstufen (2,5 mg/kg bzw. 3,4 mg/kg) ein Gesamtansprechen von 31 % bzw. 34 % und ein medianes PFS von 2,8 bzw. 3,4 Monaten zeigte (Lonial et al. 2020). Die Auswertung nach 13 Monaten unter der schließlich zugelassenen Dosis von 2,5 mg/kg zeigte eine mediane Ansprechdauer von 11 Monaten und ein OS von 13,7 Monaten (Lonial et al. 2021). Das Ansprechen von Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion oder zytogenetischem Hochrisiko war vergleichbar mit dem Ansprechen bei normaler Nierenfunktion und Standardrisiko. Aufgrund der Keratopathien und hämatologischen Toxizitäten sind jedoch eine sorgfältige Patientenauswahl, Dosisfindung und eine augenärztliche Mitbetreuung erforderlich.

DREAMM-2-Studie

Idecabtagen vicleucel

Mitte 2021 erfolgte mit Idecabtagen vicleucel die erste Zulassung einer CAR-T-Zelltherapie für das Multiple Myelom. Diese richtet sich gegen das Oberflächenantigen BCMA und wird als einmalige Infusion verabreicht.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

KarMMa-Studie

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der KarMMa-Studie, in die 128 Patienten nach mindestens 3 vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, eingeschlossen wurden (Munshi et al. 2021). In der Studie wurde eine Gesamtansprechrate von 73 % erreicht und 33 % der Betroffenen erreichten eine komplette Remission (CR). Obwohl sich ein schnelles und tiefes Ansprechen zeigte, kam es jedoch auch zu frühen Rezidiven. Das Ansprechen auf die Therapie setzte im Median innerhalb eines Monats ein und war mit einer medianen Ansprechdauer von 10,7 Monaten in der Gesamtpopulation bzw. 23 Monaten für Patienten und Patientinnen, die eine CR erreichten, erfolgsversprechend. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde bei 84 % der Patienten berichtet, dieses war aber nur bei 5 % der Patienten höhergradig. Neurotoxizitäten traten in der KarMMa Studie bei 18 % (3 % Grad 3) auf.

Ciltacabtagene Autoleucel

Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1

Im Mai 2022 folgte mit Ciltacabtagene Autoleucel die Zulassung der zweiten gegen BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapie basierend auf der Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 mit 97 Patienten nach mindestens 3 Vortherapien und Resistenz gegen einen Protesominhibitor und eine immunmodulatorische Sustanz. Es zeigte sich eine ORR von 97 % und eine sCR in 76 % mit Vertiefung des Ansprechens im Verlauf (Berdeja et al. 2021). In einer späteren Auswertung (medianes Follow-up 27,7 Monate) zeigte sich eine sCR bei 82,5 % der Patienten. Das mediane PFS und OS waren noch nicht erreicht (Martin et al. 2022). Nach 27 Monaten zeigten sich ein medianes OS in 70,4 % und ein medianes PFS in 54,9 %. Allerdings waren die Dauer des Ansprechens, PFS und OS bei Patienten mit Hochrisikozytogenetik, ISS-III, hoher Tumorlast oder extramedullärer Erkrankung kürzer. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Zytopenien (auch häufig höhergradig), das Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizitäten.

Teclistamab

Phase-I/II-Studie MajesTEC-1

Im August 2022 wurde mit dem gegen BCMA-gerichteten Teclistamab der erste bispezifische Antikörper für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen. Teclistamab zeigte in der offenen Phase-I/II-Studie MajesTEC-1 in der wöchentlichen Dosis von 1,5 mg/kg s. c. (nach einschleichender Dosierung mit 0,06 mg/kg und 0,3 mg/kg) eine ORR von 63 % bei Patienten mit im Median 5 Vortherapien und triple-class Refraktärität (Moreau et al. 2022). Dabei zeigte sich ein tiefes Ansprechen mit einer CR-Rate von 39,4 % und einer MRD-Negativität von 26,7 %, außerdem ein nachhaltiges Ansprechen mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 18,4 Monaten und einem medianen PFS von 11,3 Monaten. Häufige Nebenwirkungen waren meist geringgradige Zytokin-Freisetzungssyndrome, sowie Zytopenien und Infektionen. Teclistamab ist somit eine vielversprechende Therapie mit moderatem Toxizitätsprofil.

Selinexor

Eine weitere Therapieoption insbesondere für triple-class- und pentarefraktäre Patienten ist Selinexor, ein reversibler kovalenter selektiver Inhibitor des Kernexports. Selinexor erhielt im März 2021 zunächst eine bedingte Zulassung in Kombination mit Dexamethason nach mindestens 4 vorherigen Therapien und triple-class Re-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

STORM-Studie

fraktärität. Die Zulassung basiert auf der STORM-Studie, einer Phase-IIb-Studie mit 122 Patienten nach im Median 7 Vortherapien, darunter 65 Patienten (53 %) mit Hochrisikozytogenetik. Es zeigte sich ein Gesamtansprechen in 26 % und ein medianes PFS von 3,7 Monaten sowie ein medianes Gesamtüberleben von 8,6 Monaten, jedoch wurde bei den Patienten, die mindestens eine partielle Remission erreicht haben, ein medianes OS von 15,6 Monaten erzielt (Chari et al. 2019). Die Subgruppe der 83 pentarefraktären Patienten erreichte ebenfalls eine Gesamtansprechrate von 25,3 % mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 3,8 Monaten. Im Juli 2022 folgte die Indikationserweiterung von Selinexor in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason in der Zweitlinie (s. o.). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (gastrointestinal und Thrombopenien) sind jedoch auch hier eine sorgfältige Patientenauswahl und ein angemessenes Nebenwirkungsmanagement bzw. Dosisfindung erforderlich.

Melphalanflufenamid

Phase-II-Studie HORIZON

Phase-III-Studie OCEAN

Vor Kurzem wurde zudem für triple-class-refraktäre Patienten das Peptidwirkstoffkonjugat Melphalanflufenamid, ein lipophiles Derivat von Melphalan, in Kombination mit Dexamethason zugelassen. In der einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie HORIZON (Richardson et al. 2021b) zeigten sich bei einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv (im Median 5 Vortherapien, 76 % triple-class Refraktärität) eine ORR von 29 %, ein medianes PFS von 4,2 Monaten und ein medianes OS von 11,6 Monaten im Gesamtkollektiv und für die triple-refraktären Patienten vergleichbare Daten. In der konfirmatorischen Phase-III-Studie OCEAN (Schjesvold et al. 2022) erbrachte der Vergleich von Melflufen/Dexamethason mit Pomalidomid/Dexamethason ein medianes PFS, von 6,8 Monaten vs. 4,9 Monaten und eine ORR von 33 % vs. 27 %. Es profitierten insbesondere die Patienten von Melflufen, welche keine vorherige autologe Stammzelltransplantation erhalten haben.

Chemotherapie

S3-Leitlinie Multiples Myelom

Im klinischen Alltag werden auch Substanzen, auf die sich kein Ansprechen mehr gezeigt hatte, zusammen mit neuen Kombinationspartnern wiedereingesetzt (Heimberg et al. 2021). Dabei sollten insbesondere die Verträglichkeit und die Aggressivität des Rezidivs in die Überlegungen zu einer Reexposition mit einbezogen werden. Dementsprechend wird in der aktuellen S3-Leitlinie Multiples Myelom empfohlen, bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien zu prüfen, ob „klassische" Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können. Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf sollte geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2022). Mit einer deutlich erhöhten Toxizität muss jedoch gerechnet werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

Tabelle 1 *Therapieoptionen nach mindestens einer Vortherapie*

Wirkstoff	Therapiekombination	Besonderheiten der Zulassung	Zulassungsstudie
Proteasominhibitorbasiert (PI)			
Bortezomib	Monotherapie	Nach ASCT oder für ASCT nicht geeignet	APEX (V vs. d)
	Vd		Matched Pair Analyse (MMY-2045, APEX, DOXIL-MMY-3001)
	V + peg.liposom. Doxo		DOXIL-MMY-3001 (V + peg.liposom. Doxo vs. V)
	Dara-Vd		CASTOR (Dara-Vd vs. Vd)
	SelinexorVd		BOSTON (SelinexorVd vs. Vd)
Carfilzomib	Kd		ENDEAVOR (Kd vs. Vd)
	Dara-Kd		CANDOR (Dara-Kd vs. Kd)
	KRd		ASPIRE (KRd vs. Rd)
	Isa-Kd		IKEMA (Isa-Kd vs. Kd)
Ixazomib	IRd		TOURMALINE-MM1 (IRd vs. Rd)
Immunmodulatorische-Substanz(IMiD)-basiert			
Lenalidomid	Rd		MM-009, MM-010
	KRd		ASPIRE (KRd vs. Rd)
	IRd		TOURMALINE-MM1 (IRd vs. Rd)
	Dara-Rd		POLLUX (Dara-Rd vs. Rd)
	Elo-Rd		ELOQUENT-2 (Elo-Rd vs. Rd)
Pomalidomid	PVd	Nach R	OPTIMISSM (PVd vs. Vd)
	Dara-Pd	Nach PI und R und R-Refraktärität	APOLLO (Dara-Pd vs. Pd)
Antikörperbasiert			
Daratumumab	Monotherapie	Nach PI und IMiD und Progress während der letzten Therapie	SIRIUS (Phase II)
	Dara-Rd		POLLUX (Dara-Rd vs. Rd)
	Dara-Vd		CASTOR (Dara-Vd vs. Vd)
	Dara-Kd		CANDOR (Dara-Kd vs. Kd)
	Dara-Pd	Nach PI und R und R-Refraktärität	APOLLO (Dara-Pd vs. Pd)
Elotuzumab	Elo-Rd		ELOQUENT-2 (Elo-Rd vs. Rd)
Isatuximab	Isa-Kd		IKEMA (Isa-Kd vs. Kd)

V: Bortezomib, d: Dexamethason, Dara: Daratumumab, peg.liposom. Doxo: pegyliertes liposomales Doxorubicin, K: Carfilzomib, R: Lenalidomid, Isa: Isatuximab, I: Ixazomib, Elo: Elotuzumab, P: Pomalidomid

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

Tabelle 2 *Zusätzliche Therapieoptionen nach mindestens zwei Vortherapien*

Therapie	Besonderheiten der Zulassung	Zulassungsstudie
Pd	Nach R und V	MM-003 (Pd vs. hochdosiertes Dexamethason)
Dara-Pd	Nach R und Proteasom-Inhibitor und Progress während/nach der letzten Therapie	APOLLO (Dara-Pd vs. Pd)
Isa-PD	Nach R und Proteasom-Inhibitor und Progress während/nach der letzten Therapie	ICARIA (Isa-Pd vs. Pd)
Elo-PD	Nach R und Proteasom-Inhibitor und Progress unter der letzten Therapie	ELOQUENT-3 (Elo-Pd vs. Pd)
Pan-Vd	Nach Bortezomib und IMiD	PANORAMA-1 (Pan-Vd vs. Vd)
Daratumumab Monotherapie	Nach Proteasom-Inhibitor und IMiD und Progress während der letzten Therapie	SIRIUS (Daratumumab 8 bzw. 16 mg)
Doxorubicin, Cyclophosphamid, Bendamustin	Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie Multiples Myelom bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien, ggf. in Kombination mit neuen Substanzen	

P: Pomalidomid, d: Dexamethason, R: Lenalidomid, V: Bortezomib, Dara: Daratumumab, Isa: Isatuximab, Elo: Elotuzumab, Pan: Panobinostad

Tabelle 3 *Studiendaten*

Studie	Studienkonzept	Pat. (n)	ORR (%)	≥ CR (%)	mPFS (Monate)
ASPIRE	KRd vs. Rd (Phase III)	396/396	87,1 vs. 66,7 (p ≤ 0,001)	31,8 vs. 9,3	26,3 vs. 17,6 (HR 0,69; p = 0,0001)
POLLUX	DaraRd vs. Rd (Phase III)	281/276	92,9 vs. 76,4 (p < 0,001)	56,6 vs. 23,2	44,5 vs. 17,5 (HR 0,44; p < 0,0001)
ELOQUENT-2	EloRd vs. Rd (Phase III)	321/325	79 vs. 66 (p < 0,001)	4 vs. 7	19,4 vs. 14,9 (HR 0,70; p < 0,001)
TOURMALINE-MM	IRd vs. Rd (Phase III)	360/362	78,3 vs. 71,5 (p = 0,04)	12 vs. 7	20,6 vs. 14,7 (HR 0,74; p = 0,01)
CASTOR	DaraVd vs. Vd (Phase III)	251/247	82,9 vs. 63,2 (p > 0,001)	19,2 vs. 9,0	16,7 vs. 7,1 (HR 0,31; p < 0,0001)
ENDEAVOR	Kd vs. Vd (Phase III)	464/465	76,9 vs. 62,6 (p < 0,0001)	12,5 vs. 6,2	18,7 vs. 9,4 (HR 0,53; p > 0,0001)
CANDOR	KdD vs. Kd (Phase III)	312/154	84,3 vs. 74,7 (p = 0,008)	28,5 vs. 10,4	28,6 vs. 15,2 (HR 0,59; p > 0,0001)
IKEMA	IsaKd vs. Kd (Phase III)	179/123	86,6 vs. 82,9 (p = 0,1930)	39,7 vs. 27,6	n. e. vs. 19,1 (HR 0,53; p = 0,0007)
OPTIMISSM	PVd vs. Vd (Phase III)	281/278	82,2 vs. 50,0 (p < 0,001)	15,7 vs. 4,0	11,2 vs. 7,1 (HR 0,61; p > 0,0001)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

Tabelle 3 *Studiendaten*

Studie	Studienkonzept	Pat. (n)	ORR (%)	≥ CR (%)	mPFS (Monate)
BOSTON	SelinexorVd vs. Vd (Phase III)	195/207	76,4 vs. 62,3 (p = 0,0012)	16,9 vs. 10,6	13,9 vs. 9,5 (HR 0,70; p = 0,0075)
APOLLO	PdD vs. Pd (Phase III)	151/153	69 vs. 46 (p < 0,0001)	25 vs. 4	12,4 vs. 6,9 (HR 0,63; p = 0,0018)
ICARIA	IsaPd vs. Pd	154/153	60,4 vs. 35,3 (p < 0,0001)	4,5 vs. 2,0	11,5 vs. 6,5 (HR 0,59; p = 0,001)
ELOQUENT-3	EloPd vs. Pd (Phase II)	60/57	53,3 vs. 26,3 (p = 0,0029)	8 vs. 2	10,3 vs. 4,7 (HR 0,54; p = 0,008)
PANORAMA-1	PanVd vs. Vd (Phase III)	387/381	60,7 vs. 54,6 (p = 0,09)	27,6 vs. 15,7	12,0 vs. 8,1 (HR 0,63; p > 0,0001)

Tabelle 4 *Zusätzliche Therapieoptionen in fortgeschrittenen Therapielinien*

Therapie	Zulassungsstudie	Pat. (n)	ORR (%)	mPFS (Monate)
Belantamab mafodotin	DREAMM-2 (Phase II): Belantamab 2,5 mg/kg vs. 3,4 mg/kg	97/99	31 vs. 34	2,8 vs. 3,4
Idecabtagen vicleucel	KarMMA (Phase II): 150–450x10^6 CAR+ T-Zellen	128	73	8,8
Ciltacabtagen autoleucel	CARTITUDE-1 (Phase Ib/II): 0,75 x 10^6 CAR+ T-Zellen/kgKG	97	97	n.e.
Teclistamab	MajesTEC-1 (Phase I/II): Teclistamab mono	165	63	11,3
Selinexor/ Dexamethason	STORM (Phase Ib): Selinexor/Dexamethason	122	26	3,7
Melflufen/ Dexamethason	HORIZON (Phase II): Melflufen/Dexamethason	157	29	4,2
	OCEAN (Phase III): Melflufen/ Dexamethason vs Pomalidomid/ Dexamethason	246/249	33 vs. 27	6,8 vs. 4,9

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Weyermann war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline. R. Reibke war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für GlaxoSmithKline. N. K. Lang und T. Dechow geben keine Interessenkonflikte an..

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

Literatur

Alvares CL, Davies FE, Horton et al (2006) The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. Haematologica 91(1): 141

Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al (2019) Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 394(10214): 2096–107

Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ et al (2020) Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia 34(7): 1875–84

Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al (2021) Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet 398(10297):314–24.

Berenson JR, Cohen A, Spektor TM et al (2017) Replacement of ixazomib for relapsed/refractory multiple myeloma patients refractory to a bortezomib or carfilzomib-containing combination therapy. J Clin Oncol 35(15): 8013

Bjorklund CC, Lu L, Kang J et al (2015) Rate of CRL4(CRBN) substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4. Blood Cancer J 5(10): e354

Chari A, Suvannasankha A, Fay JW et al (2017) Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 130(8): 974–81

Chari A, Stewart AK, Russell SD et al (2018) Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. Blood Adv. 2(13): 1633–44

Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M et al (2019) Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. N Engl J Med 381: 727–38

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: e340–51

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al (2016a) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 375(14): 1319–31

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al (2016b) 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(1): 27–38

Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T et al (2017a) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. Br J Haematol 177(3): 404–13

Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R et al (2017b) Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial Lancet Oncol 18(10): 1327–37. Erratum in: Lancet Oncol 18(10): e562

Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S et al (2018) Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 379(19): 1811–22

Dimopoulos MA, Lonial S, White D et al (2020a) Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. Blood Cancer J 10(9): 91

Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV et al (2020b) Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 396: 186–97

Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al (2021a) EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 32(3): 309–22

Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P et al (2021b) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide. (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. Leukemia 35(6): 1722–31

Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al (2021c) Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 22(6): 801–12

Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S et al (2023) Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. J Clin Oncol 41(3): 568–78

Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A et al (2019) Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to Dara-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia 33: 2266–75

Garderet L, Iacobelli S, Koster L et al (2018) Outcome of a Salvage Third Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 24(7): 1372–8

Gavriatopoulou M, Kastritis E, Ntanasis-Stathopoulos I et al (2018) The addition of IMiDs for patients with daratumumab-refractory multiple myeloma can overcome refractoriness to both agents. Blood 131(4): 464–7

Gay F, Oliva S, Petrucci MT et al (2017) Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. Leukemia 31(8): 1727–34

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(12): 2039–51

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J et al (2021) Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApsE. Leukemia 35(4): 1134–44

Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al (2020) Once per week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial Lancet 396: 1563–73

Harrison S, Cavo M, De La Rubia J et al (2019) T(11;14) and high BCL2 expression are predictive biomarkers of response to venetoclax in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Biomarker analyses from the phase 3 Bellini study. Blood 134 (1): 142

Heimberg L, Knop S (2021) Updated Perspectives on the Management of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Oncol Res Treat 44(12): 682–9

Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A et al (2012) Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival Biol Blood Marrow Transplant 18(5): 773–9

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(8): e328–46

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL

Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al (2015) Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 373: 621–31

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: 1551–60

Lonial S, Lee HC, Badros A et al (2020) Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 21(2): 207–21

Lonial S, Lee HC, Badros A et al (2021) Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. Cancer 127(22): 4198–212

Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG et al (2022). Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. J Clin Oncol. Epub ahead of print. PMID: 35658469

Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V et al (2020) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 20(8): 509–18

Mikhael J, Belhadj-Merzoug K, Hulin C et al (2021) A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. Blood Cancer J 11(5): 89

Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al (2016) TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 374(17): 1621–34

Moreau P, Kumar S, San Miguel J et al (2021a) Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 22(3): e105–18

Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al (2021b) Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial Lancet 397(10292): 2361–71

Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ et al (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 387(6): 495–505

Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N et al (2021) Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 384(8): 705–16

Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC et al (2019) Daratumumab in multiple myeloma. Cancer 125(14): 2364–82

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al (2016) Daratumumab, Bortezomib and Dexamethason for Multiple Myeloma. N Engl J Med 375(8): 754–66

Patriarca F, Bruno B, Einsele H et al (2018) Long-Term Follow-Up of a Donor versus No-Donor Comparison in Patients with Multiple Myeloma in First Relapse after Failing Autologous Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 24(2): 406–9

Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T et al (2020) Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial Blood 136(1): 39

Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al (2019) OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial Lancet Oncol 20(6): 781–94

Richardson PG, Kumar SK, Masszi T et al (2021a) Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 39(22): 2430–42

Richardson PG, Oriol A, Larocca A et al (2021b) Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 39(7): 757–67

San Miguel JS, 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: 1055–66

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 KC, 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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Haematologica 100: 1334–9

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: e506–15

Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S et al (2022) Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 9(2): e98-e110

Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H et al (2018) Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 36(8): 728–34

Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 372(2): 142–52

Usmani SZ, Quach H, Mateos MV et al (2022) Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 23(1): 65–76

Weisel K, Spencer A, Lentzsch S et al (2020) Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. J Hematol Oncol 13(1): 115

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.13

Hochdosis-Chemotherapie und autologe Transplantation

C. Straka, M. Hentrich, N. Fischer, C. Weyermann, F. Oduncu, H.-J. Kolb, B. Emmerich

Schlagwörter

Hochdosis-Chemotherapie • autologe Transplantation • Melphalan • Knochenmark und Blutstammzellen • Ganzkörperbestrahlung • Niereninsuffizienz • Tandem-Transplantation • Rezidiv

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 Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation konnte das Überleben der Patienten seit den 1990er-Jahren nachweislich verbessern. Heutzutage ist die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (HDT-ASCT) weiterhin eine bevorzugte Standardtherapie für alle geeigneten Patienten.

konventionelle Therapie mit MP

Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan ohne autologe Transplantation

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

Melphalan 100 mg/m^2 oder 140 mg/m^2 ohne Transplantation

Allerdings zeigte sich auch eine substanzielle therapieassoziierte Mortalität von 10–17 % aufgrund der ausgeprägten Myelosuppression. Die Regeneration der Neutrophilen und Thrombozyten trat erst 4 Wochen nach Therapie ein. Um die Dauer der schweren Myelosuppression wesentlich zu verkürzen, ist die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen unumgänglich.

Autologe Knochenmarktransplantation

Die autologe Knochenmarktransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie seit Mitte der 1980er-Jahre führte zu einer signifikant schnelleren hämatopoetischen Rekonstitution. Die Regenerationszeit der Neutrophilen und Thrombozyten

Knochenmarktransplantation

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

betrug nur noch 2–3 Wochen, die therapieassoziierte Mortalität lag unter 5 % (Cunningham et al. 1994b, Harousseau et al. 1995).

Autologe Blutstammzelltransplantation

Die Entwicklung der Techniken zur Stammzellmobilisierung ins periphere Blut und der Gewinnung durch Leukapherese führte zur Ablösung der Knochenmarktransplantation durch die Blutstammzelltransplantation. Die hämatopoetische Regeneration nach Transplantation erfolgt meistens innerhalb von 14 Tagen und ist damit signifikant schneller als nach Knochenmarktransplantation (Beyer et al. 1995, Schmitz et al. 1996).

Blutstammzellen

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 (das in der Induktionstherapie heutzutage kaum mehr eine Rolle spielt) und großflächige Bestrahlungen von Wirbelsäule und Becken. Auch eine längere Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen kann die Stammzellausbeute beeinträchtigen. Die Stammzellmobilisierung sollte demnach früh im Krankheitsverlauf, am besten im Rahmen der Primärtherapie und bei begrenzter vorangegangener Chemotherapie (< = 6 Zyklen) erfolgen.

Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Transplantation versus konventionelle Chemotherapie ohne neue Substanzen

autologe Transplantation ohne neue Substanzen

In prospektiv randomisierten Studien vor der Einführung neuer Substanzen in die Therapie des Multiplen Myeloms führte die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Transplantation zu einem besseren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie (Attal et al. 1996, Child et al. 2003). Allerdings zeigte sich dann in weiteren randomisierten Studien mit größerer Intensität und längerer Dauer der konventionellen Therapie nur noch teilweise ein signifikant positiver Effekt der Hochdosis-Chemotherapie auf die Rate kompletter Remissionen und das ereignisfreie Überleben (Blade et al. 2005, Fermand et al. 2005, Barlogie et al. 2006a). Ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben ließ sich nicht mehr nachweisen. In allen diesen frühen vergleichenden Studien lag das mediane Gesamtüberleben der Patienten nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Transplantation bei 4–5 Jahren. Eine Plateaubildung in den Überlebenskurven als Hinweis auf eine Heilungsmöglichkeit zeichnete sich nicht ab.

Hochdosis-Chemotherapie mit verschiedenen Kombinationsregimen

Wegen der bekannten Strahlensensitivität des Multiplen Myeloms wurde untersucht, ob man die Wirksamkeit der Hochdosistherapie durch die Kombination von Melphalan mit einer Ganzkörperbestrahlung steigern kann. In einer prospektiv randomisierten Studie, die Melphalan 140 mg/m^2 (MEL140) plus 8 Gy Ganzkörper-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

MEL200 als Standard

bestrahlung mit alleiniger Gabe von Melphalan 200 mg/m^2 (MEL200) verglichen, war das ereignisfreie Überleben jedoch gleich, die Toxizität des Therapiearms mit Ganzkörperbestrahlung höher und das Gesamtüberleben sogar geringer (Moreau et al. 2002). Diese Studie definierte MEL200 als den Standard der Hochdosis-Chemotherapie beim Multiplen Myelom. Auf eine Ganzkörperbestrahlung wird demnach verzichtet.

Busulfan/ Cyclophosphamid

Als Alternative zur Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan wurde die Kombination von Busulfan mit Cyclophosphamid an einigen Zentren der amerikanischen Westküste untersucht und zeigte ebenfalls eine gute Wirksamkeit (Schiller et al. 1994, Bensinger et al. 1995). In einer deutschen SHG-Studie ergab sich für die Kombination aus Busulfan/Cyclophosphamid mit einer modifizierten Ganzkörperbestrahlung (Total Marrow Irradiation = TMI) eine hohe Rate von kompletten Remissionen von 48 % bei nicht vorbehandelten Patienten (Einsele et al. 2003). Die Toxizität mit einer Mukositisrate Grad III/IV von 76 % war jedoch sehr hoch.

In einer weiteren Studie, in der Idarubicin, Cyclophosphamid und Melphalan kombiniert als Hochdosis-Chemotherapie eingesetzt wurden, zeigte sich eine erhöhte Mortalität aufgrund übermäßiger Toxizität (Fenk et al. 2005).

Busulfan/Melphalan

Eine Kombination von Busulfan mit MEL140 zeigte im Vergleich zu MEL200 zwar ein etwas günstigeres progressionsfreies Überleben, war jedoch mit einer höheren Toxizität, speziell der venookklusiven Erkrankung der Leber, und einer höheren therapieassoziierten Mortalität verbunden, sodass sich insgesamt auch kein Überlebensvorteil ergab (Lahuerta et al. 2010). Eine weitere gleich konzipierte Studie zeigte ebenfalls einen Vorteil im progressionsfreien Überleben für Busulfan/MEL140 mit deutlich erhöhter Toxizität (Bashir et al. 2019).

Durch eine Kombination von MEL200 mit Bortezomib ließ sich im Vergleich zu MEL200 allein die Effektivität der Hochdosis-Chemotherapie nicht steigern (Roussel et al. 2022).

Reduktion der Melphalandosis für ältere und komorbide Patienten

MEL200 wurde als der Standard für die HDT-ASCT für jüngere und fitte Patienten definiert (Moreau et al. 2002). Nachdem der Altersmedian bei Diagnosestellung eines Multiplen Myeloms bei etwa 70 Jahren liegt, gibt es viele ältere Myelompatienten, die für eine HDT-ASCT im Grunde geeignet sind, bei denen aber dennoch Einschränkungen durch Komorbiditäten oder einen reduzierten Allgemeinzustand vorliegen, insbesondere wenn die Patienten 65–70 Jahre oder älter sind. In diesen Fällen muss mit einer erhöhten Toxizität der HDT-ASCT gerechnet werden.

Ein von der italienischen Studiengruppe GIMEMA entwickelter Ansatz für ältere Patienten mit Komorbiditäten bestand darin, die Standarddosis von MEL200 auf zwei MEL100-Gaben aufzuteilen, mit jeweiliger Stammzellrückgabe (Palumbo et al. 1999). Im prospektiv randomisierten Vergleich mit konventioneller Melphalantherapie zeigte sich bei Patienten im Alter von 55–70 Jahren ein besseres ereignisfreies Überleben und ein besseres Gesamtüberleben für diese doppelte MEL100-Therapie (Palumbo et al. 2004). In einer weiteren italienischen prospektiv randomisierten Studie wurde die doppelte MEL100-Therapie mit einer doppelten MEL200-Therapie verglichen. Hier zeigte sich, dass das progressionsfreie Überle-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

ben mit 2 x MEL100 geringer ausfiel (26 versus 31 Monate im Median; p = 0,01), das Gesamtüberleben jedoch nicht unterschiedlich war (Palumbo et al. 2010). In einer prospektiv randomisierten Studie der französischen Studiengruppe IFM, die bei Patienten im Alter von 65–75 Jahren eine doppelte MEL100-Therapie (ohne Thalidomid) mit einer MP-Therapie sowie einem durch Thalidomid verstärkten MP-Regime (MPT) verglich, war MPT die wirksamere Therapie und zeigte ein besseres progressionsfreies Überleben und ein besseres Gesamtüberleben (Facon et al. 2007). In dieser Studie war der MEL100-Arm auch nicht signifikant besser als MP. Allerdings erhielten im MEL100-Arm auch nur 70 % der Patienten tatsächlich die HDT-ASCT. Aufgrund dieser Studienergebnisse geriet MEL100 etwas ins Abseits, obwohl in einer Phase-II-Studie bei Patienten im Alter von 65–75 Jahren ein gutes Gesamtergebnis für die Kombination von MEL100 mit Bortezomib in der Induktion sowie Lenalidomid in Konsolidierung und Erhaltung gezeigt werden konnte (Gay et al. 2013).

MEL100 vs. MEL200

Bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, erwies sich MEL200 als zu toxisch und verursachte eine hohe Mortalität von 16 % (Badros et al. 2001a). Eine Reduktion auf MEL140 führte dann zu guten Therapieergebnissen bei akzeptabler Toxizität. Auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bis hin zur Dialyse ließ sich MEL140 anwenden (Badros et al. 2001b, Gertz et al. 2007). Diese Erfahrungen und Untersuchungen zeigen, dass die Melphalandosierung an den individuellen Zustand und die vermutete Therapietoleranz des Patienten angepasst werden kann und sollte. In der DSMMII-Studie mit über 400 eingeschlossenen neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom konnte gezeigt werden, dass MEL140 bei Patienten im Alter von 60–70 Jahren weitgehend gefahrlos mit guten Ergebnissen eingesetzt werden kann, auch als doppelte HDT-ASCT (Straka et al. 2016).

MEL140 vs. MEL200

In verschiedenen nicht-randomisierten Studien wurden vergleichende Analysen zwischen MEL140 und MEL200 durchgeführt. In der Regel waren die Patienten, die MEL140 erhielten, jeweils älter mit mehr Komorbiditäten. In einer retrospektiven Analyse der Registerdaten der EBMT ergab sich für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben kein Unterschied zwischen MEL140 und MEL200 (Auner et al. 2018). Patienten mit VGPR oder CR nach der Induktion profitierten eher von MEL140, Patienten mit weniger als einer partiellen Remission nach der Induktion eher von MEL200. Auch eine weitere retrospektive Analyse ergab eine vergleichbare Effektivität von MEL140 und MEL200 (Katragadda et al. 2016).

In einer prospektiven nicht-randomisierten Studie der französischen Studiengruppe zeigte sich eine höhere Effektivität für MEL200 gegenüber MEL140 (Garderet et al. 2018). In der DSMMX/XI-Studie, die prospektiv zwischen einer Bortezomibkonsolidierung und Beobachtung randomisierte und verschiedene Melphalanregime entsprechend Alter und Komorbiditäten der Patienten einsetzte, zeigte sich in einer Post-hoc-Analyse eine Dosis-Wirkungsbeziehung für das progressionsfreie Überleben: MEL140 < MEL200 = 2 x MEL140 < 2 x MEL200 (Straka et al. 2021).

Dosis-Wirkungsbeziehung

Die DSMM-XIII-Studie verglich bei neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom im Alter von 60–75 Jahren eine Transplantationsstrategie bestehend aus Lenalidomid-Induktion, MEL140 gefolgt von Lenalidomid-Erhaltung mit einer kontinuierlichen Gabe von Lenalidomid/Dexamethason (Straka et al. 2022). Die Ergebnisse waren in beiden Studienarmen vergleichbar gut mit einem medianen progressionsfreien Überleben von etwa 3 Jahren und einem medianen Gesamt-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

überleben von etwa 8 Jahren. Eine Überlegenheit der HDT-ASCT ließ sich nicht nachweisen. Allerdings erhielten nur 66 % der Patienten im Transplantationsarm auch tatsächlich eine HDT-ASCT. Für die im Hochdosisdarm tatsächlich transplantierten Patienten zeigten sich sehr gute Ergebnisse: Das progressionsfreie Überleben betrug 40 Monate, das Gesamtüberleben lag bei 9,5 Jahren. Die Patienten der Altersgruppe 71–75 Jahre zeigten gleich gute Ergebnisse wie die jüngere Patientengruppe.

MEL140 vs. Lenalidomid/Dexamethson

Insgesamt ergibt sich für MEL140 bei etwas geringerer bis vergleichbarer Effektivität zu MEL200 die Möglichkeit, älteren Patienten eine HDT-ASCT bis zum Alter von 75 Jahren anzubieten. Die Bedeutung einer richtigen Patientenselektion scheint mit zunehmendem Alter und damit zunehmender Komorbidität der Patienten zuzunehmen.

Einfache versus doppelte HDT-ASCT

Mit der „Total Therapy", einem maximierten Therapieansatz der University of Arkansas, wurde die doppelte HDT-ASCT mit MEL200 eingeführt. Durch die zweite MEL200-Gabe konnte das Therapieansprechen weiter gesteigert werden (Barlogie et al. 1999). Bei Langzeitnachbeobachtung mit einem Median von 12 Jahren wurde immerhin ein ereignisfreies Überleben von 7 % nach 15 Jahren sowie ein Gesamtüberleben von 17 % beobachtet (Barlogie et al. 2006b). Das wurde als Hinweis gewertet, dass bei einer kleinen Subgruppe von Myelompatienten durch HDT-ASCT eine Heilungschance nicht ausgeschlossen ist.

In einer begrenzten Anzahl klinischer Studien wurde eine einfache HDT-ASCT mit einer doppelten HDT-ASCT verglichen (Tabelle 1). Die Ergebnisse sind uneinheitlich, sodass vom Einfluss weiterer Faktoren auszugehen ist. In den drei älteren Studien (Attal et al. 2003, Cavo et al. 2007, Mai et al. 2016) kamen noch keine neuen Substanzen im Rahmen der Studientherapie zum Einsatz. In zwei von drei dieser Studien zeigte sich ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben für die doppelte HDT-ASCT (Attal et al. 2003, Cavo et al. 2007) und in beiden Studien profitierten besonders die Patienten, die nach der ersten HDT-ASCT noch kein sehr gutes Ansprechen erzielt hatten.

Transplantation 1x vs. 2x

In den beiden aktuelleren Studien kamen auch neue Substanzen während Induktion und Konsolidierung/Erhaltung zum Einsatz. In der US-amerikanischen Studie (Stadtmauer et al. 2019) ergab sich bei allerdings noch kurzer Nachbeobachtungszeit kein Unterschied zwischen einfacher und doppelter HDT-ASCT. Die weitere Nachbeobachtung bleibt abzuwarten. In der europäischen Studie (Cavo et al. 2020) ergaben sich bei längerer Nachbeobachtungszeit gegensätzliche Ergebnisse mit einem signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben für die doppelt transplantierten Patienten. Allerdings erfolgte in der europäischen Studie keine prospektive Randomisierung zwischen einfacher und doppelter HDT-ASCT, sondern die teilnehmenden Zentren hatten sich primär auf eine einfache oder doppelte HDT-ASCT für ihre in die Studie eingeschlossenen Patienten festgelegt. Von der doppelten HDT-ASCT profitierten insbesondere die Patienten mit Hochrisikozytogenetik.

Für das Gesamtüberleben zeigten zwei der fünf Studien einen signifikanten Vorteil für eine doppelte HDT-ASCT, drei Studien jedoch nicht (Tabelle 1).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

Tabelle 1 *Studien zum Vergleich einfacher mit doppelter HDT-ASCT*

Autoren	Induktion	1. HDT-ASCT	2. HDT-ASCT	Erhaltung	PFS/EFS	OS
Attal et al. 2003	3–4 x VAD	MEL140 + TMI	*Nein*	alpha-IFN	25 Monate (Median) p = 0,03	48 Monate (Median) p = 0,01
	3–4 x VAD	MEL140	MEL140	alpha-IFN	30 Monate (Median)	58 Monate (Median)
Cavo et al. 2007	4 x VAD	MEL200	*Nein*	alpha-IFN	23 Monate (Median) p = 0,001	46 % (7 Jahre) p = 0,9
	4 x VAD	MEL200	MEL120 + Busulfan	alpha-IFN	35 Monate (Median)	43 % (7 Jahre)
Mai et al. 2016	VAD, VID, u. a.	MEL200	*Nein*	alpha-IFN	25 Monate (Median) p = 0,53	73 Monate (Median) p = 0,33
	VAD, VID, u. a.	MEL200	MEL200	alpha-IFN	29 Monate (Median)	75 Monate (Median)
Stadtmauer et al. 2019	RVD, VCD, u. a.	MEL200	*Nein od.* 4 x RVD	Lenalidomid	54 %/58 % (38 Monate) p = 0,48	84 %/85 % (38 Monate) p = 0,52
	RVD, VCD, u. a.	MEL200	MEL200	Lenalidomid	59 % (38 Monate)	82 % (38 Monate)
Cavo et al. 2020	3–4 x VCD	MEL200	*Nein* +/-2 x VRD	Lenalidomid	54 % (5 Jahre) p = 0,036	80 % (5 Jahre) p = 0,022
	3–4 x VCD	MEL200	MEL200 +/-2 x VRD	Lenalidomid	45 % (5 Jahre)	73 % (5 Jahre)

Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (HDT-ASCT) plus neue Substanzen versus konventionelle Chemotherapie mit neuen Substanzen

In aktuelleren Studien wurde der Stellenwert der HDT-ASCT erneut geprüft, diesmal in Kombination der HDT-ASCT mit Regimen neuer Substanzen in Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie (Tabelle 2). Die konventionellen Studienarme waren in Hinsicht auf die angewandten Regime neuer Substanzen dem jeweiligen Hochdosisarm sehr ähnlich, verzichteten aber auf die HDT-ASCT. Diese Studienergebnisse wurden seit dem Jahr 2014 publiziert (Palumbo et al. 2014, Gay et al. 2015, Attal et al. 2017, Cavo et al. 2020, Gay et al. 2021, Richardson et al. 2022). In allen Studien wurden Patienten bis zu einem Alter von 65 Jahren eingeschlossen, immer bestand die Hochdosis-Chemotherapie aus MEL200 und immer wurden auch im konventionellen Studienarm Stammzellen mobilisiert. Die Ergebnisse zeigten einheitlich, dass die HDT-ASCT mit MEL200 einen zusätzlichen signifikant positiven Effekt für das progressionsfreie Überleben der Patienten bewirkte. Eine

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

HDT-ASCT bleibt demnach bei jüngeren Patienten, die Kandidaten hierfür sind der Therapiestandard.

Der Effekt auf das Gesamtüberleben der Patienten in diesen Studien war nicht einheitlich und war nur positiv in den früheren zwei Studien, in denen kein Proteasom-Inhibitor Bestandteil der Studientherapie war. In den späteren, komplexeren Studien ergab sich jedoch kein Unterschied mehr im Gesamtüberleben zwischen Transplantationsarm und konventionellem Arm.

HDT-ASCT vs. neue Substanzen

In der dreiarmigen italienischen FORTE-Studie zeigte sich jedoch auch, dass die Komposition der neuen Substanzen um die HDT-ASCT herum für das progressionsfreie Überleben von Bedeutung ist. Ein in dieser Hinsicht schwächerer Arm mit HDT-ASCT war nicht besser als ein optimierter Arm ohne HDT-ASCT, während der HDT-ASCT-Arm in Kombination mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) mit dem besten progressionsfreien Überleben und der geringsten Rate nachweisbarer minimaler Resterkrankung (MRD) verbunden war. Darüber hinaus kam in all den genannten Studien kein Anti-CD38-Antikörper zum Einsatz. Eine

Tabelle 2 Studien zum Vergleich der sequenziellen Therapie mit neuen Substanzen mit und ohne HDT-ASCT

Autoren	Therapie	PFS (Median)	OS
Palumbo et al. 2014	4 x Rd, Mob, 2 x HDT-ASCT, +/- Len-Erhaltung vs. 4 x Rd, Mob, 6 x MPR, +/- Len-Erhaltung	43 Monate p < 0,001 22 Monate	82 % (4 Jahre) p = 0,02 65 % (4 Jahre)
Gay et al. 2015	4 x Rd, Mob, 2 x HDT-ASCT, Len od. LP-Erhaltung vs. 4 x Rd, Mob, 6 x CRD, Len oder LP-Erhaltung	43 Monate p < 0,0001 29 Monate	86 % (4 Jahre) p = 0,004 73 % (4 Jahre)
Attal et al. 2017	3 x RVD, Mob, 1 x HDT-ASCT, 2 x RVD, Len-Erhaltung 1 Jahr vs. 3 x RVD, Mob, 5 x RVD, Len-Erhaltung 1 Jahr	50 Monate p < 0,001 36 Monate	81 % (4 Jahre) p = 0,87 82 % (4 Jahre)
Cavo et al. 2020	3–4 x VCD, Mob, 1 x od. 2 x HDT-ASCT, +/- 2 x VRD, Len-Erhaltung vs. 3–4 x VCD, Mob, 4 x VMP, +/- 2 x VRD, Len-Erhaltung	57 Monate p = 0,0001 42 Monate	75 % (5 Jahre) p = 0,35 72 % (5 Jahre)
Gay et al. 2021	4 x KRd, Mob, 1 x HDT-ASCT, 4 x KRd, +/- KR od. Len-Erhaltung vs. 4 x KRd, Mob, 8 x KRd, +/- KR od. Len-Erhaltung vs. 4 x KCd, Mob, 1 x HDT-ASCT, 4 x KCd, +/- KR od. Len-Erhaltung	not reached p = 0,0084 55 Monate p = 0,45 53 Monate	not reported
Richardson et al. 2022	3 x RVD, Mob, 1 x HDT-ASCT, 2 x RVD, Len-Erhaltung vs. 3 x RVD, Mob, 5 x RVD, Len-Erhaltung	68 Monate p < 0,001 46 Monate	81 % (5 Jahre) p > 0,99 79 % (5 Jahre)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

solche Hinzunahme bewirkt eine Verbesserung der Effektivität (Moreau et al. 2019) und dürfte die Effektivität sowohl von Transplantationsarm als auch konventionellem Arm in zukünftigen Studien einander annähern. Damit ist fraglich, ob sich ein positiver Effekt der HDT-ASCT für das progressionsfreie Überleben in neuen Studien dieser Art noch zweifelsfrei wird nachweisen lassen.

Lenalidomid-Erhaltungstherapie

Die früher publizierte Studie der französischen Studiengruppe (Attal et al. 2017) und die später publizierte amerikanische Studie (Richardson et al. 2022) sind Zwillingsstudien mit identischem Studiendesign. Der einzige relevante Unterschied bestand in der Dauer der Lenalidomid-Erhaltungstherapie, der in der französischen Studie 1 Jahr betrug, während in der amerikanischen Studie die Erhaltungstherapie bis zur Progression oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen durchgeführt wurde. Das progressionsfreie Überleben in der amerikanischen Studie war in beiden Studienarmen deutlich länger als in der französischen. Die Dauer der Erhaltungstherapie hat also einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse.

HDT-ASCT im Rezidiv

Eine HDT-ASCT kann auch im Rezidiv nach bereits erfolgter HDT-ASCT im Rahmen der Primärtherapie nochmals mit Erfolg eingesetzt werden. Auch wenn es günstig ist, wenn auf noch eingefrorene Blutstammzellen von der ersten Mobilisierung zurückgegriffen werden kann, sind erfolgreiche Stammzellmobilisierungen auch nach einer früheren HDT-ASCT möglich, meist unter Zuhilfenahme von Plerixafor.

In einer in UK prospektiv durchgeführten Studie erhielten Patienten mit einem ersten Myelomrezidiv zunächst 2–4 Zyklen einer Reinduktion mit PAD und wurden dann, wenn sie mindestens eine stabile Erkrankung erreicht hatten, zwischen einer HDT-ASCT und einer konventionellen Cyclophosphamidtherapie randomisiert. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei 19 versus 11 Monaten ($p < 0{,}0001$) mit Vorteil für die HDT-ASCT (Cook et al. 2014). Mit längerer Nachbeobachtungszeit zeigte sich auch ein besseres Gesamtüberleben für die Patienten mit HDT-ASCT (Cook et al. 2016). Allerdings muss einschränkend festgehalten werden, dass eine Cyclophosphamidtherapie nach PAD-Reinduktion, wie im konventionellen Arm der Studie eingesetzt, nicht mehr einem Standard der modernen Rezidivtherapie entspricht.

Rezidiv

In einer weiteren Studie wurden die Patienten zwischen einer kontinuierlichen Therapie mit Rd einerseits und einer Therapie mit Rd-Induktion, HDT-ASCT und Lenalidomid-Erhaltung andererseits randomisiert. Der Transplantationsarm zeigte in der Intention-to-treat-Betrachtung kein signifikant besseres progressionsfreie Überleben oder Gesamtüberleben, allerdings erhielten nur etwa 71 % der Patienten im Transplantationsarm tatsächlich eine HDT-ASCT. Eine multivariate Landmark-Analyse zeigte jedoch signifikante Vorteile in progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben für die transplantierten Patienten (Goldschmidt et al. 2021).

Von einer weiteren HDT-ASCT im Rezidiv können insbesondere Patienten, die nach der ersten HDT-ASCT ein progressionsfreies Überleben von > 18 Monaten hatten (Sellner et al. 2013, Atanackovic/Schilling 2013), profitieren. Wurde eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid durchgeführt, sollte das progressionsfreie Überleben > 36 Monate betragen haben, damit eine erneute HDT-ASCT Aussicht auf Erfolg hat.

Patienten, die in der Primärtherapie noch keine HDT-ASCT erhalten haben, sind für eine HDT-ASCT im Rezidiv besonders zu berücksichtigen. In vielen Fällen dürften

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

aber bei solchen Patienten vorhandene Kontraindikationen gegen eine HDT-ASCT bereits die Durchführung im Rahmen der Primärtherapie ausgeschlossen haben. Andererseits wird insbesondere in den USA auch eine Strategie verfolgt, im Rahmen der Primärtherapie eine Stammzellmobilisierung mit Sammlung durchzuführen, und falls das Ergebnis der konventionellen Primärtherapie gut und anhaltend ist, diese Stammzellen für eine Transplantation im Rezidiv zu verwenden. Aufgrund eines negativen Einflusses der Vortherapie ist eine ausreichende Mobilisierung im Rezidiv schwieriger zu erreichen als während der Primärtherapie. Eine bereits in den 1990er-Jahren durchgeführte Studie, die prospektiv randomisiert eine HDT-ASCT in der Primärtherapie mit einer solchen im ersten Rezidiv verglich, hatte ein ähnliches Gesamtüberleben der Patienten gezeigt (Fermand et al. 1998).

Hochdosistherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Niereninsuffizienz selbst im Endstadium stellt keine Kontraindikation für eine HDT-ASCT dar. Die Melphalan-Clearance ist auch bei starker Einschränkung der Nierenfunktion nicht wesentlich verzögert (Tricot et al. 1996). Die praktische Durchführung stellt jedoch erhöhte Anforderungen an das Monitoring der Patienten.

Eine Studie an 81 Patienten mit Multiplem Myelom und Niereninsuffizienz der University of Arkansas belegte die Durchführbarkeit in dieser Situation (Badros et al. 2001b). Es zeigte sich, dass eine Niereninsuffizienz keine negativen Auswirkungen auf die Stammzellsammlung hatte und auch die hämatopoetische Regeneration nach Transplantation nicht negativ beeinflusste. Eine Melphalandosis von 200 mg/m^2 war allerdings zu toxisch, sodass eine Reduktion auf 140 mg/m^2 erforderlich wurde. Die transplantationsassoziierte Mortalität einer HDT-ASCT bei Niereninsuffizienz kann erhöht sein, die Zeit bis zur Progression ist aber vergleichbar zu den Patienten mit normaler Nierenfunktion, das Gesamtüberleben kann sich verringern (Badros et al. 2001b, Gertz et al. 2007). Selbst bei Dialyse ist eine HDT-ASCT möglich und kann bei frühem Einsatz unter Umständen sogar die Dialysenotwendigkeit beseitigen (Badros et al. 2001b, Lee et al. 2004).

HDT-ASCT bei Niereninsuffizienz

Eine HDT-ASCT bei Niereninsuffizienz führt also nicht zu grundsätzlich schlechteren Ergebnissen. Die Melphalan-Dosis muss reduziert werden (Melphalan 100–140 mg/m^2) und die Möglichkeit zur Dialyse muss vorhanden sein.

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Weyermann war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline. C. Straka, M. Hentrich, N. Fischer, F. Oduncu, H.-J. Kolb und B. Emmerich geben keine Interessenkonflikte an..

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

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: 565–72

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: 91–7

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, Hulin C et al (2017) Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med 376: 1311–20

Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G et al (2018) Melphalan 140 mg/m^2 or 200 mg/m^2 for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Haematologica 103: 514–21

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: 600–7

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: 822–9

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: 929–36

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: 158–64

Bashir Q, Thall PF, Milton DR et al (2019) Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomized, phase 3 trial. Lancet Haematol 6: e266

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: 2547–55

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: 1328–35

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: 3755–9

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: 2434–41

Cavo M, Gay F, Beksac M et al (2020) Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomized, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 7: e456–68

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: 1875–83

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: 874–85

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: e340–51

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: 764–8

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: 759–63

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: 593–9

Facon T, Mary JY, Hulin C et al (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: 1209–18

Fenk R, Schneider P, Kropff M et al (2005) High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of a randomized study. Br J Haematol 130: 588

Fermand 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: 3131–6

Fermand JP, Katsahian S, Divine M et al (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: 9227–33

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

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: 1390–7

Gay F, Magarotto V, Crippa C et al (2013) Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. Blood 122: 1376–83

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: 1617–29

Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D et al (2021) Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomized, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 22: 1705–20

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: 605–11

Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J et al (2021) Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApsE. Leukemia 35: 1134–44

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: 3077–85

Katragadda L, McCullough LM, Y Dai et al (2016) Effect of melphalan 140 mg/m^2 vs 200 mg/m^2 on toxicities and outcomes in multiple myeloma patients undergoing single autologous stem cell transplantation – a single center experience. Clin Transplant 30: 894–900

Kyle RA (1983) Long-term survival in multiple myeloma. N Engl J Med 308: 314–6

Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J et al (2010) Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m^2 versus melphalan 200 mg/m^2 as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. Haematologica 95: 1913–20

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: 823–8

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: 731–41

McElwain TJ, Powles RL (1983) High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. Lancet 2: 822–4

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: 660–6

Moreau P, Facon T, Attal M et al (2002) Comparison of 200 mg/m^2 and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m^2 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: 731–5

Moreau P, Attal M, Hulin C et al (2019) Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 394: 29–38

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: 1248–53

Palumbo A, Bringhen 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: 3052–7

Palumbo A, Bringhen S, Bruno B et al (2010) Melphalan 200mg/m^2 versus 100 mg/m^2 in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. Blood 115: 1873–9

Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al (2014) Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 371: 895–905

Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA et al (2022) Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. N Engl J Med 387: 132–47

Roussel M, Lauwers-Cances V, Macro M et al (2022) Bortezomib and high-dose melphalan conditioning regimen in frontline multiple myelom: an IFM randomized phase 3 study. Blood 139: 2747–57

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: 131–6

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: 353–7

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: 2438–46

Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B et al (2019) Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: Results of the BMT CTN 0702 trial. J Clin Oncol 37: 589–97

Straka C, Liebisch P, Salwender H et al (2016) Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. Haematologica 101: 1398–1406

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

Straka C, Salwender H, Knop S et al (2021) Full or intensity-reduced high-dose melphalan and single or double autologous stem cell transplant with or without bortezomib consolidation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Eur J Haematol 107: 529–42

Straka C, Schaefer-Eckart K, Hertenstein B et al (2022) Long-term outcome of a prospective randomized trial comparing continuous lenalidomide/dexamethasone with lenalidomide/dexamethasone induction, MEL140 with autologous blood stem cell transplantation and single agent lenalidomide maintenance in patients of age 60–75 years with newly diagnosed multiple myeloma. Blood Supplement, Abstract 116

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: 947–52

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: 588–96

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.14

Allogene Stammzelltransplantation

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

Schlagwörter

Allogene Stammzelltransplantation • Graft-versus-Myeloma-Effekt • GvHD • dosisreduzierte Konditionierung • transplantationsassoziierte Mortalität

Durch Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) können dauerhafte komplette Remissionen bzw. progressionsfreie Langzeitüberlebensraten und somit Heilungen eines Multiplen Myeloms nur bei wenigen Patienten erreicht werden. Trotz vieler neuer Substanzen und aktuell auch neuer immunologischer Therapieoptionen wie der CAR-T-Zelltherapie bleibt das Multiple Myelom mit konventionellen Maßnahmen eine in der Regel nicht kurativ behandelbare Erkrankung. Besonders Patienten mit Hochrisikozytogenetik bzw. Hochrisikokonstellation haben nach wie vor eine ungünstige Prognose.

alloSZT potenziell kurativ

Die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) stellt das einzige bekannte potenziell kurative Therapiekonzept dar. Allerdings muss die im Vergleich deutlich erhöhte Toxizität bzw. transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) einkalkuliert werden, sodass aufgrund kontroverser Datenlage viele Jahre lang keine einheitliche Empfehlung zur alloSZT ausgesprochen werden konnte und die Indikation zu Letzterer somit zumeist individuell gestellt wurde (Derman et al. 2022; Greil et. al 2022). Ein Vorteil für eine konsolidierende alloSZT ist am ehesten bei jüngeren Patienten mit Hochrisikokonstellation erkennbar, da sich hier in einigen (nicht allen) Studien ein Vorteil in Bezug auf das rezidivfreie Überleben und zum Teil auch auf das Gesamtüberleben gezeigt hat (Gahrton et al. 2020; Greil et al 2022).

Graft-versus-Myeloma-Effekt

Graft-versus-Myeloma-Effekt

Dem kurativen Potenzial einer alloSZT liegt der sog. Graft-versus-Myeloma-Effekt (GvM) ähnlich dem aus der Therapie der akuten und chronischen Leukämien bekannten Graft-versus-Leukämie-Effekt (GvL) 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 und somit auch als adoptive Immuntherapie in Form von Spenderlymphozyten (DLI) zur Remissionsvertiefung oder Rezidivtherapie nach alloSZT eingesetzt werden können.

Die ersten Daten, die die Effektivität des GvM-Effektes demonstrieren konnten, wurden bereits in den 1990er- und frühen 2000er-Jahren durch Spenderlymphozytengaben (DLI) bei Patienten mit Myelomrezidiv nach alloSZT generiert (Tricot et al. 1996, Lokhorst et al. 2004, Bellucci et al. 2004). Hier konnte ein Ansprechen von ca. 30–50 % auf DLI, zum Teil auch in Form von länger anhaltenden partiellen oder kompletten Remissionen, gezeigt werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.15

Die Verbesserung bzw. Optimierung dieser adoptiven Immuntherapie durch Kombination mit Substanzen wie Bortezomib oder Lenalidomid konnte in Folgeanalysen komplette Remissionsraten von bis zu 77 % mit langjährigem progressionsfreiem Überleben zeigen (Kröger at al. 2009; Montefusco et al. 2013, El-Cheikh et al. 2012).

Dass auch eine prophylaktische DLI-Gabe in aufsteigender Dosis nach alloSZT effektiv durchführbar ist, konnte die Hamburger Gruppe an einer Kohorte von 61 Patienten nach alloSZT demonstrieren. 54 % der Patienten zeigten eine Verbesserung des Ansprechens bei einer Gesamtansprechrate der gesamten Kohorte von 77 %. Bei 61 % der Patienten kam es zu einer kompletten Remission, bei 41 % sogar zu einer kompletten molekularen Remission (Gröger et al 2018).

Beachtet werden muss dennoch die Induktion einer Graft-versus-Host-disease (GvHD), welche in dieser Studie in relevanter akuter Form Grad II–IV bei 33 % der Patienten auftrat.

Risiko GvHD

GvHD stellt die bedeutendste Komplikation nach DLI-Gaben, wie generell nach einer alloSZT, dar. Das Auftreten einer GvHD nach DLI korreliert zwar neben Faktoren wie Chemosensitivität vor alloSZT und DLI-Dosierung mit der DLI-Effektivität, jedoch kann sich eine durch diesen Immuneffekt induzierte Organtoxizität potentiell lebensbedrohlich auswirken und somit zu einer erhöhten Mortalitätsrate beitragen.

Im Rahmen einer alloSZT sind zudem auch immunologisch bedingte Knochenmarksaplasien möglich.

Allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung (MAC)

Trotz einer im Vergleich zur autoSZT geringeren Rezidivrate waren die Ergebnisse der allogenen Knochenmarktransplantation nach MAC aufgrund der hohen TRM lange Zeit nicht überzeugend, nur junge Patienten ohne bedeutende Begleiterkrankungen kamen hierfür infrage. Selbst nach Transplantationen von HLA-identischen Geschwistern wurden in Analysen der 90er und frühen 2000er-Jahre TRM-Raten von 30 bis 50 % berichtet (Björkstrand et al. 1996; Hunter et al. 2005). Hauptursachen hierfür waren GvHD sowie schwere Infektionskomplikationen.

hohe NRM nach myeloablativer Konditionierung

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 %).

In den Folgejahren kamen trotz generell optimierter Transplantationsmethodik zunehmend dosisreduzierte Konditionierungsregime (RIC) in Kombination mit DLI zur Anwendung, sodass eine alloSZT nach MAC aktuell nur noch im Ausnahmefall zum Einsatz kommt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.15

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

geringere NRM nach 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. 2016). Diese Form der Konditionierungstherapie wird daher seit längerer Zeit von den Transplantationszentren bevorzugt eingesetzt.

Eine Analyse der EBMT zum Verlauf von 229 Patienten mit Multiplem Myelom nach allo-RIC-SZT hatte ein 3-Jahres-OS von 41 % und ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 41 % gezeigt (Crawley et al. 2005). Insgesamt waren eine chemoresistente Erkrankung (relatives Risiko 2,9), > 1 vorherige autologe Transplantation (RR 1.0) und die Konstellation männlicher Empfänger/weiblicher Spender (RR 1.45) mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Es 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 %.

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).

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.

In einer anderen retrospektiven Studie konnte hingegen ein signifikanter Überlebensvorteil durch Verfügbarkeit eines Spenders bei 169 Patienten mit Rezidiv nach autoSZT gezeigt werden. In der Donor-Gruppe lagen das PFS und OS nach 7 Jahren bei 18 % bzw. 31 % im Vergleich zu 0 % bzw. 9 % in der Gruppe ohne Spender (Patriarca et al. 2018).

Autologe gefolgt von allo-RIC-Transplantationen (auto/allo-SZT)

auto/allo-SZT

In fünf von 7 prospektiv-randomisierten Studien zum Vergleich einer auto/allo-SZT mit einer autologen Tandem-SZT zeigte sich in Bezug auf die Gesamtkohorten kein Überlebensvorteil für Patienten nach allo-RIC (Moreau et al. 2008; Rosiñol

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.15

et al. 2008; Lokhorst et al. 2015; Knop et al. 2019; Giralt et al. 2020). Hingegen war das OS in der Italienischen sowie in der EBMT-Studie im auto-allo-Arm signifikant besser (Giaconne et al. 2011; Gahrton et al. 2013). Zudem führte in der DSMM-V-Studie eine auto/allo-RICTx bei Patienten mit Del13q/Del17p zu einem signifikanten OS-Vorteil (Knop et al. 2019). Auch wenn die DSMM-V-Studie vor Verfügbarkeit von Proteasom-Inhibitoren und IMiDs durchgeführt wurde, können die Ergebnisse als Grundlage für die Erwägung einer auto-alloSCT bei Patienten mit Hochrisikozytogenetik dienen. Hierfür sprechen auch Langzeitergebnisse der US-Amerikanischen Studie, bei der sich in der Hochrisikogruppe (ß2-Mikroglobulin ≥ 4 mg/dl oder Karyotyp mit Del 13) nach 10 Jahren signifikant weniger Rezidive im auto/allo-RIC-Arm (86 % vs. 57 %, P = 0,004) zeigten mit einem numerischen, aber nicht signifikanten Vorteil im 10-Jahres-OS (37 % vs. 29 %) (Giralt et al. 2020). Eine Analyse von 4 randomisierten Studien (n = 1388) bestätigte bei HR-Patienten ein deutlich besseres 10-Jahres-PFS nach auto/allo (22,3 % vs. 8,9 %; P = 0,008), ohne dass sich ein signifikanter Unterschied im 10-Jahres-OS zeigen ließ (39 % vs. 28,6 %) (Costa et al. 2020).

möglicher Vorteil bei Hochrisikozytogenetik

In der EMBT-Studie trennen sich die Kaplan-Meier-Überlebenskurven erst nach 36 Monaten zugunsten der allo-RIC, d. h. der Vorteil einer geringeren Rezidivrate nach allo-RIC kommt gegenüber dem Nachteil der höheren NRM erst nach einigen Jahren zum Tragen.

Die Rate extensiver chronischer GvHD bewegte sich in den genannten Studien zwischen 23 % und 58 %.

Neuere Entwicklungen

Der optimale Zeitpunkt der alloSCT bei Patienten mit Multiplem Myelom wird auch weiterhin kontrovers diskutiert. Zumeist wird die Indikation zur alloSZT nach RIC im Rezidivfall gestellt und nicht in der Erstlinientherapie, da sich hier die therapeutischen Optionen insgesamt deutlich verbessert haben (Sobh et al. 2016; Claveau et al. 2022). Um die Tiefe der Remission vor alloSCT zu verbessern, erfolgt zuvor oft eine HDCT mit autoSZT (Greil et a. 2022).

Greil et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von 109 zum Teil intensiv vorbehandelten Patienten ein Gesamtansprechen nach allo-RIC-SZT von 70 %, ein medianes PFS von 14,2 Monaten und ein OS von 39,2 % (Medianes Follow-up 71,5 Monate) zeigen. Die NRM war mit 12 % relativ niedrig, die Rate an moderater und schwerer cGvHD lag bei 24 % (Greil et al. 2019). Erwartungsgemäß waren die Ergebnisse deutlich besser, wenn Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie und nicht im Rezidiv transplantiert wurden und wenn sie auf die vorherige Therapie angesprochen hatten (medianes OS 65 *vs.* 11,5 Monate, *P* = 0,003; medianes PFS 18,4 *vs.* 5,1 Monate, *P* = 0,001).

Eine geplante und in Kürze 2023 startende prospektive Studie (AlloRelapseMM-Studie , EudraCT: 2021–001005–67) mehrerer deutscher Transplantationszentren wird Patienten mit erstem Rezidiv nach autologer SCT zwischen einer allogenen SCT und einer konventionellen Therapie (hier sind neben erneuter autologer SCT auch alle neuen verfügbaren Substanzen einsetzbar) randomisieren. Die Studie wird zeigen, ob der relative frühe Einsatz einer allogenen SCT im ersten Rezidiv von Vorteil ist.

klinische Studie im ersten Rezidiv

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.15

Fremdspender- und Mismatch-Transplantation

Transplantationen mit HLA-kompatiblen Fremdspendern möglich

Transplantationen mit HLA-kompatiblen Fremdspendern sind der HLA-identischen Geschwistertransplantation gleichwertig (Knop et al. 2019), eine etwas höhere Rate an GvHD wird durch eine geringere Rezidivrate ausgeglichen. 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 % (Kröger et al. 2010).
Während das Vorliegen eines HLA-Mismatches in einer Arbeit aus Freiburg mit einem ungünstigeren PFS und OS verbunden war (Greil et al. 2019), zeigte eine Analyse der EMBT keinen Unterschied in den Überlebensraten zwischen Fremdspendertransplantationen mit einem Mismatch (9/10 HLA MMUD) und solchen ohne Mismatch (10/10 HLA MUD) (Sobh et al. 2017).

Haploidente Transplantation

Seit einigen Jahren stellt die haploidente Transplantation mit Einsatz von post-Transplantations-Cyclophosphamid (PT-Cy) eine vielversprechende Option für Patienten dar, für die kein adäquater Familien- oder Fremdspender gefunden werden kann. Eine retrospektive kombinierte Studie der EBMT und der CIBMTR evaluierte das Outcome von 96 umfassend vortherapierten und mehrfach rezidivierten Patienten nach haploidenter Transplantation (30 % der Patienten hatten bereits mindestens 2 autoSCTs erhalten) (Sahebi et al. 2019). Hier zeigte sich ein 2-Jahres-OS von 48 % sowie ein PFS von 17 % bei einer TRM von nur 11 % bei Knochenmark- im Gegensatz zu 35 % bei Stammzellpräparaten.

haploidente Transplantation

Auch in einer italienisch-französischen Analyse von 30 multipel vortherapierten Patienten mit Multiplem Myelom lagen nach haploidentischer alloSZT mit PT-Cy das PFS und OS nach 18 Monaten bei vielversprechenden 33 % bzw. 63 %. Die kumulative Rate chronischer GvHD und NRM nach 18 Monaten war mit 7 % bzw. 10 % gering (Castagna et al. 2017).
Somit kann die haploidente alloSZT für ausgewählte Patienten durchaus eine vielversprechende Alternative darstellen, allerdings sollte dies präferenziell innerhalb kontrollierter Studien erfolgen.
Mittlerweile sind weltweit mehrere Studien zur alloSZT aktiv, in denen Bortezomib und/oder Lenalidomid als Erhaltungstherapie eingesetzt werden (Lokhorst et al. 2010; Giralt et al. 2015). Hierdurch können in Kombination mit DLI anhaltende komplette Remissionen auch bei Patienten mit multiplen Vortherapien erzielt und die Langzeitremissionen bedeutend verbessert werden. Zudem stellt die adoptive Immuntherapie mit DLI eine effektive Rezidivtherapie nach alloSZT dar.
Sofern Patienten nach alloSZT eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid erhalten (Alsina et al. 2014), muss eine engmaschige Nachsorge erfolgen, um eine hierdurch induzierte GvHD frühzeitig erkennen und gegebenenfalls therapieren zu können (Kneppers et al. 2011). Weniger komplikationsträchtig ist eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib (Claveau et al. 2023). Allerdings lag in einer Phase-II-Studie die Rate moderater/schwergradiger cGvHD unter Bortezomib-Erhaltung nach 2 Jahren bei 57 % (LeBlanc et al 2022). In dieser Arbeit erwies sich eine positive MRD vor alloTx sowie vor und 3 Monate nach Start von Bortezomib als prädiktiv für einen Progress.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.15

Zusammenfassung

keine eindeutigen Empfehlungen zur alloSZT

Angesichts der inkonsistenten Datenlage sind klare Empfehlungen zur alloSZT bei Patienten mit Multiplem Myelom auch weiterhin nicht möglich (Laubach et al. 2016; Gharton et al. 2020; Mussetti et al. 2020; Kaloyannidis et al. 2021; Greil et al. 2022). Bei jüngeren Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die Hochrisikokriterien erfüllen, sollte frühzeitig auch eine auto-allo-SZT in Betracht gezogen und gegebenenfalls eine Spendersuche eingeleitet werden (Lokhorst et al. 2010; Giralt et al. 2015; Gharton et al. 2020; Greil et al. 2022). Auch weiterhin sind klinische Studien mit langem Follow-up wünschenswert, um die Faktoren für Erfolg und Misserfolg sowie den optimalen Zeitpunkt der allogenen SCT besser zu definieren (Gertz 2015; Nooka et al. 2015).

Bei jüngeren und klinisch geeigneten Patienten mit frühem Rezidiv (< 24 Monate) nach autoSZT sollte die allo-SCT ebenso frühzeitig diskutiert werden (Laubach et al. 2016; Greil et. al 2022; Gahrton et al. 2020). Hierbei ist eine komplette Remission vor alloSZT prognostisch besonders günstig (Iacobelli et al. 2015; Dhakal et al. 2016a; Greil et. al 2022).

Vielversprechende Daten werden von der 2023 an mehreren deutschen Zentren startenden prospektiven AlloRelapseMMStudie (EudraCT: 2021–001005–67) erhofft, die den Einsatz der allo-SCT im Vergleich zu konventionellen Therapieabfolgen im ersten Rezidiv untersuchen wird.

Der Stellenwert der haploidenten Transplantation mit Einsatz von Post-Transplantations-Cyclophosphamid ist aufgrund limitierter Erfahrung noch unklar, für ausgewählte Patienten mit fehlendem adäquatem Familien- bzw. Fremdspender kann dies jedoch eine durchaus vielversprechende Alternative darstellen. Hierbei scheinen Knochenmarktransplantate ein günstigeres Toxizitätsprofil als periphere Stammzellen aufzuweisen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

R. Reibke war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für GlaxoSmithKline. M. Verbeek, M. Hentrich, J. Tischer, C. Straka, A. Hausmann, C. von Schilling und H.-J. Kolb geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.15

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: 1183–89

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: 656–63

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: 4711–18

Bladé J, Rosiñnol L, Cibeira MT et al (2010) Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. Blood 115: 3655–63

Castagna L, Mussetti A, Devillier R et al (2017) Haploidentical allo-SCT for patients with multiple myeloma using post-transplantation cyclophosphamide graft-versus-host disease prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant 23(9): 1549–54

Claveau J-S, Buadi FK, Kumar S (2022) Current role of allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. Curr Ther 10: 105–22

Claveau J-S, LeBlanc R, Ahmad I et al (2023) Bortezomib maintenance after allogeneic transplantation in newly diagnosed myeloma patients results in decreased incidence and severity of chronic GVHD. Transplant Cell Ther 44e1–e9

Costa LJ, Iacobelli S, Pasquini MC et al (2020) Long-term survival of 1,338 MM patients treated with tandem autologous vs. autologous-allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant 55(9): 1810–16

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: 4532–39

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: 3588–94

Derman BA, Kosuri S, Jakubowiak A (2022) Knowing the unknowns in high risk multiple myeloma. Blood Rev 51: 100887

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: 379–86

Dhakal B, Vesole DH, Hari PN (2016) Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future? Bone Marrow Transplant 51: 492–500

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: 521–27

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: 416–21

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: 209–16

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: 1513–18

Gahrton G, Iacobelli S, Bjorkstrand 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: 5055–63

Gahrton G, Iacobelli S, Gardaret L et al (2020) Allogeneic transplantation in multiple myeloma – does it still have a place? J Clin Med 9: 2180

Gertz M (2015) When to recommend allogeneic transplant in multiple myeloma. Leuk Lymphoma 56: 2512–17

Giaconne 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: 6721–27

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: 2039–51

Giralt S, Costa LJ, Maloney D et al (2020) Tandem autologous-autologous versus autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 Trial. Biol Blood Marrow Transplant 26: 798–804

Greil C, Engelhardt M, Ihorst G et al (2019) Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. Haematologica 104(2): 370–79

Greil C, Engelhardt M, Finke J, Wäsch R (2022) Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. Cancers 14: 55 doi: 10.3390/cancers14010055

Gröger M, Gagelmann N, Wolschke c et al (2018) Long-term results of prophylactic donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma after allogeneic stem celltransplantation. Biol Blood Marrow Transplant 24: 1399–1405

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.15

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: 505–10

Kaloyannidis P, Apostolidis J (2021) Allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk multiple myeloma: utopia or continuous challenge in aiming for cure. Curr Treat Options in Oncol 22: 65

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: 2413–19

Knop S, Engelhardt M, Liebisch P H et al (2019) Allogeneic transplantion in multiple myeloma: long-term follow-up and cytogenetic subgroup analysis. Leukemia 33(11): 2710–19

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: 791–98

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: 323–31

Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al (2016) Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. Leukemia 30: 1005–17

LeBlanc R, Ahmad I, Terra R et al (2022) Outcomes in newly diagnosed young or high-risk myeloma patients receiving tandem autologous/allogeneic transplant followed by bortezomib maintenance: a phase II study. Bone Marrow Transplant 57: 252–60

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: 4362–64

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: 4521–30

Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ et al (2015) Reduced relapse rate in upfront tandem autologous/reduced-intensity allogeneic transplantation in multiple myeloma only results in borderline non-significant prolongation of progression-free but not overall survival. Haematologica 100(12): e508–10.

Moreau P, Garban F, Atal M et al (2008) Long-term follow-up results of IFM99–03 and IFM99–04 trials comparing non-myeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. Blood 112: 3914–15

Montefusco V, Spina F, Patriarca F et al (2013) Bortezomib plus dexamethasone followed by escalating donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma relapsing or progressing after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 19(3): 424–28

Mussetti A, Salas MQ, Montefusco V (2020) Allogeneic hematopoietic transplantation for multiple myeloma in the new drugs era: a platform to cure. J Clin Med 9: 3437 doi:10.3390/jcm9113437 www.mdpi

Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA et al (2015) Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 125: 3085–99

Patriarca F, Bruno B, Einsele H et al (2018) Long-term follow-up of a donor versus no-donor comparison in patients with multiple myeloma in first relapse after failing autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 24: 406–17

Rosiñol L, Perez Simón 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: 3591–93

Sahebi F, Gardaret L, Kanate AS et al (2019), Outcomes of haploidentical transplantation in patients with relapsed multiple myeloma: an EBMT/CIBMTR report. Biol Blood Marrow Transplant 25(2): 335–42

Sobh M, Michallet M, Gahrton G et al (2016), Allogeneic hematopoietoc cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT chronic malignancy group. Leukemia 30(10): 2047–54

Sobh M, Michallet M, Dubois V et al (2017) Salvage use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning from unrelated donors in multiple myeloma. A study by the Plasma Cell Disorders subcommittee of the European Group for Blood and Marrow Transplant Chronic Malignancies Working Party. Haematologica 102: e271–74

Tricot G, Vesole DH, Jagannath S et al (1996) Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. Blood 87: 1196–98

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.15

T-Zell-involvierende Therapien beim rezidivierten Multiplen Myelom – CAR-T-Zelltherapie und bispezifische Antikörper

S. Theurich, J. S. Hecker, M. Subklewe, F. Bassermann

Schlagwörter

Bispezifische Antikörper • CAR-T-Zell-Therapie • Tumor-Nekrose-Faktor • Tumorantigen • Teclistamab • Tocilizumab

Einführung und Hintergrund: Chimäre Antigenrezeptor T-Zellen (CAR-T) und bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper (bsAK)

Auch wenn das Therapieziel bei Patient:innen mit Multiplen Myelom (MM) trotz aller wissenschaftlicher Bemühungen und Forschung nach wie vor nicht kurativ ist, konnten in den vergangenen wenigen Jahren beeindruckende Erfolge durch neuartige T-Zell-involvierende Immuntherapien wie der CAR-T-Zelltherapie (CAR-T) und bispezifischer Antikörper (BiTE) erreicht werden. Von den verschiedenen CAR-T- und BiTE-Konstrukten, die entwickelt wurden und die jeweils ein spezifisches Oberflächenantigen wie BMCA, SLAMF7, GPRC5D oder FCRH5 adressieren, sind derzeit (Januar 2023) nur BCMA-gerichtete Produkte für die klinische Routinebehandlung zugelassen. Die Entwicklungen auf dem Gebiet der T-Zell-involvierenden Therapien beim MM sind hochdynamisch, daher soll in diesem Kapitel vor allem auf die derzeit klinisch verfügbaren Therapieoptionen eingegangen werden.

aktuell nur BCMA-gerichtete CAR-T-Produkte zugelassen

Chimäre Antigenrezeptor T-Zellen (CAR-T)

Die erste transgene chimäre Antigenrezeptor-Struktur in T-Zellen wurde bereits 1989 entwickelt und das Konzept seitdem stetig verbessert (Gross et al. 1989). CARs sind rekombinante Membranproteine, die in der Regel mit Hilfe retroviraler Vektoren in T-Zellen ex vivo transduziert werden (Mo und Mamonkin 2020). In jüngerer Zeit wurden auch nicht-virale Methoden wie die der CRISPR/Cas9-Technologie (Eyquem et al. 2017) oder Transposon-Systeme (Bishop et al. 2020) sowie mRNA-basierte Ansätze (Parayath et al. 2020) angewendet. Die letztgenannte Methode hat insbesondere seit der Zulassung mRNA-basierter COVID19-Impfstoffe einen Durchbruch erlangt, sodass hier in Zukunft wohl auch in der Herstellung genetisch veränderter T-Zellprodukte weiterer Fortschritt zu erwarten ist und die deutlich komplexere virusbasierte Herstellung methodisch herausfordern kann. Durch mRNA-Transfektion werden mRNA-CARs so hergestellt, dass sie ein Zielprotein für einen bestimmten

Entwicklungsgeschichte CAR-T-Prinzip

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

Zeitraum exprimieren, was Sicherheitsvorteile mit sich bringt (Foster et al. 2019). Allerdings müssen sich alternativ hergestellte CAR-T-Zellen mit der Wirksamkeit der aktuell klinisch zugelassenen Produkte messen lassen. Frühe Studien laufen bereits, wie beispielsweise in der DESCARTES-08-Studie (NCT034488978), in der $CD8^+$ anti-BCMA mRNA-CARs getestet werden (Lin et al. 2021).

CAR-Design

CARs haben in T-Zellen zwei Hauptfunktionen: 1. Vermittlung einer spezifischen Antigenbindung und 2. eine HLA-unabhängige Aktivierung der T-Zellen. Strukturell sind CARs durch einen extrazellulären und einen intrazellulären Bereich gekennzeichnet, die über eine Transmembrandomäne verbunden sind. Die extrazelluläre Region besteht aus einer Antigenerkennungsdomäne, die über eine Scharnierregion (Spacer) mit der transmembranären Domäne verbunden ist. Diese wiederum ist mit einer intrazellulären Domäne verbunden, die die T-Zell-Aktivierung vermittelt und verstärkt. Die Transmembrandomänen in CARs stammen meist von CD28, CD3zeta, CD8 und CD4 (Sterner und Sterner 2021). Die Antigenerkennungsdomäne sorgt für die Spezifität des Zielantigens und es werden derzeit vier grundsätzliche antigenbindende Strukturen für das CAR-Design verwendet: 1. einkettige variable Immunglobulin-Fragmente (scFv) (diese werden derzeit am häufigsten verwendet), 2. antigenbindende Fragmente (Fab), 3. Nanobodies als die kleinsten funktionellen Antikörperfragmente (Yang und Shah 2020) und 4. natürliche Rezeptoren oder Liganden, welche normalerweise auf Zelloberflächen zu finden sind. Letztgenannte werden aktuell nur bei NK-Zell-basierten Ansätzen in Form des Rezeptors NKG2D eingesetzt (Branella und Spencer 2021). Die Scharnierregion (Spacer) verbindet die antigenbindende und die Transmembrandomäne. Sie verleiht den CARs Flexibilität und bestimmt den interzellulären Abstand, der für die Epitoperkennung und die Bildung einer funktionellen immunologischen Synapse entscheidend ist. Es wird vermutet, dass die Länge und Struktur des Gelenks die Expression, den Membrantransport und die Signalschwellen der CARs beeinflusst (Fujiwara et al. 2020), wodurch die Signalschwelle moduliert und damit die Aktivierbarkeit der CAR-T-Zellen beeinflusst wird. Die meisten CARs, die gegen MM-Zellen gerichtet sind, enthalten eine Scharnierregion, die von kurzen Aminosäuresequenzen von CD8 oder CD28 abgeleitet ist (Jayaraman et al. 2020).

kostimulatorische Domänen sind essenziell

Die intrazelluläre Signaldomäne kann in eine primäre stimulierende und eine weitere, sekundäre kostimulatorische Domäne unterteilt werden. Die intrazelluläre stimulatorische Domäne CD3zeta, die Immunrezeptortyrosin-Aktivierungsmotive (ITAMs) enthält, vermittelt das 1. Signal und wird routinemäßig in CARs verwendet. CAR-T-Zellen werden je nach Anzahl der kostimulatorischen Domänen in verschiedene Entwicklungsstufen eingeteilt. Während CARs der ersten Generation ohne eine zusätzliche kostimulatorische Domäne ausgestattet waren und hier keine ausreichende klinische Wirksamkeit zeigten, handelt es sich bei den aktuell zugelassenen CARs um Konstrukte der zweiten Generation, die entweder eine CD28- oder eine 4–1BB (CD137)-Kostimulierungsdomäne enthalten. Obwohl CD28-tragende Zellen potenter sind und eine höhere Expansionskapazität haben, weisen 4–1BB-CARs einen gedächtnisstammzellähnlichen Phänotyp auf, was zu einer längeren Persistenz führt (Abate-Daga und Davila 2016). Daher tragen mittlerweile viele CARs überwiegend 4–1BB kostimulatorische Domänen. CARs der dritten Generation enthalten zwei oder mehr kostimulatorische Domänen, die die Wirksamkeit und Persistenz der CARs verbessern sollen. Andere kostimulatorische Domänen wie OX40 (CD134), CD27, induzierbarer T-Zell-Kostimulator (ICOS), CD40 oder MYD88 sind in der (meist präklinischen) Entwicklung (Weinkove et al. 2019). Eine der neuesten präklinischen Entwicklungen verfolgt das sogenannte „duale Targe-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

ting", bei dem CARs der dritten Generation mit zwei spezifischen Antigenbindungsdomänen für gleiche oder unterschiedliche Epitope ausgestattet sind und hierdurch die Vielfalt der Optionen einer T-Zell-Regulation erhöht werden soll. Es wurden auch MM-Antigen-gerichtete CARs der vierten und fünften Generation entwickelt, die nach Antigenstimulation immunmodulatorische Moleküle (IL-7, CCL19) freisetzen können (Duan et al. 2021). Letztlich führt die Bindung eines CAR an das spezifische Antigen zur Bildung einer immunologischen Synapse zwischen Tumorzellen und CAR-T-Zelle und vermittelt deren direkte Zytotoxizität durch Ausschüttung von Perforinen und Granzymen, Apoptose-Induktion und Produktion von Zytokinen, die wiederum weitere Immunantworten modulieren.

Bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper (BiTE)

Neben CAR-T-Zellen wurde eine weitere Wirkstoffklasse in Form der bispezifischen, T-Zell-aktivierenden Antikörper (BiTE) entwickelt, die den großen Vorteil der Unabhängigkeit individueller Produktion haben und damit grundsätzlich rasch verfügbar sind. BsAKs sind synthetische auf zwei Antigene ausgerichtete Antikörper, die in unterschiedlichen Konstruktionen entwickelt wurden. Die ersten BiTE bestanden aus zwei einkettigen, variablen IG-Fragmenten, die über einen Linker verbunden wurden. Hier vermittelt eine der beiden Domänen eine Bindung an T-Zellen und die zweite an ein spezifisches Tumorantigen. BiTEs wurden zum ersten Mal 1995 synthetisiert, sechs Jahre nach der Erstellung der ersten CAR-Struktur (Mack et al. 1995). Mittlerweile wurde eine große Zahl an bispezifischen Antikörperformaten entwickelt, von denen jedes seine eigenen Vor- und Nachteile hat (Tian et al. 2021). Die Wirksamkeit von T-Zell-Antikörpern wird durch mehrere Faktoren beeinflusst, darunter das ausgewählte molekulare Ziel, die Polarität des Antikörpers oder der Abstand und die räumliche Konfiguration der Antigenbindungsdomäne. BiTEs induzieren antitumorale zytotoxische und zytolytische Mechanismen, indem sie MM-Zellen mit den patienteneigenen T-Zellen in vivo verbinden und diese aktivieren. CD3, eine Untereinheit des T-Zell-Rezeptors (TCR), ist das wichtigste T-Zell-Antigen, das in den meisten BiTE-Konstrukten genutzt wird. So basieren auch alle BiTE-Studien beim Myelom auf einer CD3-vermittelten, MHC-unabhängigen T-Zell-Aktivierung. Durch BiTE wird eine indirekte immunologische Synapse gebildet, die zu ähnlichen Abtötungsmechanismen führt, wie sie bei der Einführung der CARs beschrieben wurden.

erster BiTE wurden 1995 entwickelt

BCMA als Tumorantigen und Biomarker beim Multiplen Myelom

Die Auswahl geeigneter Tumorantigene als Zielstruktur zur Therapie des Multiplen Myeloms stellt im Kontext hochpotenter zellulärer Immuntherapien eine Herausforderung dar, da diese idealerweise in hohen Konzentrationen auf MM-Zellen nicht aber auf nicht-neoplastischen hämatopoetischen Zellen oder in anderen Geweben exprimiert sein müssen.
Das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) (CD269 oder TNFRSF17) ist ein Oberflächenglykoprotein, das zur Superfamilie der Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Rezeptoren gehört. Es wird in Plasmazellen exprimiert, nicht aber in Gedächtnis-B-Zellen, naiven B-Zellen oder in hämatopoetischen Stammzellen oder T-Zellen. Seltene BCMA-positive Zellen konnten in normalen Geweben wie Lymphknoten, Milz, Lunge und

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

Magen identifiziert werden – allerdings in nur geringer Expressionsstärke (Bu et al. 2018). Andererseits wird BCMA auf der Oberfläche von MM-Zellen in den meisten Fällen stark exprimiert (Carpenter et al. 2013). Zu den Liganden für BCMA gehören der B-Zell-aktivierende Faktor (BAFF) und ein proliferationsinduzierender Ligand (APRIL), von denen APRIL eine höhere Affinität zu BCMA hat (Rennert et al. 2000). Membrangebundenes BCMA kann durch γ-Sekretase von der Zelloberfläche abgelöst werden, was zu einer Zirkulation von löslichem BCMA (sBCMA) im Blut und einer verminderten Aktivierung von Oberflächen-BCMA durch APRIL und BAFF führt. Die Überexpression und Aktivierung von BCMA wurde in präklinischen Modellen und beim Menschen mit dem Fortschreiten des MM in Verbindung gebracht.

Expressionsprofil von BCMA

Derzeit wird diskutiert, ob ein BCMA-Expressionsschwellenwert als Einschlusskriterium in BCMA-CAR-Studien definiert werden sollte, da zu diesem Aspekt widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht wurden. Cohen et al. zeigten keine Korrelation zwischen BCMA-Expression und Ansprechrate (NCT02546167) im Gegensatz zur FCARH143-Studie (NCT03338972) (Green et al. 2018; Cohen et al. 2019; Green et al. 2019). Mögliche Faktoren könnten Unterschiede in den Assays (Durchflusszytometrie vs. Immunhistochemie) sein, die zur Quantifizierung der BCMA-Expression verwendet werden, oder die Auswirkungen von löslichem BCMA (sBCMA), das durch Ablösung von MM-Zellmembranen entsteht (van de Donk et al. 2021). Es wird derzeit untersucht, ob der sBCMA-Plasmaspiegel in Zukunft ein valider Biomarker für die Beurteilung des Ansprechens sein könnte.

CAR-T-Zelltherapie

Die Herstellung der CAR-T-Zellen ist ein komplexer und zeitintensiver Prozess, der es nicht zuletzt auch aufgrund regulatorischer und prozessoraler Anforderungen notwendig macht, genügend Vorlaufzeit für eine CAR-T-Zelltherapie

CAR-T Herstellungsprozess und Applikation

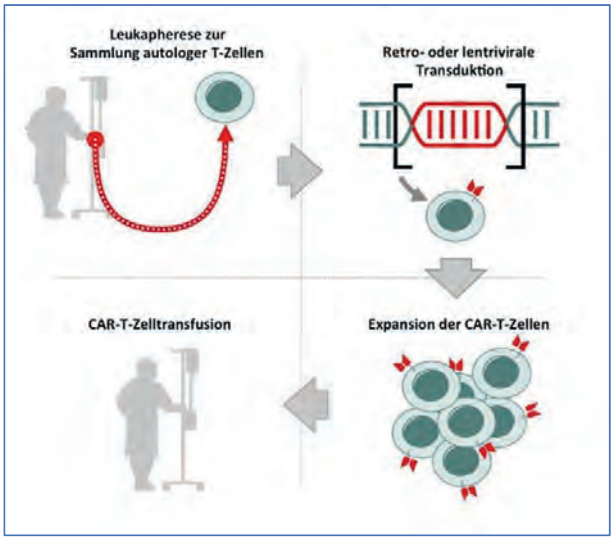


Abbildung 1 Schematischer Ablauf einer CAR-T-Zelltherapie (Quelle: Prof. M. Subklewe, Medizinische Klinik und Poliklinik III | CAR T-Zellen und BiTEs (lmu-klinikum.de))

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

einzuplanen. Dies erfordert eine frühzeitige und optimale Abstimmung mit dem CAR-T-Therapiezentrum und umfasst neben der Indikationsstellung im Tumorboard und Einholung der Kostenträgergenehmigung die Planung und Durchführung der Leukapherese, die Herstellung der CAR-T-Zellen und Rückübertragung nach vorhergehender Lymphodepletionstherapie (Chemotherapie) (Abbildung 1). Nicht zuletzt gilt es, die MM-Patienten in einer stabilen Krankheitssituation bis zur CAR-T-Retransfusion zu halten. Hierzu ist häufig eine Bridging-Therapie nötig, die individuell angesichts der Vortherapien und hinsichtlich möglicher negativer Auswirkungen auf das Leukapherese-Ergebnis auszuwählen ist und mit dem CAR-T-Therapiezentrum abgestimmt werden sollte. Neben lokalen Therapiemaßnahmen wie Radiotherapie kommen nicht-T-Zell-depletierende Zytostatika wie Anthrazykline und/oder Kombinationen mit Proteasom-Inhibitoren und IMIDs infrage.

Planung und Durchführung brauchen Zeit

BCMA CAR-T

Die erste auf BCMA gerichtete Phase-I-Studie BCMA-CAR-T-Studie beim Myelom (NCT02215967) wurde 2016 durchgeführt (Brudno et al. 2018) und zeigte bei multipel vorbehandelten MM-Patienten eine beeindruckende Gesamtansprechrate (ORR) von 81 %. Weitere BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapie-Studien haben in einer Metaanalyse von 22 frühen BCMA-CAR-Studien ähnlich hohe ORR (85,2 %) gezeigt mit einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 14 Monaten und einem Gesamtüberleben (OS) von 24 Monaten (Zhang et al. 2021).

Das erste von der FDA und EMA 2021 zugelassene BCMA-CAR-Produkt für MM ist **Idecabtagene Vicleucel** (**Ide-cel**, vormals bb2121). Die zulassungsrelevante Phase-II-Studie (KarMMa, NCT03361748) mit 140 eingeschlossenen Patienten, von denen 128 Ide-cel erhielten, zeigte eine ORR von 73 % mit 33 % Komplettremissionen. Die Analyse der Zellkinetik bestätigte das Vorhandensein von CARs bei 69 % der Patienten nach 6 Monaten und 36 % nach einem Jahr nach der Infusion (Munshi et al. 2021). Allerdings betrug trotz dieser bemerkenswerten Ansprechraten das mediane PFS nur 8,8 Monate bei einer allerdings stark vorbehandelten Patientenpopulation. Die Nebenwirkungen betrafen neben CRS (84 %) und schwerem CRS ≥ III° (5 %) vor allem hämatologische Toxizitäten. Ein ICANS trat bei 18 % der Patienten auf, davon in 3 % der Fälle mit höherem Schweregrad (≥ III°) (Tabelle 1).

Zulassung Ide-Cel

Von der EMA wurde 2022 mit **Ciltacabtagene autoleucel** (**Cilta-cel**, vormals JNJ 4528) ein weiteres BCMA-CAR-Produkt klinisch zugelassen und es wird mit einer Verfügbarkeit in Deutschland im Laufe des aktuellen Jahres (2023) gerechnet. Cilta-cel zielt mit zwei Tandem-VHH-Sequenzen auf Doppelepitope von BCMA ab. Das doppelte Targeting wurde entwickelt, um eine effiziente Depletion von MM-Zellen, die nur wenig BCMA exprimieren, zu erzielen. In der zulassungsrelevanten Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 wurde bei Patienten mit multiple vorbehandeltem rezidivierten MM eine ORR von 98 % erreicht mit 82,5 % Komplettremissionen (Berdeja et al. 2021). Die 1-Jahres-PFS-Rate betrug 77 % und die OS-Rate 89 %. In einer Nachbeobachtung nach 28 Monaten, deren Daten beim ASH 2022 präsentiert wurden, zeigten sich PFS- und OS-Raten von 55 % (95 % CI: 44,0–64,6) bzw. 70 % (95 % CI: 60,1–78,6) (Usmani et al. 2022). Das Nebenwirkungsspektrum und Schweregrade waren mit denen von Ide-Cel vergleichbar (Tabelle 1).

Zulassung Cilta-Cel

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

BCMA CAR-T-Therapie nach BCMA-gerichteter Vorbehandlung

Die Frage, ob eine BCMA-gerichtete Vorbehandlung die Therapieergebnisse mit BCMA-CAR-T-Zellen beeinflusst, hat eine hohe klinische Relevanz und ist aktuell Gegenstand intensiver Forschungsarbeit. Jüngste Real-World Daten aus retrospektiven Untersuchungen mit Ide-cel behandelten MM-Patienten suggerieren, dass das PFS nach BCMA-gerichteter Vortherapie reduziert wird, aber dass dieser Effekt sowohl von der Therapiedauer, der Art der Therapie (BCMA-AC, BCMA-bs-AK oder BCMA-CAR-T) und dem Zeitpunkt des Absetzens einer solchen Vorbehandlung vor einer Ide-cel Infusion abhängt (Ferreri et al. 2022). Auf der anderen Seite zeigen die meisten Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung eine anhaltende BCMA-Expression. Dies lässt vermuten, dass die Patienten auf eine anschließende BCMA-gerichtete Behandlung mit einem anderen Wirkmechanismus ansprechen können. Zur Klärung der Frage nach der Effektivität einer erneuten BCMA-gerichteten Therapie sind daher weitere prospektive Studien nötig.

BCMA-BiTE

Ähnlich wie bei den CAR-Studien zielen die BiTE-Studien vorwiegend auf BCMA als Antigen der MM-Zellen ab. 26 der 35 aktuellen BiTE-Studien befassen sich damit. Alle BiTEs, die derzeit in klinischen MM-Studien untersucht werden, binden über einen CD3-Liganden an T-Lymphozyten. Die erste BiTE-Studie für MM untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von AMG420 (Pacanalotamab, BI 836.909). Diese Studie (NCT02514239) ist derzeit die erste und einzige abgeschlossene klinische BiTE-Studie für MM. Es wurden 42 Patienten eingeschlossen und 70 % sprachen auf die Behandlung an, mit einem medianen PFS von 23,5 Monaten (Topp et al. 2020).

Teclistamab erster klinisch verfügbarer BCMA-BiTE

Teclistamab ist der erste von der FDA zugelassene und von der EMA im Jahr 2022 bedingt zugelassene BCMA-BiTE, der aktuell (Januar 2023) in Deutschland noch nicht regulär verfügbar ist. Teclistamab kann nach drei Vortherapielinien inkl. IMID, PI und einem anti-CD38-AK und Progress auf diese Therapien eingesetzt werden. Damit entspricht der Zulassungstext von Teclistamab denen der BCMA-CAR-T-Therapie (Tabelle 1). In der zulassungsrelevanten MajesTEC-1 Phase-I/II-Studie erhielten 165 MM Patienten mit fünf Vortherapien im Median Teclistamab. Nach einer medianen Nachbeobachtungzeit von 14,1 Monaten lag die Gesamtansprechrate bei 63 % mit 39 % Komplettremissionen und einer MRD-Negativitätsrate von 27 % (Moreau et al. 2022). Diese war bei den Patienten mit einer Komplettremission höher und lag bei 46 %. Das mediane PFS betrug 11,3 Monate (95 % CI: 8,8–17,1). Zu den häufigen unerwünschten Ereignissen zählten vor allem des CRS mit 72 % in milder bis mäßiger Schwere (CRS III°: 0,6%; kein CRS IV°) und – in deutlich geringerer Inzidenz und Schwere – ein ICANS in 3 % der Patienten (alle I–II°). Hämatologische Toxizitäten und Infektionen waren häufig (Tabelle 1).

Aktuelle Entwicklungen und Strategien

Aktuell werden in klinischen Studien einerseits Kombinationsstrategien von Ciltacel mit wichtigen MM-Substanzen wie Anti-CD38-AK, Proteasom-Inhibitoren und IMIDs geprüft und andererseits wird der Einsatz in früheren Therapielinien getes-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

Tabelle 1 Übersicht der aktuell zugelassenen BCMA-gerichteten CAR-T und BiTE

Klasse	**CAR-T**	**CAR-T**	**BiTE**
Zielantigen	BCMA	BCMA	BCMA x CD3
Wirkstoff	Idecaptagen Vicleucel (Ide-Cel)	Ciltacaptagene-Autoleucel (Cilta-Cel)	Teclistamab
Studiengrundlage	KarMMa, Phase II (NCT 03361748)	CARTITUDE-1, Phase Ib/II (NCT03548207)	MajesTEC-1, Phase I/II (NCT03145181, NCT04557098)
Patientenzahl	128	97	165
Anzahl der Vortherapien Median (Range)	6 (3–16)	6 (4–8)	5 (2–14)
Zulassung	EMA 2021 (ab 4. Linie)	EMA 2022 (ab 4. Linie)	EMA 2022 bedingt (ab 4. Linie)
Gesamtansprechen (%)	73	98	63
komplette Remissionsrate (%)	33	83	39,4
Nebenwirkungsprofil (%)			
CRS (alle Grade)	84	95	72
CRS (≥ III°)	5	5	0,6
ICANS (alle Grade)	18	22	3
ICANS (≥ III°)	3	12	0
Neutropenie (alle Grade)	91	96	70,9
Neutropenie (≥ III°)	89	95	64,2
Anämie (alle Grade)	70	81	52,1
Anämie (≥ III°)	60	68	37
Thrombopenie (alle Grade)	63	79	40
Thrombopenie (≥ III°)	52	60	21,2
besondere UAW	Hypophosphatämie (16 % ≥ III°)	Hypophosphatämie (7 % ≥ III°)	n.a.
Hersteller	BMS/Celgene	Janssen Cilag	Janssen Cilag

tet. Beispielsweise wird eine Konsolidierung mit Cilta-cel nach einer VRd-Induktion (Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) bei Patienten mit erstdiagnostiziertem MM in der CARTITUDE-5 untersucht.

Neben aktuell laufenden Kombinationstherapiestudien mit Ide-cel wird derzeit u. a. auch untersucht, ob eine vivo Behandlung der bb2121-transduzierten T-Zellen dem PI3K-Inhibitor (bb007) sowohl zu einer Anreicherung des Endprodukts mit gedächtnisähnlichen T-Zell-Subpopulationen als auch zu einer Verringerung der T-Zell-Seneszenz führen kann und somit die Therapieergebnisse weiter verbessert (NCT03274219).

Weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Wirksamkeit von CARs werden geprüft, wie die Assoziation von BCMA-CARs mit Tyrosinkinase-Inhibitoren

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

Kombinationsstrategien und Studienentwicklung

(NCT04603872), Immunmodulatoren (NCT04287660, NCT03070327) oder anderen nicht spezifizierten Immuninhibitoren (NCT03943472) oder die gleichzeitige Sekretion von PD-1-Inhibitoren. Klinische Daten zeigen, dass BCMA direkt durch Gamma-Sekretase, eine membrangebundene Protease, gespalten wird. Außerdem wird angenommen, dass die Verabreichung von Gamma-Sekretase-Inhibitoren die BCMA-Expression erhöht (Laurent et al. 2015). Daher werden BCMA-CARs, die zusammen mit Gamma-Sekretase-Inhibitoren verabreicht werden, derzeit klinisch untersucht (NCT03502577).

Teclistamab wird auch in Verbindung mit Daratumumab (NCT04108195) getestet, um die Wirksamkeit der Behandlung zu verbessern. Lösliches BCMA, das durch die Wirkung der Gamma-Sekretase freigesetzt wird, kann die pharmakologischen Wirkungen von BiTE behindern (Stauffer et al. 2021). Daher wird die gleichzeitige Verabreichung von Elranatamab mit Gamma-Sekretase-Inhibitoren untersucht (NCT05090566). Um Antigen-Escape zu verhindern, können BiTEs, die auf zwei verschiedene Antigene – BCMA (Teclistamab) und GPRC5D (Talquetamab) – abzielen, gleichzeitig verabreicht werden (NCT04586426).

Ein weiterer BCMA-BiTE, Elranatamab (PF-06863135), befindet sich in fortgeschrittener klinischer Prüfung und wird derzeit in sieben Studien (MagnetisMM 1, 2, 4, 5, 8 und 9) untersucht, sowohl als Einzelwirkstoff als auch in Kombinationen.

Klinisches Management und Toxizitäten

CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom

ICANS: immunvermitteltes Neurotoxizitätssyndrom

Die Koordination und sichere Durchführung von T-Zell-involvierenden Therapien stellt besondere Anforderungen an das klinische multidisziplinäre Management. Insbesondere sind hier frühe Nebenwirkungen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und das immunvermittelte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) zu nennen, deren Auftreten engmaschig überwacht werden und denen therapeutisch frühzeitig begegnet werden muss. Hier haben hochpotente Kortikosteroide und der monoklonale Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab einen wichtigen Stellenwert, was zur Zulassung von Tocilizumab zur Therapie des CRS führte. Die Häufigkeit und Schweregrade des CRS und ICANS sind sowohl von dem CAR-Konstrukt selbst als auch von der Tumorentität und möglicherweise auch von Patientenfaktoren wie der Körperzusammensetzung und Adipositas abhängig (Dos Santos et al. 2022). Im Gegensatz zum schweren ICANS, welches im Vergleich zu den CD19-gerichteten Therapien bei B-Zell-Lymphomen bei der BCMA-gerichteten Therapie des MM eine weniger große Rolle zu spielen scheint, kommt es bei der BCMA-gerichteten Therapie zu ausgeprägten und prolongierten sekundären humoralen Immundefekten, die mit einer hohen infektionsbedingten Mortalität einhergehen (Los-Arcos et al. 2021). Daher spielen Infektionsprophylaxen nach oder während einer BCMA-gerichteten Therapie eine besonders große Rolle und umfassen neben der Gabe von Aciclovir und Cotrimoxazol auch die Substitution von polyvalenten Immunglobulinen. Hier existieren derzeit noch keine gesicherten Grenzwerte, sodass viele Zentren sich an der Zulassung bei sekundärem humoralen Immundefekt orientieren (gehäufte schwere oder ungewöhnliche Infektionen und ein Serum IgG-Spiegel < 4 g/l oder eine inadäquate Impfantwort) (Reiser et al. 2017). Diese Kriterien treffen auf die Mehrheit der MM-Patienten nach BCMA-gerichteter Therapie zu und die supportiven Maßnahmen beziehen sich sowohl auf die supportive Behandlung von MM-Patienten nach BCMA-CAR-T- als auch einer BCMA-bsAK-Therapie (Los-Arcos et al. 2021).

interdisziplinäres klinisches Management von CAR-T/BiTE-Toxizitäten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

CAR-HAEMATOTOX-Score

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind prolongierte Zytopenien, die nach einer CAR-T-Therapie beobachtet werden und das Infektionsrisiko zusätzlich signifikant erhöhen. Auf der Suche nach geeigneten prädiktiven Biomarkern für protrahierte Zytopenien wurde vor Kurzem der CAR-HAEMATOTOX-Score entwickelt (Rejeski et al. 2022), der mittels internetbasierter App berechnet werden kann.
Link: https://www.german-lymphoma-alliance.de/box.php?action=box.boilerplate.detail&site=scores&boilerplatePk=E4F11B34–59F8-E79A-E4E0–28BA86EAB60A

Die „myTcell"-App

Zu Fragen der Indikationsstellung und Nebenwirkungsmanagement bei CAR-T- und BiTE-Therapien wurde das Programm „myTcell" als App entwickelt (myTcell: Startpage), das ärztlichem Fachpublikum kostenfrei zur Verfügung steht. Für weitere Informationen steht das Team um Frau Prof. Marion Subklewe zur Verfügung: Medizinische Klinik und Poliklinik III | CAR T-Zellen und BiTEs (lmu-klinikum.de)

Kontakte und Spezialambulanzen für Anfragen zur Behandlung mit CAR-T-Zellen

LMU Klinikum München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III
Marchioninistr. 15, 81377 München | Ziemssenstr. 1, 80336 München
Leitung CAR-T-Programm: Univ.-Prof. Dr. med. Marion Subklewe
Tel: 089/4400–73133 | Mail: CART@med.uni-muenchen.de
Leitung Myelom-Programm: Univ.-Prof. Dr. med. Sebastian Theurich
Tel: 089/4400–34850 | Mail: MED3.myelome@med.uni-muenchen.de
Medizinische Klinik und Poliklinik III (lmu-klinikum.de)

Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Ismaninger Straße 22, 81675 München
Leitung CAR-T-Programm: Dr. med. Judith S. Hecker
Tel.: 089/4140–8290 | Mail: judith.hecker@mri.tum.de
Leitung Myelom-Programm: Univ.-Prof. Dr. med. Florian Bassermann
Tel.: 089/4140–4111 | Mail: sekretariat.3med@mri.tum.de
www.med3.mri.tum.de

Erklärung zu Interessenkonflikten

S. Theurich war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen, Takeda, Pfizer, GSK, Kyowa Kirin, BMS. J. S. Hecker, M. Subklewe und F. Bassermann geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

Literatur

Abate-Daga D, Davila ML (2016) CAR models: next-generation CAR modifications for enhanced T-cell function. Mol Ther Oncolytics 3: 16014. doi: 10.1038/mto.2016.14.

Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al (2021) Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet 398 (10297). 314–324. doi: 10.1016/S0140–6736(21)00933–8.

Bishop DC, Caproni L, Gowrishankar K et al (2020) CAR T Cell Generation by piggyBac Transposition from Linear Doggybone DNA Vectors Requires Transposon DNA-Flanking Regions. Mol Ther Methods Clin Dev 17: 359–368. doi: 10.1016/j.omtm.2019.12.020.

Branella GM, Spencer HT (2021) Natural Receptor- and Ligand-Based Chimeric Antigen Receptors: Strategies Using Natural Ligands and Receptors for Targeted Cell Killing. Cells 11 (1). doi: 10.3390/cells11010021.

Brudno JN, Maric I, Hartman SD et al (2018) T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol 36 (22): 2267–2280. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8084.

Bu D, Singh R, Choi EE et al (2018) Pre-clinical validation of B cell maturation antigen (BCMA) as a target for T cell immunotherapy of multiple myeloma. Oncotarget 9 (40): 25764–25780. doi: 10.18632/oncotarget.25359.

Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S et al (2013). B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. Clin Cancer Res 19 (8): 2048–2060. doi: 10.1158/1078–0432.CCR-12–2422.

Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA et al (2019) B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. J Clin Invest 129 (6): 2210–2221. doi: 10.1172/JCI126397.

Dos Santos DMC, Rejeski K, Winkelmann M et al (2022) Increased visceral fat distribution and body composition impact cytokine release syndrome onset and severity after CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in advanced B-cell malignancies. Haematologica 107 (9): 2096–2107. doi: 10.3324/haematol.2021.280189.

Duan D, Wang K, Wei C et al (2021) The BCMA-Targeted Fourth-Generation CAR-T Cells Secreting IL-7 and CCL19 for Therapy of Refractory/Recurrent Multiple Myeloma. Fron Immunol 12: 609421. doi: 10.3389/fimmu.2021.609421.

Eyquem J, Mansilla-Soto J, Giavridis T et al (2017) Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. Nature 543 (7643): 113–117. doi: 10.1038/nature21405.

Ferreri CJ, Hildebrandt MAT, Hashmi H et al (2022): Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel) Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Received a Prior BCMA-Targeted Therapy: Real World, Multi-Institutional Experience. Blood 140 (Suppl 1): 1856–1858. doi: 10.1182/blood-2022–164884.

Foster JB, Choudhari N, Perazzelli J et al (2019) Purification of mRNA Encoding Chimeric Antigen Receptor Is Critical for Generation of a Robust T-Cell Response. Hum Gene Ther 30 (2): 168–178. doi: 10.1089/hum.2018.145.

Fujiwara K, Tsunei A, Kusabuka H (2020) Hinge and Transmembrane Domains of Chimeric Antigen Receptor Regulate Receptor Expression and Signaling Threshold. Cells 9 (5): doi: 10.3390/cells9051182.

Green DJ, Pont M, Cowan AJ et al (2019) Response to Bcma CAR-T Cells Correlates with Pretreatment Target Antigen Density and Is Improved By Small Molecule Inhibition of Gamma Secretase. Blood 134 (Suppl 1): 1856. doi: 10.1182/blood-2019–129582.

Green DJ, Pont M, Sather B et al (2018) Fully Human Bcma Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells Administered in a Defined Composition Demonstrate Potency at Low Doses in Advanced Stage High Risk Multiple Myeloma. Blood 132 (Supplement 1): 1011. doi: 10.1182/blood-2018–99–117729.

Gross G, Waks T, Eshhar Z (1989) Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. Proc Natl Acad Sci USA 86 (24): 10024–10028. doi: 10.1073/pnas.86.24.10024.

Jayaraman J, Mellody MP, Hou AJ et al (2020) CAR-T design: Elements and their synergistic function. EBioMedicine 58: 102931. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102931.

Laurent SA, Hoffmann FS, Kuhn P-H et al (2015) γ-Secretase directly sheds the survival receptor BCMA from plasma cells. Nat Commun 6: 7333. doi: 10.1038/ncomms8333.

Lin L, Cho S-F, Xing L et al (2021) Preclinical evaluation of CD8+ anti-BCMA mRNA CAR T cells for treatment of multiple myeloma. Leukemia 35 (3): 752–763. doi: 10.1038/s41375–020–0951–5.

Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M et al (2021) Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. Infection 49 (2): 215–231. doi: 10.1007/s15010–020–01521–5.

Mack M, Riethmüller G, Kufer P (1995) A small bispecific antibody construct expressed as a functional single-chain molecule with high tumor cell cytotoxicity. Proc Natl Acad Sci USA 92 (15): 7021–7025. doi: 10.1073/pnas.92.15.7021.

Mo F, Mamonkin M (2020) Generation of Chimeric Antigen Receptor T Cells Using Gammaretroviral Vectors. Methods Mol Biol (Clifton, N.J.) 2086: 119–130. doi: 10.1007/978–1-0716–0146–4_8.

Moreau P, Garfall AL, van de Donk N et al (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 387 (6): 495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.

Munshi NC, Anderson LD, Shah N et al (2021) Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 384 (8): 705–716. doi: 10.1056/NEJMoa2024850.

Parayath NN, Stephan SB, Koehne AL et al (2020) In vitro-transcribed antigen receptor mRNA nanocarriers for transient expression in circulating T cells in vivo. Nat Commun 11 (1): 6080. doi: 10.1038/s41467–020–19486–2.

Reiser M, Borte M, Huscher D et al (2017) Management of patients with malignancies and secondary immunodeficiencies treated with immunoglobulins in clinical practice:

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

Long-term data of the SIGNS study. Eur J Haematol 99 (2): 169–177. doi: 10.1111/ejh.12900.

Rejeski K, Perez A, Iacoboni G et al (2022) The CAR-HEMATOTOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL. J Immunother Cancer 10 (5): e004475. doi: 10.1136/jitc-2021–004475.

Rennert P, Schneider P, Cachero TG et al (2000) A soluble form of B cell maturation antigen, a receptor for the tumor necrosis factor family member APRIL, inhibits tumor cell growth. J Exp Med 192 (11): 1677–1684. doi: 10.1084/jem.192.11.1677.

Stauffer A, Ray C, Hall M (2021) A Flexible Multiplatform Bioanalytical Strategy for Measurement of Total Circulating Shed Target Receptors: Application to Soluble B Cell Maturation Antigen Levels in the Presence of a Bispecific Antibody Drug. Assay Drug Dev Technol 19 (1): 17–26. doi: 10.1089/adt.2020.1024.

Sterner RC, Sterner RM (2021) CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. Blood Cancer J 11 (4): 69. doi: 10.1038/s41408–021–00459–7.

Tian Z, Liu M, Zhang Ya et al (2021) Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. J Hematol Oncol 14 (1): 75. doi: 10.1186/s13045–021–01084–4.

Topp MS, Duell J, Zugmaier G et al (2020) Anti-B-Cell Maturation Antigen BiTE Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma. JCO 38 (8): 775–783. doi: 10.1200/JCO.19.02657.

Usmani SZ, Martin TG, Berdeja J et al (2022) Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a BCMA-directed CAR-T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): Two years post-LPI. JCO 40 (16_suppl): 8028. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8028.

van de Donk NWCJ, Themeli M, Usmani SZ (2021) Determinants of response and mechanisms of resistance of CAR T-cell therapy in multiple myeloma. Blood Cancer Discov 2 (4): 302–318. doi: 10.1158/2643–3230.BCD-20–0227.

Weinkove R, George P, Dasyam N et al (2019) Selecting costimulatory domains for chimeric antigen receptors: functional and clinical considerations. Clin Transl Immunology 8 (5). e1049. doi: 10.1002/cti2.1049.

Yang EY, Shah K (2020) Nanobodies: Next Generation of Cancer Diagnostics and Therapeutics. Front Oncol 10: 1182. doi: 10.3389/fonc.2020.01182.

Zhang L, Shen X, Yu W et al (2021) Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Ann Med 53 (1): 1547–1559. doi: 10.1080/07853890.2021.1970218.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.16

Neue Substanzklassen und Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms

N. K. Lang, F. Bassermann, R. Reibke, I. Bumeder, C. Wendtner, H. Dietzfelbinger

Schlagwörter

Immunmodulatorische Substanzen • Proteasom-Inhibitoren • HDAC-Inhibitor • monoklonale Antikörper • Antikörper-Wirkstoff-Konjugat • XPO1-Inhibitor • Peptidwirkstoffkonjugat

Seit der Zulassung des ersten Proteasom-Inhibitors Bortezomib 2004 und der Zulassung der beiden immunmodulatorischen Substanzen Lenalidomid 2007 und Thalidomid 2008 haben Proteasom-Inhibitoren (PIs) und immunmodulatorische Substanzen (IMiDs) einen gesicherten Stellenwert in der Behandlung des Multiplen Myeloms.
Inzwischen stehen neben Bortezomib zwei weitere Proteasom-Inhibitoren, nämlich Carfilzomib und Ixazomib, und mit Pomalidomid auch eine dritte immunmodulatorische Substanz zur Verfügung.
Darüber hinaus konnte mit der Entwicklung weiterer neuer Substanzklassen das therapeutische Spektrum erheblich bereichert werden.
2015 wurde zur Therapie des Multiplen Myeloms der erste HDAC-Inhibitor, Panobinostat, in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. 2016 folgten die ersten beiden monoklonalen Antikörper, der SLAMF7-Antikörper Elotuzumab und der Anti-CD38-Antikörper Daratumumab, und 2020 mit Isatuximab ein weiterer Anti-CD38-Antikörper. 2020 erhielt außerdem Belantamab-Mafodotin als erstes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat eine Zulassung für die Therapie des Multiplen Myeloms. 2021 wurden mit Selinexor, einem XP01-Inhibitor, und 2022 mit Melflufen (Melphalan flufenamid), einem Peptidwirkstoffkonjugat, zwei weitere Substanzen mit neuartigem Wirkprofil zugelassen.
Die CAR-T-Zell-Therapie, die mit Idecabtagen vicleucel (Zulassung 2021) und mit Ciltacabtagen autoleucel (Zulassung 2022) nun auch in die Therapielandschaft des Multiplen Myeloms eingeführt wird, sowie die 2022 zugelassene Therapie mit Teclistamab, einem ersten bispezifischen Antikörper zur Therapie des Multiplen Myeloms, werden in einem gesonderten Kapitel behandelt.

Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs)

Wirkmechanismus vom IMiDs

Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft wird ein Großteil der verschiedenen antitumorösen Aktivitäten von IMiDs, zu denen neben der direkten tumoriziden

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

komplexer Wirkmechanismus von IMiDs

Funktion auch immunmodulatorische, antiangiogenetische, antiinvasive und antimetabolische Eigenschaften zählen (Quach et al. 2010), über die Bindung von IMiDs an Cereblon vermittelt.

Cereblon ist ein Molekül, das unter anderem einen E3-Ubiquitin-Ligase-Komplex mit „damaged DNA binding protein 1" (DDB1) und Cul4A bildet. In Gegenwart von IMiDs wird dieser Ligase-Komplex 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-sezernierender Plasmazellen benötigt wird und seinerseits die Induktion des Onkogens c-Myc bewirkt. 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 Transmembranproteine wie CD147/MCT1 und LAT1/CD98. Diese Proteine regulieren Angiogenese, Invasion, Proliferation sowie metabolische Funktionen wie den Laktatexport und den Aminosäuretransport. IMiDs hemmen die Chaperonfunktion von Cereblon, wodurch diese Transmembranproteine inaktiviert werden. Über diesen Mechanismus vermitteln IMiDs zum einen eine 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, Heider et al. 2021). Entsprechend dieser Funktion konnte MCT1 zuletzt auch als prädiktiver Marker für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation identifiziert werden (Stroh et al. 2022).

Veränderungen im Cereblon-Signalweg, wie chromosomale Deletionen, Punktmutationen oder auch eine herabregulierte Cereblon-Expression, sowie eine fehlende Destabilisierung von CD147/MCT1 und LAT1/CD98 spielen hinsichtlich der Entwicklung von Resistenzen gegen IMiDs vermutlich eine entscheidende Rolle.

Für den immunmodulatorischen Effekt werden eine Modulation der NK-Zell-Funktion mit Steigerung 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 Mikroenvironment, indem IMiDs die Zelladhäsion stören und die Sekretion von Zytokinen (wie z. B. Interleukin-6 (IL-6), IGF-1 und VEGF) blockieren, welche das Wachstum bzw. die Proliferation von Myelomzellen fördern.

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 antiproliferative und immunmodulierende Wirkung und eine mit Thalidomid vergleichbare antiangiogenetische Wirkung beschrieben.

Daneben haben IMiDs auch einen Effekt auf die Osteoklastogenese, der allerdings bei Thalidomid schwächer ausgeprägt sein soll. Die Inhibierung der Osteoklastenformation hat einen negativen Effekt auf das Myelomzellwachstum, was schließlich auch zu einer Verbesserung der osteolytischen Knochenmanifestationen beiträgt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Zulassungsstatus IMiDs

Thalidomid (Thalidomid BMS®, vormals Thalidomide Celgene®):
- 1st line (≥ 65 Jahre bzw. non transplant-eligible):
  - Melphalan/Prednison/Thalidomid (MPT)
- *1st line* (transplant-eligible):
  - Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD)
  - Daratumumab-Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (Dara-VTD)

Lenalidomid (Revlimid®, seit 02/2022 Generika verfügbar):
- Erhaltung nach Hochdosistherapie und ASCT
- 1st line (non transplant-eligible):
  - Lenalidomid/Dexamethason (RD)
  - Lenalidomid/Bortezomib/Dexamethason (RVD)
  - Lenalidomid/Melphalan/Prednison (RMP)
  - *Daratumumab-Lenalidomid/Dexamethason (Dara-RD)*

Zulassungsstatus

- Nach mind. 1 Vortherapie:
  - Lenalidomid/Dexamethason (RD)
  - *Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (KRD)*
  - *Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason (IRD)*
  - *Elotuzumab-Lenalidomid/Dexamethason (Elo-RD)*
  - *Daratumumab-Lenalidomid/Dexamethason (Dara-RD)*

Pomalidomid (Imnovid®):
- Nach mind. 1 Vortherapie:
  - Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason (PVD, nach Lenalidomid)
  - *Daratumumab(s. c.)-Pomalidomid/Dexamethason (Dara-PD, nach PI und Lenalidomid und Lenalidomid-Refraktärität)*
- Nach mind. 2 Vortherapien:
  - Pomalidomid/Dexamethason (PD, nach Lenalidomid *und* Bortezomib *und* Progress unter letzter Therapie)
  - *Elotuzumab-Pomalidomid/Dexamethason (Elo-PD, nach Lenalidomid und PI und Progress unter letzter Therapie)*
  - *Daratumumab(s. c.)-Pomalidomid/Dexamethason (Dara-PD, nach Lenalidomid und PI und Progress unter/nach letzter Therapie)*
  - *Isatuximab-Pomalidomid/Dexamethason (Isa-PD, nach Lenalidomid und PI und Progress unter letzter Therapie)*

Anm.: kursiv: Zulassung basiert auf der Zulassung eines der Kombinationspartner

Nebenwirkungen von immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) und deren Management

Zentralnervöse Nebenwirkungen sind für Thalidomid bekannt und treten dosisabhängig auf. 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.

neurologische Nebenwirkungen von IMiDs

Eine **periphere Neuropathie** ist eine sehr häufige und potenziell schwerwiegende Nebenwirkung der Behandlung mit Thalidomid, die zu irreversiblen Schäden führen kann. Sie tritt bei 75 % der Patienten auf, die über einen Zeitraum von mehr

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

als einem Jahr Thalidomid (200–400 mg pro Tag) erhalten, und erfordert bei ca. 30 % der Patienten eine Dosisreduktion bzw. eine Beendigung der Therapie (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 Überwachung wird deshalb empfohlen, Dosisreduktionen bzw. 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 ist im Gegensatz zu Thalidomid eine deutlich niedrigere Inzidenz an peripherer Neuropathie beschrieben, die zudem überwiegend gering (Grad 1/2) ausgeprägt ist. Die Inzidenz höhergradiger Polyneuropathien (Grad 3/4) unter Lenalidomid und Pomalidomid lag in den Studien zum rrMM unter bzw. bei 1 % (Richardson et al. 2006, San Miguel et al. 2013).

thromboembolische Komplikationen unter IMiDs

Patienten mit MM haben gegenüber der allgemeinen Bevölkerung eine erhöhte Inzidenz für **thromboembolische Komplikationen** (zwischen 3 % und 10 %) (Srkalovic et al. 2004). Ein weiterer myelomspezifischer Risikofaktor ist das Vorliegen einer Hyperviskosität. Daneben spielen individuelle Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen wie Adipositas, frühere thromboembolische Ereignisse, zentralvenöse Katheter, Diabetes, Infektionen, kardiale Vorerkrankungen, chirurgische Eingriffe, Immobilisation und angeborene Thrombophilie eine Rolle. Myelomtherapiespezifische Faktoren sind hoch dosiertes Dexamethason (≥ 480 mg pro Monat), Kombination mit Anthrazyklinen (Doxorubicin) und Polychemotherapie sowie eine Medikation mit Erythropoetinen, sodass deren Einsatz vor allem während einer Behandlung mit IMiDs kritisch überdacht werden sollte (Palumbo et al. 2008).

Thalidomid und Lenalidomid als Monotherapien erhöhen die Inzidenz von Thromboembolien nicht, in Kombination mit Dexamethason steigt jedoch das Risiko erheblich. Die Inzidenzrate wird mit 14–26 % bzw. 16 % angegeben (Rajkumar et al. 2006). In der MM-003-Studie (Pomalidomid plus low-dose Dexamethason vs. high-dose Dexamethason), in der alle Patienten eine Thromboseprophylaxe erhielten, 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), sodass daraus die Empfehlung für eine begleitende Thromboseprophylaxe während einer Therapie mit Pomalidomid abgeleitet wurde.

Hinsichtlich der **Thromboembolieprophylaxe** bei MM-Patienten verweisen die NCCN-Guidelines auf die Anwendung des **IMPEDE score**, in dem neben individuellen Risikofaktoren, wie zentrale Venenkatheter, Becken-/Hüft-/Femur-Frakturen, Übergewicht (BMI ≥ 25) und vorangegangene venöse Thromboembolien, und myelomspezifischen Risikofaktoren, wie Therapie mit IMiDs, Dexamethason und Erythropoese-stimulierenden Substanzen, auch ethnische Aspekte (asiatische/pazifische Abstammung) und eine bereits initiierte prophylaktische oder therapeutische Antikoagulation berücksichtigt werden (Callander et al. 2022). Bei einem IMPEDE Risikoscore ≤ 3 wird eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (z. B. 100 mg ASS tgl.) empfohlen, bei einem IMPEDE Risikoscore ≥ 4 eine Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen (z. B. Enoxaparin 40 mg tgl.), neuen oralen Antikoagulantien (z. B. Rivaroxaban 10 mg 1 x tgl. oder Apixa-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

ban 2,5 mg 2 x tgl.) oder Fondaparinux (2,5 mg tgl.). Da die meisten thromboembolischen Komplikationen innerhalb der ersten 6 Monate nach Behandlungsbeginn auftreten, wird eine Dauer der Prophylaxe von 3–6 Monaten empfohlen, die jedoch bei zusätzlich vorhandenen individuellen oder mMyelomtherapiespezifischen Risikofaktoren gegebenenfalls verlängert werden sollte.
Im Falle eines thromboembolischen Ereignisses unter einer Therapie mit IMiDs sollte die Behandlung unterbrochen werden. Nach Stabilisierung kann unter entsprechender therapeutischer Antikoagulation die Behandlung fortgesetzt werden.
Hämatologische Nebenwirkungen sind unter Thalidomid nicht zu erwarten, allerdings können unter Lenalidomid und Pomalidomid Zytopenien auftreten. Es sind daher regelmäßige Blutbildkontrollen und ggf. Dosisanpassungen gemäß Empfehlung der Fachinformationen erforderlich. Bei Auftreten einer Neutropenie ist die Gabe von G-CSF zu erwägen.
IMiDs an sich weisen keine **Nephrotoxizität** auf. Da jedoch zur Anwendung von Thalidomid bei eingeschränkter Nierenfunktion keine speziellen Dosierungsempfehlungen vorliegen, sollten Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen diesbezüglich sorgfältig beobachtet werden.
Bei Lenalidomid, welches hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann es im Falle einer Niereninsuffizienz zur Akkumulation und damit verstärkter Hämatotoxizität kommen. Detaillierte Angaben zu Dosisanpassungen sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.
Pomalidomid hingegen kann einer gepoolten Analyse dreier Pomalidomid-Studien zufolge (MM-002, MM-003, MM-010) auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz in der empfohlenen Startdosis von 4 mg ohne relevante Erhöhung der Toxizitäten angewendet werden (Siegel et al. 2015).
Gastrointestinale Nebenwirkungen, vor allem Obstipation, sind eine sehr häufige Nebenwirkung von allen 3 zugelassen IMiDs, allerdings können unter Lenalidomid und Pomalidomid auch abdominelle Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö höherer Toxizitätsgrade (Grad 3/4) auftreten.

Weitere Nebenwirkungen

Herz, Haut, Schilddrüse

Unter Thalidomid wird das Auftreten von Bradykardie und Herzinsuffizienz überwiegend niedrigeren Toxizitätsgrades (Grad 1/2) bei 8 % der Patienten beschrieben. Periphere Ödeme, die auf Diuretika ansprechen, entwickeln ca. 5–20 % der Patienten.
Lenalidomid kann zu Gesichtsödem, 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 Hautausschlages Grad 4 oder bei der seltenen, sowohl für Thalidomid als auch 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 gegebenenfalls eine Substitutionstherapie mit Thyroxin zu empfehlen sind.
Die häufigsten schwerwiegenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen von Pomalidomid sind Infektionen, Pneumonie, Knochenschmerzen und Fatigue.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Risikominimierungsprogramm und Sonderrezepte

Besonderheiten bei der Verordnung von IMiDs

Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid sind teratogen.
Bei einer Behandlung mit IMiDs müssen die gesetzlich vorgegebenen Sicherheitsbestimmungen 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 durch Verhütungsmaßnahmen zu vermeiden, 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) wird durch das BfArM bzw. auch durch die Hersteller (Lenalidomid ist seit 18.02.2022 als generische Substanz verfügbar) zur Verfügung gestellt.
Das T-Register überwacht die Verschreibung und Abgabe von Arzneimitteln, die die Wirkstoffe Thalidomid, Lenalidomid oder Pomalidomid enthalten. Diese Arzneimittel dürfen nur auf Sonderrezepten, sogenannten T-Rezepten, die über das BfArM angefordert werden müssen, verschrieben werden.
Detaillierte Informationen zu T-Rezepten, insbesondere auch, was bei der Verschreibung auf T-Rezepten zu beachten ist, sind auf der Homepage des BfArM (http://www.bfarm.de/DE/Home/home_node.html) zusammengefasst.

Proteasom-Inhibitoren

Wirkmechanismus von Proteasom-Inhibitoren

Das Proteasom ist ein aus mehreren Untereinheiten bestehender Enzymkomplex im Zytoplasma und Zellkern aller Eukaryoten, 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 (Hideshima et al. 2011).

Prinzip der Proteasom-Inhibition

Zu den Substraten des Proteasoms gehören Signalmoleküle, Tumorsuppressoren (z. B. p53), Zellzyklusregulatoren (wie Cycline und Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitoren), Transkriptionsfaktoren (z. B. NFκB), inhibitorische Moleküle und antiapoptotische Proteine (z. B. BCL-2). Die physiologische Degradation eines Proteins 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 sensitiver als normale Zellen auf die pro-apoptotischen Effekte der PIs zu reagieren. Dieser Effekt beruht wahrscheinlich zudem auf der Hemmung tumorspezifisch deregulierter Ubiquitinylie-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

rungsreaktionen, 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-apoptotischen und antiproliferativen Effekten führt die Proteasom-Inhibition zur Downregulation der Expression von Adhäsionsmolekülen, Inhibierung der Angiogenese und Inhibierung von DNA-Reparaturmechanismen.
Nach Bortezomib wurden einige andere PIs synthetisiert. Ixazomib, ein oral verfügbarer, selektiver und reversibler PI der zweiten Generation, ist wie Bortezomib ein Boronat-Peptid, Carfilzomib und Oprozomib hingegen gehören zur Familie der Epoxyketone und Marizomib zur Familie der Salinosporamiden. Sie unterscheiden sich darin, dass sie verschiedene katalytische Untereinheiten des Proteasoms blockieren. Während Boronat-Peptide 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 Vergleich zu Bortezomib weist Ixazomib eine zeitabhängige reversible Proteasom-Inhibition mit einer ca. sechsmal schnelleren Dissoziations-Halbwertszeit auf, wodurch sich das gegenüber Bortezomib veränderte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil erklärt. Carfilzomib, Oprozomib und Marizomib hingegen führen zu einer irreversiblen Hemmung des Proteasoms.

Zulassungsstatus Proteasom-Inhibitoren

Zulassungsstatus

Bortezomib (Velcade®, Generika verfügbar):
- First-line (non transplant-eligible):
  - Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP)
  - *Lenalidomid/Bortezomib/Dexamethason (RVD)*
  - *Daratumumab-Bortezomib/Melphalan/Prednison (Dara-VMP)*
- First-line (transplant-eligible):
  - Bortezomib/Dexamethason (VD), Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD)
  - *Daratumumab-Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (Dara-VTD)*
- Nach mind. 1 Vortherapie:
  - Bortezomib-Mono
  - Bortezomib/Dexamethason (VD)
  - Bortezomib/pegyliertes liposomales Doxorubicin
  - *Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason (PVD, nach Lenalidomid)*
  - *Daratumumab-Bortezomib/Dexamethason (Dara-VD)*
  - *Selinexor/Bortezomib/Dexamethason*
- Nach mind. 2 Vortherapien:
  - Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason (nach Bortezomib und IMID)

Carfilzomib (Kyprolis®)
- Nach mind. 1 Vortherapie:
  - Daratumumab-Carfilzomib/Dexamethason (Dara-KD)
  - Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (KRD)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

- Carfilzomib/Dexamethason (KD)
- *Isatuximab-Carfilzomib/Dexamethason (Isa-KD)*

Ixazomib (Ninlaro®)

- Nach mind. 1 Vortherapie:
  - Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason (IRD)

Anm.: kursiv: Zulassung basiert auf der Zulassung eines der Kombinationspartner

Nebenwirkungen von Proteasom-Inhibitoren und deren Management

Umgang mit Risiko einer Herpes-zoster/ simplex-Reaktivierung

Neben **hämatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen** (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation) wird unter einer Therapie mit PIs ein vermehrtes Auftreten von **Herpes-zoster- bzw. Herpes-simplex-Reaktivierungen** beschrieben. Es wird daher eine Prophylaxe mit z. B. Aciclovir für die Dauer der Therapie empfohlen.
Bei Auftreten von Toxizitäten sollten Dosisanpassungen gemäß der Fachinformation berücksichtigt werden, dies gilt insbesondere bei Auftreten von Neutropenien oder Thrombozytopenien, einer Niereninsuffizienz oder anderen nicht-hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4.
Bei Kombination von PIs mit anderen Arzneimitteln müssen zudem im Falle von Toxizitäten geeignete Dosisreduktionen für diese Produkte, gemäß den Empfehlungen in den Fachinformationen, in Betracht gezogen werden.

Bortezomib

Neuropathierisiko von Bortezomib

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 Schwannschen Zellen bzw. Myelin und der Ganglienzellen der Hinterwurzeln (u. a. durch eine Akkumulation von Bortezomib) (Argyriou et al. 2008) vor allem auch die kleinen afferenten Nervenfasern (Aβ, Aδ, C) angegriffen, was eine mögliche Erklärung für die unter Bortezomib beobachtete schmerzhafte Neuropathie sein könnte.
Bei ca. 35 % der mit intravenös-appliziertem Bortezomib behandelten Patienten treten **polyneuropathische Beschwerden**, z. T. mit neuropathischen Schmerzen, auf (Richardson et al. 2006). Die Beschwerden sind nur zum Teil dosisabhängig und können schlagartig, auch bereits mit der ersten Gabe, eintreten. 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. Unter entsprechender Dosismodifikation kommt es bei ca. 2/3 der Patienten zu einer Besserung der Beschwerden.
Zur symptomatischen Therapie der schmerzhaften Polyneuropathie werden Gabapentin bzw. Pregabalin, Amitryptilin sowie Morphinderivate eingesetzt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

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 Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf die Wirksamkeit gegenüber der intravenösen Applikationsform nachweisen konnte. Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen wurden jedoch 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.

Carfilzomib

Infusionsreaktionen und kardiale Toxizität von Carfilzomib

Infusionsreaktionen, wie Fieber, Schüttelfrost, Arthralgien, Myalgien, Gesichtsrötung, Gesichtsödem, 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.
Zu Therapiebeginn ist insbesondere bei Patienten mit einem hohen **Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom** oder einer renalen Toxizität eine ausreichende Hydrierung 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 Carfilzomib-Konzentration durch die Dialyse nicht untersucht wurde, sollte das Arzneimittel nach der Dialyse angewendet werden. Die Nierenfunktion sollte insbesondere bei Patienten mit erniedrigter Kreatinin-Clearance zu Therapiebeginn engmaschig überwacht werden.
Unter der Therapie mit Carfilzomib wurden sowohl **kardiale Nebenwirkungen**, wie Neuauftreten oder Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie bzw. 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.

Monoklonale Antikörper

Elotuzumab

Wirkmechanismus von Elotuzumab

SLAMF7-AK Elotuzumab

Elotuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Glycoprotein SLAMF7 (Signaling Lymphocytic 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 trägt CS1, das in einem hohen Ausmaß auf Myelomzellen exprimiert wird, wahrscheinlich entscheidend zur Interaktion von Myelomzellen und deren Adhäsion an Knochenmarkstromazellen (BMSC) bei.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Es wird angenommen, dass der vorherrschende Mechanismus von Elotuzumab auf einer NK-Zell-vermittelten Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC) beruht. Nach der Bindung von Elotuzumab an CS1 auf der Myelomzelloberfläche bindet der Fc-Anteil von Elotuzumab 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 beruht auf einer Verstärkung der auch durch IMiDs ausgelösten ADCC (Veillette/Guo 2013).

Zulassungsstatus von Elotuzumab

- Nach mind. 1 Vortherapie:
  - Elotuzumab-Lenalidomid/Dexamethason (Elo-RD)
- Nach mind. 2 Vortherapien:
  - Elotuzumab-Pomalidomid/Dexamethason (Elo-PD, nach Len und PI und Progress unter letzter Therapie)

Nebenwirkungen von Elotuzumab

Nebenwirkungen

Infusionsreaktionen (IRR), die sich in Form von Fieber, Schüttelfrost, Hypertonie äußerten und überwiegend einer Toxizität Grad 1/2 entsprachen, traten in den Studien bei ca. 10 % aller Patienten vor allem während des ersten Behandlungszyklus auf. Infusionsreaktionen Grad 4/5 wurden nicht beobachtet.
Wenn eine IRR Grad ≥ 2 während der Elotuzumab-Infusion auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden. Bei Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion beobachtet wurde, sollten die Vitalparameter alle 30 Minuten bis zu 2 Stunden nach Beendigung der Elotuzumab-Infusion überwacht werden. Falls Infusionsreaktionen erneut auftreten, muss die Elotuzumab-Infusion gestoppt werden und darf an diesem Tag nicht erneut begonnen werden.
Außerdem zeigte sich in den Studien eine erhöhte Rate an **hämatologischen Nebenwirkungen**, insbesondere Lymphozytopenie und Neutropenie Grad 3/4.
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 Kontrollarmarm auf. Außer einer gering erhöhten Rate an Herpes-zoster-Infektionen im Elotuzumab-Behandlungsarm (4,1 % vs. 2,2 %) wurde keine erhöhte Rate an opportunistischen Infektionen im Elotuzumab-Arm beobachtet.
Die häufigsten **nicht-hämatologischen Nebenwirkungen**, wie Fatigue, Fieber, Ödeme, Nasopharyngitis, Diarrhö, Obstipation, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Husten und Schlaflosigkeit, waren überwiegend von Toxizitätsgrad 1/2.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Anti-CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab

Wirkmechanismus von Anti-CD38-Antikörper

Anti-CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab

Eine zweite Gruppe monoklonaler Antikörper richtet sich gegen das CD38-Antigen, ein Typ II transmembranes Glykoprotein, das von verschiedenen Immunzellen, aber auch neoplastischen Zellen exprimiert wird. Ca. 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.

Zulassungsstatus Daratumumab

- 1st line (non transplant-eligible):
  - Daratumumab-Lenalidomid/Dexamethason (Dara-RD)
  - Daratumumab-Bortezomib/Melphalan/Prednison (Dara-VMP)
- 1st line (transplant-eligible):
  - Daratumumab-Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (Dara-VTD)
- Nach mind. 1 Vortherapie:
  - Daratumumab-Lenalidomid/Dexamethason (Dara-RD)
  - Daratumumab-Bortezomib/Dexamethason (Dara-VD)
  - *Daratumumab-Carfilzomib/Dexamethason (Dara-KD)*
  - Daratumumab(s. c.)-Pomalidomid/Dexamethason (Dara-PD, nach PI und Lenalidomid und Lenalidomid-Refraktärität)
  - Daratumumab-Mono (nach PI und IMiD und Progress unter letzter Therapie)
- Nach mind. 2 Vortherapien:
  - Daratumumab(s. c.)-Pomalidomid/Dexamethason (nach Lenalidomid und PI und Progress unter letzter Therapie)

Zulassungsstatus Isatuximab

- Nach mind. 1 Vortherapie:
  - Isatuximab-Carfilzomib/Dexamethason (Isa-KD)
- Nach mind. 2 Vortherapien:
  - Isatuximab-Pomalidomid/Dexamethason (Isa-PD, nach Lenalidomid und PI und Progress unter letzter Therapie)

Nebenwirkungen von Anti-CD38-Antikörper

Infusionsreaktionen unter Anti-CD38-Antikörper-Therapie

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) wurden in den Studien bei etwa 50 % der mit Daratumumab und bei ca. 40 % der mit Isatuximab behandelten Patienten beobachtet. Diese Patienten sind während und nach der Infusion zu überwachen. Die IRRs traten am häufigsten (in ca. 95 % der Fälle) bei der ersten Infusion auf und bilden sich in aller Regel am selben Tag zurück. Nur 5 % aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Symptome einer Infusionsreaktion waren überwiegend eine nasale Kongestion, Rachenreizung, Husten, Dyspnoe, Schüttelfrost und Übelkeit und von leichtem bis mäßigem Schweregrad. Allerdings wurden auch schwere IRRs (ca. 3 %) einschließlich Bronchospasmus, Hypertonie, Hypoxie und Anaphylaxie beobachtet.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Um das Risiko und Ausmaß von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern, wird eine Prämedikation mit Paracetamol, Diphenhydramin oder Äquivalent empfohlen, Dexamethason ist sowohl als Teil der Prämedikation wie auch als Anti-Myelombehandlung anzuwenden. Während der Infusion sind die Vitalzeichen regelmäßig zu überwachen. Bei ersten Anzeichen einer IRR ist die Infusion zu unterbrechen und entsprechende medizinische Maßnahmen sind einzuleiten. Sobald die IRR abgeklungen ist, kann die Behandlung mit verminderter Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden. Bei einer IRR Grad 4 (lebensbedrohlich) ist die Behandlung abzubrechen.

Weitere sehr häufig berichtete Nebenwirkungen (≥ 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 erfolgt in klinischen Studien und anhand verfügbarer Sicherheitsdaten nach Marktzulassung.

Hinweis zur Interferenz mit Labortests von Elotuzumab und Anti-CD38-Antikörpern

Interferenzen von monoklonalen Antikörpertherapien mit Labortests / Blutgruppenbestimmung

Elotuzumab ist ein monoklonaler humanisierter IgG-kappa-Antikörper, der sowohl in der Serumelektrophorese als auch in der Immunfixation detektiert werden kann, vor allem bei Patienten mit einem MM vom Typ IgA, IgM, IgD oder vom Leichtkettentyp lambda. Diese Interferenz ist auch bei der Beurteilung des Ansprechens bei Patienten mit IgG-kappa-MM zu berücksichtigen.

Wie Elotuzumab können auch die beiden monoklonalen IgG1-kappa-Antikörper Daratumumab und Isatuximab, die an ein spezifisches extrazelluläres Epitop des CD38-Rezeptors binden, ebenso mit der Serumelektrophorese und der Immunfixation interferieren und zu falsch-positiven Ergebnissen bei Patienten mit IgG-kappa-MM führen. Derzeit werden Labortests zur Vermeidung dieser Interferenzen entwickelt.

Darüber hinaus binden Anti-CD38-Antikörper auch an CD38 auf Erythrozyten, was einen positiven indirekten Coombs-Test zur Folge hat, der bis zu 6 Monaten nach der letzten Applikation des Anti-CD38-Antikörpers persistieren kann. Durch die Bindung an Erythrozyten werden Minor-Antigene im Patientenserum maskiert, das ABO- und Rhesus-System sind nicht betroffen.

Allerdings kann dies zur Beeinträchtigung von Blutkompatibilitätstests, wie Antikörpersuchtests und auch der Kreuzprobe, führen und dadurch die Freigabe von Blutprodukten erschweren.

Um mögliche Probleme bei Erythrozytentransfusionen zu vermeiden, sollte vor erster Applikation des Anti-CD38-Antikörpers die Blutgruppe bestimmt und ein Screening vorgenommen werden. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung gemäß lokaler Standards in Erwägung gezogen werden. Eine Genotypisierung der Erythrozyten wird nicht beeinflusst und kann jederzeit durchgeführt werden.

Blutlabore bzw. Blutspendedienste sollten im Falle einer Anforderung von Blutkonserven über eine Therapie mit Anti-CD38-Antikörpern bzw. eine mögliche Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests informiert werden. Durch Neutralisation der therapeutischen Anti-CD38-Antikörper oder durch CD38-Denaturierung können Interferenzen umgangen werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Im Notfall können ungekreuzte ABO/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).

HDAC-Inhibitoren

Panobinostat

Wirkmechanismus von Panobinostat

Histone sind Proteine des Nukleosom, die eine wichtige Rolle in der Chromatinorganisation spielen. Sie fungieren als Multiprotein-Komplex, um den sich die DNA wickelt. Die Genexpression wird durch Acetylierung und Deacetylierung von Histonen beeinflusst.
Im deacetylierten Zustand binden Histonproteine 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.
Histonacetylasen und Histon-Deacetylasen agieren somit als Gegenspieler und kontrollieren dadurch eine Reihe von physiologischen Prozessen, wie Zellzyklus, Apoptose, Proteinfaltung, die Zellproliferation und das Überleben von Zellen.
Epigenetisches Silencing von Tumorsuppressorgenen ist ein häufiges Ereignis bei der Transformation von Tumorzellen, auch beim MM (De Bruyne et al. 2008).

Wirkmechanismus von HDAC-Inhibitor Panobinostat

Histon-Deacetylasen deacetylieren aber auch andere Proteine in der humanen Zelle, darunter auch Zellzyklusregulatoren wie p53, NFkB, E2F1 oder Hitzeschockproteine, wie das HSP-90, das für die korrekte Faltung mehrerer Onkogene verantwortlich ist. Durch die Histon-Deacetylase-Inhibition kommt es zur Anreicherung toxischer, fehlgefalteter Proteine, was zum Zellstress führt. Mind. 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 sind HDAC-Inhibitoren beim MM in den klinischen Studien praktisch nicht wirksam gewesen.

Zulassungsstatus Panobinostat

Panobinostat wurde auf Basis einer Subgruppenanalyse der Phase-III-Studie PANORAMA-1 im November 2015 von der EMA als erster Histon-Deacetylase-Inhibitor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen, nachdem für den primären Endpunkt, das PFS, ein signifikanter Vorteil zugunsten der Kombination mit Panobinostat versus Bortezomib/Dexamethason gezeigt werden konnte (PFS 11,99 Monate vs. 8,08 Monate; HR 0,63, $p < 0{\cdot}0001$) (San Miguel et al. 2014). Hin-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

sichtlich des OS fand sich in der finalen Analyse jedoch nur ein moderater Vorteil für die Kombinationstherapie (San Miguel et al. 2016).

- Nach mind. 2 Vortherapien:
  - Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason (nach Bortezomib und IMiD)

Nebenwirkungen von Panobinostat

Neutropenien und Thrombozytopenien sind häufige hämatologische Nebenwirkungen.
Bei Auftreten von Neutropenien und Thrombozytopenien Grad 3/4 sind Dosisanpassungen (Therapieunterbrechungen bzw. Dosisreduktionen) gemäß Fachinformation erforderlich.
Bezüglich Bortezomib sind die Empfehlungen der entsprechenden Fachinformation zu beachten.
Bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen stehen **gastrointestinale Beschwerden**, vor allem Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, im Vordergrund. Die prophylaktische Gabe von Antiemetika sollte bei Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen Grad 3 erwogen werden.
Panobinostat kann möglicherweise zu einer **Verlängerung des QTc-Intervalls** führen. Daher sollte vor Therapiebeginn ein EKG aufgezeichnet und 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 ≥ 480 ms oder 60 ms über dem Ausgangswert liegt.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Belantamab-Mafodotin

Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin

Wirkmechanismus von Antikörper Wirkstoff-Konjugat Belantamab-Mafodotin

Das **B-Zell-Maturation (Reifungs)-Antigen BCMA** ist ein Protein, das auf der Oberfläche der malignen Plasmazellen des MM exprimiert wird (Tai/Anderson 2015).
BCMA reguliert die Reifung der B-lymphozytären Zellen und ihre Differenzierung in Plasmazellen. Durch die Bindung von zwei Liganden, dem B-Zell aktivierendem Faktor (BAFF) und dem proliferationsinduzierendem Liganden APRIL aus der TNF-Liganden-Familie, wird das Überleben und die Proliferation BCMA-exprimierender Zellen unterstützt (Darce et al. 2007).
BCMA kommt nur auf reifen B-lymphozytären Zellen vor, weshalb es als Angriffspunkt einer zielgerichteten Tumortherapie gut geeignet ist. Innerhalb der B-Zell-Reihe beschränkt sich die Expression von BCMA auf Zellen in späteren Stadien der Differenzierung. Hierzu gehören B-Lymphozyten in den Keimzentren der Tonsillen, Plasmablasten und langlebige Plasmazellen. Die Expression von BCMA ist bei Zellen des MM gegenüber normalen Knochenmarkzellen erhöht. Erhöhte Serumspiegel von BCMA gehen mit einer kürzeren Überlebenszeit einher. Auf naiven und Memory-B-Zellen, CD34+ hämatopoetischen Stammzellen und anderen Gewebszellen wird BCMA nicht exprimiert (Cho et al. 2018; Sanchez et al. 2012).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Belantamab-Mafodotin ist ein **Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate, ADC)**, bestehend aus einem humanisierten monoklonalen IgG1κ-Antikörper, an den mittels eines Linkers die zytotoxische Substanz Maleimidocaproyl-Monomethyl-Auristatin F (mcMMAF) gebunden ist. Belantamab-Mafodotin bindet an Zelloberflächen an BCMA. Nach Internalisierung in die Tumorzelle wird die zytotoxische Substanz freigesetzt. Durch Hemmung der Polymerisation von Tubulin wird die Mitose unterbrochen. Dies führt zum Zellzyklus-Arrest und anschließend zur Apoptose.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Anzumerken ist, dass freies MMAF in vitro eine nur geringe zytotoxische Wirkung aufweist, was auf eine geringe Permeabilität durch Zellmembranen zurückgeführt wird.

Der Antikörper selbst führt zur Rekrutierung und Aktivierung von Immuneffektorzellen, die Tumorzellen über eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und Phagozytose abtöten (Tai et al. 2014).

Die von Belantamab-Mafodotin induzierte Apoptose wirkt als ein immunologischer Stimulus (immunogener Zelltod, ICD). Als Reaktion auf MMAF präsentieren die Tumorzellen Calreticulin auf ihrer Oberfläche und setzen ATP und HMGB1 frei. Dies führt zur Aktivierung von dendritischen Zellen, die ihrerseits die Bildung und Reifung zytotoxischer T-Zellen induzieren. Es wird angenommen, dass dies zur T-Zell-vermittelten Anti-Tumorwirkung und zu einer dauerhaften adoptiven Immunantwort beiträgt (Cho et al. 2018; Montes de Oca et al. 2021).

Zusammengefasst beruht die Anti-Tumorwirkung von Belantamab-Mafodotin auf vier miteinander in Verbindung stehenden Wirkmechanismen:

1. direkte Hemmung von intrazellulären Signalwegen, die für das Überleben und die Proliferation von Plasmazellen wichtig sind, durch Bindung von Belantamab-Mafodotin an BCMA und damit Verdrängung von natürlichen Liganden
2. direkte zytotoxische Wirkung von MMAF
3. antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCP)
4. antitumorale Immunantwort (immunogener Zelltod, ICD)

Aufgrund dieses neuen, multimodalen Wirkmechanismus ergibt sich auch für Patienten mit Refraktärität auf PIs, IMiDs und Anti-CD38-Antikörper eine effektive Therapieoption mit nur einer Substanz.

Zulassungsstatus Belantamab-Mafodotin

Belantamab-Mafodotin wurde auf Basis der Phase-II-Studie DREAMM-2 (Lonial et al 2021) als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MM zugelassen.

Unter Abwägung von Wirksamkeit und Toxizitäten erfolgte die Zulassung für Belantamab-Mafodotin in der Dosierung von 2,5 mg/kg KG.

- Nach mind. 4 Vortherapien:
  - Belantamab-Mafodotin (bei Refraktärität gegenüber mind. einem PI, einer IMiD und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper und Progress während der letzten Therapie)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Nebenwirkungen von Belantamab-Mafodotin

Sehr häufige Nebenwirkungen sind **Blutbildveränderungen** (Panzytopenie), **Infektionen** (Pneumonie) und **gastrointestinale Beschwerden** (Übelkeit, Diarrhö).
Infusionsreaktionen (IRRs) traten in der Dosierung von 2,5 mg/kg KG in 21 % auf, davon ca. 90 % während der ersten Infusion. Die meisten IRRs wurden als Grad 1 (6 %) und Grad 2 (12 %) angegeben, IRR Grad 3 (mit Pyrexie und Lethargie) traten in 3 bzw. 4 % auf. Es wurden keine IRRs Grad 4 oder 5 berichtet.

okuläre/korneale Toxizität von Belantamab-Mafodotin

Eine typische Nebenwirkung von Belantamab-Mafodotin ist die **okuläre Toxizität**. Die sehr häufigen **kornealen Nebenwirkungen** (74 %) sind vermutlich auf die Akkumulation von MMF in den Cornea-Zellen zurückzuführen und umfassen Keratopathien oder mikrozystenartige Epithelveränderungen der Hornhaut (mit oder ohne Symptome, 71 %), verschwommenes Sehen (25 %) und Augentrockenheit (15 %). Eine Visusminderung von mehr als 0,4 auf dem besser sehenden Auge wurde bei 18 % und von 0,1 oder mehr auf dem besser sehenden Auge bei 1 % der mit Belantamab-Mafodotin behandelten Patienten berichtet.
Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Befunden an der Hornhaut von Grad 2 oder höher betrug 36 Tage (19–143 Tage), die mediane Zeit bis zur Rückbildung dieser Befunde 91 Tage (21–201 Tage). Hornhautbefunde im Sinne einer Keratopathie führten bei 47 % der Patienten zu Dosisverzögerungen und bei 27 % der Patienten zu Dosisreduktionen, nur drei Prozent der Patienten beendeten die Behandlung aufgrund von okularen Ereignissen.
In Abhängigkeit vom Schweregrad der okularen Toxizität werden in der Regel ab einem Grad 2 Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen empfohlen, bei einer Toxizität Grad 4 sollte bei Persistenz der Toxizität unter Nutzen-Risikoabwägung ein Therapieabbruch in Betracht gezogen werden (Lonial et al. 2021).
Es wird empfohlen, dass sich Patienten vor Beginn der Behandlung, vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und ggf. auch im weiteren Behandlungsverlauf ophthalmologischen Untersuchungen (einschließlich Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung) unterziehen. Zudem sollten Patienten darauf hingewiesen werden, ab dem ersten Tag der Infusion bis zum Behandlungsende mindestens viermal täglich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel anzuwenden, da dies die Symptome der kornealen Ereignisse reduzieren kann.

Ausblick

Die Kombination von Belantamab-Mafodotin mit Substanzen, die auf einem anderen Wirkmechanismus beruhen, kann zu synergistischen Effekten und einem zusätzlichen klinischen Nutzen führen.
Aus diesem Grund werden aktuell einige Kombinationsstudien mit IMiDs (Lenalidomid und Pomalidomid) und/oder Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib) (DREAMM-6/7/8/9) durchgeführt. Die Kombination mit Immunmodulatoren scheint besonders vielversprechend zu sein. In der Phase-I/II-Studie ALGONQUIN (Belantamab-Mafodotin/Pomalidomid/Dexamethason) konnte eine ORR von 89 % und ein mPFS von 24,4 Monaten erzielt werden (Trudel S et al. 2021).
Darüber hinaus wird die Kombination von Belantamab-Mafodotin mit Pembrolizumab (DREAMM-4-Studie) und im Rahmen der DREAMM-5-Studie mit weiteren neuen Substanzen, wie dem OX40 agonist mAB (GSK3174998), Feladilimab (ICOS agonist mAb, GSK3359609), Nirogacestat (small molecule gamma-secretase inhibitor, PF-03084014) und Dostarlimab (anti-PD-1 mAb, GSK4057190), evaluiert.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

XPO1-Inhibitoren

Selinexor

Wirkmechanismus von Selinexor

Selinexor ist eine neue Therapieoption für Patienten mit triple-class Refraktärität (Refraktärität auf IMiDs, PIs und Anti-CD38-Antikörper) und unterscheidet sich von den bisherigen Therapien durch einen neuen Wirkmechanismus.

selektive Inhibition des Kernexports durch Selinexor

Selinexor ist ein reversibler kovalenter selektiver Inhibitor des Kernexports (SINE), der spezifisch Exportin 1 (XPO1) blockiert (ATC-Code: L01XX66), ein Schlüsselprotein des nukleären Exports von Proteinen wie Tumorsuppressorproteinen (TSP), Wachstumsregulatoren und mRNAs von wachstumsfördernden (onkogenen) Proteinen (Schmidt et al. 2013).

XPO1 findet sich in hohen Konzentrationen in zahlreichen Tumorzellen und schützt Tumorzellen vor der Aktivität von Tumorsuppressorproteinen, indem es diese bindet und aus dem Zellkern der Tumorzellen exportiert.

Die Hemmung von XPO1 durch Selinexor führt zu einer Akkumulation von Tumorsuppressorproteinen im Zellkern, einem Zellzyklus-Arrest, einer Reduktion verschiedener Onkoproteine wie c-Myc und Cyclin D1 sowie zur Apoptose von Krebszellen.

Selinexor stellt somit die Fähigkeit zur Selbstkontrolle wieder her, indem es an XPO1 bindet und dadurch verhindert, dass die Krebszellen Tumorsuppressorproteine aus dem Zellkern hinausschleusen.

Außerdem konnte im Tiermodell an SCID-Mäusen mit diffusen Knochenläsionen gezeigt werden, dass selektive Inhibitoren des Kernexports auch die Osteoklastogenese und Knochenresorption über eine Blockade von RANKL-induziertem NF-κB and NFATc1 reduzieren (Tai et al. 2014).

Zulassungsstatus Selinexor

Basierend auf den Ergebnissen der Phase-IIb-Studie STORM (Chari et al. 2019) erhielt Selinexor im März 2021 zunächst eine bedingte Zulassung in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit MM, die zuvor mind. vier Therapien erhalten haben.

Im Juli 2022 folgte die Indikationserweiterung von Selinexor in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason nach 1 Vortherapie, basierend auf der multizentrischen randomisierten Phase-III-BOSTON-Studie (Selinexor/Bortezomib/Dexamethason vs. Bortezomib/Dexamethason; Grosicki et al 2020) und damit auch die volle Zulassung von Selinexor.

- Nach mind. 1 Vortherapie:
  - Selinexor/Bortezomib/Dexamethason
- Nach mind. 4 Vortherapien:
  - Selinexor/Dexamethason (bei Refraktärität gegenüber mind. zwei PIs, zwei IMiDs und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper und Progress unter letzter Therapie)

Therapieregime Selinexor/Dexamethason:

- Selinexor 80 mg an den Tagen 1 und 3 jeder Woche (Wochendosis: 160 mg)
- Dexamethason 20 mg oral an den Tagen 1 und 3 jeder Woche zusammen mit Selinexor

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Bei Auftreten von Toxizitäten werden Dosisreduktionen von Selinexor in 3 Schritten empfohlen:

- 100 mg einmal wöchentlich
- 80 mg einmal wöchentlich
- 60 mg einmal wöchentlich

Therapieregime Selinexor/Bortezomib/Dexamethason:

- Selinexor 100 mg p. o. 1 x wöchentlich, q5w
- Bortezomib 1,3 mg/m² s. c. d1, 8, 15, 22, q5w
- Dexamethason 20 mg p. o. an den Tagen 1/2 jede Woche, q5w

Nebenwirkungen von Selinexor

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der STORM- und BOSTON-Studie sind Thrombozytopenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Appetitminderung, Diarrhö, Gewichtsabnahme, periphere Neuropathie, Katarakt und obere Atemwegsinfektionen.
Die häufigsten schwerwiegenden (Grad 3/4) Nebenwirkungen waren neben einer **Thrombozytopenie**, **Anämie** und **Fatigue** eine **Hyponatriämie**, **Hypophosphatämie**, **Neutropenie** und **Pneumonie**. Periphere Neuropathien von Grad 2 oder höher traten in der BOSTON-Studie in der Kombination mit Selinexor seltener auf als im Vergleichsarm (21 % vs. 34 %). Die sonstigen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren überwiegend von niedrigerem Schweregrad (Grad 1/2), darunter Übelkeit und Erbrechen.
Eine begleitende Antiemese mit 5HT3-Antagonisten und eine, vor allem in den ersten Wochen, engmaschige Kontrolle von Blutbild und Elektrolyten werden empfohlen. Insbesondere sollten auch Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom sorgfältig überwacht werden. Zudem sollen Patienten angewiesen werden, auf eine ausreichende Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr zu achten. In Abhängigkeit von den Nebenwirkungen sind ggf. weitere supportiven Maßnahmen wie G-CSF, Hydrierung, Elektrolytsubstitution, Antidiarrhoika etc. anzuwenden.

Peptidwirkstoffkonjugat

Melflufen (Melphalan flufenamid)

Wirkmechanismus von Melflufen

Melphalan flufenamid: neues Wirkprinzip durch Peptidwirkstoffkonjugation

Melflufen, ein Derivat von Melphalan, ist ein Peptidwirkstoffkonjugat und der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe.
Aufgrund seiner Lipophilität wird Melflufen rasch und passiv von Zellen aufgenommen und umgeht dabei Transporter-assoziierte Resistenzen. Nach Hydrolysierung von Melflufen durch intrazelluläre Aminopeptidasen werden alkylierende Bestandteile freigesetzt. Melflufen und seine Metabolite und Desethyl-Melflufen besitzen äquipotentes alkylierendes Potential. Im Gegensatz zur direkten Hemmung von Aminopeptidasen nutzt Melflufen die erhöhte Aminopeptidase-Aktivität, um selektiv zytotoxische Wirksubstanz in Tumorzellen einzuschleusen. Melflufen und seine Metabolite erzeugen robuste und irreversible DNA-Schäden, besitzen antiangiogenetische Effekte, induzieren Apoptose, auch bei Melphalan-, Bortezomib- und Dexamethason-resistenten Myelomzellen, und behalten ihre Ak-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

tivität auch in Myelomzellen mit fehlender oder reduzierter p53-Funktion (Wickström et al. 2017).

Zulassungsstatus Melflufen

Die Zulassung von Melflufen erfolgte auf Basis der einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie HORIZON (Richardson et al. 2021), die als Zulassungsstudie konzipiert wurde, und der konfirmatorischen Phase-III-Studie OCEAN (Schjesvold et al. 2022), nachdem in einer multivariaten post-hoc Analyse für das Patientenkollektiv, das keine ASCT erhalten hat bzw. dessen Zeit bis zur Progression nach einer ASCT mind. 36 Monate betrug, ein deutlicher Vorteil hinsichtlich PFS und OS für Melflufen im Vergleich zu Pomalidomid gezeigt werden konnte (mPFS 9,2 vs. 4,6 Monate, mOS 23,6 vs. 19,8 Monate).

- Nach mind. 3 Vortherapien:
  - Melflufen in Kombination mit Dexamethason (bei Refraktärität auf mind. einen PI, eine IMiD und einen Anti-D38-Antikörper und Progression auf/nach der letzten Therapie; bei Patienten nach ASCT sollte die Zeit bis zur Progression mind. 3 Jahre betragen haben)

Nebenwirkungen von Melflufen

Die häufigste Nebenwirkung unter Melflufen ist die **Hämatotoxizität**, die jedoch durch Dosismodifikationen und supportiver Begleittherapie gut kontrolliert werden konnte. In nur wenigen Fällen musste die Behandlung in den Studien aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden.
In der HORIZON-Studie traten Grad-3-Toxizitäten bei 96 % der Patienten auf, darunter waren am häufigsten Neutropenie (79 %), Thrombozytopenie (76 %) und Anämie (43 %). **Pneumonien** (10 %) waren die häufigsten nicht-hämatologischen Toxizitäten von Schweregrad 3/4. **Gastrointestinale Nebenwirkungen** wurden in 62 % beobachtet, allerdings überwiegend von Schweregrad 1/2.
In der OCEAN-Studie zeigten sich trotz höherer Rate an Grad 3/4-Thrombozytopenie und -Neutropenie unter Melflufen im Vergleich zu Pomalidomid nur wenige begleitende Blutungs- bzw. Infektkomplikationen von Schweregrad 3/4. Die Rate nicht-hämatologischer Toxizitäten war in der Melflufen- und Pomalidomid-Behandlungsgruppe vergleichbar, in der Pomalidomid-Gruppe wurden jedoch etwas mehr Grad 3/4-Infektionen beobachtet.

Neue, nicht zugelassene Substanzen

Trotz der in den vergangenen 20 Jahren zahlreichen, neu entwickelten und zugelassenen Substanzen zur Behandlung des MM und der sich aus verschiedenen Kombinationen ergebenden vielfältigsten Therapieoptionen besteht ein hoher Bedarf an der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze, da mit zunehmenden Vorbehandlungen häufiger die **Situation einer Triple-class-Refraktärität** (Refraktärität auf mind. eine IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper) **bzw. einer Penta-Refraktärität** (Refraktärität auf zwei IMiDs, zwei PIs und einen Anti-CD38-AK) vorliegt.

Triple-class- und Penta-Refraktärität

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

IMiDs

IMiD Iberdomid

Iberdomid ist ein neuer, potenter, oral verfügbarer Cereblon-E3-Ligase-Modulator (CELMoD) mit stärkeren tumoriziden und immunstimulierenden Effekten als die bisherigen IMiDs und der Fähigkeit, Resistenzen gegenüber Lenalidomid und Pomalidomid zu überwinden.

In präklinische Untersuchungen konnte ein Synergismus mit Dexamethason und anderen myelomspezifischen Substanzen gezeigt werden.

Die CC-220-MM-001-Studie ist eine Phase-I/II-Studie, in der Iberdomid mit verschiedenen Kombinationspartnern geprüft wird. In Kombination mit Dexamethason wurde eine Iberdomid-Dosis von 1,6 mg als wirksam und sicher ermittelt (Lonial et al. 2019).

Auf dem ASH 2021 wurden aus der Phase-II-Studie Daten zu Iberdomid/Dexamethason bei intensiv vorbehandelten, sog. triple-class-refraktären Patienten mit einer Refraktärität auf mind. eine IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, vorgestellt. Patienten mit vorheriger BCMA-Therapie waren ausgeschlossen, wurden aber in einer getrennten Kohorte ausgewertet, um Daten zur Sicherheit und erste Ergebnisse zur Wirksamkeit in dieser Patientengruppe zu erfassen.

Iberdomid wurde in der Dosierung von 1,6 mg Tag 1–21 in Kombination mit Dexamethason Tag 1, 8, 15 und 22, q4w, gegeben. Eine Thromboembolieprophylaxe war obligat für alle Patienten.

Es wurden insgesamt 107 Patienten eingeschlossen, das mediane Alter betrug 64 Jahre und die mediane Krankheitsdauer 6,9 Jahre. Die Patienten waren im Median mit 6 Vortherapien behandelt, darunter mind. ein PI, die beiden IMiDs Lenalidomid und Pomalidomid und mind. ein Anti-CD38-Antikörper. 99,1 % der Patienten waren refraktär auf die letzte Behandlung, 97,2 % der Patienten waren triple-class-refraktär. 30 % der Patienten hatten eine Hochrisiko-Zytogenetik.

Die ORR, der primäre Endpunkt, betrug 26,2 %, darunter 7,5 % VGPR und 17,8 % PR. Eine MR wurde in 36,4 % und eine SD in 79,4 % erreicht. Das PFS lag bei 3 Monaten, die mediane Dauer des Ansprechens bei 7 Monaten. Das OS betrug 11,2 Monate.

In dem Kollektiv der BCMA-vorbehandelten Patienten konnten vergleichbare Ansprechraten erzielt werden.

Grad 3/4-Toxizitäten traten bei 82,2 % der Patienten auf, die häufigsten waren hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie (44,9 %), Anämie (28 %), Thrombozytopenie (21,5 %)) und Infektionen (27,1 %), Pneumonie (10,3 %). Andere höhergradige Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Nebenwirkungen (5,6 %), Fatigue (2,8 %), Hautausschlag (1,9 %), waren selten.

Hauptgrund für die mit 4,7 % geringen Therapieabbrüche war eine Progression (69,2 %). Die Kombination von Iberdomid und Dexamethason ist somit eine effektive Therapieoption bei triple-class-refraktären Patienten mit einem guten Sicherheitsprofil (Lonial S et al. 2021).

Aufgrund dieser Ergebnisse ist geplant, Iberdomid im Rahmen weiterer Studien zu evaluieren, u. a. auch mit Kombinationspartnern wie Daratumumab.

Monoklonale Antikörper

MOR202 ist ein HuCAL(Human Combinatorial Antibody Library)-abgeleiteter, voll humaner IgG1-Anti-CD38-Antikörper mit hoher Effektivität in präklinischen Myelommodellen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

monoklonaler Antikörper MOR202

Im Rahmen einer multizentrischen Phase-I/IIa-Studie (Raab et al. 2020) wurden 91 Patienten nach mind. 2 vorangegangenen Therapielinien mit MOR202 behandelt. 35 Patienten erhielten eine MOR202-Monotherapie und 56 MOR202-Kombinationstherapien (MOR202/Dexamethason, MOR202/Dexamethason/Pomalidomid, MOR202/Dexamethason/Lenalidomid).
MOR202 wurde in den verschiedenen Therapieregimen in einer Dosierung von 0,01 mg/kg bis 16 mg/kg (3+3-Design) als 30-Minuten-Infusion appliziert. Infusionsreaktionen traten in der Monotherapie in 40 %, in Kombination mit Steroiden in nur 7 % auf.
Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad 3/4) waren Lymphozytopenie (38 %), Neutropenie (33 %) und Leukozytopenie (30 %). SAEs wurden in 56 % der Patienten berichtet.
Die Ansprecharten sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid/Dexamethason (ORR 65 %) oder Pomalidomid/Dexamethason (ORR 48 %) waren vielversprechend.
Im November 2017 wurde durch den Hersteller Morphosys eine exklusive regionale Lizenzvereinbarung für MOR202 mit I-Mab Biopharma abgeschlossen. Im Rahmen dieser Vereinbarung hat I-Mab die exklusiven Rechte zur weiteren Entwicklung und Vermarktung von MOR202 in China, Taiwan, Hongkong und Macau erhalten. Die Ergebnisse einer Phase-II-Studie (MOR202/TJ202 als Monotherapie) und Phase-III-Studie (MOR202/TJ202 in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason vs. Lenalidomid/Dexamethason) beim rrMM stehen noch aus.

Immuncheckpoint-Inhibition

Immuncheckpoint-Inhibition

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 antigenpräsentierenden Zellen und Tumorzellen exprimiert. Auch bei Plasmazellneoplasien findet sich eine Hochregulation der PD-L1-Expression (Tamura et al. 2020). 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. 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.
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).
Nach vielversprechenden Phase-I/II-Studien, in denen der Synergismus von IMiDs belegt wurde (Mateos et al. 2019; Badros et al. 2017) zeigte sich in 2 randomisierten Studien (KEYNOTE 185: Lenalidomid/Dexamethason vs. Lenalidomid/Dexamethason/Pembolizumab in der Erstlinientherapie und KEYNOTE 183: Pomalidomid/Dexamethason vs. Pomalidomid/Dexamethason/Pembrolizumab beim rrMM) für den experimentellen Arm ein ungünstiges Risikoprofil, sodass beide Studien gestoppt wurden (Usmani et al. 2019; Mateos et al. 2019).
Die weitere Entwicklung von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim MM ist derzeit unklar.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

„Targeted" Therapien

Das MM ist eine sehr heterogene Erkrankung, die charakterisiert ist durch eine klonale Evolution und nicht durch einen oder wenige Mutationstreiber. Trotzdem finden sich wiederkehrende genetische Veränderungen, wie TP53-Mutationen und MYK-, KRAS-, NRAS- und BRAF-Mutationen, die zu einer Aktivierung des MAP-Kinase-Pathways führen (Walker et al. 2015).

gezielte Therapieansätze

Daraus ergeben sich potenzielle Angriffspunkte, z. B. für die **MEK1/2-Inhibitoren Vemurafinib und Trematinib**. In einem Phase-I-Basket-Trial, in dem 9 MM-Patienten mit einer BRAFV600-Mutation mit Vemurafinib behandelt wurden, wurde eine ORR von 33 % und ein PFS von 4,6 Monaten beschrieben (Raje et al. 2019). In einer anderen Studie wurde durch eine Trametinib-Monotherapie bei MM-Patienten mit BRAF-Mutation eine ORR von nur 10 % erreicht, in Trametinib-haltigen Kombinationstherapien jedoch 57 % (Heuck et al. 2016).

Aufgrund der geringen Effektivität von Monotherapien werden im **My-DRUG Umbrella trial** (NCT03732703) mehrere targets, wie *RAF/RAS*-Mutationen (Cobimetinib), IDH-aktivierende Mutationen (Enasidenib), CDK-pathway-aktivierende Alterationen (Abemaciclib, Dinaciclib), *FGRF3*-aktivierende Alterationen (Erdafitinib), in Kombination mit Dexamethason und Ixazomib/Pomalidomid/Dexamethason untersucht. Die Ergebnisse stehen noch aus.

Die 17p-Deletion gilt als Hochrisiko-Marker beim MM. Das TP53-Gen, das die Tumorsuppressorfunktion von Proteinen reguliert, befindet sich auf dem 17p-Chromosom. Eine Aberration oder Deletion von TP53 führt zum Verlust seiner antionkogenen Funktion und begünstigt Tumorprogression und die Entwicklung von Resistenzen. Daher ist TP53 ein potenzielles Target, insbesondere die Hemmung der MDM2-Kaskade durch Nutlin-Bestandteile (Flynt et al. 2020). **Idasanutlin** ist ein MDM2-Antagonist, der TP53 aktiviert, Zellproliferation hemmt und Apoptose induziert. In einer Phase-I/II-Studie wird Idasanutlin in Kombination mit Ixazomib/Dexamethason untersucht (NCT02633059).

Die **Bruton-Tyrosinkinase (BTK)**, die beim MM überexprimiert ist, begünstigt die Proliferation und Migration von Plasmazellen, Knochendestruktion und Steroidresistenz. **Ibrutinib, ein oraler Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor**, stellt daher eine gezielte Therapieoption dar, zudem verstärkt Ibrutinib die Wirkung von PIs und IMiDs (Tai et al. 2012).

In einer Phase-I/II-Studie wurden 92 Patienten, die im Median 4 vorangegangene Therapielinien erhalten hatten, mit Ibrutinib in steigender Dosierung und Dexamethason behandelt. Die MTD wurde bei 840 mg erreicht, die klinische Benefitrate lag bei 28 % mit einer DOR von 11 Monaten. Das PFS betrug 4,5 Monate. Die Haupttoxizität bestand in hämatologischen Nebenwirkungen, nicht-hämatologische Toxizitäten (Infektionen, Synkopen) waren selten (Richardson et al. 2018).

In einer anschließenden Phase-I/II-Studie wurde Ibrutinib in Kombination mit Carfilzomib/Dexamethason untersucht. Die MTD betrug für Ibrutinib 840 mg, für Carfilzomib 36 mg/m^2 und Dexamethason 20 mg. Die ORR lag bei 71 % und das PFS bei 7,4 Monaten, wobei auch bei Hochrisikopatienten ähnliche Ergebnisse erzielt werden konnten (ORR 67 %, PFS 7,7 Monate) (Chari et al. 2020).

Venetoclax

Wie auch bei anderen hämatologischen Neoplasien, so führt auch beim MM eine Überexpression von BCL-2 zu einer Hemmung der Apoptose mit entscheidender

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Auswirkung auf die Resistenzentwicklung. Insbesondere beim Nachweis einer Translokation t(11;14), die mit einer BCL-2-Überexpression und einer höheren BCL-2/MCL-1-Ratio assoziiert ist und in ca. 15–20 % der MM-Patienten nachgewiesen werden kann, ist davon auszugehen, dass hinsichtlich des Überlebens von Plasmazellen eine erhöhte Abhängigkeit von BCL-2 besteht (Touzeau et al. 2014). **Venetoclax** ist ein selektiver, oral verfügbarer BCL-2-Inhibitor, der bei Nachweis einer Translokation t(11;14) bzw. einer BCL-2-Überexpression Apoptose induzieren kann. In der Kombination mit anderen Substanzen können modulierende Effekte auf die BCL-2-Expression die Wirksamkeit von Venetoclax steigern. So bewirkt beispielsweise Dexamethason eine zunehmende BCL-2-Abhängigkeit der Myelomzellen (Matulis et al. 2016) und PIs, wie Bortezomib oder Carfilzomib, stimulieren die Expression des MCL-1-Inhibitors NOXA und reduzieren dadurch die MCL-1-vermittelte Venetoclax-Resistenz (Gomez-Bougie et al. 2007; Kuhn et al. 2007). Für die Kombination von Venetoclax und Daratumumab konnte ein synergistischer Effekt an Myelomzellen mit einer Translokation t(11;14) und hoher BCL-2-Expression gezeigt werden (Nakamura et al. 2021).

BCL-2-Inhibitor Venetoclax

Das Konzept einer zielgerichteten Therapie mit Venetoclax bei BCL-2-Überexpression bzw. Translokation t(11;14) wurde zunächst im Rahmen einer Phase-I-Studie mit Venetoclax als Monotherapie untersucht. Es wurden insgesamt 66 Patienten mit rrMM eingeschlossen, die im Median mit 5 Therapien vorbehandelt waren. Nach einer 2-wöchigen Aufsättigungsphase mit wöchentlicher Dosiserhöhung wurde Venetoclax in der Dosiseskalationskohorte in den Dosierungen 300, 600, 900 und 1200 mg gegeben. Venetoclax war insgesamt gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden, jedoch überwiegend von niedrigem Toxizitätsgrad (Übelkeit [47 %], Diarrhö [36 %], Erbrechen [21 %]), die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie [32 %], Neutropenie [27 %], Anämie [23 %] und Leukozytopenie [23 %]).
Die ORR betrug 21 % (14/66), die Rate an VGPR betrug 15 %. Bei Patienten mit Nachweis einer Translokation t(11;14) lag die ORR bei 40 %, mit einer VGPR-Rate von 27 %. Biomarker-Analysen konnten bestätigen, dass das Ansprechen auf Venetoclax mit höheren *BCL2:BCL2L1* und *BCL2:MCL1* mRNA-Expressionsraten korreliert (Kumar et al. 2017; Gupta et al. 2021).

BELLINI-Phase-III-Studie

Im Rahmen der **Phase-III-Studie BELLINI** wurde **Venetoclax in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason (VenVd**) vs. Bortezomib/Dexamethason (VD) beim rrMM geprüft. Es wurden insgesamt 291 Patienten mit ein bis drei Vortherapien eingeschlossen. 12 % der Patienten wiesen eine Translokation t(11;14) auf, bei 79 % der Patienten wurden immunhistochemisch eine hohe BCL-2-Expression nachgewiesen. Auf dem ASH 2021 wurden die finalen Ergebnisse zu den Überlebenszeitendpunkten vorgestellt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45,6 Monaten zeigte sich für die Gesamtkohorte ein mPFS von 23,4 Monaten für VenVD versus 11,4 Monate im Placebo-Arm (p = 0,003). Für Patienten mit einer Translokation t(11;14) wurde ein mPFS von 36,8 Monaten für VenVD vs. 9,3 Monate im Placebo-Arm (HR 0,12) berichtet, für Patienten mit hoher BCL-2-Expression ein mPFS von 30,1 Monaten für VenVD vs. 9,9 Monate im Placebo-Arm (HR 0,37). Das mOS wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen unter Venetoclax waren Thrombozytopenien, Neutropenien, Pneumonien, Anämie und Diarrhö. Todesfälle (insgesamt 12 im VenVD-Arm) waren überwiegend die Folge schwerwiegender Infektionen. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen betrug 26 % im Venetoclax-Arm und 11 % im Placebo-Arm (Kumar et al. 2021).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Für die klinische Praxis relevant ist, dass insbesondere Patienten mit einer Translokation t(11;14) und hoher BCL-2-Expression von dieser Therapiemodalität profitieren. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils muss jedoch ein adäquates Nebenwirkungsmanagement, vor allem in Hinblick auf Infektionen, beachtet werden.
Der Stellenwert von Venetoclax wird derzeit in weiteren Studien evaluiert. In einer Phase-I-Studie, die die Kombination von Venetoclax mit Daratumumab/Dexamethason mit oder ohne Bortezomib untersuchte, zeigte sich bei insgesamt 48 Patienten mit einer Translokation t(11;14) eine ORR von 96 % (VenDd) bzw. 92 % (VenDVd) (Bahlis et al. 2021).

Immunzytokin Modakafusp alfa (TAK-573)

Immunzytokin Modakafusp alfa

Modakafusp alfa (TAK-573), ein Immunzytokin, ist eine neue Wirksubstanz, die Interferon alpha-2b in CD38-positive Zellen transportiert. Es besteht aus zwei attenuierten IFNα2b-Molekülen, die mit dem Fc-Teil eines humanisierten, monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers genetisch fusioniert sind. Aufgrund der Spezifität für CD38 und einer reduzierten Bindungsaffinität von attenuierten IFNα2b-Molekülen an INF-Rezeptoren wird das Potenzial einer Off-target-Bindung und damit die Toxizität reduziert. Modakafusp alfa bindet außerdem an andere Epitope auf CD38-positiven Zellen als die bereits zugelassenen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab. Präklinische Untersuchungen konnten zeigen, dass Modakafusp alfa zur Aktivierung von Typ-I-IFN-Signalwegen in CD38-positiven Zellen führt, wodurch direkte antiapoptotische Effekte, aber auch direkte und indirekte Immunzellaktivierung induziert werden.
Im Rahmen einer Phase-I-Studie (NCT03215030) wurde Modakafusp alfa in verschiedenen Dosiseskalationsstufen (0,001 bis 6 mg/kg) bei insgesamt 83 Patienten mit rrMM untersucht. Auf dem ASH 2021 wurden die Ergebnisse zu 24 Patienten, die mit 1,5 mg/kg Modakafusp alfa behandelt wurden, vorgestellt (Vogl et al. 2021). Es konnte bei diesen 24 Patienten, die im Median mit 6 Therapielinien vorbehandelt waren, zu 88 % eine Anti-CD38-Antikörper-Refraktärität und zu 83 % eine Triple-class-Refraktärität aufweisen, eine ORR (≥ PR) von 42 % bzw. eine ORR (≥ MR) von 54 % erzielt werden. Das mPFS lag bei 5,7 Monaten und die mDOR bei 7,4 Monaten. 75 % der Patienten entwickelten eine Grad-3/4-Toxizität. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Blutbildveränderungen (Neutropenie, Leukozytopenie, Lymphozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie), Infektionen und Infusionsreaktionen. Begleitende Untersuchungen belegen neben einer T-Zell- und NK-Zell-Aktivierung auch eine Aktivierung des IFN-Signaling in CD38-positiven Zellen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

R. Reibke war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für GlaxoSmithKline. N.K. Lang, F. Bassermann, I. Bumeder, C. Wendtner und H. Dietzfelbinger geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

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

Badros A, Hyjek E, Ma N et al (2017) Pembrolizumab, pomalidomide and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 130: 1189–1197

Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ et al (2021) Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). J Clin Oncol 39: 3602–3612

Callander NS, Baljevic M, Adekola K et al (2022). NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *20:* 8–19. Retrieved Mar 13, 2022, from https://jnccn.org/view/journals/jnccn/20/1/article-p8.xml. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0002

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

Chari A, Corbnell RF, Gasparetto C et al (2020) Final analysis of a phase 1/2b study of ibrutinib combined with carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Hematol Oncol 38: 353–362

Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M et al (2019) Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 381: 727–738

Cho SF, Anderson KC, Tai YT (2018) Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. Front Immunol 9: 1821. doi: 10.3389/fimmu.2018.01821

Darce JR, Arendt BK, Wu X et al (2007) Regulated Expression of BAFF-Binding Receptors during Human B Cell Differentiation. J Immunol 179: 7276–7286

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

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

Flynt E, Bisht K, Sridharan V et al (2020) Prognosis, biology, and targeting of TP53 dysregulation in multiple myeloma. Cells 9: 287. doi:10.3390/cells9020287

Gomez-Bougie P, Wuillème-Toumi S, Ménoret E et al (2007) Noxa up-regulation and Mcl-1 cleavage are associated to apoptosis induction by bortezomib in multiple myeloma. Cancer Res 67: 5418–5424

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

Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al (2020) Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 396: 1563–1573

Gupta VA, Barwick BG, Matulis SM et al (2021) Venetoclax sensitivity in multiple myeloma is associated with B-cell gene expression. Blood 137: 3604–3615

Heider M, Eichner R, Stroh J et al (2021) The IMiD target CRBN determines HSP90 activity toward transmembrane proteins essential in multiple myeloma. Mol Cell 81: 1170–1186

Heuck CJ, Jethava Y, Khan R et al (2016) Inhibiting MEK in MAPK pathway-activated myeloma. Leukemia 30: 976–980

Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC (2011). Mechanism of action of proteasome inhibitors and deacetylase inhibitors and the biological basis of synergy in multiple myeloma. Mol Cancer Ther 10: 2034–2042

Ito T, Ando H, Suzuki T et al (2010) Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. Science 327: 1345–1350

Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM et al (2007) Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood 110: 3281–3290

Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M et al (2021) Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. ASH Oral and Poster Abstracts: 84

Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C et al (2017) Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood 130: 2401–2409

Lonial S, Lee HC, Badros A et al (2021) Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. Cancer 127: 4198–4212

Lonial S, Nooka AK, Thulasi P et al (2021) Management of belantamab mafodotin-associated corneal events in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). Blood Cancer J 11: 103. doi: 10.1038/s41408–021–00494–4

Lonial S, Popat R, Hulin C et al (2021) Iberdomide (IBER) in Combination with Dexamethasone (DEX) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from the Dose-Expansion Phase of the CC-220-MM-001-Trial. ASH Oral and Poster Abstracts: 162

Lonial S, van de Donk NWCJ, Popat R et al (2019) First clinical (phase 1b/2a) study of iberdomide (CC-220; IBER), a CELMoD, in combination with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol 37: 8006 (abstract)

Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T et al (2012) Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. Leukemia 26: 2326–2335

Mateos MV, Blacklock H, Schjesvold F et al (2019) Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Hematol 6: 459–469

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Mateos MV, Orlowski RZ, Ocio EM et al (2019) Pembrolizumab combined with lenalidomide and low-dose dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: phase I KEYNOTE-023 study. Br J Haematol 186: 117–121

Matulis SM, Gupta VA, Nooka AK et al (2016) Dexamethasone treatment promotes Bcl-2 dependence in multiple myeloma resulting in sensitivity to venetoclax. Leukemia 30: 1086–1093

Montes de Oca R, Alavi AS, Vitali N et al (2021) Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Drives Immunogenic Cell Death and Immune-mediated Antitumor Responses In Vivo. Mol Cancer Ther 20: 1941–1955

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

Nakamura A, Suzuki S, Kanasugi J et al (2021) Synergistic Effects of Venetoclax and Daratumumab on Antibody-Dependent Cell-Mediated Natural Killer Cytotoxicity in Multiple Myeloma. Int J Mol Sci 22: 10761. doi: 10.3390/ijms221910761

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

Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al (2008) Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 22: 414–423

Quach H, Ritchie D, Stewart AK et al (2010) Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. Leukemia 24: 22–32

Raab MS, Engelhardt M, Blank A et al (2020) MOR202, a novel anti-CD38 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a first-in-human, multicentre, phase 1–2a trial. Lancet Haematol 7: 381–394

Raje N, Chau I, Hyman DM et al (2019) Vemurafenib in patients with relapsed refractory multiple myeloma harboring BRAFV600 mutations: a cohort of the histology-independent VE-BASKET Study. JCO Precis Oncol 3: PO.18.00266. doi:10.1200/PO.18.00266

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

Richardson PG, Oriol A, Larocca A et al (2021) Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 39(7):757–767

Richardson PG, Bensinger WI, Huff CA et al (2018) Ibrutinib alone or with dexamethasone for relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: phase 2 trial results. Br J Haematol 180: 821–830

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

Sanchez E, Li M, Kitto A et al (2012) Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. Br J Haematol 158: 727–738

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; Erratum in: Lancet Oncol (2015) 16: 6

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: 506–515

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

Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S et al (2022) Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 9(2):e98–e110

Schmidt J, Braggio E, Kortuem KM et al (2013) Genome-wide studies in multiple myeloma identify XPO1/CRM1 as a critical target validated using the selective nuclear export inhibitor KPT-276. Leukemia 27: 2357–2365

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

Stroh J, Seckinger A, Heider M et al (2022) MCT1 is a predictive marker for lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma. Blood Adv 6: 515–520

Tai YT, Anderson KC (2015) Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. Immunotherapy 7: 1187–1199

Tai YT, Chang BY, Kong SY et al (2012) Bruton tyrosine kinase inhibition is a novel therapeutic strategy targeting tumor in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. Blood 120: 1877–1887

Tai YT, Landesman Y, Acharya C et al (2014) CRM1 inhibition induces tumor cell cytotoxicity and impairs osteoclastogenesis in multiple myeloma: molecular mechanisms and therapeutic implications. Leukemia 28: 155–165

Tai YT, Mayes PA, Acharya C et al (2014) Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. Blood 123: 3128–3138

Tamura H, Ishibashi M, Sunakawa-Kii M et al (2020) PD-L1-PD-1 Pathway in the Pathophysiology of Multiple Myeloma. Cancers 12: 924. doi: 10.3390/cancers12040924

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

Touzeau C, Dousset C, Le Gouill S et al (2014) The bcl-2 specific BH3 mimetic ABT-199: a promising targeted therapy for t(11;14) multiple myeloma. Leukemia 28: 210–212

Trudel S, McCurdy A, Sutherland HJ et al (2021) Part 1 Results of a Dose-Finding Study of Belantamab Mafodotin in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone for the Treat-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

ment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). ASH Oral and Poster Abstracts: 1653

Usmani SZ, Schjesvold F, Oriol A et al (2019) Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naïve multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomized, open- label, phase 3 trial. Lancet Hematol 6: 448–458

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

Vogl DT, Kaufman JL, Holstein SA et al (2021) Modakafusp Alfa (TAK-573), an Immunocytokine, Shows Clinical Activity in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma; Updated Results from a First-in-Human Phase 1 Study. ASH Oral and Poster Abstracts: 898

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

Wickström M, Nygren P, Larsson R et al (2017) Melflufen – a peptidase-potentiated alkylating agent in clinical trials. Oncotarget 8(39):66641–66655

Zhu YX, Braggio E, Shi CX et al (2011) Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide an pomalidomide. Blood 118: 4771–4779

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.17

Strahlentherapie

M. E. Panzer, J. C. Peeken, S. E. Combs

Schlagwörter

Strahlentherapie • Radiotherapie • Remineralisierung • Schmerzreduktion • Bestrahlungsdosis • Fraktionierung • Einzeldosis • Einzeitbestrahlung • Zielvolumenkonzept • stereotaktische Bestrahlung • Taneichi-Score • Mirrels-Score • SINS-Score • Cyberknife

Multiples Myelom

Die Strahlentherapie ist eine effektive Behandlungsmethode zur Therapie lokaler Myelomherde des Multiplen Myeloms (MM). 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 (Heinzelmann et al. 2006)

Zeitpunkt für eine Radiotherapie

Wann ist der richtige Zeitpunkt für eine Radiotherapie an einem befallenen Skelettabschnitt? Bei der Entscheidung für eine Radiotherapie sollte dem Radioonkologen der bisherige Verlauf und die weitere Prognose des Patienten bekannt sein, die sich heutzutage über viele Jahre erstrecken kann. Die Ziele der Radiotherapie und die Perspektive bzgl. der Dauerhaftigkeit des Effekts sollten interdisziplinär abgesprochen werden. Insbesondere bei multiplen Läsionen muss „patient-tailored" vorgegangen werden, da die Mitbestrahlung größerer Areale von blutbildendem Knochenmark zu vermeiden ist, damit nachfolgende Systemtherapien nicht eingeschränkt werden. Unter dem Aspekt eines palliativen oder präventiv-palliativen Vorgehens sollte angestrebt werden, dem Patienten Skelett- und Rückenmarkskomplikationen oder starke Schmerzzustände zu ersparen.
Abgrenzbare Läsionen, die klein sind und keine Symptomatik verursachen, werden zunächst klinisch und mittels Bildgebung beobachtet. Insbesondere bei klinischer Symptomatik, z. B. Schmerzen oder gar neurologischen Symptomen, muss eine lokale Therapie evaluiert werden. Wichtig ist hier eine interdisziplinäre Ab-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.18

stimmung, sodass ggf. auch chirurgische Maßnahmen berücksichtigt werden können. Bei bildgebender Progredienz größerer Läsionen (auch ohne Symptomatik) sollte ebenfalls eine Bestrahlung erwogen werden, sofern nicht eine Umstellung der Systemtherapie angestrebt wird.

Indikation zur additiven Strahlentherapie

Die Indikation zur additiven Strahlentherapie nach osteosynthetischer Stabilisierung oder operativer Entlastung (z. B. Laminektomie) hängt von verschiedenen Faktoren ab. Die zunehmend guten Ansprech- und Kontrollraten moderner Systemtherapeutika stellen eine pauschale additive Bestrahlung infrage. Die „Bone Working Group of the International Myeloma Working Group" hat jedoch insbesondere Läsionen in Röhrenknochen und Situationen mit schlechtem Ansprechen auf eine Systemtherapien als Risikosituationen definiert, in denen eine additive Bestrahlung erfolgen sollte (Terpos et al. Lancet Oncol 2021).

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

Risiko von Frakturen oder Sinterungen

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 (Spinal Instability Neoplastic Score) (Fisher et al. 2014) oder der ebenfalls etablierte Taneichi-Score an die Hand geben. Eine Osteoporose, die die meisten Myelompatienten aufweisen, wird in den Scores nicht berücksichtigt, sie dürfte das Frakturrisiko zusätzlich erhöhen. Letztlich ist die Abschätzung des Frakturrisikos komplex und erfahrungsbasiert. Bei höherem Fraktur-/Sinterungsrisiko muss die Radiotherapie gegebenfalls mit stabilisierenden Maßnahmen kombiniert werden.

Was kann das Ziel der Strahlentherapie sein? Folgende Endpunkte wurden in MM-Patienten- Kollektiven in jüngerer Zeit prospektiv und – überwiegend – retrospektiv untersucht.

- Schmerzfreiheit – Zeit bis zum Eintreten von Schmerzlinderung und Anhalten des Effekts: Die Reduktion der Schmerzen, bestimmt mit einer Visuellen Analog Scala, und dem Analgetikabedarf unterscheidet sich nach Einmalbestrahlungen und längeren Bestrahlungsschemata nicht wesentlich. In einer prospektiv randomisierten Studie war die Schmerzreduktion unter den stark schmerzbelasteten Patienten (initial medianer VAS von 8) nach 4 Wochen nach 1 x 8 Gy etwas stärker ausgeprägt (Abfall auf median VAS 3) als nach fraktionierter Bestrahlung (Abfall auf median VAS 4), im weiteren Verlauf über 24 Wochen fiel der Wert in beiden Kollektiven auf 0, desgleichen der Analgetikabedarf (Rudzianskiene M et al. 2017). In einer retrospektiven Auswertung von verschiedenen Fraktionierungsschemata wurde komplette lokale Schmerzfreiheit bei 25 % fraktioniert bestrahlten und bei 11 % mit 1 x 8 Gy bestrahlten Läsionen erzielt, nach 1 Jahr war die Schmerzreduktion bei 95 % bzw 86 % noch immer anhaltend. Die Unterschiede waren statistisch aber nicht signifikant (Wang S et al. 2019).
- Erhalt von Funktionen: 64 % von 238 älteren MM-Patienten mit Verlust der Gehfähigkeit durch spinalen MM-Befall konnten 6 Monate nach lokaler, fraktionierter Radiotherapie wieder gehen (nach Kurzbestrahlungsschemata nur 43 %) (Rades et al. 2016).
- Remineralisierung und Wiedererlangung von Stabilität: Anhand des Taneichi-Scores wurde die Zunahme der Knochendichte in bestrahlten Myelomläsionen in einem retrospektiv untersuchten Kollektiv von 130 MM-Patienten (medianes

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.18

Gesamtüberleben 19,7 Monate) beschrieben. Während vor Radiotherapie 51% der Läsionen instabil waren, waren es 3 Monate nach Radiotherapie 41 % und 6 Monate nach Radiotherapie 24 % (Lang et al. 2017).

- Verbesserung der Lebensqualität: In einer prospektiv randomisierten Studie mit 101 MM-Patienten waren der vier Wochen nach Radiotherapie bestimmte QLQ-C30 and QLQ-MY20 dann im Vergleich zum präradiotherapeutischen Wert besser, wenn ein fraktioniertes Bestrahlungsschema eingesetzt wurde (Rudzianskiene M et al. 2017).
- Häufigkeit der Indikation zu erneuter Radiotherapie an der vorbestrahlten Läsion: Dieser Endpunkt wird in einer jüngeren retrospektiven Auswertung genutzt, in der die Autoren dann niedrigere Bestrahlungsdosen vorschlagen als derzeit üblich. Dieser Endpunkt dürfte durch verschiedene Faktoren bestimmt sein, sodass ein Schluss auf den klinischen Nutzen nicht einfach ist (Elhammali A 2020).

Radiotherapeutische Technik

3-D-konformale Radiotherapie

Die frühere 2-D-Technik („Bestrahlungsfelder") ist durch die 3-D-konformale Radiotherapie abgelöst. Um noch stärkere Konformalität zur erzielen, werden heutzutage auch dynamische Bestrahlungstechniken (IMRT oder VMAT) eingesetzt. Hierbei wird die Eintrittsdosis „aufgefächert" über einen größeren Eintrittsbereich, wobei sich die verschriebene Dosis genau dem vorgegebenen Zielvolumen anschmiegt und benachbarte empfindliche Strukturen ausgespart werden können. Moderne Strahlentherapie ist daher mit geringen 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.

Definition des Zielvolumens

Das Zielvolumenkonzept wandelte sich in den letzten Jahren noch mehr zu einem „involved lesion"-Konzept. Zur Definition des Zielvolumens sollte eine 3-D-Bildgebung vorliegen, um auch befallsassoziierte Weichteiltumoren, die erheblich über die ossäre Struktur hinausragen können, zu erfassen. Die Empfehlung der International Lymphoma Radiation Oncology Group zur Radiotherapie von MM-Läsionen sieht die Konturierung des Befalls als GTV möglichst durch Fusionierung von diagnostischer 3-D-Bildgebung mit dem Planungs-CT vor. Anschließend liegt es dann im Ermessen des Radioonkologen, Sicherheitssäume zu definieren, die okkulten Befall, aber auch Lagerungsunsicherheiten einkalkulieren (Tsang RM et al. 2018). Bei Befall in kleinen Knochen kann weiterhin die ganze anatomische Struktur eingeschlossen werden, bei Befall in größeren Knochen sollte nur die Läsion als Zielvolumen definiert werden.

In den letzten Jahren wurde – analog der Behandlung von Metastasen solider Tumoren – versucht, Myelombefall an der Wirbelsäule mittels hochkonformaler Radiotherapie mit hoher Einzeldosis (16–18 Gy) 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). Ein Kongressbericht von *Boyce-Fappiano* et al. (2015) analysierte an 905 bestrahlten Wirbelkörpern, welche Faktoren nach spinaler stereotaktischer Radiochirurgie zu Wirbelkörperfrakturen führten bzw. diese

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.18

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 vermehrt MM-Patienten-Kollektive nach verschiedenen Endpunkten (siehe oben) ausgewertet.

Vorteile für fraktionierte Radiotherapieschemata

Während die einmalige Bestrahlung von 8 Gy leicht in eine laufende Systemtherapie zu integrieren ist, zeichnen sich jedoch Vorteile für fraktionierte Radiotherapieschemata ab, die sich über 1–4 Wochen erstrecken.

In einem Kollektiv von 63 Myelompatienten (Cassuto 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 retrospektiven Arbeit von *Matuschek* et al. (2015), die über ein Kollektiv von 107 Patienten aus den Jahren 1989–2013 berichtete, 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-Quotienten 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 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 Rekalzifierungswahrscheinlichkeit 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.

höhere Rekalzifizierungsraten bei hohen Gesamtdosen

Auch in den weiter oben zitierten jüngsten Publikationen mit den Endpunkten Knochenstabilisierung, Lebensqualität, neurologische Funktionalität profitierten Patienten von der aufwendigeren, fraktionierten Radiotherapie. Somit sind Dosisschemata von 10 x 3 Gy (entsprechend einer EQD2 von 32,5 Gy), 20 x 2 Gy Einzeldosis (EQD2 von 40 Gy) oder 12 x 3 Gy (EQD2 39 Gy) zu empfehlen, während eine Kurzbestrahlung von 1 x 8 Gy, die einer EQD2 von nur 12 Gy entspricht, nur bei kurzer Prognose und schlechtem Allgemeinzustand angewandt werden sollte.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.18

Und schließlich ist auch 5 x 4 Gy (EQD2 23,3 Gy) eine Option, wenn das Behandlungsfenster für die Radiotherapie kurz sein soll.
Auch die Guideline der International Lymphoma Radiation Oncology Group von 2018 zur Radiotherapie von MM-Läsionen zählt Fraktionierungsschemata von 1–15 Fraktionen auf, die „patient-tailored" einzusetzen seien. Die begleitende Verabreichung von Dexamethason 4 mg bei Bestrahlung von Myelon- und Nervenwurzel-einengenden Läsionen wird empfohlen (Tsang RM et al. 2018).

Dosisobergrenzen

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.

Verlaufskontrolle nach Radiotherapie

Bei der Verlaufskontrolle nach Radiotherapie ist zu beachten, dass computertomografisch die Zunahme der Knochendichte langsam über viele Monate erfolgt (Lang K 2017) und dass Auffälligkeiten in befallenen Skelettabschnitten im MRT noch nach 6 Monaten und länger persistieren können und nur im Verlauf beurteilt werden sollten. Am frühsten ist ein Ansprechen anhand des nachlassenden FDG-Uptake im PET-CT nachweisbar.

Indikationen für Radiotherapie als „work in progress"

additive Radiotherapie von Läsionen

Über den palliativen Einsatz der Radiotherapie beim MM hinausgehend, wird in der Guideline der International Lymphoma Radiation Oncology Group von 2018 auch die additive Radiotherapie von Läsionen in Rahmen einer erfolgreich verlaufenden Systemtherapie angesprochen. Analog zum Vorgehen bei oligometastasierten Karzinomen könnte eine weitere Dezimierung von Myelomzellen in den manifesten Befallslokalisationen durch Radiotherapie vielleicht zu längeren Remissionen führen. Diese Strategie wird auch in größeren deutschen Zentren in Einzelfällen versucht (mündliche Mitteilung), jedoch fehlen bislang Daten, die den Nutzen nachweisen.
Die Radiotherapie einzelner Läsionen wird auch als Überbrückungstherapie vor CAR-T-Zell-Therapie gelegentlich angeboten.

Die Kombination von Strahlentherapie und Systemtherapie

Zur simultanen Verabreichung von Radiotherapie und Systemtherapie liegt eine Konsensbasierte„Kann-Empfehlung" (Kapitel 13.23.) in der deutschen Leitlinie vor. Zitiert werden z. B. Arbeiten, die bei der simultanen Verabreichung von Immunmodulatoren (Lenalidomid/Thalidomid), Proteasomen-Inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib) und Chemotherapien (Melphalan, Cyclophosphamid, Bendamustin) keine erhöhten Nebenwirkungen nachweisen konnten. In einer Phase-I-Studie, in der Bortezomib mit palliativen Strahlentherapien kombiniert wurde, zeigte sich eine gute Verträglichkeit (Pugh et al. Radiation Oncology 2010). Ferner existieren Daten von Matuschek et al. 2015, die für Thalidomid und Lenalidomid eine gute Verträglichkeit beschreiben. In einer weiteren retrospektiven Studie stand für die Kombination einer Strahlentherapie mit Chemotherapien oder Immunmodulatoren/Proteasomen-Inhibitoren eine geringe, jedoch nicht signifikante Erhöhung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.18

der Hämatotoxizität im Vordergrund (Shin SM 2014). Auch für Daratumumab zeigte sich kein Anhalt für signifikant erhöhte Toxiziäten (Salgado LR 2019). Für die modernen Dreifach- und Vierfachkombinationen von Systemtherapien oder neue Medikamentenklassen wie z. B. Elotuzumab oder Venetoclax gibt es jedoch bisher keine spezifischen Daten.
Der simultane Einsatz soll letztlich in enger Abstimmung zwischen Radioonkologe und internistischem Onkologen erfolgen. Vorsicht ist weiterhin vor allem bei Mitbestrahlung von Organen, Darm, Ösophagus, Rückenmark und großen Hautarealen geboten. Bei Bestrahlung ossärer Läsionen sollte das Zielvolumen individuell möglichst knochenmarksschonend gewählt werden.

Ganzkörperbestrahlung

Eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) im Rahmen einer myeloablativen Therapie bzw. Hochdosistherapie (HDT) gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation wird seit den Ergebnissen der randomisierten Studie von *Moreau* et al. (2002), in der eine HDT mit Melphalan mit einer kombinierten HDT bestehend aus 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.

erhöhte Toxizität
Einschränkung von Folgechemotherapien

Solitäres Plasmozytom

Indikation und Ergebnisse

Solitäre Plasmozytome (SP) des Knochens und der Weichteile sind seltene Erkrankungen und machen circa 5 % der Plasmazellerkrankungen aus. Die SP 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 ablative Strahlentherapie ist die potenziell kurative Therapie des SP und damit in der deutschen Leitlinie eine „Soll"-Empfehlung. Durch heute vorhandene Bildgebungsverfahren können weitere Läsionen mit höherer Sicherheit ausgeschlossen werden als früher, d. h. die Ausschlussdiagnose des solitären Befalls sicherer gestellt werden. Ein nachweisbares M-Protein kann bei Diagnose eines SP vorliegen. Wird ein SP mit nachweisbarem M-Protein im Serum kurativ bestrahlt, fällt das M-Protein anschließend langsam über Monate ab, eine Persistenz spricht für ein hohes Risiko für eine Progression zu einem MM (Tsang W 2018).

lokale Kontrolle nach Radiotherapie

Die lokale Kontrolle nach Radiotherapie ist hoch, insbesondere, wenn der Bestrahlungsplanung eine optimale Bildgebung zugrunde liegt. Neben dem Ganzkörper-CT zur Abklärung des gesamten Knochenstatus ist eine MRT des befallenen Knochenabschnitts zu fordern, da diese eine bessere Abgrenzung des Befalls im Knochenmark und von knochenkonturüberschreitendem Weichteilbefall erlaubt. Letzterer ist bei Befall von Spinalkanal oder Neuroforamina insbesondere zu beachten. Eine hohe Sensitivität zur exakten Abgrenzung des Befalls bietet auch das FDG-PET-CT.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.18

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 SP des Knochens entwickeln später häufiger ein Multiples Myelom (circa 64 % nach 5–10 Jahren) als Patienten mit Weichteilplasmozytomen (circa 8–36 % Multiple Myelome nach 2–10 Jahren) (Tsang et al. 2001; Strojan et al. 2002; Dagan et al. 2009).
Daher gab es schon länger Ansätze zur Kombination der lokalen Radiotherapie mit „adjuvanter" Systemtherapie. Aus jüngerer Zeit ist eine nicht randomisierte Studie (Mignot F, 2020) aus dem Institut Curie zu erwähnen, wo von 2007 bis 2018 SP Patienten mit moderner Radiotherapietechnik mit 40 Gy bei ossärem SP bzw. 46 Gy bei extraossärem SP und je nach Entscheidung der Behandler simultan mit vier Zyklen Lenalidomid-Dexamethason behandelt wurden. Unter den 19 kombiniert behandelten Patienten betrug nach 5 Jahren das MM-freie Überleben 100 %, dagegen 77,1 % bei den nur bestrahlten 27 Patienten (P Z .02), entsprechend betrug das progressionsfreie Überleben PFS 81,7 % vs. 48,4 % (P Z .047). Die Autoren folgern, dass diese präliminären Daten mit einer randomisierten Studie überprüft werden müssen.

Kombination der lokalen Radiotherapie mit „adjuvanter" Systemtherapie

Durchführung der Therapie

Zielvolumen

Die Definition des Zielvolumens erfolgt am nativen Planungs-CT, welches mit MRT-Bildgebung oder FDG-PET-CT fusioniert wurde.
Solitäre Plasmozytome des Knochens: Das befallene Knochenvolumen (GTV gross tumor volume) sollte mit einem großzügigen Sicherheitssaum für potenziellen okkulten Befall von 2–3 cm als CTV (Clinical target volume) definiert werden, bei Befall in kleinen Knochen dürfte das in der Einbeziehung des gesamten Knochens resultieren. Benachbarte knöcherne Strukturen und benachbarte Weichteilstrukturen mit geringem Befallsrisiko werden nicht einbezogen. Im Falle des Befalles eines Wirbelkörpers empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie basierend auf einer europäischen Expertenempfehlung (Caers 2018) die Mitbestrahlung der craniocaudal angrenzenden Wirbelkörper („Sollte-Empfehlung").
Bei den extraossären solitären Plasmozytomen des Kopf-Hals-Bereichs werden Sicherheitssäume von 0,5 bis 1 cm für das CTV als ausreichend gesehen (Tsang RW 2018), die deutsche Leitlinie differenziert allerdings nicht zwischen ossären und extraossären SP und gibt 2 cm Sicherheitssaum für das CTV an. Vereinzelt wurden Lymphknotenrezidive beobachtet, sodass in Regionen mit starker lymphatischer Versorgung die Mitbestrahlung des Lymphabflusses erwogen werden kann. Benachbart auftretende Rezidive sind oftmals durch erneute Radiotherapie kurativ behandelbar (Creach et al. 2009).

solitäre Plasmozytome des Knochens

Dosis und Fraktionierung

Eine randomisierte Studie zur Dosisfindung für das ossäre und das extraossäre SP existiert nicht. Für das ossäre SP konnte in der größten publizierten Fallsammlung des *Rare Cancer Network* für die lokale Kontrolle bei einem Dosisspektrum von

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.18

Dosisspektrum

30 bis > 50 Gy (umgerechnet auf Äquivalenzdosen EQD2) keine Dosisabhängigkeit nachgewiesen werden (Knobel et al. 2006). Ebensowenig konnte nie ein Nutzen höherer Dosen als 50 Gy beobachtet werden. In der Guideline der International Lymphoma Radiation Oncology Group (Tsang WS 2018) wird in Normofraktionierung von 1,8–2,0 Gy täglich eine Gesamtdosis von 35 bis 40 Gy für kleine ossäre SP und 40 bis 50 Gy für ossäre SP über 5 cm empfohlen.

Dagegen scheint sich für das extraossäre solitäre Plasmozytom abzuzeichnen, dass ab einer Dosis von 40–45 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). 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-Rangeard et al. 2006). Es wurde aber auch über eine 100 % lokale Rezidivfreiheit bei Dosen von 40–50,4 Gy berichtet (Chao et al. 2005); andererseits kam es zu lokaler Persistenz/Rezidiv bei über 5 cm großen Läsionen auch nach 45–50 Gy (Tsang et al. 2001).

Die Internationale Lymphoma Radiation Oncology Group (Tsang WS 2018) empfiehlt 2 Gy normofraktioniert bis zu einer Gesamtdosis von 40–50 Gy für extraossäre SP, die deutsche S3-Leitlinie dasselbe Dosisspektrum sowohl für ossäre als auch extraossäre SP.

Kombination mit chirurgischem Vorgehen

Können nur niedrigere Bestrahlungsdosen angewandt werden oder ist der Befall über 5 cm ausgedehnt, ist die Kombination mit chirurgischem Vorgehen möglicherweise ein Vorteil (Sasaki et al. 2012). Erfolgte eine chirurgische Resektion des Befalls, sollte eine lokale Nachbestrahlung erfolgen.

Zusammenfassung

Beim Multiplen Myelom sollte die Radiotherapie von Läsionen „patient-tailored" erfolgen. Mit dem Radioonkologen sollte die durch die Systemtherapie und prognostische Faktoren bestimmte Prognose und das therapeutische Ziel (kurz- und langfristige Schmerzfreiheit, langfristige Stabilisierung, Erhalt der Funktion, etc) abgesprochen werden. Entsprechend kann die Radiotherapie aus 1–20 Fraktionen bestehen und kann in die laufende Systemtherapie integriert werden. Die noch stärker konformalen modernen dynamischen Bestrahlungstechniken haben die akuten Nebenwirkungen weiter reduziert.

Beim solitären Plasmozytom gilt die lokale Radiotherapie weiterhin als kurative Therapie und kann nicht durch andere Therapieformen ersetzt werden. Die Verfügbarkeit von Bildgebungsmethoden wie MRT und FDG-PET-CT haben den Ausschluss eines multiplen Befalls verbessert.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.18

Literatur

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

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

Caers J, Paiva B, Zamagni E et al (2018) Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol. 11: 10

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

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

Elhammali A, Amini B, Ludmir EB, et al. (2020) New paradigm for radiation in multiple myeloma: lower yet effective dose to avoid radiation toxicity. Haematologica. 105(7):e355-e357.

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

Lang K, König L, Bruckner T et al (2017) Stability of Spinal Bone Lesions in Patients With Multiple Myeloma After Radiotherapy—A Retrospective Analysis of 130 Cases

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

Mignot F, Schernberg A, Arse`ne-Henry A (2020) Solitary Plasmacytoma Treated by LenalidomideDexamethasone in Combination with Radiation Therapy: Clinical Outcomes Int J Radiat Oncol Biol Phys 106, No. 3, pp. 589e596

Moreau P, Facon T, Attal M et al; Intergroupe Francophone du Myélome (2002) Comparison of 200 mg/m^2 melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m^2 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

Pugh TJ,*Chen C,*Rabinovitch R, Eckhardt SG et al (2009) Phase I Trial of Bortezomib and Concurrent External Beam Radiation in Patients With Advanced Solid Malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78: 521–526Rades D, Conde-Moreno AJ, Cacicedo J et al. (2016) A predictive tool particularly designed for elderly myeloma patients presenting with spinal cord compression. BMC Cancer 16:292

Rudzianskiene M, Inciura A, Gerbutavicius R et al. (2017) Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma : A prospective randomised study. Strahlenther Onkol 193:742–749

Salgado RL, Wang S, Adler A (2018) The Safety Profile of Concurrent Therapy for Multiple Myeloma in the Modern Era. Adv Radiat Oncol 27: 112–117.

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

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: 556

Shin S, Chouake R, Sanfilippo N et al (2014) Feasibility and Efficacy of Local Radiotherapy With Concurrent Novel Agents in Patients With Multiple Myeloma, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 14: 480–484

Strojan P, Soba E, Lamovec J et al (2002) Extramedullary plasmacytoma: clinical and histopathologic study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53: 692–701

Tournier-Rangeard 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

Tsang RW, Campbell BA, Goda JS (2018) Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 101, 4: 794–808

Wang S, Salgado RL, Adler A et al (2019) Dose Selection for Multiple Myeloma in Modern Era; Practical Radiation Oncology 9, e400-e406

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL, https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.18

Operative Therapie

H. R. Dürr, H. Rechl

Schlagwörter

Operative Therapie • Osteosynthese • Endoprothese • Vertebroplastie • Kyphoplastie • pathologische Fraktur • solitäres Plasmozotom

Pathologische Frakturen treten im Krankheitsverlauf bei über 50 % der Myelompatienten auf, sie betreffen in der Mehrzahl die Wirbelsäule, die Rippen und die stammnahen Extremitäten. Das Mortalitätsrisiko wird dabei um 20–40 % erhöht (Bernstein et al. 2022). Weniger als 15 % der Osteolysen zeigen unter alleiniger Chemotherapie eine knöcherne Restitution. Nach alleiniger Strahlentherapie mit Herddosen über 35 Gy liegen in circa 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). Bisphosphonate und Denosumab sollten frühzeitig eingesetzt werden (Terpos et al. 2021).

radiologische Darstellung

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. Moderne Verfahren der KI können sich hier als hilfreich erweisen (Confavreux et al. 2021).

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.19

stellen an den langen Röhrenknochen schnelle Operationsverfahren dar, welche bei kurzer Operationszeit in der Regel die sofortige Belastung der betroffenen Extremität gestatten. Auch intramedulläre Kunststoffapplikationen haben sich in den letzten Jahren als komplikationsarm und zuverlässig erwiesen (Gausepohl et al. 2019).

endoprothetischer Ersatz

Der endoprothetische Ersatz eines Gelenks oder Knochensegmentes ist bei ausgedehnten Knochendestruktionen 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.

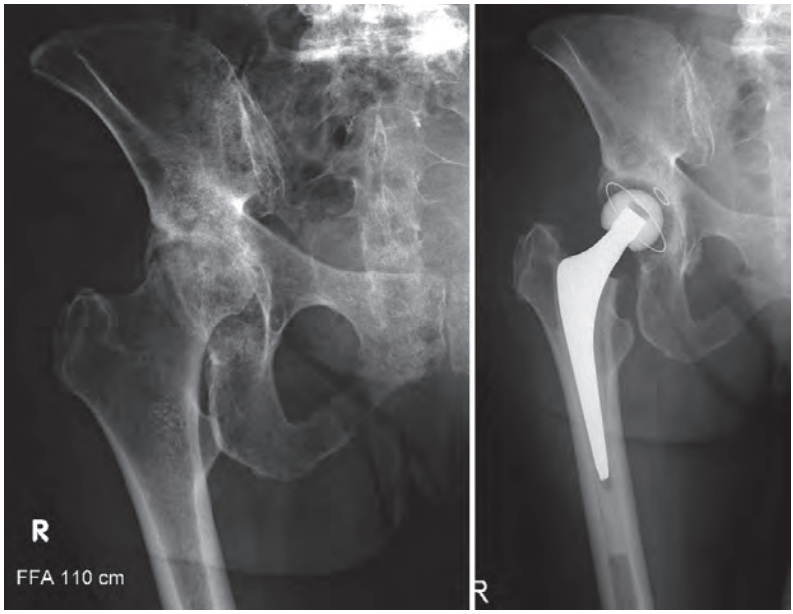


Abbildung 1 Zementierte Standardendoprothese bei einer 65-jährigen Patientin mit Hüftkopfdestruktion

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.19

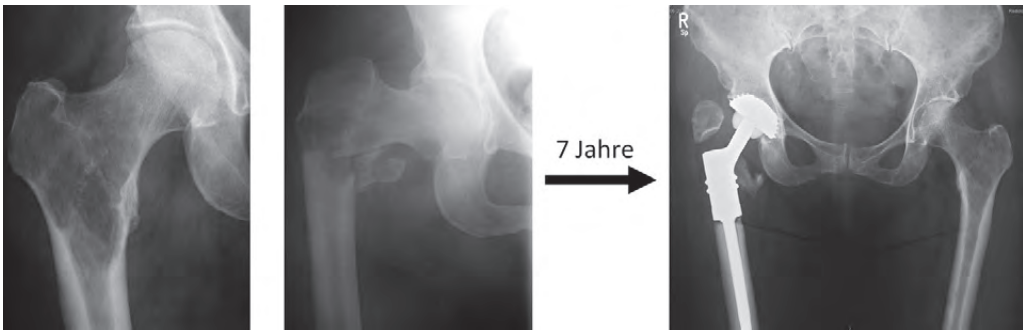


Abbildung 2 *Spezialprothesenversorgung bei einer 59-jährigen Patientin mit pertrochantärer Fraktur*

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 ausgedehnten 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.

Verbundosteosynthesen oder Marknagelungen

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 Endoprothesen 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

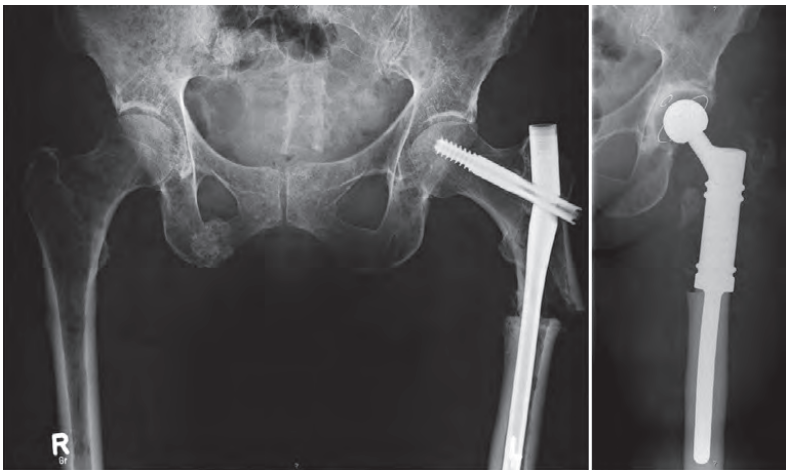


Abbildung 3 *Spezialendoprothesenversorgung nach Implantatversagen*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.19

Knochenabschnitte an der unteren Extremität sind 89 % der Patienten kurzfristig remobilisierbar, bei fast 80 % kann durch den operativen Eingriff Schmerzfreiheit erzielt werden. Als 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.

inkomplette Querschnittsymptomatik

Liegt eine inkomplette Querschnittsymptomatik 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 Tumorresektion. Durch einen anterioren Zugang kann die Rekonstruktion mit Wirbelkörperrekonstruktion erfolgen (Abbildung 4). Eine dauerhafte Stabilität ist anzustreben (Aebi 1989). Alleinige Laminektomien bleiben dem langstreckigen Tumorbefall, anatomisch ungünstig gelegenen Läsionen sowie Patienten mit limitierter Prognose vorbehalten.

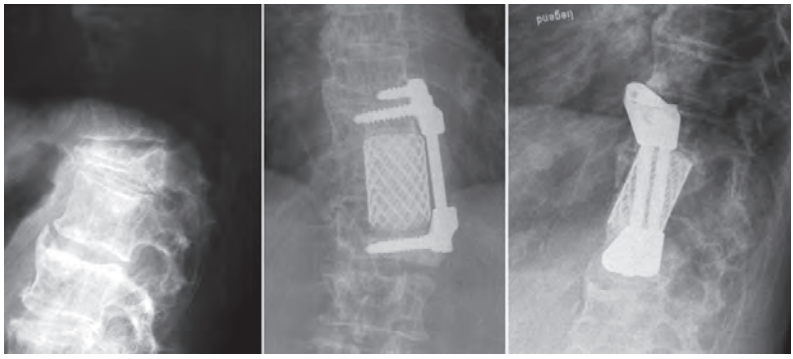


Abbildung 4 Wirbelkörperrekonstruktion bei einem 59-jährigen Patienten mit Sinterungsfraktur

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.19

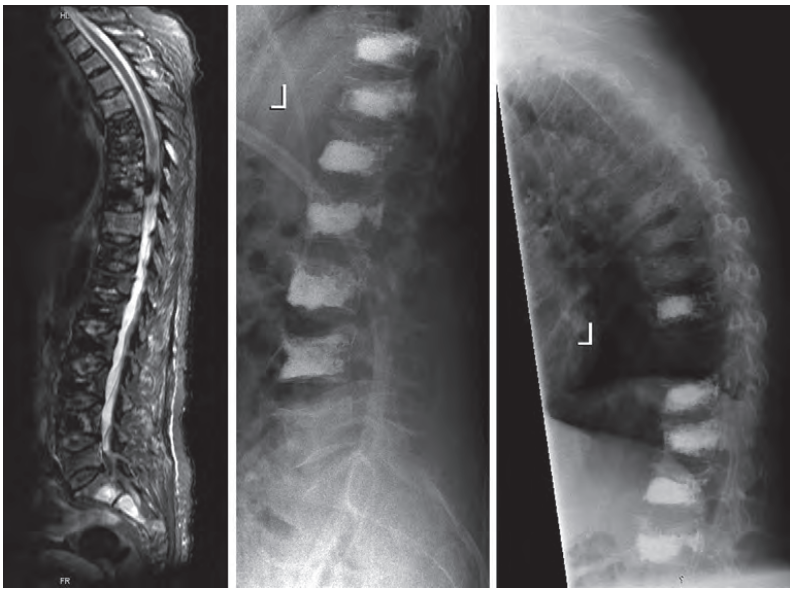


Abbildung 5 *Mehretagen-Kyphoplastie*

Orthetische Maßnahmen dienen lediglich der passageren Stabilisierung während konservativer Therapiemaßnahmen (Jonsson et al. 1992).

Vertebro- und Kyphoplastie

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 Wirbelkörpersinterungen 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 Einzeltumoren behandelt werden. Aufgrund seiner gut abgrenzbaren Ausdehnung bietet es die Möglichkeit, durch eine onkologisch adäquate Lokaltherapie ein kurativ Ergebnis zu erreichen. Die lokale Tumoreradikation kann dabei durch Strahlentherapie oder eine weite operative Resektion des Herdes erfolgen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.19

Solitäre spinale und stammnahe Läsionen gehen aber, zumeist trotz lokaler Therapie, in kurzer Zeit in eine systemische Erkrankung über, sodass die Indikation zu einer umfangreichen Resektion zurückhaltend gestellt werden sollte.

Prognose

5-Jahres-Überlebensrate solitärer Plasmozytome

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 eingestuften 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

dauerhafte Rekonstruktion

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.

Tabelle 1 *Indikationen zur operativen Therapie beim Multiplen Myelom*

Absolute Indikationen	• instabile pathologische Frakturen der Extremitäten • instabile pathologische Frakturen der Wirbelsäule • „ausbestrahlte" Wirbelsäulenläsionen mit neurologischem Defizit (insb. Blasen- und Mastdarmstörungen)
Relative Indikationen	• pathologische Frakturen der Wirbelsäule • Tumor-Debulking (Verkleinern der Tumormasse) • konservativ nicht ausreichend therapierbare Schmerzsymptomatik • Frakturgefahr bei Osteolysen der Extremitäten • unter Therapie progrediente Osteolysen • histologische Sicherung der „unklaren" Osteolyse

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.19

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 Gehfähigkeit allen konservativen, strahlentherapeutischen und medikamentösen Therapieansätzen überlegen.

marginale oder intraläsionale Resektionen

Nach marginalen oder intraläsionalen Resektionen muss eine ausreichend hoch dosierte Radiatio des gesamten Operationsgebietes einschließlich des Zugangswegs angeschlossen werden.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.19

Literatur

Aebi M (1989) Grenzindikationen bei pathologischen Wirbelsäulenfrakturen. Wirbelsäulentumore – Diagnostik und Therapie. Gräfelfing: Demeter-Verlag, 48–55

Bataille R, Sany J (1981) Solitary myeloma: Clinical and prognostic features of a review of 114 cases. Cancer 48: 845–51

Bernstein ZS, Kim EB, Raje N (2022) Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications. Cells 11(15): 2308 ff.

Christopherson WM, Miller AJ (1995) A re-evaluation of solitary plasma cell myeloma of bone. Cancer 24: 240–52

Confavreux CB, Follet H, Mitton D et al (2021) Fracture Risk Evaluation of Bone Metastases: A Burning Issue. Cancers (Basel) 13(22): 5711 ff.

Delauch-Cavallier MC, Laredo JD, Wybier M et al (1998) Solitary plasmacytoma of the spine. Cancer 61: 1707–14

Dürr HR, Kühne JH, Hagena FW et al (1997) Surgical treatment for myeloma of the bone. Arch Orthop Traum Surg 116: 463–69

Dürr HR, Wegener B, Krödel A et al (2002) Multiple myeloma: surgery of the spine: retrospective analysis of 27 patients. Spine 27: 320–24

Fidler M (1981) Incidence of fractures of metastases in long bones. Acta Orthop Scand 52: 623–27

Gausepohl T, Pennig H, Gick S, Pennig D. Fotodynamische intramedulläre Knochenstabilisierung bei pathologischen Frakturen [Photodynamic intramedullary bone stabilization of pathological fractures]. Unfallchirurg. 2019 Aug;122(8):604–11.

Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC (1995) Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone disease. Clin Orthop Rel Dis 312: 120–35

Jonsson B, Sjöström L, Jonsson H, Karlström G (1992) Surgery for multiple myeloma of the spine. Acta Orthop Scand 63: 192–94

Kyle RA, Elveback LR (1976) Management and prognosis of multiple myeloma. Mayo Clin Proc 51: 751–60

Mavrogenis AF, Angelini A, Pala E et al (2012) The role of surgery for haematologic neoplasms of bone. Acta Orthop Belg 78: 382–92

Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP (2003) Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues. Am J Otolaryngol 24: 395–99

Rechl H, Plötz W, Schittich I et al (1993) Spezialendoprothesen des Kniegelenks bei Knochentumoren. Fortschr Med 24: 374–76

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: 1785–93

Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S et al (2021) Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 22(3): e119–e130. doi: 10.1016/S1470–2045(20)30559–3. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33545067.

Utzschneider S, Schmidt H, Weber P et al (2011) Surgical therapy of skeletal complications in multiple myeloma. Int Orthop 35: 1209–13

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.19

Remissionsbeurteilung

C. Straka, M. Hentrich

Schlagwörter

Remissionskriterien • Progression • renales Ansprechen • „minimal residual disease" (MRD) • Bildgebung

Entwicklung Remissionskriterien

Die Beurteilung der Remission, die durch eine spezifische Therapie des Multiplen Myeloms erzielt wird, unterliegt einer Weiterentwicklung. 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* (EBMT) Remissionskriterien – die sogenannten EBMT-Kriterien, die zum damaligen Zeitpunkt allgemein verbindlich sein sollten und in den Jahren danach auch weltweite Verbreitung fanden (Blade et al. 1998).

Remissionskriterien der IMWG

Vergleichbarkeit der internationalen Studienergebnisse

Im Jahr 2006 wurden die „International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma" von der *International Myeloma Working Group* (IMWG) 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 mit ansonstem nicht messbarem M-Protein eine pathologische Ratio mit Erhöhung des klonalen FLC-Isotyps nachgewiesen werden (oligosekretorisches Myelom). Auch diese Patienten konnten nun in klinische Studien eingeschlossen werden. Für die Patienten mit messbarem M-Protein in Serum und Urin (Tabelle 1) – Voraussetzung für eine präzise Bestimmung der Remission – besteht

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[a], betroffene Leichtkette[b]	≥ 10 mg/dl

[a] wird für die Beurteilung der Remission nur bei oligosekretorischem Myelom herangezogen, d. h. wenn (1) und (2) nicht gegeben sind

[b] vorausgesetzt, dass die FLC-Ratio abnormal ist

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.20

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 2–4 sind die IMWG-Kriterien zur Remissionsbeurteilung im Einzelnen angegeben.

Niereninsuffizienz

Bei der Verwendung der IMWG-Kriterien gibt es eine Reihe von speziellen Aspekten zu beachten. Bei Niereninsuffizienz kann der Spiegel beider freier Leichtketten (κ und λ) erhöht sein. Entscheidend ist jedoch auch bei dieser Konstellation das Verhältnis κ/λ, welches beurteilt wird; allerdings verschieben sich bei Nieren-

Tabelle 2 Remissionskriterien der IMWG beim Multiplen Myelom (Durie et al. 2006, Kumar et al. 2016)

stringente komplette Remission (sCR)	Erfüllung der Kriterien für eine komplette Remission, wie unten angegeben, *plus* fehlender Nachweis von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark in der Immunhistochemie *und* normales Verhältnis der FLC im Serum
komplette Remission (CR)	negative Immunfixation in Serum und Urin *und* komplettes Verschwinden von Tumormanifestationen im Weichgewebe *und* ≤ 5 % Plasmazellen im Knochenmark (Bestätigung durch wiederholte Punktion nicht erforderlich)
sehr gute partielle Remission (VGPR)	Serum- und Urin-M-Protein noch nachweisbar mit Immunfixation, aber nicht in der Elektrophorese, *oder* Reduktion des M-Proteins im Serum um ≥ 90 % *plus* M-Protein im Urin < 100 mg in 24 h
partielle Remission (PR)	Messbares M-Protein: Rückgang des M-Proteins im Serum ≥ 50 % und Rückgang des M-Proteins im Sammelurin um ≥ 90 % oder auf < 200 mg in 24 h Nicht messbares M-Protein in Serum und Urin: ≥ 50 % Abnahme der Differenz zwischen betroffener und nicht betroffener FLC Wenn FLC-Test nicht informativ: ≥ 50 % Abnahme der Plasmazellinfiltration im Knochenmark, wenn Ausgangsinfiltration ≥ 30 % war *Zusätzlich* (falls ausgangs vorhanden): ≥ 50 % Abnahme der Größe von Weichteilmanifestationen
minimale Remission (MR)	Messbares M-Protein: Rückgang des M-Proteins im Serum ≥ 25 %, aber ≤ 49 % und Rückgang des M-Proteins im 24-h-Sammelurin um 50–89 % *Zusätzlich* (falls ausgangs vorhanden): ≥ 50 % Abnahme der Größe von Weichteilmanifestationen
stabile Erkrankung (SD)	als Remissionskriterium nicht mehr empfohlen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.20

Tabelle 2 Remissionskriterien der IMWG beim Multiplen Myelom (Durie et al. 2006, Kumar et al. 2016)

Progression (auch für Patienten mit CR; Endpunkt für die Kalkulation von PFS und TTP)	Anstieg ≥ 25 % vom niedrigsten Wert der messbaren Tumormanifestationen *und* zusätzlich absoluter Anstieg von: • Serum-M-Protein ≥ 0,5 g/dl *oder* • Serum-M-Protein ≥ 1,0 g/dl wenn tiefster Wert ≥ 5 g/dl war *oder* • Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 h *oder* • Serum-FLC > 10 mg/dl (nur bei nicht messbarem M-Protein) *oder* • Plasmazellen im Knochenmark ≥ 10 % (nur bei nicht messbarem M-Protein und bei nicht informativen FLC) *oder* • neue oder Größenzunahme (≥ 50 %) bestehender Osteolysen *oder* • neue oder Größenzunahme (≥ 50 %) bestehender Weichteilmanifestationen
klinisches Rezidiv (optional, keine Verwendung für Kalkulation von PFS oder TTP)	neue Weichteilmanifestationen oder Osteolysen (osteoporotische Frakturen zählen nicht) Größenzunahme (≥ 50 % und ≥ 1 cm) vorbestehender Weichteilmanifestationen und Osteolysen Hyperkalzämie > 2,65 mmol/l (Myelom-bedingt) Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl (Myelom-bedingt) Anstieg des Kreatinins ≥ 2 mg/dl (Myelom-bedingt) Hyperviskosität durch M-Protein
Rezidiv nach CR (nur für den Endpunkt DFS relevant)	Wiederauftreten eines M-Proteins im Serum oder Urin, in der Immunfixation oder Elektrophorese Plasmazellen ≥ 5 % im Knochenmark Auftreten von neuen Osteolysen, Weichteilmanifestationen oder einer Hyperkalzämie
Rezidiv nach MRD-Negativität (nur für den Endpunkt DFS relevant)	Ein oder mehrere der folgenden Kriterien: Verlust der MRD-Negativität (Nachweis klonaler Plasmazellen im NGF oder NGS oder positive Bildgebung mit Nachweis eines Myelomrezidivs Wiederauftreten des M-Proteins in Serum oder Urin in Immunfixation oder Elektrophorese) Auftreten von ≥ 5 % klonale Plasmazellen im Knochenmark Auftreten von anderen Zeichen der Progression (z. B. neue Weichteilherde, Osteolysen oder Hyperkalzämie)

insuffizienz 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 Remissionsbeurteilung 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.

Urin-Elektrophorese

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.20

Tabelle 3 *MRD-Kriterien der IMWG (Kumar et al. 2016)*

anhaltende MRD-Negativität	MRD-Negativität im Knochenmark (NGF oder NGS oder beides) und in der Bildgebung, bestätigt nach mindestens einem Jahr. Weitere Untersuchungen können dazu verwendet werden, die Dauer der MRD-Negativität zu bestimmen.
durchflusszytometrische MRD-Negativität	Fehlen von phänotypisch aberranten klonalen Plasmazellen im Knochenmarkaspirat im NGF unter Verwendung der EuroFlow-Standardprozedur für den MRD-Nachweis (oder einer anderen validierten äquivalenten Methode) mit einer minimalen Sensitivität von 1 Tumorzelle unter 10^5 nukleären Zellen
Sequenzierungs-MRD-Negativität	Fehlen von klonalen Plasmazellen im Knochenmark im NGS. Der Nachweis klonaler Plasmazellen erfolgt mit der LymphoSIGHT Platform (oder einer anderen validierten äquivalenten Methode) mit einer minimalen Sensitivität von 1 Tumorzelle unter 10^5 nukleären Zellen.
Bildgebungs-plus MRD-Negativität	MRD-Negativität in NGF oder NGS plus Verschwinden aller Regionen mit erhöhtem Tracer-Uptake im PET/CT im Vergleich mit Voraufnahmen oder Abnahme auf weniger als die SUV des mediastinalen Blutpools oder Abnahme auf weniger als die SUV des umgebenden normalen Gewebes

„minimal residual disease" (MRD)

wenn eine komplette oder sogar stringente komplette Remission festgestellt wird, 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 („next generation flow", NGF), allelspezifische Polymerasekettenreaktion (ASO-PCR) oder „next generation sequencing" (NGS) nachgewiesen werden. Die jeweili-

Tabelle 4 *Kriterien der IMWG für renales Therapieansprechen bei Myelompatienten ohne Dialysepflichtigkeit (Dimopoulos et al. 2016)*

komplettes renales Ansprechen	Baseline eGFR < 50 mL/min./1,73 m^2, *verbessert* auf CrCl > = 60 mL/min.
partielles renales Ansprechen	Baseline eGFR < 15 mL/min./1,73 m^2, *verbessert* auf CrCl 30–59 mL/min.
minimales renales Ansprechen	Baseline eGFR < 15 mL/min./1,73 m^2, *verbessert* auf CrCl 15–29 mL/min. oder Baseline eGFR 15–29 mL/min./1,73 m^2, *verbessert* auf CrCl 30–59 mL/min.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.20

gen 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 (Cavo et al. 2022). 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 auseinanderliegen. Eine kombinierte MRD-Negativität liegt vor, wenn neben dem MRD-negativen Knochenmark auch die Bildgebung zur Erfassung extramedullärer Herde negativ ist.

prognostische Bedeutung von MRD

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 Tumorherde von Bedeutung. Laufende Studien untersuchen auch die Anwendung der PET/MRT für die Remissionsbeurteilung. Empfehlungen der IMWG zur Bildgebung wurden in 2019 veröffentlicht (Hillengass et al. 2019).

restliche Myelomherde

Bei Patienten mit myelomassoziierter Einschränkung der Nierenfunktion kann bei frühzeitig einsetzender Therapie die Organfunktion wieder gebessert und teilweise sogar normalisiert werden. Bei einem Teil der Patienten mit der Notwendigkeit zur Dialyse kann eine schnelle und effektive Therapie sogar eine Dialyseunabhängigkeit wieder herstellen. Zur Erfassung des renalen Ansprechens wurden von der IMWG Kriterien entwickelt (Tabelle 4).

Endpunkte klinischer Studien

Remissionsraten stellen ein frühes Zielkriterium klinischer Studien dar, das kurz nach Therapieabschluss verfügbar ist, um die Effektivität der Therapie und speziell die neuer Regime zu beurteilen. Der empfohlene primäre Endpunkt, um Studienergebnisse zu präsentieren, ist vorrangig 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. Wegen der zunehmenden Zahl effektiver Rezidiv-Therapien lässt sich inzwischen oft kein eindeutiger Zusammenhang mehr zwischen einem Vorteil im PFS und einem Vorteil im Gesamtüberleben darstellen. 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

progressionsfreies Überleben (PFS)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.20

Dauer des Therapieerfolgs

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 der Myelomtherapie aber noch von untergeordneter Bedeutung. Die Dauer des Ansprechens („duration of response", DOR) wird bei Patienten bestimmt, die mindestens eine partielle Remission erreicht haben. Bestimmt wird das Zeitintervall zwischen Eintreten des Ansprechens und dem Nachweis der Progression. Todesfälle, die nicht durch Progression des Multiplen Myeloms verursacht sind, werden nicht gewertet, sondern zensiert.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.20

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: 1115–23

Cavo M, San-Miguel J, Usmani SZ et al (2022) Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. Blood 139: 835

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: 1875–83

Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A et al (2016) International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J Clin Oncol 34: 1544

Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS et al (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 20: 1467–73

Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV et al (2019) International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. Lancet Oncol 20: e302–312

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: 851–55

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: 447–52

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.20

Antiresorptive Therapie

C. Then, I. Bumeder, S. Otto, R. Schmidmaier, E. von Tresckow, R. Bartl, F. Oduncu

Schlagwörter

Antiresorptive Therapie • skeletal-related events (SRE) • Osteolysen • Osteoporose • Spontanfrakturen • Hyperkalzämie • receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK) • receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) • Bisphosphonate • Denosumab • medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose (MRONJ) • Hypokalzämie • Akutphasereaktion • renale Nebenwirkungen • Zoledronat • Pamidronat • Ibandronat • Hyperkalzämie

Antiresorptiva in klinischer Anwendung

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).

Symptome und Befunde

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 %

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

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.

Osteoklasten aktivierende Faktorren

Zu den Osteoklasten aktivierenden Faktoren zählen verschiedene Interleukine (IL-6, IL-3, IL-1β), der Tumornekrosefaktor α 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

stabile Analoga des Pyrophosphats

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 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 postranslationale 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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

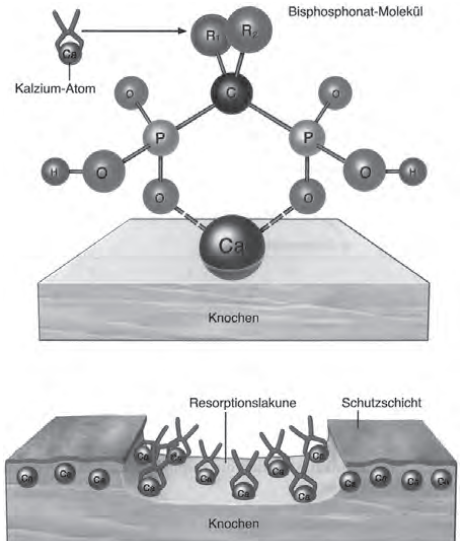


Abbildung 1 Molekulare Struktur der Bisphosphonate. Die verschiedenen Bisphosphonate unterscheiden sich nur durch die beiden Liganden R1 und R2. Die Bisphosphonate, schematisch als kleine Zangen abgebildet, lagern sich bevorzugt in den Resorptionslakunen auf der „wunden" Knochenoberfläche ab. Dort werden sie von Osteoklasten phagozytiert oder von Osteoblasten in den Knochen eingebaut.

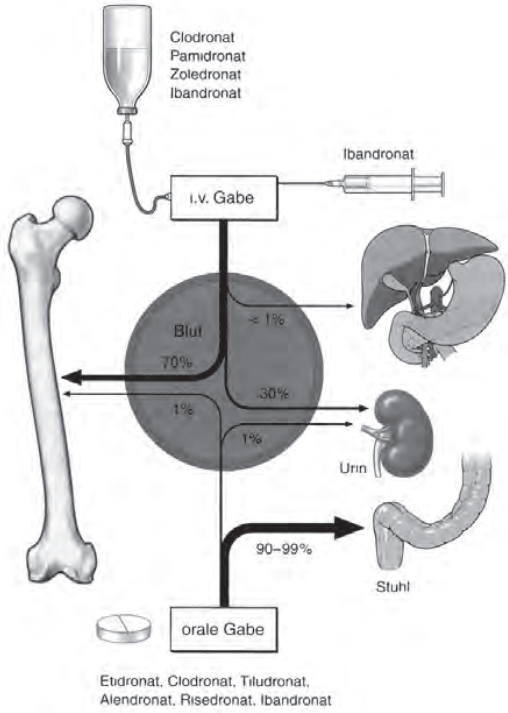


Abbildung 2 Pharmakokinetik der Bisphosphonate

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. Tetrazyklin, 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).

intravenöse Applikation

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).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

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 Absetzten 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).

Halbwertszeit in der Zirkulation

Wirkungen der Bisphosphonate

Bisphosphonate können bei Myelompatienten nachweislich SREs reduzieren. In der MRC-Myeloma-IX-Studie war das Gesamtüberleben mit Zoledronat vorteilhaft gegenüber Clodronat (Morgan et al. 2010, Morgan et al. 2012). Folgende Wirkungsmechanismen sind bisher bekannt (Morgan et al. 2010, Walker et al. 2014):

bekannte Wirkungsmechanismen

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.

Mechanismen

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 Resorptionslakune 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 Kno-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

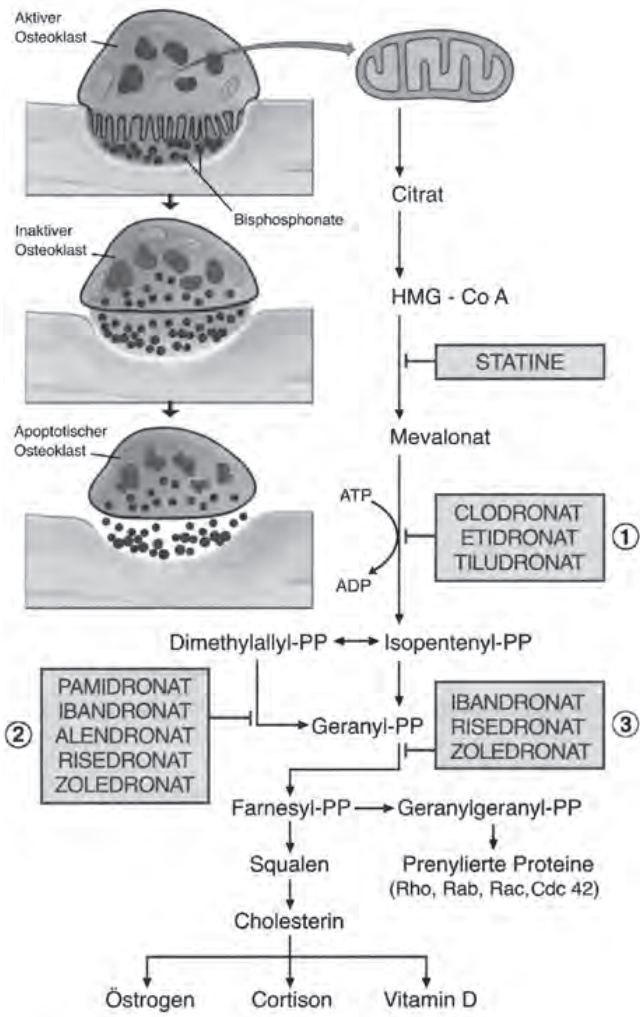


Abbildung 3 Zelluläre und biochemische Wirkungsmechanismen stickstoffhaltiger Bisphosphonate (z. B.Alendronat, Risedronat, Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat) im Osteoklasten. Links: Bisphosphonate lagern sich auf der Knochenoberfläche in den Resorptionslakunen unter den Osteoklasten ab. Sie werden 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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

chenbildung. In Knochenbiopsien von Patienten mit Multiplem Myelom wurde nach Bisphosphonatgabe ein Anstieg der Osteoblasten- und Osteoidsäume beobachtet (Bartl et al. 2007).

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 **begrenzt** 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:

antiproliferative Wirkungen

- Reduktion des M-Proteins um bis zu 20 %
- Reduktion der Myelomzellmasse um bis zu 20 %
- Wechsel auf ein prognostisch günstigeres Wachstumsmuster
- Reduktion der Tumorproliferationsrate (Ki-67 und PCLI)

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:

Antitumoreffekt

- 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 myelombegünstigend wirkt und der sich selbst unterhaltende Prozess aus Knochenresorption und Myelomwachstum unterbrochen wird.

Es wurden aber auch Mechanismen unabhängig von der antiresorptiven Wirkung beschrieben:

pro-apoptotischer Effekt

- Bisphosphonate haben, ähnlich dem Effekt auf Osteoklasten und Makrophagen, auch einen pro-apoptotischen Effekt auf Myelomzellen.
- 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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

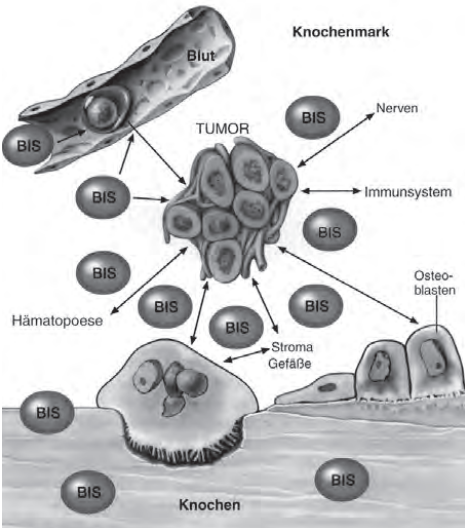


Abbildung 4 Wirkmechanismen der Bisphosphonate (BIS) bei Tumoren (z. B. Myelom) im Knochenmark

Denosumab

RANKL-RANK-Signalweg

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 (Then et al. 2015). Über eine eventuelle Antitumorwirkung von Denosumab besteht bislang noch keine 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). Dieser Effekt war aber wohl auf Imbalancen in den Patientenmerkmalen zurückzuführen. In einer weiteren prospektiv randomisierten Studie, in der nur Patienten mit Multiplen Myelom behandelt wurden, zeigte sich eine Gleichwertigkeit von Denosumab gegenüber Zoledronat hinsichtlich der skelettbezogenen Ereignisse (Raje et al. 2018). Das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen unterschieden sich nicht signifikant. Auf Basis dieser Studienergebnisse erfolgte die Zulassung von Denosumab beim Multiplen Myelom.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

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.

Untersuchung des Zahnstatus

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).

patientenabhängige Risikofaktoren

Präparateabhängige Risikofaktoren für MRONJ sind die Art des Medikaments, mit dem höchsten Risiko unter den hochpotenten 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 (Felsenberg 2006, Then et al. 2012).

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 Aminobisphospho-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

nate 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.

Vorbeugung von MRONJ

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.

antibiotische Begleittherapie

Bei eingetretener MRONJ unter laufender antiresorptiver Therapie werden ein Absetzen des Antiresorptivums, eine Wartezeit von 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 können begleitend mit Vitamin D und ggf. Kalzium behandelt werden. Bei Behandlung mit Denosumab ist diese Begleitmedikation obligat.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

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 Einnahmevorschriften zu beachten.

ulzerierende Ösophagitis

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 TNFα (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. Unter Denosumab ist diese Nebenwirkung kaum zu verzeichnen (Henry et al. 2011).

Akutphasereaktion

Renale Nebenwirkungen

Rasche Infusionen oder Injektionen hoher Dosen von Etidronat oder Clodronat haben in der Vergangenheit durch Bildung unlöslicher Kalziumkomplexe 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.

renale Clearance

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.

Niereninsuffizienz

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 Kreatininclearance von weniger als 30 ml/min wird der Einsatz von Zoledronat und Pamidronat nicht mehr empfohlen. Somit ist bei jedem Myelompatienten vor Beginn

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

einer Bisphosphonattherapie die Bestimmung der Kreatininclearance 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

absolute Kontraindikation

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 Frakturen 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).

erhöhte Nephrotoxizität

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.

präventiv

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 verzö-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

gertes Auftreten der gefürchteten Spätkomplikationen wie Knochenschmerz, Osteolysen, Osteoporose, Frakturen und Hyperkalzämie ermöglicht**.** Bereits die MGUS ist 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 indiziert (siehe DVO-Leitlinie; 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 bewährt.

Dauer der antiresorptiven Therapie

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 Knochenerkrankung, Kontrolle der Myelomerkrankung, 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 Knochenstoffwechselparametern (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 könnte daher auf eine höhere Frequenz umgestellt werden (Raje et al. 2015). Aktuell leitet sich aus diesen Ergebnissen keine klinische Empfehlung ab.

Protokolle zur Behandlung vom SREs

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	Dosierung	
Zoledronat	• Prävention skelettbezogener Komplikationen bei auf das Skelett ausgedehnter Tumorerkrankung • tumorinduzierte Hyperkalzämie	4 mg i. v.	alle 4 Wochen
Pamidronat	• osteolytische Läsionen bei fortgeschrittenem Multiplem Myelom • tumorinduzierte Hyperkalzämie	90 mg i. v.	alle 4 Wochen
Ibandronat	• tumorinduzierte Hyperkalzämie	6 mg i. v.	alle 4 Wochen
Denosumab	• Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall	120 mg s. c.	alle 4 Wochen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

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.

geringe Resorptionsrate

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) sollen Zoledronat und Pamidronat nicht verwendet werden. Alternativ kann Denosumab zum Einsatz kommen.
- 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.

Spektrum der Infusionsintervalle

Interaktion mit anderen Medikamenten

Myelominduzierte Hyperkalzämie

Klinische Symptomatik

Viele Patienten zeigen keine wegweisenden Symptome, 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).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

Therapie

Abfall des Serumkalziums

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 verabreichenden 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.

Niereninsuffizienz

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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

Zusammenfassung der Empfehlungen beim Multiplen Myelom

Auf Basis der Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (Anderson et al 2018) und der deutschen S3-Leitlinie von 2022 lassen sich die derzeitigen Empfehlungen für die Anwendung einer antiresorptiven Therapie beim Multiplen Myelom zusammenfassen:

- Patienten mit Multiplem Myelom und Osteolysen sollten eine Therapie mit einem Osteoklasteninhibitor erhalten.
- Die Gabe des Osteoklasteninhibitors sollte zunächst monatlich erfolgen. Die Dauer der Therapie sollte zunächst 2 Jahre betragen und danach an die individuellen Gegebenheiten des Patienten angepasst werden.
- Bei Patienten mit Multiplem Myelom ohne Osteolysen, allerdings mit Osteoporose/Osteopenie kann eine Therapie mit einem Osteoklasteninhibitor erfolgen, entsprechend der bei dieser Indikation empfohlenen Dosierung.
- Bei Patienten mit MGUS, Smoldering-Myelom und solitärem Plasmozytom wird eine Bisphosphonattherapie nicht empfohlen.
- Patienten mit normaler Nierenfunktion sollten als Bisphosphonat vorzugsweise Zoledronat oder Pamidronat erhalten.
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten entweder das nicht-nephrotoxische Denosumab oder aber ein dosisreduziertes Bisphosphonat mit verlängerter Infusionsdauer erhalten. Bei einer Kreatininclearance < 30 ml/min. sollen Zoledronat und Pamidronat nicht mehr eingesetzt werden.
- Bei Patienten ohne Hyperkalzämie sollte bei RANKL-Inhibitortherapie eine Begleittherapie mit Vitamin D und Kalzium erfolgen, bei Gabe eines Bisphosphonates kann diese bei Bedarf erfolgen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

Literatur

Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ et al (2018) Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology practice guideline update. J Clin Oncol 36: 812

Baron R, Ferrari S, Russell RG (2011) Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone 48: 677–92

Bartl R, von Tresckow E, Bartl C (2006) Bisphosphonat-Manual. Wirkungen – Indikationen – Strategien. Heidelberg: Springer, 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: 224–9

Coleman R, Gnant M, Morgan G et al (2012) Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. J Natl Cancer Inst 104: 1059–67

Cremers S, Papapoulos S (2011) Pharmacology of bisphosphonates. Bone 49: 42–9

Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE (2005) Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. Clin Pharmacokinet 44: 551–70

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: 160–5

Felsenberg D (2006) Osteonecrosis of the jaw – a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2: 662–3

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: 1125–32

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: 2015–9

Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH et al (2006) Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. Nature 440: 692–6

Khamaisi M, Regev E, Yarom N et al (2007) Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. J Clin Endocrinol Metab 92: 1172–5

Kong YY, Yoshida H, Sarosi I et al (1999) OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature 397: 315–23

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: 1047–53

Mirrakhimov AE (2015) Hypercalcemia of Malignancy: An update on pathogenesis and management. N Am J Med Sci 7: 483–93

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: 1989–99

Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al (2012) Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX trial. Blood 119: 5374

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: 1158–61

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: 2837–45

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: 147–54

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: 1378–84

Raje N, Terpos E, Willenbacher W et al (2018) Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 19: 370-81

Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al (2000) Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer 88: 2961–78

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: 1825–32

Schmidmaier R, Simsek M, Baumann P et al (2006) Synergistic antimyeloma effects of zoledronate and simvastatin. Anticancer Drugs 17: 621–9

Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V et al (2010) Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. Nature 468: 98–102

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

Sutton EE, Riche DM (2012) Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. Ann Pharmacother 46: 1000–9

Terpos E, Dimopoulos MA (2005) Myeloma bone disease: pathophysiology and management. Ann Oncol 16: 1223–31

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: 1303–17

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: 658–64

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, 17–26

Walker RE, Lawson MA, Buckle CH et al (2014) Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets. Br Med Bull 111: 117–38

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: 25190–4

Yee AJ, Raje NS (2012) Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. Clin Interv Aging 7: 331–8

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21a

Prophylaxe von Infektionen bei Patienten mit Multiplem Myelom

M. Sandherr, C. Rieger

Schlagwörter

Infektionsprophylaxe • Pneumonie • Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PjP) • Immunsuppression • Neutropenie • febrile Neutropenie (FN) • Pseudomonas aeruginosa • Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (G-CSF) • antibakterielle Prophylaxe • Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) • Fluoroquinolone (FQ) • antivirale Prophylaxe • Herpes zoster • Hepatitis B • Impfstatus • Pneumokokkenimpfung • Influenza-Impfung • SARS-CoV2-Impfung • sekundäre Immundefekte • Immunglobulinsubstitution

Antibakterielle Prophylaxe

Patienten mit Multiplem Myelom haben ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen und für Pneumonien verursacht durch Pneumocystis jirovecii (PjP). Dies betrifft vor allem die Zeit der Neutropenie nach Chemo- oder Immuntherapie und induzierter Immunsuppression, wobei unter Berücksichtigung der erwarteten Neutropeniedauer sowie individueller Risikofaktoren zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Infektionsrisiko unterschieden wird. Eine antibiotische Prophylaxe kann das Risiko für Fieber und Infektion bei Hochrisikopatienten reduzieren, trägt aber nicht sicher zur Reduktion der Mortalität bei. Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Resistenzbildung sowie relevanter Nebenwirkungen sollte der Einsatz einer antibakteriellen medikamentösen Prophylaxe sorgfältig im Hinblick auf möglichen Nutzen und Risiko abgewogen werden.

Hintergrund

Neutropenie

Das erhöhte Risiko für Infektionen ist Folge einer nachhaltigen Immunsuppression und wiederkehrender Neutropenie nach Chemo- und Immuntherapie. Im Vordergrund steht dabei die erhebliche Morbidität und Mortalität durch bakterielle Infektionen und die PjP.
Die Neutropenie ist dabei der wesentliche Risikofaktor und ist definiert als

- Neutrophile < 500/µl oder
- Neutrophile < 1000/µl mit vorhersehbarem Absinken unter 500/µl innerhalb der nächsten 2 Tage oder
- Leukozyten < 1000/µl, wenn kein Differentialblutbild vorliegt

febrile Neutropenie

Fieber in Neutropenie (febrile Neutropenie, FN) stellt einen onkologisch-infektiologischen Notfall dar und erfordert die umgehende Einleitung einer Diagnostik

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

und empirischen Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika mit Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Neben der klinischen Symptomatik bedeutet eine FN für viele Patienten eine erhebliche Belastung mit stationären Aufenthalten, Nebenwirkungen, Einschränkungen der Lebensqualität und damit verbundenen erhöhten Behandlungskosten. In Abhängigkeit von Grunderkrankung und Therapieprotokoll beträgt die Inzidenz einer FN bis zu 100 %. Strategien zur Prävention einer FN umfassen neben Hygiene- und Verhaltensregeln vor allem die medikamentöse Intervention. Dabei steht neben der Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) vor allem die prophylaktische Gabe von Antibiotika im Vordergrund.

Risikodefinition

Die möglichst präzise Beschreibung des Risikos für eine febrile Neutropenie und infektiöse Komplikation ist wesentlich für die Wahl der prophylaktischen Strategie. Dabei spielt die Dauer der zu erwartenden Neutropenie die entscheidende Rolle. Patienten mit einer Neutropenie länger als 7 Tage gelten als Hochrisikopatienten für die Entwicklung einer infektiösen Komplikation. Jene mit einer Neutropenie ≤ 7 Tage werden hingegen als Niedrigrisikopatienten betrachtet, sofern nicht weitere relevante klinische Risikofaktoren vorliegen. Diese Faktoren sind in Tabelle 1 gelistet. Eine umfassende Analyse der Literatur ergab keinen Hinweis auf einen einzelnen Risikofaktor, der automatisch zu einer Bewertung als Risikopatient führen sollte. Trotzdem kann bei dem Vorliegen mehrerer klinischer Faktoren eine Höherklassifizierung des Risikos vorgenommen werden. Beim Einsatz von G-CSF sollte die zu erwartende Verkürzung der Neutropeniedauer für die Bewertung des Risikos für eine FN mit herangezogen werden. Sofern durch G-CSF-Applikation eine Risikoreduktion erreicht werden kann, sollte diese aufgrund der fehlenden Induktion eines bakteriellen Selektionsdruckes und der besseren Verträglichkeit bevorzugt werden.

Risikofaktoren

Tabelle 1 Klinische Risikofaktoren für das Auftreten einer febrilen Neutropenie

Diagnose und Stadium der Grunderkrankung
Art und Dosis der Chemotherapie
erster Therapiezyklus
Herzinsuffizienz
Niereninsuffizienz
initial bestehende Leukopenie
Erhöhung von alkalischer Phosphatase und Bilirubin

Antibakterielle Prophylaxe

Durch eine antibakterielle Prophylaxe können febrile Episoden und bakterielle Infektionen in neutropenen Patienten erfolgreich reduziert werden, wobei das Gesamtüberleben nicht nachweislich verbessert wird. Die Applikation einer antibio-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

Nebenwirkungen und Resistenzbildung

tischen Prophylaxe sollte aufgrund der damit assoziierten Nebenwirkungen und vor dem Hintergrund zunehmender Resistenzbildung kritisch diskutiert werden. Aufgrund des nachhaltigen Einflusses der Antibiotikaapplikation auf die Zusammensetzung der Mikrobiota sowie der Selektion resistenter Bakterienstämme ist zudem unklar, ob der positive Effekt einer Prophylaxe bei seriellen Therapiezyklen aufrechterhalten bleibt. Deshalb wurde die Evidenz zur Wirksamkeit einer antibakteriellen Prophylaxe zwischen dem ersten Therapiezyklus und den weiteren Zyklen getrennt analysiert und bewertet. Falls aus klinischer Sicht allein durch die Reduktion von Fieber und Infektion nach sorgfältiger Abwägung gegen die unerwünschten Wirkungen (Resistenzbildung, Toxizität, Nebenwirkungen) eine Indikation für eine Antibiotikaprophylaxe gestellt werden kann, so besteht für den ersten Therapiezyklus eine starke Evidenz für deren Effektivität. Die Evidenz für diese Strategie ist bei Patienten mit niedrigem Risiko deutlich weniger stark ausgeprägt. Gleiches gilt für alle nachfolgenden Therapiezyklen für beide Risikogruppen: Im Hinblick auf Resistenzbildung und fehlende Evidenz ist die Effektivität einer Prophylaxe zur Verhinderung von Fieber und Infektionen hier unklar (Claßen et al. 2021).

Dauer einer antibakteriellen Prophylaxe

Dauer

Es liegen keine vergleichenden Studiendaten zu Beginn und Dauer einer antibakteriellen medikamentösen Prophylaxe vor. Im Hinblick auf die Gefahr der Resistenzentwicklung und mögliche Nebenwirkungen sollte die Gabe des Antibiotikums so kurz wie möglich gehalten werden. Bei Patienten mit hohem Risiko für FN und geprüfter Indikation zur Prophylaxe empfehlen wir den Beginn der Prophylaxe mit Beginn der Chemotherapie. Mit Regeneration der Leukozyten sollte die Maßnahme beendet werden.

Medikamente zur antibakteriellen Prophylaxe

Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Fluorochinolone

Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) und Fluorochinolone (FQ) sind die beiden wesentlichen Substanzen zur antibakteriellen Prophylaxe bei neutropenen Patienten. Es gibt keine Unterschiede im Hinblick auf die Inzidenz von Fieber oder Infektion und die infektionsbedingte oder Gesamtmortalität. Allerdings sind FQ mit weniger Nebenwirkungen und in der Vergangenheit einer geringeren Rate an bakteriellen Resistenzen assoziiert. Falls keine spezifischen Gründe gegen die Verwendung eines FQs sprechen (beachte Fachinformation und Rote-Hand-Briefe), empfehlen wir zur Vermeidung von Nebenwirkungen für die antibakterielle Prophylaxe den Einsatz von FQ. Ciprofloxacin und Levofloxacin sind beide in verschiedenen Studien für diese Indikation untersucht worden und gelten als Mittel der ersten Wahl. Allerdings ist Levofloxacin in Deutschland dafür nicht zugelassen und es besteht eine offizielle Rote-Hand-Warnung für das Auftreten lebensbedrohlicher Lebertoxizität. Die AGIHO (Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO) und das Tumorzentrum München empfehlen deshalb eine individuelle Risiko-Nutzenbewertung sowie die ausführliche Diskus-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

sion mit dem Patienten beim Einsatz von Levofloxacin zur antibakteriellen Prophylaxe bei neutropenen Patienten.

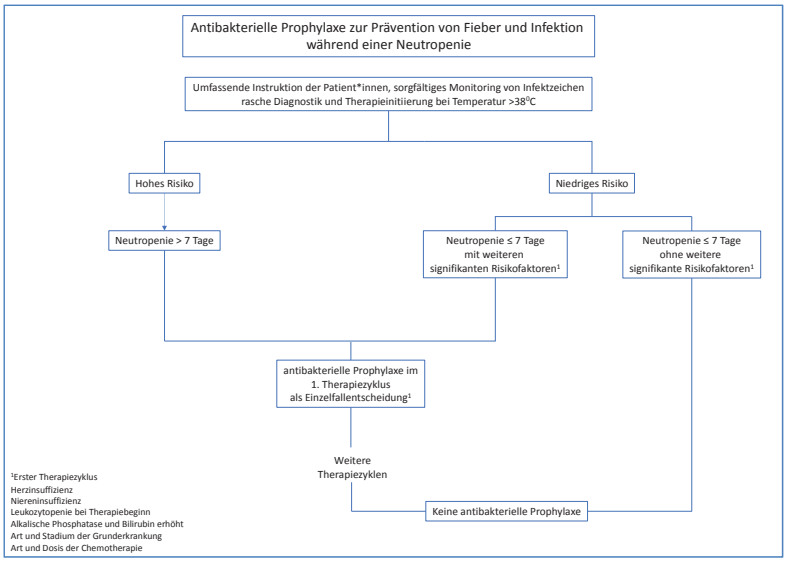


Abbildung 1 Risikoadaptierter Algorithmus zur antibakteriellen Prophylaxe (Onkopedia, Leitlinienportal der DGHO)

Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe

PjP-Risiko

Die Infektion bzw. Pneumonie verursacht durch *Pneumocystis jirovecii* (Pj) ist eine lebensbedrohliche Komplikation bei immunsupprimierten Patienten. Das individuelle Risiko hängt von der Grunderkrankung, der spezifischen Therapie und dem Ausmaß der Immunsuppression ab (Claßen et al. 2021). Bei der Therapie eines Multiplen Myeloms betrifft das vor allem Patienten nach autologer Stammzelltransplantation (SZT) (Christopeit et al. 2021), nach allogener SZT oder chronischer Graft-versus-host Erkrankung (GvHD) und die, die sich einer Langzeittherapie mit Steroiden > 20 mg/d Prednison-Äquivalent länger als 4 Wochen unterzogen haben. Für alle anderen Konstellationen wird das Risiko niedrig eingestuft und eine medikamentöse Prophylaxe ist deshalb nicht generell indiziert. Das klinische Monitoring eines Patienten mit einer Infektion der Atemwege sollte jedoch immer sorgfältig Zeichen einer Pneumonie mit Pneumocystis jirovecii beinhalten. Nach autologer SZT gibt die korrespondierende AGIHO-Leitlinie (Christopeit et al. 2021) eine moderate Empfehlung zur Prophylaxe für eine Dauer von 3 Monaten nach Transplantation ab. Der Algorithmus in Abb. 2 fasst diese Empfehlungen noch einmal zusammen.

Medikament der ersten Wahl zur Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* ist TMP/SMX. Für Patienten mit inakzeptablen Nebenwirkungen oder schweren Allergien sowie bei Versorgungsengpässen stehen alternativ Atovaquon, Dapson oder inhalatives Pentamidin zur Verfügung. Dapson kann u. a. Blutbildungsstörungen und

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

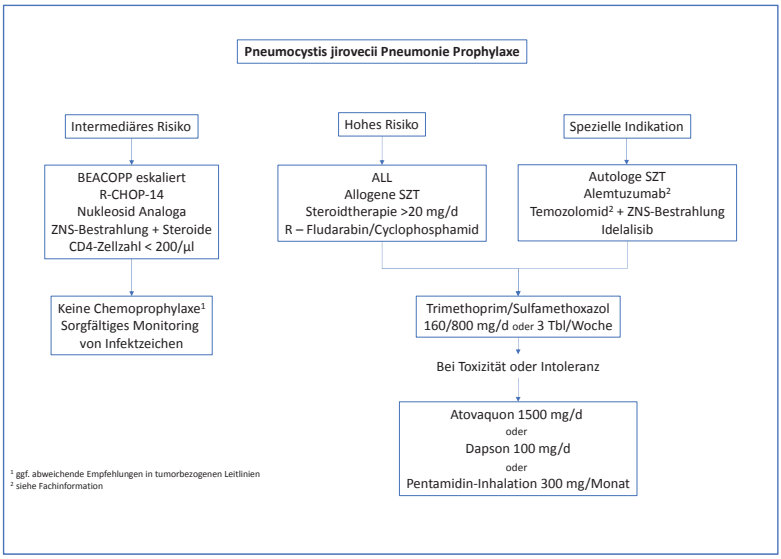


Abbildung 2 Risikoabschätzung und Therapie einer PjP (Onkopedia, Leitlinienportal der DGHO)

Hämolysen als Nebenwirkung erzeugen und deswegen gerade bei hämatologischen Patienten die Therapiesteuerung erschweren. Für die Pentamidin-Inhalation liegen Hinweise auf eine geringere Effektivität gegenüber den systemischen Prophylaxen vor, zudem ist es nicht wirksam gegen die Toxoplasmose, die typischerweise bei den gleichen Risikopatienten auftreten kann. Aus diesem Grunde empfehlen wir Atovaquon als Ersatzsubstanz für TMP/SMX, mit Dapson als zweiter und Pentamidin als dritter Alternative.

Antivirale Prophylaxe gegen Herpes-Simplex-Virus Typ 1 + 2 (HSV-1, HSV-2), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV)

Reaktivierung viraler Infektionen

Die Reaktivierung viraler Infektionen resultiert häufig bei einer gestörten zellulären Immunantwort. Insbesondere lang anhaltende T-Zell-Defekte, aber auch humorale B-Zell-Defekte sind ursächlich. Seltener handelt es sich um virale Neuerkrankungen, das gilt vor allem für respiratorische Viren. Insbesondere nach allogener Stammzelltransplantation ist das Risiko für Viruserkrankungen hoch und mit einer erheblichen Morbidität bzw. Mortalität assoziiert.
Patienten mit Multiplem Myelom leiden aufgrund der Erkrankung per se an einem humoralen Immundefekt. Dieser kann durch die immunsuppressive Therapie mit monoklonalen Antikörpern, Lenalidomid oder Pomalidomid, Steroiden, Proteasom-Inhibitoren oder auch Chemotherapie bzw. Stammzelltransplantation verstärkt werden. Wiederkehrende Phasen therapieinduzierter Neutropenien bzw. ein zunehmender Druck auf die T-Zell-Funktionen führen zu einer stetigen Verschlechterung der Immunkompetenz im langjährigen Krankheitsverlauf.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

Die Reaktivierung von Herpesviren (HSV-1, HSV-2, VZV) steht klinisch im Vordergrund. Dies führt selten zu lebensbedrohlichen Komplikationen, trägt jedoch erheblich zur Morbidität bei diesem Patientenkollektiv bei.
Daneben ist sorgfältig auf die Reaktivierung einer vorbestehenden Infektion mit Hepatitis B (HBV) zu achten. Neben lebensbedrohlichen Verläufen einer fulminanten Hepatitis kann es aufgrund der Reaktivierung zu einer Verzögerung bzw. sogar zum Stopp der nötigen Behandlung der Grunderkrankung kommen, was zu einer Verschlechterung der Prognose beitragen kann.
Der Fokus dieser Übersicht liegt deshalb auf der medikamentösen Prophylaxe einer Reaktivierung von HSV-1, HSV-2 und VZV bzw. HBV. Entsprechende Algorithmen helfen bei der Risikostratifikation.

HSV-1, HSV-2, VZV

Reaktivierungen von HSV-1 und HSV-2 können asymptomatisch verlaufen. Die häufigsten klinisch manifesten Reaktivierungen sind Herpes labialis, Herpes-Stomatitis und Herpes genitalis. Die Reaktivierung von VZV resultiert in der Regel im klinischen Bild der Gürtelrose (Herpes zoster). Diese kann in Abhängigkeit der Immunsuppression mehrere neurologische Segmente erfassen oder disseminiert auftreten. Sowohl bei HSV-1, HSV-2 als auch bei VZV kann die Reaktivierung bei schwerer Immunsuppression mit einer systemischen Organmanifestationen einhergehen, die mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Henze et al. 2022, Henze et al. 2023).
Die serologische Untersuchung für HSV bzw. VZV (HSV-IgG bzw. VZV-IgG) kann eine frühere Infektion bestätigen. Da die aktuelle Seroprävalenz bei Erwachsenen aufgrund hoher Primärinfektionsraten in der Kindheit (teils asymptomatisch) bei ungefähr 90 % liegt, ist für die meisten Patienten in der gegebenen Indikation eine antivirale Prophylaxe als Schutz vor einer Reaktivierung – auch ohne vorherige serologische Testung – adäquat. Es gibt keine Indikation für ein regelmäßiges Screening mit PCR auf Reaktivierungen durch HSV-1, HSV-2 oder VZV.

Indikationen

Die Indikationen für eine antivirale medikamentöse Prophylaxe bei Patienten mit soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien sind in Abbildung 3 (HSV-2 und HSV-2) und in Abbildung 4 (VZV) zusammengefasst (Henze et al. 2022, Henze et al. 2023).
Obwohl für Reaktivierungen durch VZV eine Impfprophylaxe zur Verfügung steht (Shingrix®), sind die Daten für verschiedene hämatologische Neoplasien bezüglich der Dauer des Impfschutzes noch unzureichend, um bei Patienten mit hohem Risiko den Verzicht auf eine medikamentöse Prophylaxe empfehlen zu können. Auch nach einer Impfung ist, wenn indiziert, die medikamentöse Prophylaxe gegen VZV unverzichtbar.

Aciclovir

Aciclovir ist für die medikamentöse Prophylaxe am besten untersucht und wird am häufigsten eingesetzt. Die verwendeten Dosierungen sind uneinheitlich.
Für die Prophylaxe von Reaktivierungen durch HSV-1 und HSV-2 wird Aciclovir meist in einer Dosierung von 400 mg p. o. 2x tgl. verwendet. Für die Prophylaxe von Reaktivierungen durch VZV werden Dosierungen von 400 mg 1x tgl. bis 3x tgl. verwendet.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

Valaciclovir

Die Evidenz für Valaciclovir aus Studien ist geringer, in der klinischen Praxis findet es in Dosierungen von 250 mg oder 500 mg 2x tgl. zur antivirale Prophylaxe Anwendung.
Bei beiden Substanzen ist die Höchstdosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion zu beachten.

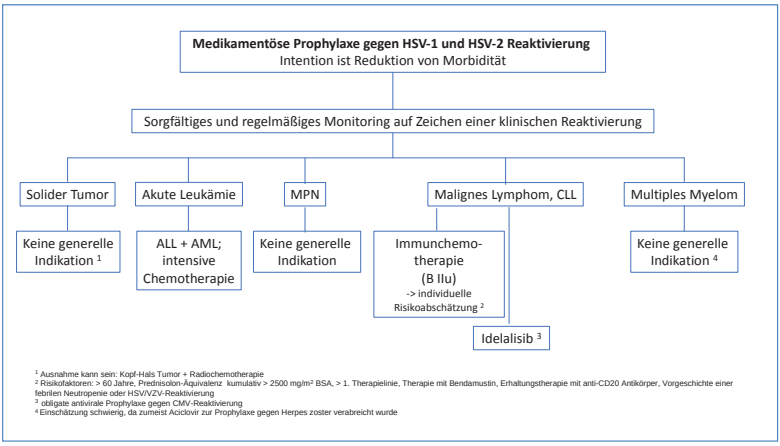


Abbildung 3 Indikationen für eine medikamentöse Prophylaxe gegen HSV-1- und HSV-2-Reaktivierung (Onkopedia, Leitlinienportal der DGHO)

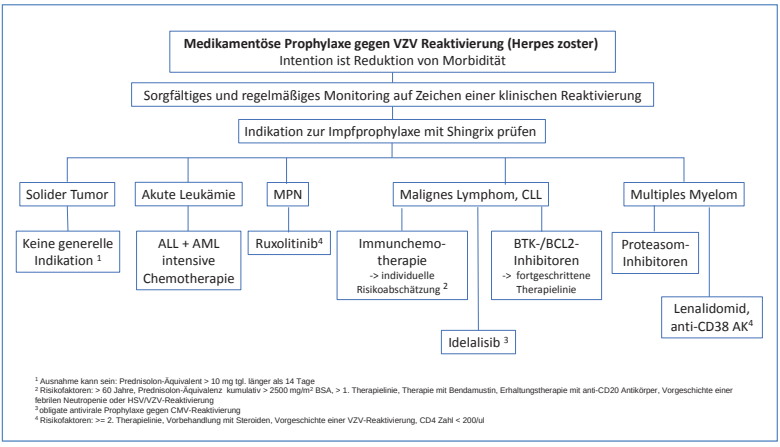


Abbildung 4 Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe gegen Herpes zoster (Onkopedia, Leitlinienportal der DGHO)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

Hepatitis B

Das Risiko einer HBV-Reaktivierung bei Tumorpatienten ist in der Literatur gut dokumentiert. Das hat hohe klinische Relevanz aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität, die mit einer Hepatitis-B-Infektion assoziiert ist. Es sind Reaktivierungen bei allen Patientenkollektiven beschrieben, bei denen serologisch ein früherer Kontakt mit HBV nachgewiesen wurde (Nachweis von anti-HBc-Antigen). Die weitere serologischen Konstellation ist davon unabhängig. Sowohl bei Nachweis als auch Fehlen von HBs-Ag oder anti-HBs-Antikörpern sind bei Anti-HBc-positiven Patienten Reaktivierungen dokumentiert worden. Die Inzidenz der Reaktivierung ist in den verschiedenen Patientenkollektiven sehr unterschiedlich. Bei Patienten mit malignen Lymphomen und anderen hämatologischen Neoplasien wie dem Multiplen Myelom sind Reaktivierungen mit einer Häufigkeit zwischen 30 % und 50 % beschrieben worden (Sagnelli et al. 2019). Die Bestimmung des HBs-Antigens und von Anti-HBc-Antikörpern in dieser Patientenpopulation identifiziert jene mit einem früheren Kontakt mit HBV. Deshalb sind diese einfachen serologischen Tests bei diesem Kollektiv vor Einleitung der spezifischen Tumortherapie durchzuführen.

Inzidenz der Reaktivierung

Die medikamentöse Prophylaxe bzw. präemptive Therapie mit Entecavir oder Tenofovir ist die medikamentöse Strategie der Wahl bei entsprechender serologischer Risikokonstellation. Der Algorithmus in Abb. 5 beschreibt das Vorgehen in Abhängigkeit des Screening Ergebnisses (Sandherr et al. 2022).

Entecavir oder Tenofovir

a) HBs-Ag und anti-HBc-negative Patienten: Eine medikamentöse Intervention ist nicht erforderlich. Die Immunisierung kann in Abhängigkeit der Grunderkrankung und geplanter Therapie erwogen werden.
b) HBs-Ag-negativ und anti-HBc-positiv: Es besteht das Risiko der Reaktivierung. Das Risiko sollte über den Nachweis der HBV-DNA weiter präzisiert werden. Bei Virusnachweis besteht die Indikation zu medikamentöser Prophylaxe. Patienten mit negativer PCR, die keine Prophylaxe erhalten, sollten ein Monitoring einer Reaktivierung mit regelmäßiger Bestimmung der Viruslast durch PCR erhalten. Allerdings gibt es dafür keine klaren Daten zur zeitlichen Abfolge. Die Leitlinie empfiehlt eine Durchführung der PCR auf HBV alle 1–3 Monate. Bei zweimaligem, also bestätigtem Virusnachweis sollte eine medikamentöse Prophylaxe eingeleitet werden.
c) HBs-Ag und anti-HBc-positiv: Es besteht die Indikation zu medikamentöser Prophylaxe. Diese sollte mit Beginn der tumorspezifischen Therapie eingeleitet werden.

Hierbei sollten vorzugsweise hochpotente Nukleos(t)id-Analoga wie Entecavir oder Tenofovir eingesetzt werden. Zur Dauer der Therapie gibt es keine prospektiven randomisierten Studien, Leitlinien empfehlen jedoch eine Fortführung der Therapie bis zu 6–12 Monate nach Beendigung der antineoplastischen Therapie. In Hochrisikosituationen wie nach B-Zell-depletierender Therapie sollte die Behandlung mindestens bis zu 18 Monate nach Ende der Therapie fortgeführt werden (EASL 2017).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

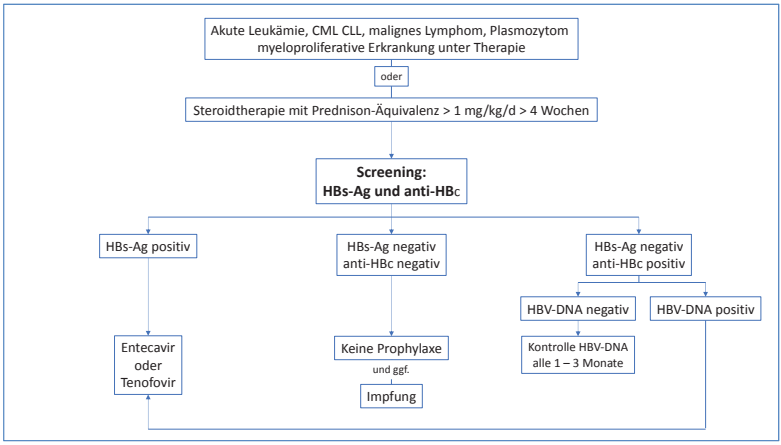


Abbildung 5 Strategie zur Prophylaxe einer Reaktivierung von HBV (Onkopedia, Leitlinienportal der DGHO)

Impfung

Impfungen stellen eine effektive Präventionsmaßnahme dar und sind vor allem für Patienten mit lymphatischen Erkrankungen von hoher Bedeutung. In den letzten Jahren hat sich durch den flächendeckenden Impfschutz gegen SARS-CoV2 gezeigt, dass Impfen eine lebensrettende supportive Maßnahme ist. Damit Impfungen zeitgerecht und möglichst wirksam bei Patienten mit Multiplem Myelom durchgeführt werden können, sind die wichtigsten Maßnahmen nachfolgend zusammengefasst.

Überprüfung des Impfstatus vor Therapieeinleitung

Impfstatus für Standardimpfungen

Vor Einleitung einer systemischen Therapie soll der Impfstatus für Standardimpfungen gemäß STIKO-Impfkalender erfragt und dokumentiert werden. Im Falle von Impflücken bzw. Notwendigkeit von Auffrischungen bestimmter Impfungen können diese eventuell zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn noch durchgeführt werden (z. B. Tetanus-Diphterie-Pertussis „TdP" als Kombinationsimpfung, Pneumokokkenimpfung für über 60-Jährige, etc.).
Wichtig ist dabei eine klare Kommunikation bezüglich der noch fehlenden Impfungen gegenüber den Patientinnen und Patienten sowie eine enge Zusammenarbeit zwischen Onkologie und hausärztlicher Betreuung, um die Verantwortlichkeit zur Durchführung der Impfungen festzulegen.
Insbesondere im Fall eines unverzüglichen Therapiebeginns ist die Dokumentation der notwendigen Impfungen in der Patientenakte bzw. dem Arztbrief an die weiterbehandelnden Ärzte zu gewährleisten. Die Impfungen sollen dann frühestmöglich (z. B. in einem therapiefreien Intervall bzw. nach Abschluss der Induktion oder nach der Stammzelltransplantation) nachgeholt werden (Laws et al. 2020).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

Die Vervollständigung des Impfstatus gemäß STIKO-Empfehlungen soll dann – in Absprache mit Patienten und hausärztlich betreuenden Kollegen – so früh wie möglich erfolgen.

Grundsätzliche Empfehlungen zu Impfungen bei Patienten mit Multiplem Myelom

Impferfolg

Totimpfstoffe können grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt – auch während einer laufenden onkologischen Therapie – gegeben werden. Allerdings kann der Impferfolg durch die Myelomerkrankung selbst oder durch die Therapie zum Teil erheblich eingeschränkt sein. Dies gilt insbesondere für B-Zell-depletierende Behandlungen sowie bei Einsatz von anti-BCMA-gerichteter Therapie und wurde zuletzt gut für die Covid-Impfung belegt (Perry et al. 2021, Terpos et al. 2021a, Terpos et al. 2021b). Die humorale Immunantwort war in beiden Studien bei denjenigen Patienten mit Multiplem Myelom besonders eingeschränkt, die innerhalb des letzten Jahres vor Durchführung der Covid-Impfung mit Anti-CD38-Antikörpern oder BCMA-gerichteten Substanzen behandelt worden waren.
Insofern profitieren Patienten mit Multiplem Myelom stark von einer Komplettierung des Impfstatus vor Therapieeinleitung. Die wichtigsten Impfungen sind neben der oben genannten „TdP"-Impfung vor allem Impfungen gegen respiratorische Erreger und Herpes zoster. Folgende Impfungen sollten Patienten mit Multiplem Myelom angeboten werden:

Impfungen für Patienten mit Multiplem Myelom

- Pneumokokkenimpfung
- Influenza-Impfung
- SARS-CoV2-Impfung (falls grundimmunisiert, ggf. Booster-Impfung gegen aktuell verbreitete *Variants of Concern* (VOC) durchführen)

Sämtliche o. g. Impfungen sind parallel applizierbar. Im Falle eines planbaren Therapiestarts ist ein Pausenintervall von ca. 7–14 Tagen nach der Impfung vor der Therapieeinleitung sinnvoll, um eine adäquate humorale Immunantwort zu gewährleisten.
Bezüglich der SARS-CoV2-Impfung kann als zusätzliche Präventionsmaßnahme die Gabe von Antikörper-Zubereitungen erwogen werden (z. B. Tixagevimab/Cilgavimab), sofern diese als Präeexpositionsprophylaxe zugelassen sind und ein unverzüglicher Therapiestart notwendig ist.

Spezielle Empfehlung zur Impfung gegen Herpes zoster (Totimpfstoff) nach autologer SZT

Für Patienten mit Multiplem Myelom kommt als zusätzliche wichtige Maßnahme nach autologer Stammzelltransplantation die Vakzinierung gegen Herpes zoster mit einem inaktivierten Impfstoff zum Einsatz.
Diese sollen alle Patienten mit einem Multiplen Myelom erhalten, bei denen die Gefahr einer Herpes-zoster-Reaktivierung besteht. Die Impfung wird in zwei Dosen innerhalb von 2–6 Monaten durchgeführt, wobei die erste Dosis frühestens 2–3 Monate nach der Stammzelltransplantation sinnvoll ist (Bastidas et al. 2019).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

Immunglobuline

sekundärer Immundefekt

Patienten mit einem Multiplen Myelom leiden an einem sekundären Immundefekt, der sich im langen Verlauf der Erkrankung weiter verstärkt. Dabei spielt neben der Progression der Erkrankung vor allem die wiederkehrende Immunsuppression durch die spezifische Therapie eine große Rolle. Die Folge ist eine zunehmende funktionelle Asplenie. Eine schöne Übersicht zu weiteren Ursachen gibt Tab. 2 aus der Onkopedia Leitlinie zum Thema (Na et al. 2019).

Tabelle 2 Ursachen für sekundäre Immundefekte (Na et al. 2019)

Ursachen	Beispiele
Tumorerkrankung	CLL (chronische Lymphatische Leukämie), maligne Lymphome, Multiples Myelom
Infektionen	Herpesviren
Iatrogene Immunsuppression durch Therapien	Anti-inflammatorische bzw. immunsuppressive Therapien, konventionelle Chemotherapien, biologische Therapien, zielgerichtete Therapien und Immuntherapien
erkrankungs- oder therapiebedingte Verschiebungen des Hormonhaushalts und metabolische Störungen	Eiweißverlust bei Enteropathie oder nephrotischen Syndrom (Hypogammaglobulinämie), Urämie
Organdysfunktion, - ausfälle	Leberzirrhose (erhöhte Glukokortikoide), Nierenversagen, Splenektomie
Malnutrition	Substratmangel, v.a. Protein- und Vitaminmangel
Zerstörung physiologisch-anatomischer Barrieren	Mukositis oder Hautläsionen (Venenkatheter)

Die Folge der sekundären Immundefizienz sind häufige Infektionen, rezidivierende Infektionen mit demselben Erreger, schwer verlaufende Infektionen, ungewöhnliche Erreger oder Infektionen mit protrahiertem Verlauf oder an atypischen Lokalisationen.

Substitution von Immunglobulinen

Neben der Achtsamkeit auf die Vermeidung einer Infektion (Hygiene, Maske, Abstand halten, Hände waschen und desinfizieren etc.), Impfungen und der medikamentösen antimikrobiellen Prophylaxe kann die Substitution von Immunglobulinen eine Maßnahme sein, die Infektanfälligkeit zu reduzieren. Allerdings fehlen randomisierte Studien zu dieser Fragestellung. Deshalb gibt es keine generelle Indikation zur prophylaktischen Gabe von Immunglobulinen. Ein gezielter Ansatz bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren hat sich im klinischen Alltag bewährt (Na et al. 2019, Raje et al. 2022).

Eine Indikation zur Immunglobulinsubstitution besteht, wenn folgende Kriterien vorliegen:

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

- eine pathologische Infektionsanfälligkeit
- ein Immunglobulinmangel < 4 g/l
- eine pathologische Impfantwort, z. B. ein inadäquates Ansprechen auf eine Pneumokokken-Impfung.

Den Algorithmus zu dieser Strategie zeigt Abbildung 6 (Na et al. 2019).

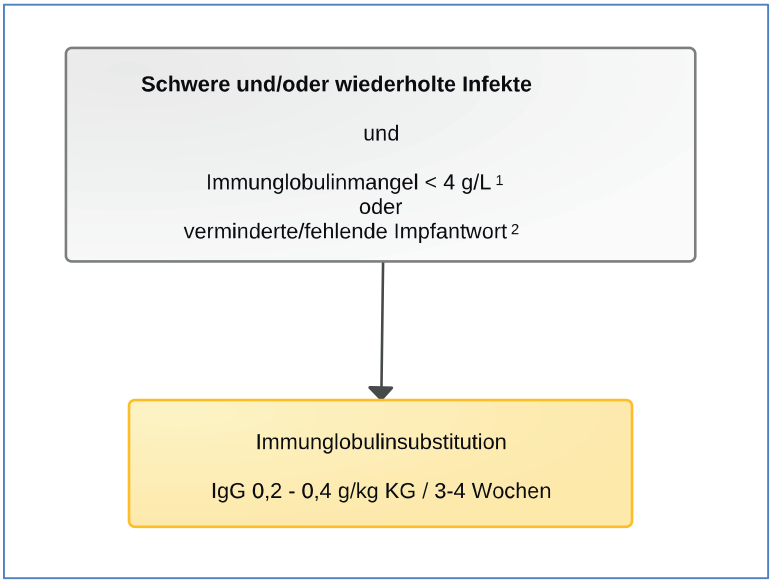


Abbildung 6 Therapie der sekundären Hypogammaglobulinämie (Onkopedia, Leitlinienportal der DGHO)

Immunglobulinpräparate

Es existieren keine prospektiv randomisierten Studien zur Effektivität der auf dem Markt befindlichen Immunglobulinpräparate. Auch der gewählte Substitutionsweg ist prognostisch nicht relevant. Deshalb können polyvalente Immunglobulinpräparate verschiedener Hersteller in Bezug auf die Wirksamkeit als weitgehend gleichwertig angesehen werden. Ebenso ist die subkutane Applikation im Vergleich mit der intravenösen Gabe als gleichwertig anzusehen. Zur Substitution empfohlen wird eine IgG-Dosierung von 0,2–0,4 g/kg KG alle 3–4 Wochen. Dabei ist im Verlauf auf eine individuelle Dosisanpassung je nach Klinik und IgG-Spiegel zu achten.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

Literatur

Bastidas A, Catteau G, Volpe S et al (2019) 2905. Long-term Immunological Persistence of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Clinical Data and Mathematical Modeling. Open Forum Infect Dis 6 (Suppl 2): S84–S85, doi: 10.1093/ofid/ofz359.183

Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R et al (2021) Infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. Onkopedia, März 2021

Claßen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal et al (2021) Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie-Prophylaxe. Onkopedia, Februar 2021

European Association for the Study of the Liver (2017) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 67(2): 370–98, doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021

Henze L et al (2023) Antivirale Prophylaxe: Herpes simplex Typ 1, herpes simplex Typ 2, Varicella Zoster Virus. Onkopedia, eingereicht Januar2023

Henze L, Buhl C, Sandherr M et al (2022) Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. Ann Hematol 101(3): 491–511, doi: 10.1007/s00277-04746-y

Laws HJ, Baumann U, Bogdan C et al (2020) Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (III) Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 63(5): 588–644, doi: 10.1007/s00103-020-03123-w

Perry C, Luttwak E, Balaban R et al (2021) Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv 5(16): 3053–61, doi: 10.1182/bloodadvances.2021005094

Na IK, Hensel M, Maschmeyer G et al (2019) Immundefekte, sekundär. Schwerpunkt: Therapieinduzierte Immundefekte in der Hämatologie und Onkologie. Onkopedia, August 2019

Raje NS, Anaissie E, Kumar SK et al (2022) Consensus guideline and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. Lancet Haematol 9(2): e143–e161

Sagnelli C, Pisaturo M, Calò F et al (2019) Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hemo- lymphoproliferative diseases, and its prevention. World J Gastroenterol 25(26): 3299–312

Sandherr M, Rieger C, Maschmeyer G (2022) Infektion in der Ambulanz. Onkopedia, Mai 2022

Terpos E, Gavriatopoulou M, Fotiou D et al (2021a) Poor Neutralizing Antibody Responses in Patients with CLL, NHL and HL after Vaccination Against Sars-Cov-2; A Prospective Study in 132 Patients. Blood 138 (Suppl 1): 3752, doi: 10.1182/blood-2021-145110

Terpos E, Trougakos IP, Gavriatopoulou M et al (2021b) Low neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in older patients with myeloma after the first BNT162b2 vaccine dose. Blood 137(26): 3674–6, doi: 10.1182/blood.2021011904

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.21b

Renale Komplikationen

U. Schönermarck, M. Fischereder, R. Schmidmaier

Schlagwörter

Nierenbiopsie • Proteinurie • Niereninsuffizienz • CAST-Nephropathie • Hyperviskositätssyndrom • AL-Amyloidose • Hyperkalzämie • Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease • Light Chain Deposition Disease • Glomerulopathie • Glomerulonephritis • Kryoglobulinämie • Mikroangiopathie • Fanconi-Syndrom • renale Amyloidose • Tamm-Horsfall-Protein • Bence-Jones-Proteinurie • nephrotisches Syndrom • Plasmapherese • High-Cut-Off Membran • Dialyse • Nierentransplantation

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 bei Patient*innen mit Multiplem Myelom wirklich durch das MM bedingt ist („related"). Dies kann nur bei adäquater Untersuchung beurteilt werden.

Das Spektrum klinischer Manifestationen ist groß und umfasst neben der Präsentation mit terminaler Niereninsuffizienz bei Erstdiagnose auch Patienten mit erhöhten Retentionsparametern oder isolierter Proteinurie.

geringe Einschränkung der Nierenfunktion

Häufig besteht bei Diagnosestellung eine geringe Einschränkung der Nierenfunktion. So lag in einer Kohorte von 1966 Patienten bei 47 % der Patienten, bei denen auch eine Bestimmung der GFR erfolgte, die eGFR unter 60 ml/min. Da in 18,9 % bei Erstvorstellung die GFR nicht bestimmt wurde, ist die Inzidenz potenziell sogar höher (Yadav et al. 2018). 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 et al. 2009). In einer multivariaten Analyse dieser Patient*innen waren Cystatin C und LDH die einzigen Prädiktoren des Überlebens.

Frühstadien der Nierenbeteiligung

Aber auch bei normalem Serumkreatinin und Cystatin C kann eine relevante renale Beteiligung vorliegen. Dazu zählen die Patient*innen, 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. In der bislang größten 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).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

Prognose

Generell korreliert der Schweregrad der renalen Beteiligung mit der Prognose. Die ungünstigste Prognose ergibt sich sicherlich für Patient*innen mit terminaler Niereninsuffizienz. Trotzdem wird in bis zu 60 % der Fälle mit initialer Dialysepflichtigkeit nach adäquater Therapie ein Ansprechen mit Dialysefreiheit berichtet, was mit einem prognostisch günstigeren Verlauf verbunden ist.
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, die damit verbundenen klinischen Syndrome und spezifische nephrologische Therapieoptionen 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 die Analyse der Eiweißausscheidung im Urin erforderlich. Alle Patient*innen 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.

Anwendung von Formeln

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 Kreatinin-Clearance 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 Serumkreatinin berechneten GFR aber keinen entscheidenden Vorteil.

Stadien der Niereninsuffizienz

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

Bestimmung der freien Leichtketten (FLC) in Serum und Urin

κ/λ-Ratio

Die Bestimmung der freien Leichtketten und der κ/λ-Ratio im Serum identifiziert eine monoklonale Gammopathie mit hoher Sensitivität und Spezifität. In Kombination mit der Serumelektrophorese kann die Bestimmung der freien κ- und λ-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 κ-Leichtketten liegen als Monomere vor (Molekulargewicht 22 kDa), haben eine renale Clearance von 40 % und eine Serumhalbwertszeit von 2–4 Stunden. Freie λ-Leichtketten liegen üblicherweise als Dimere vor (Molekulargewicht 44 kDa), haben eine renale Clearance von 20 % und eine Halbwertszeit von 3–6 Stunden. Die gesunde Niere filtriert monomere freie κ-Leichtketten dreimal schneller als die dimeren λ-Leichtketten. Bei normaler Nierenfunktion beträgt das κ/λ-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 κ/λ-Ratio mit zunehmender Niereninsuffizienz an. Daraus ergibt sich für die κ/λ-Ratio ein modifizierter Normalbereich von 0,37–3,1 (Hutchison et al. 2012).

modifizierter Normalbereich bei Niereninsuffizienz

Bei Patient*innen 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. Es sollte deshalb eine Quantifizierung der Proteinurie durchgeführt werden, die im Spontanurin erfolgen kann (Angabe als g Eiweiß/g Kreatinin).

Proteinurie-Differenzierung

Die Proteinurie-Differenzierung ermöglicht die Unterscheidung in glomeruläre (Leitmolekül Albumin) und tubuläre Formen (Leitmolekül α_1-Mikroglobulin). Der direkte Nachweis der FLC sowie deren Quantifizierung und die Unterscheidung in κ- und λ-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 für die sog. „Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease“ (MIDD) charakteristisch.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

Nierenbiopsie

Abgrenzung nicht myelomassoziierter Ursachen

Die Durchführung einer Nierenbiopsie ist zur Beurteilung einer myelomassoziierten Nierenschädigung, der Prognose und möglicher Therapieentscheidungen indiziert. Sie dient aber auch zur Abgrenzung anderer nicht myelomassoziierter Ursachen einer Nierenfunktionsstörung, z. B. einer hypertensiven, vaskulären oder diabetischen Nierenschädigung. So hatten in einer Kohorte von 121 Patienten mit V. a. eine monoklonale Gammopathie und Nierenschädigung 45 % der Patienten keine myelomassoziierte Nierenschädigung in der Nierenbiopsie (Paueksakon et al. 2003). Von 190 Patienten mit MM wiesen in der Nierenbiopsie 25 % nicht myelomassoziierte Nierenschädigungen auf (Nasr et al. 2012).
In der Regel besteht bei normaler plasmatischer Gerinnung und ausreichender Thrombozytenzahl kein erhöhtes Blutungsrisiko (Fish et al. 2010).
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) (Dimopoulos et al. 2016)

Dagegen kann in folgenden Situationen auf eine Nierenbiopsie verzichtet werden (Dimopoulos et al. 2016):

- Diagnose eines MM mit Therapieindikation und Auftreten einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung bei hoher FLC-Konzentration im Serum (> 1500 mg/l), da hier eine Cast-Nephropathie wahrscheinlich ist;
- große Proteinurie und an anderer Stelle bioptisch gesicherte AL-Amyloidose, da hier eine renale Amyloidose wahrscheinlich ist;
- rein tubuläre Funktionsstörungen

Renale Syndrome/Hauptmanifestationen

glomeruläre, tubuläre und interstitielle Nierenschädigungen

Eine renale Beteiligung bei Patient*innen mit monoklonaler Gammopathie ist häufig und wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 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 („chronic kidney disease"),
- nephrotisches Syndrom und
- tubuläre Funktionsstörungen

Etwa 75 % der Nierenveränderungen bei Patienten mit MM sind paraproteinassoziiert. In der Regel dominiert eine Form der durch die FLC verursachten Nierenschädigung, nicht selten können aber mehrere Manifestationen in der Nieren-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

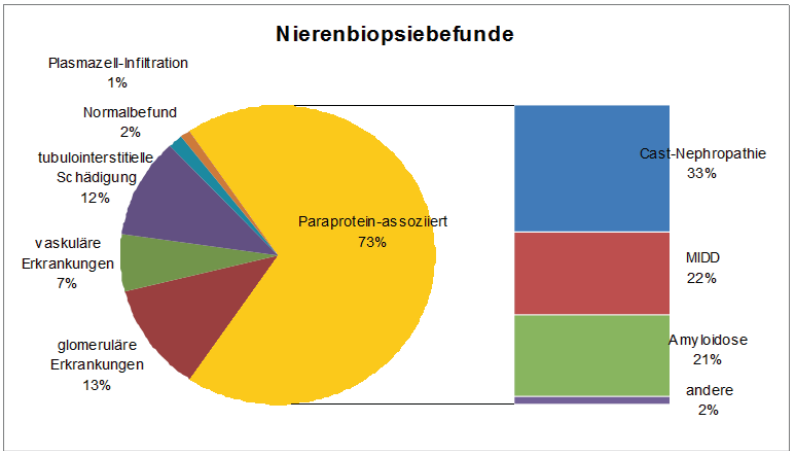


Abbildung 1 Nierenbiopsiebefunde bei 190 Patienten mit Multiplem Myelom (modifiziert nach Nasr et al. 2012)

Bei 12 Patienten (6 %) lagen Mischformen zwischen verschiedenen paraproteinassoziierten Nierenerkrankungen vor, 11 % der Patienten zeigten rein hypertensive bzw. diabetische Nierenschädigungen ohne paraproteinassoziierte Veränderungen. Da in einer Nierenbiopsie mehrere Befunde gefunden werden können, ergibt die Gesamtsumme der prozentualen Verteilung einen Wert > 100 %.

biopsie gefunden werden. Die einzelnen Formen und ihre prozentuale Verteilung sind in Abbildung 1 aufgeführt (Nasr et al. 2012).

Entsprechend der 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 myelomdefinierende Manifestation für die Diagnosestellung gewertet (Rajkumar et al. 2014). Da die weiteren Formen der Nierenbeteiligung (z. B. AL-Amyloidose) auch bei anderen Plasmazelldyskrasien 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" (MGRS). Diese Bezeichnung wurde vor einigen Jahren eingeführt, um ein Krankheitsbild zu definieren, das zwar nicht die Kriterien für ein Plasmazellmyelom erfüllt (d. h. formal einem MGUS entspricht), aber durch eine definierte („symptomatische") Nierenschädigung durch ein monoklonales Immunglobulin charakterisiert ist und woraus sich die Indikation für eine antineoplastische Therapie ergibt (Leung et al. 2019).

„monoklonale Gammopathie mit renaler Signifikanz" (MGRS)

Ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen (eGFR < 15 ml/min) wird bei ca. 10 % der Patient*innen 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.

dialysepflichtiges akutes Nierenversagen

Weitere renale Komplikationen im Sinne eines akuten Nierenversagens treten auf infolge:

- Hyperkalzämie,
- Hyperurikämie,
- Hyperviskosität,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

- tubulointerstitieller Nephritis,
- Hypovolämie oder
- Gabe von NSAR, Kontrastmittel und anderen nephrotoxischen Medikamenten

drei renale Hauptmanifestationen

Es gibt drei renale Hauptmanifestationen, die durch das MM bedingt sind:

- Cast-Nephropathie
- AL-Amyloidose
- Monoclonal Immunoglobulin 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 paraproteinassoziierte Ursachen sind selten und führen zu glomerulären oder tubulointerstitiellen Schädigungen (Leung et al. 2021).

seltene Formen glomerulärer Veränderungen

Als seltene Formen glomerulärer Veränderungen sind beschrieben

- C3-Glomerulopathie mit monoklonaler Gammopathie,
- proliferative Glomerulonephritis mit monoklonalen Immunglobulinablagerungen („proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits", PGNIMD),
- fibrilläre Glomerulonephritis und immunotactoide Glomerulopathie,
- monoklonale Kryoglobulinämien und
- thrombotische Mikroangiopathien (atypisches HUS)

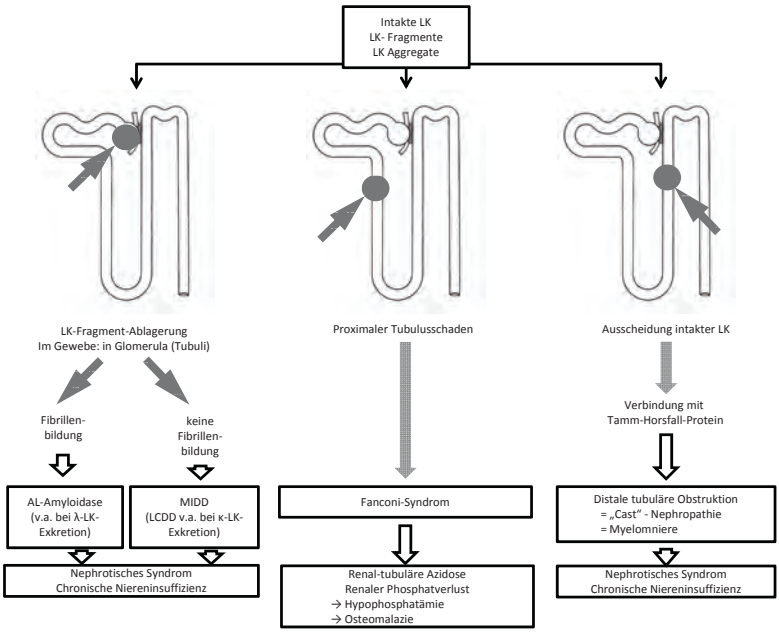


Abbildung 2 Formen der Nierenerkrankung beim MM und ihre Entstehung

LK: Leichtketten, MIDD: Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease, LCDD: Light Chain Deposition Disease

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

Tabelle 1 Hauptmanifestationen der Nierenbeteiligung bei MM

	Cast-Nephropathie	AL-Amyloidose	MIDD (LCDD)
Nierenfunktion (eGFR)	↓↓↓	normal – ↓	↓↓
Proteinurie	↑ – ↑↑	↑↑ – ↑↑↑	↑↑
Hämaturie	+	(+)	++
Hyperkalzämie	++	(+)	+
Serumkonzentration FLC κ : λ	κ >>> λ	κ << λ	κ >> λ

Klinisch imponieren diese Formen primär durch die Veränderungen des Harnsediments mit Erythrozyturie und/oder Proteinurie als Hinweis auf eine schwerwiegende Störung der Filtrationsbarriere. Ohne Kontrolle der pathogenetisch ursächlichen Plasmazellerkrankung ist mit dem Eintritt der Dialysepflichtigkeit zu rechnen.

direkte Toxizität am Tubulus

Im Zuge der tubulären Resorption von Leichtketten ist auch eine direkte Toxizität am Tubulus möglich. Es kommt dann zur selektiven Störung von Tubulusfunktionen wie z. B. der Rückresorption von Glucose, Bikarbonat, Phosphat oder Harnsäure. Klinisch präsentieren sich diese Störungen als Fanconi-Syndrom mit renaler Glucosurie, renal tubulärer Azidose, Hypophosphatämie oder Hypourikämie.
Äußerst selten führt eine Infiltration der Nieren durch Plasmazellen zu einer Nierenfunktionsstörung. Ebenso sind interstitielle Nephritiden infolge von Leichtketten-Ablagerungen und ein AKI im Rahmen eines Hyperviskositäts-Syndroms selten.

Cast-Nephropathie („Myelomniere" durch intratubuläre Präzipitate von Leichtketten)

Sie stellt mit 30–40 % die häufigste renale Manifestationsform beim MM dar (Nasr et al. 2012) 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. λ-Leichtketten wirken dabei stärker tubulusschädigend als κ-Leichtketten. Die Wahrscheinlichkeit dieser u. U. abrupt eintretenden Funktionsstörung korreliert mit der Leichtkettenkonzentration im Serum, weiblichem Geschlecht und einer eingeschränkten Nierenfunktion (Yadav et al. 2018).

tubuläre Funktionsstörung

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 aber – wie oben bereits

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

erwähnt – vom Urinteststreifen nicht erkannt! Klinisch zeigt sich eine tubuläre Proteinurie und progrediente Niereninsuffizienz.

Diurese von > 3 L pro Tag

Bei Patient*innen mit akutem Nierenversagen und einer Erhöhung der klonalen FLC > 500 mg/l im Serum muss eine Cast-Nephropathie differenzialdiagnostisch erwogen werden. Es sollte eine Diurese von > 3 L pro Tag mittels kristalloidem Volumenersatz angestrebt werden, wenn dafür keine Kontraindikationen vorliegen. Durch die strikt intratubuläre Lage ist eine Therapie durch Reduktion der Leichtkettenkonzentration im Serum gut möglich. Die Cast-Nephropathie ist bei rascher Therapieeinleitung und effizienter Absenkung der FLC potenziell reversibel. Bei anhaltender Tubulusschädigung durch hohe Konzentrationen an FLC entwickelt sich jedoch eine irreversible Nierenschädigung.

Renale Amyloidose (AL-Amyloidose)

Etwa 20–25 % der Myelompatienten mit Nierenbeteiligung weisen eine AL-Amyloidose auf (Nasr et al. 2012), z. T. in Kombination mit einer Leichtkettenablagerung. Die abgelagerten FLC-Fragmente (häufiger λ- als κ-Leichtketten) bilden schwer lösliche Fibrillen (Kongorot-positiv, doppelbrechend im polarisierten Licht). Spezielle Aminosäuresequenzen prädisponieren zur Amyloidbildung.

systemische Organmanifestationen

Je nach Ort der Amyloidablagerung entwickelt sich eine große Proteinurie bis hin zu einem nephrotischen Syndrom (glomerulär), einer Niereninsuffizienz (vaskulär) oder einer Tubulusfunktionsstörung (tubulär). Klinisch imponiert als signifikanter Unterschied zu Patient*innen mit Myelomniere eine geringer ausgeprägte Anämie (Hämoglobin 12,8 g/dl vs. 9,6 g/dl) und die geringere Plasmazellinfiltration des Knochenmarks (20 % vs. 60 %) (Nasr et al. 2012). Zudem sind weitere systemische Organmanifestationen häufig, v. a. im Bereich des Myokards, des peripheren Nervensystems und des Magen-Darm-Trakts. Eine Hypertonie ist selten, eher wird eine orthostatische Hypotonie beobachtet. Die Prognose wird in der Regel durch die kardiale Beteiligung bestimmt.

Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD)

Eine MIDD liegt bei ca. 25 % der Patienten mit myelomassoziierter 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 κ-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").

In der klinischen Präsentation überwiegen Männer, die GFR ist bei Diagnosestellung meist auf < 30 ml/min eingeschränkt. Vor allem prognostisch unterscheidet sich diese Form der renalen Beteiligung (Khera et al. 2019). Das 7-Jahres-Überle-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

ben betrug für Patienten mit einer GFR > 30 ml/min 61,4 % gegenüber 44,9 % bei einer GFR < 30 ml/min bzw. 31,2 % bei Dialysepflichtigkeit (Mohan et al. 2017).

Therapie

Bei der Therapie ist zwischen allgemeinen, unspezifischen Maßnahmen sowie spezifischen onkologischen und nephrologischen Therapieformen für einzelne Erkrankungsentitäten zu unterscheiden. Schwerpunkt dieses Kapitels ist dabei die Therapie renaler Komplikationen. Entscheidend ist jedoch, dass nur eine rasche und effektive onkologische Therapie langfristig einen bereits eingetretenen Nierenschaden reduzieren und die Gesamtprognose der Patienten verbessern kann.

Allgemeine, unspezifische Maßnahmen

Primäres Ziel ist es, eine weitere Nierenschädigung zu vermeiden. Eine besonders hohe renale Morbidität ergibt sich für Patienten mit MM und

hohe renale Morbidität

- Volumendepletion
- Hyperkalzämie
- zusätzlichem Diabetes mellitus
- Anwendung von NSAR/nephrotoxischen Medikamenten
- Gabe von Röntgenkontrastmittel

Eine Hypovolämie, die v. a. bei Hyperkalzämie häufig ist, muss vermieden bzw. konsequent behandelt und auf eine ausreichende Trinkmenge muss geachtet werden. Der Verzicht auf NSAR und andere nephrotoxische Medikamente ist dringend zu empfehlen. Der Einsatz von Diuretika sollte mit Vorsicht 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.
Insbesondere bei akuter Nierenfunktionsverschlechterung, Hyperkaliämieneigung und weit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung sollten ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) (passager) pausiert werden. Renale Begleitprobleme (Hyperkaliämie, metabolische Azidose) müssen untersucht und wie bei anderen Nierenerkrankungen behandelt werden.
Das tatsächliche Risiko für eine Nephrotoxizität von Röntgenkontrastmittel wird aktuell kontrovers diskutiert, bei begründeter Indikation darf die notwendige Diagnostik mit Einsatz von Kontrastmittel nicht vorenthalten werden. Eine ausreichende Hydrierung des Patienten vor Kontrastmittelgabe erscheint weiterhin empfehlenswert. Analog dem Vorgehen bei anderen Erkrankungen erscheint ein Pausieren von ACE-Hemmern bzw. ARB sinnvoll (Kiski et al. 2010). Die Korrektur einer gleichzeitig bestehenden Hyperkalzämie ist ebenso anzustreben.

Kontrastmittelgabe

Dosisanpassung von Medikamenten

Bei eingeschränkter Nierenfunktion müssen alle Medikamente bzgl. der Notwendigkeit einer Dosisanpassung an die aktuell bestehende Nierenfunktion überprüft

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

werden. Dabei sind eine Dosisreduktion bzw. Kontraindikationen sowohl hinsichtlich der onkologischen Therapien als auch aller anderen Medikamente zu berücksichtigen.

Onkologische Therapie des MM mit Niereninsuffizienz

An dieser Stelle sei auf die umfänglichen 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.

Eine rasche Diagnosestellung und der Beginn einer effektiven antineoplastischen Therapie sind entscheidend, da nur hierdurch sowohl die renale als auch die Gesamtprognose der Patienten verbessert werden kann. Dabei ist zu beachten, dass bei manifester Niereninsuffizienz die Dosierungen der myelomaktiven Therapeutika substanzspezifisch und nach sorgfältiger Abwägung dosisreduziert gegeben werden sollten, um einerseits eine effektive Therapie zu gewährleisten und andererseits eine Akkumulation renal eliminierter Medikamente sowie ihrer Metabolite mit der Folge einer verstärkten Toxizität zu vermeiden. 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.

Dosierungen der myelomaktiven Therapeutika

Auch im Verlauf muss die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Veränderung der Nierenfunktion – sowohl im Hinblick auf eine Verschlechterung als auch eine Verbesserung – beachtet werden. In Tabelle 2 ist daher eine Übersicht der gängigsten Substanzen in der Myelom-Therapie und Besonderheiten im Hinblick auf Dosisadaptionen bei Niereninsuffizienz aufgelistet (Wanchoo et al. 2017, Schönermarck et al. 2020).

Konkret unterscheiden sich zwei klinische Situationen:

- einmal die rasche Therapieeinleitung bei Patienten mit akutem myelombedingten Nierenversagen (i. d. R. im Sinne einer Cast-Nephropathie) und
- zum anderen die initiale Therapieplanung eines behandlungspflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (myelombedingt oder auch anderer Genese)

akutes, myelombedingtes Nierenversagen

Gerade beim akuten, myelombedingten 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 tubulointerstitiel-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

Tabelle 2 Gängige Substanzen in der Myelom-Therapie und Besonderheiten im Hinblick auf Dosisadaptionen bei Niereninsuffizienz (modifiziert nach Wanchoo et al. 2017 und Schönermarck et al. 2020)

Substanzklasse	Wirkstoff	Renale Nebenwirkungen	Dosierung bei NI	Dosierung bei Dialyse
Klassische Zytostatika				
	Cisplatin	ATN, TMA, Hypomagnesiämie, Fanconi Syndrom, renaler Salzverlust	Dosisreduktion um 25 % bei GFR 46–60 ml/Min.; um 50 % bei GFR 10–45 ml/Min.	HD: Dosisreduktion um 50 %, Gabe nach HD
	Melphalan	AKI, Hyponatriämie	Dosisreduktion um 15 % bei GFR 46–60 ml/Min.; um 25 % bei GFR 10–45 ml/Min.	Hochdosistherapien mit Melphalan sind auch unter Dialysebedingungen gut möglich. Häufig werden Dosen von 100–140 mg/m^2 eingesetzt *
	Cyclophosphamid	hämorrhagische Zystitis	keine Dosisanpassung erforderlich	HD: Dosisreduktion um 50 %, Gabe nach HD; ggf. normale Dosierung und Dialysetiming 6–12 h nach Gabe**
	Bendamustin	im Menschen kein sicherer Hinweis auf renale Toxizität	keine Dosisanpassung erforderlich, 120 mg/m^2 d1+2	im 1. Zyklus 120 mg/m^2 d1, bei guter Verträglichkeit (Myelotoxizität) 120 mg/m^2 d1+2
	Anthrazykline	Glomerulopathie, FSGS, minimal Change GN, TMA	keine Dosisanpassung erforderlich	keine Dosisanpassung erforderlich
Immunmodulatorische Substanzen				
	Thalidomid	Hyperkalämie	Keine Dosisanpassung erforderlich, aber Eindosierung mit 50 mg/Tag zu empfehlen. Max. 200 mg/Tag	keine Dosisanpassung erforderlich

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

Tabelle 2 Gängige Substanzen in der Myelom-Therapie und Besonderheiten im Hinblick auf Dosisadaptionen bei Niereninsuffizienz (modifiziert nach Wanchoo et al. 2017 und Schönermarck et al. 2020)

Substanzklasse	Wirkstoff	Renale Nebenwirkungen	Dosierung bei NI	Dosierung bei Dialyse
	Lenalidomid	AKI, akute interstitielle Nephritis	10 mg max./Tag bei GFR 30–60 ml/Min.; 15 mg max. alle 2 Tage bei GFR 10–29 ml/Min.	HD: 5 mg/Tag nach HD
	Pomalidomid	AKI, Kristallnephropathie	Laut Zulassung keine Dosisanpassung erforderlich. Engmaschige Laborkontrollen indiziert.	unzureichende Datenlage
Proteasom-Inhibitoren				
	Bortezomib	TMA	Dosisreduktion bei GFR < 20 ml/min.	Gabe nach HD, Dosisreduktion überdenken
	Carfilzomib	TMA, tumorlyseähnliches Syndrom, ATN	keine Dosisanpassung erforderlich	Gabe nach HD
	Ixazomib	nicht berichtet	unzureichende Datenlage	unzureichende Datenlage
HDAC Inhibitor				
	Panobinostat	nicht berichtet	keine Dosisanpassung erforderlich	unzureichende Datenlage
Antikörper				
	Elotuzumab	AKI	keine Dosisanpassung erforderlich	keine Dosisanpassung erforderlich
	Daratumumab	nicht berichtet	keine Dosisanpassung erforderlich	keine Dosisanpassung erforderlich

NI: Niereninsuffizienz; ATN: akute Tubulusnekrose; TMA: thrombotische Mikroangiopathie; AKI: akute Nierenschädigung; CrCl: Kreatinin-Clearance; HD: Hämodialyse; AIN: akute interstitielle Nephritis; HDAC: Histon-Deaktylase; SLAMF7: signalisierendes lymphozytäres Aktivierungsmolekül F7.
*(Batalini et al. 2018, Bird et al. 2011, St. Bernard et al. 2015)
**(Hartmann et al. 2010)

len Inflammation liegen. Hierzu gibt es jedenfalls pathophysiologische Modelle und experimentelle Daten (Sengul et al. 2002).
Bortezomib/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 Kombina-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

tion aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason sinnvoll sein, insbesondere wenn Bedenken bezüglich der Myelotoxizität der Anthrazykline bestehen. Auch Kombinationen von Bortezomib/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 Bortezomib/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-Analogon 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.

chronische Niereninsuffizienz und HDT-ASCT

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 Melphalandosis von 200 mg/m^2 auf 140 mg/m^2 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 (Bortezomib, Melphalan, Prednison) die beste Datenlage. Bei Bedenken bezüglich der Toxizität von Melphalan ergibt sich in der Literatur ausreichend Evidenz für eine Erstlinientherapie mit Bortezomib und Dexamethason.

bestehende Dialysepflichtigkeit

Eine Besonderheit stellt die Situation bei einer bestehenden Dialysepflichtigkeit dar. Neben dem Risiko einer Akkumulation ist auch die Entfernung der Medikamente durch die Hämodialyse zu berücksichtigen. Auch unter Dialysebedingungen sind Hochdosistherapien mit Melphalan gut möglich (Batalini et al. 2018, Bird et al. 2006, St. Bernard et al. 2015). Cyclophosphamid kann bei intermittierender i. v.-Gabe in normaler Dosis eingesetzt werden, wenn im Abstand von 6–12 Stunden nach Applikation die nächste Dialyse erfolgt (Hartmann et al. 2010).

Nierenschädigung durch akute Medikamenten-Toxizität

Unter medikamentöser Therapie können zahlreiche renale Nebenwirkungen auftreten (Tabelle 2), die bei Fortführung der Medikation mit dem Risiko einer dauerhaften Nierenschädigung bis hin zur Dialysepflichtigkeit verbunden sind, u. a.

- akute interstitielle Nephritis mit tubulärer Proteinurie, Leukozyturie und Nierenfunktionseinschränkung,
- tubuläre Funktionsstörungen (Fanconi-Syndrom, Hypomagnesiämie, renaler Salzverlust),
- thrombotische Mikroangiopathie mit renaler Beteiligung,
- akute Tubulusnekrose (ATN),
- Glomerulopathie (FSGS, Podozytopathie) mit Proteinurie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

Zu beachten ist, dass diese renalen Nebenwirkungen und insbesondere eine akute interstitielle Nephritis auch durch andere Medikamente verursacht werden können (z. B. Protonen-Pumpen-Inhibitoren, Antibiotika). Zur Abklärung einer Nierenfunktionsverschlechterung kann ggf. die Durchführung einer Nierenbiopsie notwendig sein.

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

renale Nebenwirkungen

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.
Eine Hyperkalzämie alleine kann bereits durch eine Verringerung des renalen Plasmaflusses zu einer signifikanten Reduktion der GFR führen. Besteht zudem eine Medikation mit NSAR, z. B. in der Selbstmedikation bei Knochenschmerzen, wurde eine nochmalige Verstärkung im GFR-Rückgang beschrieben (Levi et al. 1983). Diese funktionell bedingten GFR-Reduktionen sind rasch durch Pausieren der NSAR und Therapie der Hyperkalzämie zu beheben und resultieren meist in keiner weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Dringlichkeit der Therapie

Die Symptomatik des Patienten und die Dringlichkeit der Therapie richten sich dabei nicht nur nach der Höhe, sondern auch nach der Anstiegsgeschwindigkeit 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 nach ausreichender Hydrierung des Patienten,
- i. v. Gabe von Bisphosphonaten in nierenfunktionsadaptierter Dosierung,
- Gabe von Calcitonin

Bei bestehender hochgradiger Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min) ist aufgrund von Kontraindikationen formal nur die i. v. Gabe von Ibandronat (2 mg i. v. über

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

1 h) zugelassen. Die Gabe von Zoledronsäure und Pamidronat wird bei einer eGFR < 30 ml/min mangels Daten und des Risikos einer weiteren Nierenfunktionsverschlechterung nicht empfohlen, ist im Einzelfall nach Nutzen-Risiko-Abwägung bei schwerer, lebensbedrohlicher Hyperkalziämie aber möglich. Eine verlängerte Infusionszeit reduziert renale Nebenwirkungen.
Der Einsatz von Denosumab ist auch bei Niereninsuffizienz und Dialyse möglich, allerdings ist mit einem höheren Risiko für anhaltende Hypokalzämien zu rechnen.

Notfalldialysebehandlung

Eine Notfalldialysebehandlung unter Verwendung eines kalziumfreien Dialysats kann bei schwerer und symptomatischer Hyperkalzämie 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 κ-Leichtketten auftreten. Klinische Manifestationen 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.

Absenkung der FLC

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.
Trotz effizienter Chemotherapie kann das Absinken der FLC zu langsam erfolgen. Daraus resultiert das pathophysiologische Konzept, dass eine rasche extrakorporale Elimination und mindestens 50%ige Reduktion der FLC die renale Prognose verbessern kann.
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.
Die Studienlage ist 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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

Verwendung moderner Chemotherapien (Bortezomib) und eine Metaanalyse zeigen dagegen einen klinischen Benefit mit deutlicher Verbesserung der Nierenfunktion (Burnette et al. 2011). 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. Die Indikation zum Einsatz der Plasmapherese wird insgesamt eher zurückhaltend gestellt (Dimopoulos et al. 2016).

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 κ- und λ-Leichtketten (Molekulargewicht 22 bzw. 44 kDa) insbesondere bei verlängerter Dialysedauer (6–8 Stunden) gut und in großer Menge entfernt werden. Bei Auftreten größerer Polymere wird die Effektivität limitiert. In Deutschland steht seit einigen Jahren eine High-Cut-off-Membran für die Dialyse zur Verfügung (HCO 1100, Weiterentwicklung Theralite™, Firma Gambro).

Zwei größere randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studien (EULITE und MYRE) konnten für den Einsatz der HCO-Membran und Verwendung moderner Bortezomib-haltiger Chemotherapien keinen signifikanten Vorteil für das renale und Patientenüberleben zeigen, auch wenn sich in einer Studie ein Trend für eine bessere renale Prognose zeigte (Bridoux et al. 2017, Hutchison et al. 2019). Auch für diesen Therapieansatz muss die Indikation sehr zurückhaltend gestellt werden.

Indikation zum Einsatz der High-Cut-off-Dialyse

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.

Bei fehlender Dialyseindikation besteht aktuell keine Empfehlung für den Einsatz einer Plasmapherese oder einer Dialysebehandlung mittels High-cut-off-Membran ausschließlich zum Zweck der Reduktion der Serum-Leichtkettenlast. Entscheidend für den Therapieerfolg bleiben die sichere Diagnosestellung und der rasche Therapiebeginn. Ohne eine wirksame Chemotherapie ist auch die extrakorporale Elimination der FLC erfolglos.

Nierenersatztherapie – Dialyse und Nierentransplantation

Bei hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion, nicht beherrschbarer Hyperkaliämie, metabolischer Azidose oder Überwässerung ist die Einleitung einer Dialyse erforderlich. Diese erfolgt entsprechend der üblichen Kriterien für Patienten mit akuter oder chronischer Nierenfunktionseinschränkung.

Dialyse

Patient*innen mit einem paraproteinbedingten 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 niedriger als für Dialysepatienten ohne Paraproteinämien bzw. Patienten mit MM ohne dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Sowohl Peritonealdialyse als auch Hä-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

modialyse kommen als Dialyseverfahren in Betracht. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos kann die Peritonealdialyse allerdings technisch limitiert sein.

Nierentransplantation

Eine Nierentransplantation kann für Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz erwogen werden, wenn sich die Plasmazellerkrankung unter Therapie in Remission befindet. Es muss jedoch mit dem Risiko der Rekurrenz der hämatologischen Grunderkrankung und ggf. auch mit einem Rezidiv der renalen Manifestation gerechnet werden (Lum et al. 2019).

Zusammenfassung

- Akute und chronische Nierenschädigungen gehören zu den häufigen Organmanifestationen eines MM.
- Bei jedem Patienten mit MM sollten Nierenfunktion (eGFR) und Proteinurie (im Spontanurin) initial bestimmt und im Verlauf überwacht werden.
- Für die Therapieindikation ist entscheidend, dass eine Nierenschädigung wirklich durch das MM bedingt ist. Eine Nierenbiopsie kann bei Zeichen einer renalen Schädigung zur Einordnung einer Nierenmanifestation, aber auch zu Abgrenzung gegenüber anderen Nierenerkrankungen hilfreich sein.
- Es gibt drei durch das MM bedingte renale Hauptmanifestationen: Cast-Nephropathie, AL-Amyloidose und Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD)
- Andere paraproteinassoziierte Ursachen sind seltener und führen zu glomerulären und/oder tubulointerstitiellen Schädigungen.
- Allgemeine Therapiemaßnahmen haben das primäre Ziel der Vermeidung einer weiteren Nierenschädigung: Vermeidung/Therapie einer Hypovolämie, Therapie einer Hyperkalzämie, Vermeidung nephrotoxischer Medikamente
- Der Schweregrad der renalen Beteiligung korreliert mit der Prognose.
- Der rasche Beginn einer effektiven antineoplastischen Therapie ist entscheidend und kann sowohl die renale als auch die Gesamtprognose der Patienten verbessern.
- Die Therapie der Cast-Nephropathie umfasst einen raschen Beginn der onkologischen Therapie, ein konsequentes Volumenmanagement und ggf. bei akutem Nierenversagen die Dialysebehandlung.
- Bei Diagnose einer Cast-Nephropathie sollte die Erstlinientherapie bevorzugt Proteasom-Inhibitoren in Kombination mit Dexamethason enthalten.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion müssen alle Medikamente einschl. der onkologischen Therapie bzgl. der Notwendigkeit einer Dosisanpassung bzw. Kontraindikationen überprüft werden.
- Eine chronische Niereninsuffizienz – inkl. Dialysepflichtigkeit – ist keine Kontraindikation gegen den Therapiestandard für jüngere Patienten, eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation.
- Bei terminaler Niereninsuffizienz stehen als Nierenersatzverfahren Hämodialyse und Peritonealdialyse zur Verfügung.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

Literatur

Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K et al (1992) Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. Blood 80: 887–890

Batalini F, Econimo L, Quillen K et al (2018) High-Dose Melphalan and Stem Cell Transplantation in Patients on Dialysis Due to Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis and Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease. Biol Blood Marrow Transplant 24: 127–32

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: 32–75

Bridoux F, Carron PL, Pegourie B et al (2017) Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA 318: 2099–2110

Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV (2011) Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. N Engl J Med 364: 2365–66

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: 777–84 [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: 4976–84

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: 1544–57

Fish R, Pinney J, Jain P et al (2010) The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. Clin J Am Soc Nephrol 5: 1977–78

Hartmann B, Czock D, Keller F (2010) Arzneimitteltherapie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen (Drug Therapy in Patients With Chronic Renal Failure) Dtsch Arztebl Int 107: 647–56

Hutchison CA, Blade J, Cockwell P et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (2012) Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. Nat Rev Nephrol 8: 234–43

Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V et al (2019) High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Haematol 6: e217-e228 16.

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: 759–64

Khera A, Panitsas F, Djebbari F et al (2019) Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance. Br J Haematol 186: 706–16

Leung N, Bridoux F, Batuman V et al (2019) The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nat Rev Nephrol 15: 45–59

Leung N, Bridoux F, Nasr SH (2021) Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. N Engl J Med 384: 1931–41

Levi M, Ellis MA, Berl T (1983) Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. J Clin Invest 71: 1624

Lum EL, Bunnapradist S (2019) Current opinions in nephrology and hypertension: kidney transplantation in patients with plasma cell dyscrasias. Curr Opin Nephrol Hypertens 28: 573–80

Mohan M, Buros A, Mathur P et al (2017) Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. Am J Hematol 92: 739–45

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: 786–94

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

Paueksakon P, Revelo MP, Horn RG et al (2003) Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. Am J Kidney Dis 42: 87–95

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

Schönermarck U, Hentrich M, Bassermann F et al (2020) Onkonephrologie am Beispiel des Plasmazellmyeloms – was Nephrologen und Hämato-Onkologen voneinander lernen können. Dtsch Med Wochenschr 145: 828–35

St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E et al (2015) Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. Bone Marrow Transplant 50: 95–9

Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis 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: 372–79

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: 1200–06

Yadav P, Cockwell P, Cook M et al (2018) Serum free light chain levels and renal function at diagnosis in patients with multiple myeloma. BMC Nephrol 19: 178

Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M et al (2017) Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. Clin J Am Soc Nephrol 12: 176–89

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.22

Neurologische Komplikationen

C. Franke, H. Dietzfelbinger

Schlagwörter

Periphere Neuropathie (PNP) • neurologische Komplikationen • myelinassoziiertes Glykoprotein (MAG) • Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) • sensible Neuropathie • intravenöses Immunglobulin (IVIG) • Rituximab, motorische Neuropathien • chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) • Demyelinisierung • Amyloidose • Raynaud-Phänomen • Kryoglobulinämie • POEMS-Syndrom • M. Waldenström

Monoklonale Gammopathien unklarer Signifikanz finden sich bei circa 0,3 % unter 50 Jahre (Landgren et al. 2017) , 3 % der über 50-jährigen Gesamtbevölkerung und bei 5 % der über 70-Jährigen. Das Vorhandensein von M-Proteinen wird häufig zufällig gefunden. Andererseits findet sich bei ungefähr 10 % der Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie (PNP) unklarer Ursache 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.

periphere Polyneuropathie (PNP)

Der ursächliche Zusammenhang zwischen M-Proteinen und dem Auftreten einer PNP ergibt sich aus der Spezifität der meisten M-Proteine für das myelinassoziierte 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 immunfluoreszenzmarkierter M-Proteine und Komplement auf den Myelinscheiden peripherer Nerven in Nervenbiopsaten 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,

Zusammenhang zwischen Gammopathie und PNP

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

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)

IgM-Gammopathie

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 neurophysiologische 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

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 %

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

Tabelle 3 Therapie der paraproteinämischen Neuropathien (Leitlinien der DGN 2019, Reyson 2016)

Medikament/ Verfahren	Evidenz, Empfehlungsstärke	Dosierung	Kontraindikationen	Nebenwirkungen[1] (*meist nur bei längerer Therapie)
IVIG	Ib, Expertenkonsens	2 g/kg als Initialdosis über 2–4 Tage, gefolgt von Erhaltungsdosen von 1 g/kg über 1–2 Tage alle 3 Wochen, Versuch der Dosisreduktion bei Remission	Überempfindlichkeit gegen homologe Immunglobuline, dekompensierte Herzinsuffizienz	Kopfschmerzen, anaphylaktische Reaktion (selten, bei IgA-Mangel)
Rituximab*[2]	IIb, 0	375 mg/m^2 KOF i. v. 1 ×/Wo. über 4 Wochen oder 1000 mg i. v. 2 × im Abstand von 2 Wochen; Wiederholung nach Anstieg der B-Zellen im peripheren Blut, meist nach ca. 12 Monaten	Allergie, Infekt, schwere Herzinsuffizienz	Allergien, grippeähnliche Beschwerden, geringfügig erhöhtes Infektionsrisiko
Plasmapherese	IV, Expertenkonsens	Plasmaaustausche über 1–2 Wochen	Herzinsuffizienz, akuter Infekt	Gerinnungsstörung Parästhesien, Muskelkrämpfe, kardiovaskuläre Komplikationen, Anaphylaxie gegen Albumin

IgG- und IgA-assoziierte demyelinisierende Polyneuropathien werden wie CIDP behandelt.
IgM-assoziierte Polyneuropathien (mit* und ohne anti-MAG) mit IVIG, Rituximab oder Plasmapherese
1) Es können jeweils nur die wichtigsten bzw. häufigsten Kontraindikationen und Nebenwirkungen aufgelistet werden, Einzelheiten siehe Fachinformation zu den jeweiligen Medikamenten.
2) off-label

Zusammenhang zwischen erhöhten Titern von IgM-anti-Gangliosid-Antikörpern (GM1) – wie sie bei Motoneuronerkrankungen gefunden werden – und MGUS-PNP wird noch kontrovers diskutiert (Bouche et al. 1995, Trojaborg et al. 1995).

IgG- und IgA-Gammopathien

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-assoziierter PNP und chronisch-entzündlichen, demyelinisierenden Polyneuropathien (CIDP) (Smith 1994, Simmons et al. 1995).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

Behandlung einer IgG- oder IgA-assoziierten Neuropathie

Die Therapie der paraproteinämischen Neuropathien sollte sich nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie über die Therapie immunvermittelter Neuropathien richten. Demyelinisierende Neuropathien mit IgG oder IgA Paraprotein: Diese unterscheiden sich im klinischen Bild und im Therapieansprechen meist nicht von der Chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie CIDP und können daher nach den Grundsätzen für CIDP behandelt werden. die Firstline-Therapie für CIDP sind Immunglobuline in einer Dosis von 2 g/kg Körpergewicht verteilt auf 3–5 Tage. Die Behandlung einer IgG- oder IgA-assoziierten Neuropathie ist nur dann indiziert, wenn erhebliche Defizite vorhanden sind. Auch die Gabe von Steroiden kann in diesen Fällen hilfreich sein.
Der Einsatz von Immunsuppressiva bei der Behandlung von Immunneuropathien ist nicht indiziert und sollte Einzelfällen vorbehalten bleiben.

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

motorische Ausfälle

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 circa 60 Jahren. Männer sind deutlich häufiger betroffen als

Kryoglobulinämie

Frauen. Eine Kryoglobulinämie ist mit dem M. Waldenström häufiger assoziiert als

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

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.

Nervenleitgeschwindigkeit

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 circa 7 % angegeben (Bischoff 2001). Klinisch findet sich anfänglich eine asymmetrisch ausgeprägte 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.

Tabelle 4 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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

Pathogenese

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 Plasmapheresen, Kortikoide und Immunsuppressiva mit Erfolg eingesetzt. Unter dieser Therapie kann es zu einer deutlichen Besserung oder sogar zur kompletten Rückbildung der Symptome kommen.

Amyloidoseassoziierte Neuropathien

Bei 15–35 % der Patienten mit einer malignen Paraproteinämie finden sich klinisch Hinweise auf eine Amyloidose. Die polyneuropathischen Symptome sind durch schmerzhafte 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 circa 25 % der Patienten mit sekundärer Amyloidose gefunden (Bischoff 2001). Ebenso können sich Pseudo-Muskelhypertrophien aufgrund von intramuskulärer Amyloideinlagerung finden. Die autonome Nervenstörung wird durch die Schädigung der marklosen C-Fasern verursacht.

Nerven- oder Hautbiopsie

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 4).

POEMS-Syndrom

Das POEMS-Syndrom ist ein seltenes paraneoplastisches Syndrom bei Plasmazelldyskrasie. Das Akronym entspricht einer komplexen Kombination aus peripherer Neuropathie (*P*olyneuropathie), *O*rganomegalie, *E*ndokrinopathie, *M*-Protein und Hautveränderungen (*S*kin). 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 Lungenfunktionstests (Tabelle 5).

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

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

Tabelle 5 Kriterien für die Diagnose des POEMS-Syndroms

Hauptkriterien*	1. Polyradikuloneuropathie 2. monoklonale proliferative Plasmazellkrankheit (Plasmazelldyskrasie; fast immer vom Lambda-Typ) 3. Morbus Castleman 4. Osteosklerose 5. Anstieg des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
Nebenkriterien	1. Organomegalie (Splenomegalie, Hepatomegalie oder Lymphadenopathie) 2. extravaskuläre Volumenüberlastung (Ödeme, Pleuraerguss oder Aszites) 3. Endokrinopathie (Diabetes mellitus, Impotenz, Gynäkomastie, Amenorrhö, Schilddrüsenunterfunktion, Östrogenvermehrung, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hyperprolaktinämie, Pankreasinsuffizienz[1] 4. Hautveränderungen (Hyperpigmentation, Hypertrichose, Angiome der Haut, Plethora, Akrozyanose, Flush, weiße Nägel) 5. Papillenödem 6. Thrombozytose/Polyzythämie[2]
andere Symptome und Befunde	Trommelschlägelfinger, Gewichtsverlust, Hyperhidrose, pulmonale Hypertension/restriktive 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.

1 Wegen der hohen Inzidenz von Diabetes mellitus und Schilddrüsenfunktionsstörungen sind diese Diagnosen als Nebenkriterium nicht ausreichend.

2 Anämie und/oder Thrombozytopenie sind für das POEMS-Syndrom nicht charakteristisch, es sei denn, dass ein Castleman-Syndrom vorliegt.

Tabelle 6 Ansprechen des POEMS-Syndroms auf Standardtherapien

Therapie	**Besserungsraten (%)**
Strahlentherapie	≥ 50
Standarddosis-Alkylantientherapie	≥ 40
Kortikosteroide	≥ 15
Hochdosis-Chemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation	≥ 90

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 6).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

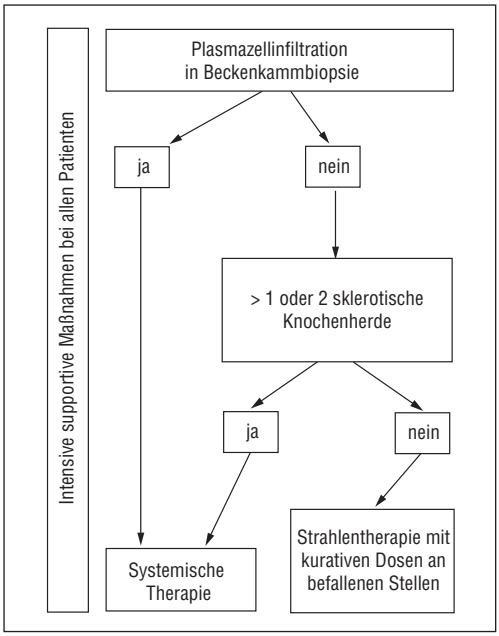


Abbildung 1 *Therapie beim POEMS-Syndrom*

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 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 Proteasom-Inhibitoren (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).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

Therapieassoziierte Polyneuropathie beim Multiplen Myelom

Vor allem beim therapierefraktären oder rezidivierenden Multiplen Myelom werden heute auch längerfristig und damit kumulativ in höheren Dosen moderne Behandlungsprotokolle, die Proteasom-Inhibitoren (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).

Thalidomid und Bortezomib

Bei Thalidomid und Bortezomib ist die Nebenwirkung einer dosislimitierenden, anfangs noch reversiblen Polyneuropathie häufig (bis zu 75 %). Oft wird eine vorbestehende Neuropathie weiter verschlimmert.

Lenalidomid, Pomalidomid, Carfilzomib

Bei den Zweitgenerationspräparaten der IMiDs (Lenalidomid und Pomalidomid (12,3 % PN)) und der Proteasom-Inhibitoren (Carfilzomib und orales Ixazomib) ist die Nebenwirkung der peripheren Neuropathie jedoch wesentlich schwächer ausgeprägt.

Die thalidomidinduzierte Polyneuropathie (TiPN) ist im allgemeinen sensorisch und sensomotorisch. Ihre Inzidenz liegt zwischen 25 % und 75 %, die der bortezomibinduzierten 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 mitochondrienvermittelte Störung der Kalziumionen-Homöostase und
- Störungen der Neurotropine

Risikofaktoren

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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

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 einer deutlich geringeren Häufigkeit und Schwere peripherer Neuropathien verbunden ist, 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.

Dosisreduktion und Therapiewechsel

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.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

Literatur

Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP (2008) Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. Blood 112: 1593–99

Bardwick PA, Zvaifler GN, Gill GN (1980) Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: the POEMS syndrome. Medicine 59: 311–22

Bischoff C (2001) Diagnostik und Therapie der Immunneuropathien und der multifokalen motorischen Neuropathie. Nervenheilkd 20: 142–50

Blume G, Pestronk A, Goodnough LT (1995) Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies: improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. Neurology 45: 1577–80

Bosch EP, Smith BE (1993) Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins. Med Clin North Am: 125–39

Bouche P, Moulonguet 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: 275–82

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: 951–62

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: 329–34

Jongen JL, Broijl A, Sonneveld P (2015) Chemotherapy-induced peripheral neuropathies in hematological malignancies. J Neurooncol 121: 229–37

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: 585–89

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: 1622–23

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: 113–19

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: 416–24

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: 1385–93

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: 1525–27

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: 1227–33

Notermans NC, Wokke JHJ, Van den Berg LH (1996b) Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: comparison of patients with and without monoclonal gammopathy. Brain 119: 421–28

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: 243–47

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: 3518–25

Rison, RA, Beydoun, SR (2016) Paraproteinemic neuropathy: a practical review. BMC Neurology 16: 13.22

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: 359–68

Smith IS (1994) The natural history of chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. A clinical and neurophysiological study. Brain 117: 949–57

Sommer C. et al (2018) Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: 18, Online: www.dgn.org/leitlinien

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: 1304–08

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

Tatum AH (1993) Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated-glycoprotein. Ann Neurol 33: 502–06

Treon SP (2009) How I treat Waldenström macroglobulinemia. Blood 114: 2375–85

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: 730–35

Van den Berg LH, Lankamp CLAM, De Jager AEJ et al (1993) Anti-sulphatide antibodies in peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 1164–68

Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JH (1995) Improvement of multifocal motor neuropathy during long-term weekly treatment with human immunoglobulin. Neurology 45: 987–88

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: 190–99

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.23

Zweitneoplasien

N. Graf, E. Hiller, C. Straka

Schlagwörter

Zweitneoplasien • Zweitmalignome • Alkylantien • akute Leukämie • Melphalan • Cyclophosphamid • Lenalidomid • autologe Stammzelltransplantation • Myelodysplasie • solide Tumore • Hauttumore

Die Prognose des Multiplen Myeloms hat sich in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert. Neben Proteasom-Inhibitoren und Immunmodulatoren haben inzwischen auch monoklonale Antikörper die therapeutischen Optionen 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). *relevante Faktoren*
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 Myelom- *akute Leukämie*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.24

patienten, 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.

Leukämieinzidenz

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.

Leukämie auch vor Behandlung

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 $CD34^+$-Zellausbeute, längerem Zeitintervall zwischen Diagnose und Hochdosistherapie, höherem Alter und schlechterer Thrombozytenregeneration nach Hochdosistherapie (Barlogie et al. 2008).

Myelodysplasie

Weitere bei Myelompatienten gehäuft auftretende Zweitneoplasien sind maligne Lymphome, myeloproliferative Syndrome und Karzinome überwiegend der Mamma, der Gallenwege und des Darmes (Law/Blom 1977).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.24

Neue Substanzen

Nach der aktuellen Studienlage scheint bei bortezomibhaltigen 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 VMP-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.

erhöhtes Zweitmalignomrisiko nach Lenalidomid

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. rezidiviertem Multiplem Myelom eine lenalidomidbasierte 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) 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 7 % versus 3 % (McCarthy et al. 2012), wobei sich hämatologische und solide Neoplasien in etwa die Waage hielten. In der Myeloma-XI-Studie, die knapp 2000 Patienten mit Erhaltungstherapie einschloss, lag die SPM-Rate bei 5,3 % mit Lenalidomid vs. 3,1 % mit Placebo (Tabelle 1).

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Aufgrund der eindrucksvollen Vorteile einer lenalidomidbasierten 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. Interessant in diesem Zusammenhang ist der erkrankungs- und damit womöglich auch behandlungsbezogene Kontext von SPM unter Lenalidomid. Während SPM bei Multiplen Myelom gehäuft auftreten, so zeigen sich in anderen Entitäten, insbesondere Lymphome und MDS, keine erhöhten SPM-Raten (Saleem et al. 2022). Für das verwandte Pomalidomid wurde bislang kein erhöhtes Sekundärmalignomrisiko beschrieben (San Miguel et al. 2013).

Die kürzlich neu zugelassenen Substanzen Carfilzomib (Proteasom-Inhibitor), Ixazomib (oraler Proteasom-Inhibitor), 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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.24

Tabelle 1 *Zweitneoplasien unter Lenalidomid-Erhaltungstherapie beim Multiplen Myelom*

Studie	**CALGB 100104**	**IFM 2005–02**	**RV-MM-PI-209**	**Myeloma XI**
Erstautor	Mc Carthy et al.	Attal et al.	Palumbo et al.	Jackson et al.
Zeitraum	2005–2009	2006–2008	2007–2009	2011–2017
Patienten	460	614	231	1971
Follow-up	91 Monate	60 Monate	51 Monate	36 Monate
alle SPM, n	Lenalidomid 32 (7,0 %), Placebo 12 (2,6 %)	Lenalidomid 44 (7,2 %), Placebo 28 (4,6 %)	während Erhaltung Lenalidomid 5 (4,3 %), Placebo 5 (4,3 %)	Lenalidomid 5,3 %, Placebo 3,1 %
hämatologische SPM (%)	Lenalidomid 18 (7,8 %), Placebo 3 (1,3 %)	Lenalidomid 20 (6,6 %), Placebo 6 (1,9 %)	Lenalidomid 0, Placebo 1 (0,9 %)	nicht berichtet
solide SPM (%)	Lenalidomid 14 (6,1 %), Placebo 9 (3,9 %)	Lenalidomid 24 (7,8 %), Placebo 11 (4,8 %)	Lenalidomid 5 (4,3 %), Placebo 4 (3,4 %)	nicht berichtet
Latenz bis zum Auftreten der SPM	hämatologische SPM 49,8 Monate; solide Tumore 21,7 Monate	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.24

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: 1782–91

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 221–34

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: 743–48

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: 523–29

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: 2764–67

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: 349–53

Greene MH, Harris EL, Gershenson DM et al (1986) Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. Ann Intern Med 105: 360–67

Holland D, Muller JM, Leger J et al (1965) Association myelome, leucose myeloide et lymphosarcome: Reflexions nosologiques. Lyon Med 213: 967–74

Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C et al (2019) Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 20: 57–73

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: 1770–81

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: 1759–69

Saleem K, Franz J, Klem ML et al (2022): Secondary primary malignancies in patients with haematological cancers treated with lenalidomide:a systemic review and meta-analysis. Lancet Haematol 9 (12): E906–918

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: 1055–66

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: 2731–37

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.24

Plasmazellleukämie

C. Weyermann, N. Fischer, C. Wendtner

Schlagwörter

Plasmazellleukämie • zytogenetische Aberrationen • primär und sekundär • klinisches Bild •konventionelle Therapie •Stammzelltransplantation • Prognose

Diagnose

Die Plasmazellleukämie (PCL) ist eine seltene, besonders aggressive Variante des Multiplen Myeloms (MM), die etwa 1–4 % aller Myelome ausmacht. Die Diagnose kann gestellt werden bei Vorliegen eines Multiplen Myeloms und Nachweis von mindestens 5 % Plasmazellen im Differenzialblutbild (Fernández de Larrea et al. 2021). 2021 wurde das Diagnosekriterium der erforderlichen Plasmazellzahl von 20 % auf 5 % gesenkt, da gezeigt wurde, dass die Prognose bereits ab einer Plasmazellzahl von 5 % bzw. 0,5 x 10^9/L im peripheren Blut gleich ungünstig ist wie bei einer höheren Plasmazellzahl und schlechter als bei ≤ 5 % Plasmazellen im peripheren Blut (Fernández de Larrea et al. 2021, Ravi et al. 2018, An et al. 2015, Evans et al. 2020, Granell et al. 2017). Zu beachten ist, dass nach den aktuellen Kriterien die Zellzahl im mikroskopischen Differenzialblutbild, aber nicht in der Durchflusszytometrie entscheidend ist. Eine neuere Untersuchung zeigte davon abweichend allerdings für die durchflusszytometrische Analyse, dass Patienten mit einer Zahl von 2–5 % zirkulierenden Plasmazellen eine ähnlich schlechte Prognose aufweisen wie Patienten mit 5–20 % Plasmazellen (Jelinek et al. 2023). Die Autoren schlagen vor, die Erkrankung ab einer Plasmazellzahl von ≥ 2 % im peripheren Blut als Ultrahochrisiko-Multiples-Myelom zu werten.

Plasmazellzahl

Unterschieden wird die primäre oder de novo PCL von der sekundären Form, die eine leukämische Transformation eines bereits vorbestehenden Multiplen Myeloms darstellt. In großen Fallserien wird der Anteil an Plasmazellleukämien bei Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms mit 1 % bzw. 1,3 % angegeben (Avet-Loiseau et al. 2012, Gertz 2007). Und 1–4 % der Patienten mit Multiplem Myelom entwickeln im Verlauf eine sekundäre PCL (sPCL) (Tiedemann et al. 2008, Gertz 2007, Ramsingh et al. 2004). Während in früheren Publikationen der Anteil der primären Form mit 60–70 % angegeben wurde, berichten neuere Arbeiten von einer steigenden Inzidenz der sPCL mit einem Anteil bis 50 % (Fernández de Larrea et al. 2013). Die Zunahme der Häufigkeit der sPCL ist möglicherweise auf die in den letzten Jahren zunehmend längeren Verläufe des Multiplen Myeloms infolge der verbesserten Therapiemöglichkeiten zurückzuführen. Die Inzidenz der PCL wird in USA und Europa mit ca. 4 Fällen pro 10 000 000 Personen pro Jahr angegeben (Ramsingh et al. 2009). Die Inzidenz ist aber als deutlich höher anzunehmen, da die Daten erhoben wurden, bevor das Diagnosekriterium der erforderlichen Plasmazellzahl von 20 % auf 5 % gesenkt wurde.

primäre und sekundäre PCL

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.25

Immunzytologisch erfolgt die Diagnose einer PCL 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 zeigen die Zellen der PCL jedoch einen eher unreifen Phänotyp mit häufigerer Expression von CD20, CD23, CD28, CD44 und CD45 und geringerer Expression von CD9, CD56, CD71, CD117 und HLA-DR (Garcia-Sanz et al. 1999, Kraj et al. 2004, Kraj et al. 2011). Möglicherweise begünstigt der Verlust der Expression von Adhäsionsmolekülen wie CD11a/CD18 (LFA-1) oder CD56 die Ausschwemmung ins periphere Blut (Kraj et al. 2011).

zytogenetische Aberrationen

In verschiedenen Fallserien fanden sich prinzipiell die gleichen zytogenetischen Aberrationen wie beim Multiplen Myelom. Allerdings zeigten sich bei der PCL häufiger zytogenetische Veränderungen, die mit einem höheren Risiko für einen raschen Progress assoziiert sind. In mehr als 80 % der Fälle finden sich hypodiploide oder diploide Zellen (Fernandéz de Larrea et al. 2013). Bei der PCL zeigt sich häufiger eine Monosomie 13 bzw. Deletion 13q als beim Multiplen Myelom (Garcia-Sanz et al. 1999, Avet-Loiseau et al. 2001). Eine große 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). In einer retrospektiven Studie werden Deletionen 13q mit 67–85 % und die17p-Deletion mit 50–75 % angegeben (Tiedemann et al. 2008).

Klinik

Befunde

Eine PCL sollte vermutet werden bei Patienten mit V. a. oder bestätigtem Multiplem Myelom und einem der folgenden Befunde: Plasmazellen im Differenzialblutbild, erhöhte LDH, Hepatosplenomegalie oder Pleuraergüsse.

Im Vergleich zum klassischen Multiplen Myelom findet sich bei Patienten mit einer primären Plasmazellleukämie (pPCL) 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).

Im Unterschied zur sekundären Form der PCL wird die primäre Form häufiger bei Patienten jüngeren 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 PCL 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 zum Ausschluss eines extramedullären Befalls können hier insbesondere auch MRT und PET zum Einsatz kommen.

Prognose

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). Ältere Publikationen geben ein medianes OS der primären Plasmazellleukämie von 6–11 Monaten an, wobei 28 % der Patienten innerhalb des ersten Monats nach Diagnosestellung verstarben (Tiedemann et al. 2008, Ramsingh et al. 2009, Avet-Loiseau et al. 2001, Noel et al. 1987). Bei der sekundären Plasmazellleukämie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.25

war das mediane OS noch kürzer mit 1,3 Monaten (Noel/Kyle 1987, Tiedemann et al. 2008). Eine Auswertung der SEER-Datenbank zeigt mit der Verbesserung der Therapieoptionen (insbesondere verbreitete Anwendung der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT)) eine Prognoseverbesserung mit einem Anstieg des mOS von 4–6 Monaten in den Jahren 1973–2005 auf 12 Monate in den Jahren 2006–2009 (Gonsalves et al. 2014). Mit der Verfügbarkeit der neuen Substanzen ist eine weitere Verbesserung der Prognose zu erwarten. Eine aktuelle monozentrische Auswertung von 68 Patienten mit pPCL in den Jahren 2000–2019 zeigte dementsprechend ein mOS von 23 Monaten (Nandakumar et al. 2021). Prognosemodelle befinden sich in der Entwicklung. So identifizierte eine multizentrische retrospektive Studie an 117 Patienten mit pPCL folgende Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben: Alter ≥ 60 Jahre, Thrombozytenzahl ≤ 100/nl, Plasmazellzahl im Blut ≥ 20/nl (Jurczyszyn et al. 2018). Das mOS betrug bei Vorhandensein von 0, 1 oder 2–3 Risikofaktoren 46, 27 bzw. 12 Monate. Eine neuere Untersuchung identifizierte eine erhöhte LDH als wesentlichen Prognosefaktor (Yan et al. 2022).

Therapie

Prinzipiell stehen für die Therapie der PCL die gleichen Therapieprotokolle zur Verfügung wie zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Prospektive randomisierte Studien zur Behandlung der PCL existieren jedoch nicht und in den meisten Multiple-Myelom-Studien waren Patienten mit PCL ausgeschlossen. Daher basieren Empfehlungen meist auf Daten von kleinen nicht-kontrollierten prospektiven Studien, retrospektiven Auswertungen und Fallberichten oder werden analog zur Therapie des Multiplen Myeloms vorgeschlagen.

Die beste Induktionstherapie für die PCL ist nicht bekannt und es existiert eine große Variabilität in der klinischen Praxis. Die Prognose von Patienten mit pPCL, welche mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt werden, ist schlecht mit einem mOS von ca. 7 Monaten (Visram et al. 2021). Die Hinzunahme von neuen Substanzen verbessert die Tiefe der Remission und die Prognose. Das European Myeloma Network (EMN) empfiehlt eine Kombinationstherapie, die den Proteasom-Inhibitor (PI) Bortezomib einschließt (Gavriatopoulou et al. 2018). Die größte prospektive Studie hierzu war mit 39 Patienten die einarmige Phase-II-Studie der Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). Nach einer Induktionstherapie mit 4 Zyklen Bortezomib/Dexamethason plus alternierend Doxorubicin bzw. Cyclophosphamid erhielten die Patienten bei Ansprechen eine Hochdosistherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplanatation, gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplanatation oder einer 2. HDT-ASCT und Konsolidierung mit Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason. Hiermit wurde ein mPFS von 15,1 Monaten und ein mOS von 36,3 Monaten erreicht (Royer et al. 2016a). Der Nutzen einer proteasominhibitorbasierten Therapie für die primäre und sekundäre Plasmazellleukämie wurde außerdem in mehreren retrospektiven Studien gezeigt (Katodritou et al. 2014, Katodritou et al. 2018, Pagano et al. 2011, Yu et al. 2020). Bezüglich immunmodulatorischer Substanzen (IMIDs) bei der PCL gibt es bisher nur eine publizierte prospektive Studie. In der einarmigen prospektiven Phase-II-Studie mit 4 Zyklen Lenalidomid/Dexamethason (Rd) als Induktion gefolgt von einer HDT-ASCT oder bei Nichteignung für die Transplanatation Fortführung von Rd und Lenalidomid-Erhaltung zeigte sich eine Verbesserung des mPFS und mOS beinahe

proteasominhibitorbasierte Therapie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.25

HDT-ASCT

ausschließlich für die Patienten mit HDT-ASCT (Musto et al. 2014), sodass Rd alleine nicht empfehlenswert ist. Eine laufende prospektive Studie (EMN12/HOVON129) evaluiert Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason als Induktiontherapie bei primärer Plasmazellleukämie, gefolgt von einer Tandem-HDT-ASCT und Konsolidierung und Erhaltung mit Carfilzomib und Lenalidomid (Van de Donk et al. 2019). Erste Ergebnisse zeigen, dass Carfilzomib ebenfalls effektiv und sicher ist. Da beim Multiplen Myelom Kombinationstherapien mit einem Proteasom-Inhibitor und einem IMID ein signifikant verbessertes PFS erzielen als der Einsatz nur einer der neuen Substanzen, ist auch für die Plasmazellleukämie eine Prognoseverbesserung durch die Kombination anzunehmen. Bei der Auswahl des Therapieprotokolls müssen der Allgemeinzustand des Patienten, Komorbiditäten und Organfunktionen berücksichtigt werden. Aggressive Regime sind VDT-PACE (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid) oder hyperCVAD-RV (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason, Lenalidomid, Bortezomib), welche für junge fitte Patienten, welche ein rasches Ansprechen benötigen, infrage kommen (Pineda-Roma et al. 2008, Fernandez de Larrea et al. 2013, Lakshman et al. 2018, Barlogie et al. 2007, Saraceni et al. 2018). In Analogie zur Primärtherapie des Multiplen Myeloms sind auch Therapien mit Dara-VTd und VCd mögliche Optionen sowie VRd (jedoch ohne Zulassung). Die Kombination mit Daratumumab in der Erstlinientherapie der primären Plasmazellleukämie wird durch Daten gestützt, die die Wirksamkeit von CD38-Antikörpern bei der primären Plasmazellleukämie zeigen (Giri et al. 2020).

hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)

In den prospektiven Studien der IFM und der GIMEMA zeigte sich für die Patienten, welche eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) erhielten, ein Überlebensvorteil (Royer et al. 2016a, Musto et al). Außerdem wurde für die HSCT eine Vertiefung des Ansprechens gezeigt (Jurczyszyn et al. 2018, Royer et al. 2016a), was mit einer Prognoseverbesserung assoziiert ist. Daher gilt die HSCT als Standard in der Erstlinientherapie der pPCL für transplantationsgeeignete Patienten, obwohl prospektive Studien fehlen, welche zwischen HSCT und konventioneller Therapie randomisieren. Die größte retrospektive Studie zur HDT-ASCT wurde von der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) durchgeführt und schloss 272 Patienten mit pPCL und 20 844 Patienten mit Multiplen Myelom ein. Auffällig ist hierbei eine im Vergleich zum Multiplen Myelom höhere Rate an kompletten Remissionen nach der Transplantation (41,2 vs. 28,2 %) bei allerdings deutlich kürzerem mPFS (14,3 vs. 27,4 Monate) und mOS (25,7 vs. 62,2 Monate) (Drake et al. 2010). Eine multizentrische retrospektive Analyse von 73 Patienten mit pPCL aus der Zeit vor dem Einsatz der neuen Substanzen zeigte für die HSCT (auto, tandem-auto, allo oder auto-allo) ein längerese mOS (38 Monate) und eine längere Ansprechdauer (27 Monaten) als ohne HSCT (Pagano et al. 2011). In einer neueren multizentrischen retrospektiven Studie mit 117 Patienten mit pPCL zeigte sich für die 55 Patienten, welche eine HDT-ASCT erhielten, nach einem medianen Follow-up von 55 Monaten ein längeres mOS mit 35 Monaten vs. 13 Monate ohne HDT-ASCT (Jurczyszyn et al. 2018). In einer Studie des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) aus der Zeit vor dem Einsatz der neuen Substanzen wurde für die Tandem-Transplantation nach 3 Jahren ein ähnliches PFS (37 % vs. 36 %) wie bei einfacher Transplantation gezeigt, aber ein besseres OS (84 % vs. 56 %) (Mahindra et al. 2012). Auch basierend auf den Daten für das Hochrisko-Multiple-Myelom sollte eine Tandem-HDT-ASCT in Erwägung gezogen werden (Cavo et al. 2020). Bisher existieren keine überzeugenden Daten, welche belegen, dass eine allogene Stammzelltransplantation der autolo-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.25

gen Stammzelltransplantation bei der pPCL überlegen ist. Die CIBMTR zeigte für die allogene Transplantation bei 147 Patienten von 1995–2006 eine geringere Rezidivrate nach 3 Jahren als mit autologer Stammzelltransplantation (38 % vs. 61 %), aber ein schlechteres OS (39 % vs. 64%), aufgrund einer höheren non relapse mortality (Mahindra et al. 2012). 2020 publizierte die CIBMTR eine weitere Studie mit 348 Patienten mit pPCL von 2008–2015, welche keine Verbesserung des OS zeigte, trotz Rückgang der non relapse mortality (Dhakal et al. 2020). In einer der wenigen prospektiven Studien zur pPCL zeigte die IFM für eine Tandem-ASCT-HDT mit Erhaltungstherapie im Vergleich zu einer auto-allo Strategie ein besseres mPFS (50 vs. 18,5 Monate) und mOS (nicht erreicht vs. 39,3 Monate) (Royer et al. 2016b). Eine große retrospektive Studie mit 751 Patienten mit pPCL von 1998–2014 untersuchte 4 Transplantationsstrategien: einfache HDT-ASCT (single auto), allogene Stammzelltransplantation ohne vorherige HDT-ASCT (allo-first), Tandem-HDT-ASCT (auto-auto) und eine kombinierte Strategie mit HDT-ASCT gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation (auto-allo) (Lawless et al. 2022). Die allo-first Gruppe hatte eine geringere Rezidivrate (45,9 % vs. 68,4 %), aber eine höhere non relapse mortality (27 % vs. 7,3 %) nach 36 Monaten. Patienten der allo-first Gruppe hatte ein deutlich höheres Risiko in den ersten 100 Tagen. Patienten der auto-allo Gruppe hatten in den ersten 100 Tagen kein erhöhtes Risiko und später einen signifikanten PFS-Vorteil im Vergleich zur single-auto Gruppe. Auto-auto war eine effektive Option für Patienten, welche vor der ersten Transplantation eine CR erreichten, wohingegen die auto-allo Strategie für Patienten besser war, die keine CR vor der Transplantation erreichten. Da nach derzeitigem Kenntnisstand eine allogene Stammzelltransplatation die einzige potenziell kurative Therpieoption ist, kann bei Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders eine allogene Stammzelltransplantation für junge fitte Patienten mit pPCL in Erwägung gezogen werden, die sich der kurz- und langfristigen Risiken der Transplantation bewusst sind.

Erhaltungstherapie

IMWG und EMN empfehlen eine Erhaltungstherapie (Fernandez de Larrea et al. 2013, Gavriatopoulou et al. 2018). Der Vorteil der Erhaltungstherapie nach HDT-ASCT wird in zwei retrospektiven Studien mit einem signifikant verbesserten mPFS und mOS gezeigt (Mina et al. 2019, Gowda et al. 2019). Eine kleine Phase-II-Studie zeigte mit einer VRd-Erhaltung nach IMID und PI-basierter Induktionstherapie und HDT-ASCT nach 3 Jahren ein bemerkenswertes PFS (57 %) und OS (100 %) (Nooka et al. 2014), was die Ergebnisse für diese Patientenpopulation in den GIMEMA- und IFM-Studien übertrifft (Royer et al. 2016b, Musto et al. 2014). Eine laufende prospektive Studie zur pPCL (EMN12/HOVON129, NCT02440464) schließt eine Erhaltungstherapie mit Carfilzomib und Ixazomib ein und wird weitere Erkenntnisse zur Erhaltungstherapie bringen. Für die pPCL wird ein Nutzen einer kombinierten Erhaltungstherapie postuliert (Visram et al. 2021, Tuazon et al. 2021). Bisher ist für die Erhaltungstherapie nach HDT-ASCT beim Multiplen Myelom allerdings nur Lenalidomid zugelassen. Der Nutzen einer Erhaltungstherapie nach allogener HSCT ist weniger klar. Eine Lenalidomid-Erhaltung wird wegen des erhöhten GvHD-Risikos nicht empfohlen. Proteasom-Inhibitoren könnten nach allo HSCT eine Option sein, zumal für Bortezomib kein erhöhtes GvHD-Risiko berichtet wurde (Visrum et al. 2021, Tuazon et al. 2021). Eine laufende Phase-II-Studie untersucht den Stellenwert einer Ixazomib-Erhaltung nach allo HSCT.

Kombination von PI und IMID

Patienten, welche nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, sollten nach Möglichkeit eine Dreifachkombination erhalten. Für diese Patientengruppe wurde gezeigt, dass die Kombination von PI und IMID die Prognose verbessert (Gonsalves et al. 2014). Bei gebrechlichen Patienten kann auch eine Zweierkombi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.25

nation, möglichst mit einem PI, eingesetzt werden. Falls der Einsatz eines PI nicht durchführbar ist, ist auch eine Kombination aus IMID und CD38-Antikörper möglich (Visram et al. 2021).

Rezidivtherapie

Die Prognose für Patienten mit einer primär refraktären oder rezidivierten PCL ist schlecht mit einem mOS von ca. 7 Monaten trotz Einsatz von neuen Substanzen und HSCT (Katodritou et al. 2014, Katodritou et al. 2018). ZNS-Beteiligungen wurden im Rezidiv ebenfalls beschrieben (Royer et al. 2016b, Mina et al. 2019). Die Aggressivität des Rezidivs unterstreicht die Notwendigkeit einer intensiven Erstlinientherapie. Die Rezidivtherapie sollte eine Kombinationstherapie sein unter Einschluss von Substanzen, die zuvor nicht zum Einsatz gekommen sind.

Begleitende supportive Maßnahmen sollten bei der Behandlung der Plasmazellleukämie identisch zur Therapie des Multiplen Myeloms gehandhabt werden. Besonderes Augenmerk sollte allerdings auf die Entwicklung eines Tumorlysesyndroms und eine evtl. vorhandene Hyperkalzämie gelegt werden.

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Weyermann war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline. N. Fischer und C. Wendtner geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.25

Literatur

An G, Qin X, Acharya C et al (2015) Multiple myeloma patients with low proportion of circulating plasma cells had similar survival with primary plasma cell leukemia patients. Ann Hematol 94: 257

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: 822–5

Avet-Loiseau H, Roussel M, Campion L et al (2012) Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia: the IFM experience. Leukemia 26: 158–9

Bai LY, Chiu CF, Chiang IP et al (2006) Acalculous cholecystitis mimicking plasma cell leukemia. Ann Hematol 85(7): 487–8

Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F et al (2007) Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. Br. J. Haematol 138: 176–85

Blade J, Kyle RA (1999) Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 13: 1259–79

Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L et al (2020) Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 7(6): e456–e468

Dhakal B, Patel S, Girnius S et al (2020) Hematopoietic cell transplantation utilization and outcomes for primary plasma cell leukemia in the current era. Leukemia 34(12): 3338–47

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): 804–9

Evans LA, Jevremovic D, Nandakumar B, et al (2020) Utilizing multiparametric flow cytometry in the diagnosis of patients with primary plasma cell leukemia. Am J Hematol 95: 637

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: 780–91

Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L et al (2021) Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J 11(12): 192

Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M et al (1999) Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. Blood 93: 1032–7

Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J et al (2018) European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. Leukemia 32(9): 1883–98

Gertz M (2007) Managing plasma cell leukemia. Leuk Lymphoma 48: 5–6

Giri S, Grimshaw A, Bal S et al (2020) Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 6(11): 1759–65

Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS et al (2014) Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. Blood 124(6): 907–12

Gowda L, Shah M, Badar I et al (2019) Primary plasma cell leukemia: autologous stem cell transplant in an era of novel induction drugs. Bone Marrow Transplant 54: 1089–93

Granell M, Calvo X, Garcia-Guiñón A et al (2017) Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. Haematologica 102: 1099

Humphries A, Auer R (2006) Relapsed plasma cell leukaemia manifesting as a protein-losing enteropathy. Br J Haematol 134(4): 355

Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D et al (2023) More Than 2% of Circulating Tumor Plasma Cells Defines Plasma Cell Leukemia-Like Multiple Myeloma. J Clin Oncol 41(7): 1383–92

Jurczyszyn A, Radocha J, Davila J et al (2018) Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. Br J Haematol 180: 831

Katodritou E, Terpos E, Delimpasi S et al (2018) Real-world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group. Blood Cancer J 8(3): 31

Katodritou E, Terpos E, Kelaidi C et al (2014) Treatment with bortezomib-based regimens improves overall response and predicts for survival in patients with primary or secondary plasma cell leukemia: Analysis of the Greek myeloma study group. Am J Hematol 89(2): 145–50

Kraj M, Kopeć-Szlęzak J, Pogłód R et al (2011) Flow cytometric immunophenotypic characteristics of 36 cases of plasma cell leukemia. Leuk Res 35(2): 169–76

Kraj M, Kopeć-Szlęzak J, Pogłód R et al (2011) Flow cytometric immunophenotypic characteristics of plasma cell leukemia. Folia Histochem Cytobiol 49(1): 168–82

Kraj M, Pogłód R, Kopeć-Szlezak J et al (2004) C-kit receptor (CD117) expression on plasma cells in monoclonal gammopathies. Leuk Lymphoma 45(11): 2281–9

Lakshman A, Singh PP, Rajkumar SV et al (2018) Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol 93: 179–86

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: 1091–7

Mina R, Joseph NS, Kaufman JL et al (2019) Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents. Cancer 125: 416–23

Musto P, Rossini F, Gay F et al (2007) Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. Cancer 109(11): 2285–90

Musto P, Simeon V, Martorelli MC et al (2014) Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. Leukemia 28(1): 222–5

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.25

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: 637–40

Nandakumar B, Kumar SK, Dispenzieri A et al (2021) Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Primary Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Agent Therapy. Mayo Clin Proc 96(3): 677–87

Noel P, Kyle RA (1987) Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. Am J Med 83: 1062–8

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(3): 690–3

Pagano L, Valentini CG, De Stefano V et al (2011) for GIMEMA-ALWP (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto, Acute Leukemia Working Party: coordinator Sergio Amadori). Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. Ann Oncol 22(7): 1628–35

Pineda-Roman M, Zangari M, Haessler J et al (2008) Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: comparison with total therapy 2. Br J Haematol 140(6): 625–34

Ramsingh G, Mehan P, Luo J et al (2009) Primary plasma cell leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis between 1973 and 2004. Cancer 115: 5734

Ravi P, Kumar SK, Roeker L et al (2018) Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comarision of outcomes to multiple myeloma. Blod Cancer J 8: 116

Royer B, Diouf M, Roussel M et al (2016b) Long Term Follow-up of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) for Primary Plasma Cell Leukemia (pPCL): Final Results of a Prospective Study of IFM Group. Blood 128(22): 4612

Royer B, Minvielle S, Diouf M et al (2016a) Bortezomib, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Dexamethasone Induction Followed by Stem Cell Transplantation for Primary Plasma Cell Leukemia: A Prospective Phase II Study of the Intergroupe Francophone du Myelome. J Clin Oncol 34(18): 2125–32

Saraceni MM, Scott E, Maziarz RT et al (2018) Modified HyperC-VAD Versus Bortezomib-HyperCAD in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 18(1): e77–e84

Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA et al (2008) Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. Leukemia 22: 1044

Tuazon SA, Holmberg LA, Nadeem O et al (2021) A clinical perspective on plasma cell leukemia; current status and future directions. Blood Cancer J 11(2): 23

Van De Donk NWCJ, van der Holt B, Schjesvold FH et al (2019) Treatment of Primary Plasma Cell Leukemia with Carfilzomib and Lenalidomide-Based Therapy: Results of the First Interim Analysis of the Phase 2 EMN12/HOVON129 Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 134: 693

Visram A, Suska A, Jurczyszyn A et al (2021) Practical management and assessment of primary plasma cell leukemia in the novel agent era. Cancer Treat Res Commun 28: 100414

Woodruff RK, Malpas JS, Paxton AM et al (1978) Plasma cell leukemia (PCL): a report on 15 patients. Blood 52(4): 839–45

Yan W, Fan H, Xu J et al (2022) The clinical characteristics and prognosis of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) according to the new IMWG definition criteria. Leuk Lymphoma 63(12): 2955–64

Yu T, Xu Y, An G et al (2020) Primary Plasma Cell Leukemia: Real-World Retrospective Study of 46 Patients From a Single-Center Study in China. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 20(10): e652–e659

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.25

Extramedulläre Plasmozytome

I. Cicha, A. Holler, C. Alexiou

Schlagwörter

Extramedulläres Plasmozytom • solitäres Plasmozytom des Knochens • oberer Aerodigestivtrakt • Therapiekonzepte • Strahlentherapie • chirurgische Therapie • Konversion in ein Multiples Myelom

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.

Entstehung des EMP

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 extravadieren 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

Definition eines EMP

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).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.26

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 (2018) erschienen sind (insg. über 900 Veröffentlichungen). Zusammen mit unserer früheren Veröffentlichung (Alexiou et al. 1999, Alexiou et al. 2000), welche alle Publikationen von 1905 (Erstbeschreibung des EMP) bis 1997 berücksichtigt, wird so ein vollständiger Überblick über die bisher zu diesem Thema erschienene englisch- und deutschsprachige 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

Häufigkeit der Lokalisation

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 2018 sind 1050 EMP Fälle erfasst, von denen sich Daten bezüglich der Lokalisation auswerten ließen: Es waren 655 (62,4 %) im OAD und 395 (37,6 %) 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 %) und von 1998 bis 2018 (m : w = 2,28 : 1 bzw. 69,5 % : 30,5 %). 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 %; und zwischen 1998–2018 bei 1,34 : 1 bzw. 57,3 % : 42,7 %. Fast die Hälfte aller EMP Fälle (44,5 %) treten im 5.–7. Lebensjahrzehnt auf.

Lokalisation

Lokalisaiotn innerhalb des OAD

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 %; 1998–2018: 251 Fälle/38,3 %) (Tabelle 1).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.26

Tabelle 1 *Extramedulläre Plasmozytome (EMP) im Bereich Nase/ Nasennebenhöhlen/Oberkiefer*

Zeitraum	**1905–1997**		**1998– 2018**	
Lokalisation	**Anzahl**	**% aller EMP**	**Anzahl**	**% aller EMP**
Cavitas nasi	154	21,4	106	10,1
Sinus frontalis	9	1,2	2	0,2
Cellulae ethmoidales	12	1,7	9	0,9
Sinus maxillaris	108	15,0	37	3,5
Sinus sphenoidalis	14	1,9	8	0,8
NNH ohne nähere Angabe	–	–	40	3,8
Maxilla	16	2,2	–	–
Nase/NNH ohne nähere Angabe	–	–	49	4,7

Weitere Fälle wurden im Bereich von Nasopharynx (131 Fälle/18,3 %; 78 Fälle/11,9 %), Oropharynx und Mundhöhle (127 Fälle/17,8 %; 113 Fälle/17,3 %) sowie Hypopharynx (4 Fälle/0,6 %; 2 Fälle/0,3 %) beschrieben (Tabelle 2).
Der Kehlkopf war in 79 (11,0 %) bzw. 89 Fällen (13,6 %) betroffen (Tabelle 3).
Auch in den Drüsen des OAD traten EMP auf: Glandula parotis (14 Fälle/2 %; 11 Fälle/1,7 %), Glandula submandibularis (5 Fälle/0,7 %; 4 Fälle/0,6 %), Glandula thyroidea (10 Fälle/1,4 %; 16 Fälle/2,4 %). Des Weiteren wurde eine Anzahl EMP im Bereich des Halses gefunden: Halslymphknoten (12 Fälle/1,7 %; 5 Fälle/0,8 %).
Im Bereich der übrigen Regionen des OAD trat das EMP seltener in Erscheinung: Trachea (7 Fälle/1 %; 7 Fälle/1,1 %), Ösophagus (1 Fall/0,1 %; 5 Fälle/0,8 %), Mandibularregion (1998–2018: 1 Fall/0,2 %), Mittelohr (6 Fälle/0,9 %; 1 Fälle/0,2 %) und Mastoid (1905–1997: 1 Fall/0,1 %). Außerdem sind noch einige wenige Fälle mit

Tabelle 2 *EMP im Bereich Pharynx/Mundhöhle*

Zeitraum	**1905–1997**		**1998–2018**	
Lokalisation	**Anzahl**	**% aller EMP**	**Anzahl**	**% aller EMP**
Nasopharynx	131	18,3	78	7,4
Mundhöhle	22	3,1	–	–
Tonsilla palatina und Palatum	75	10,5	4	0,4
Zungengrund	12	1,7	–	–
Oropharynx ohne nähere Angabe	18	2,5	113	10,8
Hypopharynx	4	0,6	2	0,2
Pharynx, unspezifisch	–	–	16	1,5

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.26

Tabelle 3 *EMP im Bereich des Larynx*

Zeitraum	1905–1997		1998–2018	
Lokalisation	**Anzahl**	**% aller EMP**	**Anzahl**	**% aller EMP**
Epiglottis	9	1,2	8	0,8
Supraglottis	9	1,2	13	1,2
Glottis	8	1,1	19	1,8
Subglottis	10	1,4	19	1,8
Larynx ohne nähere Angabe	43	6	26	2,5
Ventriculus Laryngis (Sinus Morgagni)	–	–	3	0,3

gleichzeitigem Auftreten an mehreren Lokalisationen im Bereich des OAD beschrieben (1998–2018: 13 Fälle/2 %).

Lokalisation außerhalb des OAD

Außerhalb des OAD wurde das EMP in der Kopf-Hals-Region im Bereich des Auges (3 Fälle/1,9 %; 1998–2018: 6 Fälle/2,8 %) und des ZNS bzw. angrenzender Strukturen gefunden (1905–1997: Hypophyse: 1 Fall/0,6 %; 1998–2018: Gehirn: 6 Fälle/2,8 %, Rückenmark: 1 Fall/0,5 %, Dura: 20 Fälle/9,4 %, Sella turcica: 3 Fälle/1,4 %). Weitere EMP wurden im Bereich von Lunge und Mediastinum (16 Fälle/2 %; 39 Fälle/12,1 %), Mamma (14 Fälle/6,6 %), Gastrointestinaltrakt (62 Fälle/40,0 %; 118 Fälle/28,9 %), Urogenitalbereich (36 Fälle/9,1 %), Lymphknoten (1998–2018: 25 Fälle/11,7 %) und Haut (56 Fälle/14,8 %) diagnostiziert. Einzelne Fälle sind für das Herz (1998–2018: 4 Fälle/0,5 %), das Kniegelenk (1998–2018: 1 Fall/0,3 %) und die Muskulatur (1 Fall/0,6 %; 6 Fälle/1,5 %) beschrieben. Zusätzlich sind auch außerhalb des OAD Fälle von multiplen EMP aufgeführt (1998–2018: 16 Fälle/4,1 %).
Auch wurden einige Fälle erwähnt, in denen Regionen im OAD und außerhalb des OAD gleichzeitig betroffen waren (1998–2018: 29 Fälle/2,8 %).

Klinik

Die Symptome sind in der Regel unspezifisch (Markou et al. 2009). Sie sind hauptsächlich von der Tumorlokalisation abhängig und unterscheiden sich kaum von denen der meisten anderen ortsständigen Malignome (Waldfahrer et al. 1995, Baumann et al. 2016).
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)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.26

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 aufgrund des meist submukösen Wachstums erhöhte Vorsicht geboten. Eine Alternative zur Biopsie bietet die Feinnadelaspirationszytologie (Handa et al. 2010).

histologische Differenzialdiagnosen

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 κ- und λ-Leichtketten sichtbar machen sowie zwischen EMP und MM unterscheiden kann. In den EMP-Fällen, die zwischen 1998–2018 auf Leichtketten und Immunglobuline getestet wurden, konnten in 56,8 % κ-Leichtketten und in 58,7 % IgG nachgewiesen werden. 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:

Staging des EMP

- 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 Ganzköper-Computertomografie ohne Kontrastmittel verwendet, welche eine bessere Auflösung bietet und nur eine geringgradig höhere Strahlenbelastung verursacht. 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 Aufnahmerate und der Tumorzelldichte 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).

Untersuchung von Blut und Urin

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).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.26

Therapie und Prognose

drei Vorgehensweisen

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 (1905–1997: 42,9 %; 1998–2018: 35 %), die sich auf die bekannte hohe Strahlensensibilität der EMP gründet (Soutar et al. 2004). Die alleinige chirurgische Behandlung (1905–1997: 28,7 %; 1998–2018: 27,6 %) und die Kombinationsbehandlung (1905–1997: 28,4 %; 1998–2018: 22,1 %) wurden in nahezu gleichem Umfang durchgeführt (Abbildung 1).

Seltener und bei Rezidiven kam auch eine Chemotherapie – allein oder in Verbindung mit Operation oder Bestrahlung – zum Einsatz (1998–2018: 15,3 %). In einem Fall wurde ein EMP des Magens gleichzeitig mit einem Helicobacter-pylori-Befall diagnostiziert. Nach Behandlung der Infektion mit Antibiotikum und Protonenpumpen-Inhibitor war das EMP nicht mehr nachzuweisen (Gonzalez Cueto et al. 1999). In einer Kasuistik wurde ein Patient mit einer Stammzelltransplantation nach Chemotherapie behandelt (Ahmed et al. 2009), in einem anderen Fall wurde gar eine spontane Remission ohne Therapie beobachtet (Meziane et al. 2011).

Therapie im Bereich des OAD

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.

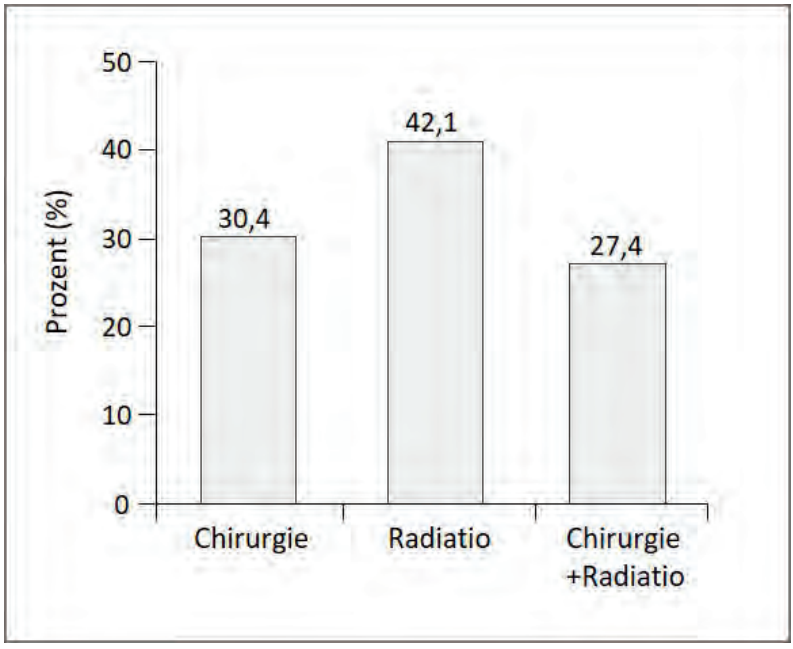


Abbildung 1 Therapiekonzepte bei Patienten mit extramedullärem Plasmozytom von 1905 bis 2018: Chirurgie (n = 425), Radiatio (n = 588) und Chirurgie + Radiatio (n = 383)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.26

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 2018 zeigt ebenfalls, dass eine chirurgische Intervention mit konkomitanter Radiatio ein tendenziell besseres Gesamtüberleben aufweist (chirurgische Therapie: 5-Jahres-Überlebensrate von 89,6 %; Operation mit adjuvanter Strahlentherapie: 5-Jahres-Überlebensrate von 96,5 %) (Abbildung 2).

Therapie außerhalb des OAD

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. Allerdings wurde im Patientenkollektiv von 1998–2018 außerhalb des OAD für die rein chirurgische Therapie ein 5-Jahres-Überleben von 82,8 % festgestellt, während bei der Kombination Operation und Bestrahlung eine deutlich erhöhte Überlebensrate von 96,2 % beobachtet wurde.

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 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 2018 sowohl für den OAD (76,9 % kein Rezidiv, 12,1 % EMP-Rezidive, 11,1 % Konversionen in ein MM) als auch für die anderen Körperregionen (86,2 % kein Rezidiv, 9,2 % EMP-Rezidive, 4,6 % Konversionen in ein MM) einen deutlich geringeren Anteil an Rezidiven und Konversionen in ein MM.

Rezidive und Konversionen in ein MM

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 2018 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 chirurgische Therapie anzustreben. Aufgrund der aktuellen Datenauswertung hat sich nun gezeigt, dass eine postoperative Strahlentherapie zu einer besseren Überlebensrate führt. Deshalb sollte je nach Lokalisation und tatsachlich erreichten chirurgischen Sicherheitsabständen im Individualfall und interdisziplinär die postoperative Strahlentherapie diskutiert werden. Ist eine operative Resektion nicht möglich bzw. sinnvoll, ist die primäre Radiatio durchzuführen. Auch außerhalb des OAD halten wir dieses Vorgehen für geeignet.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.26

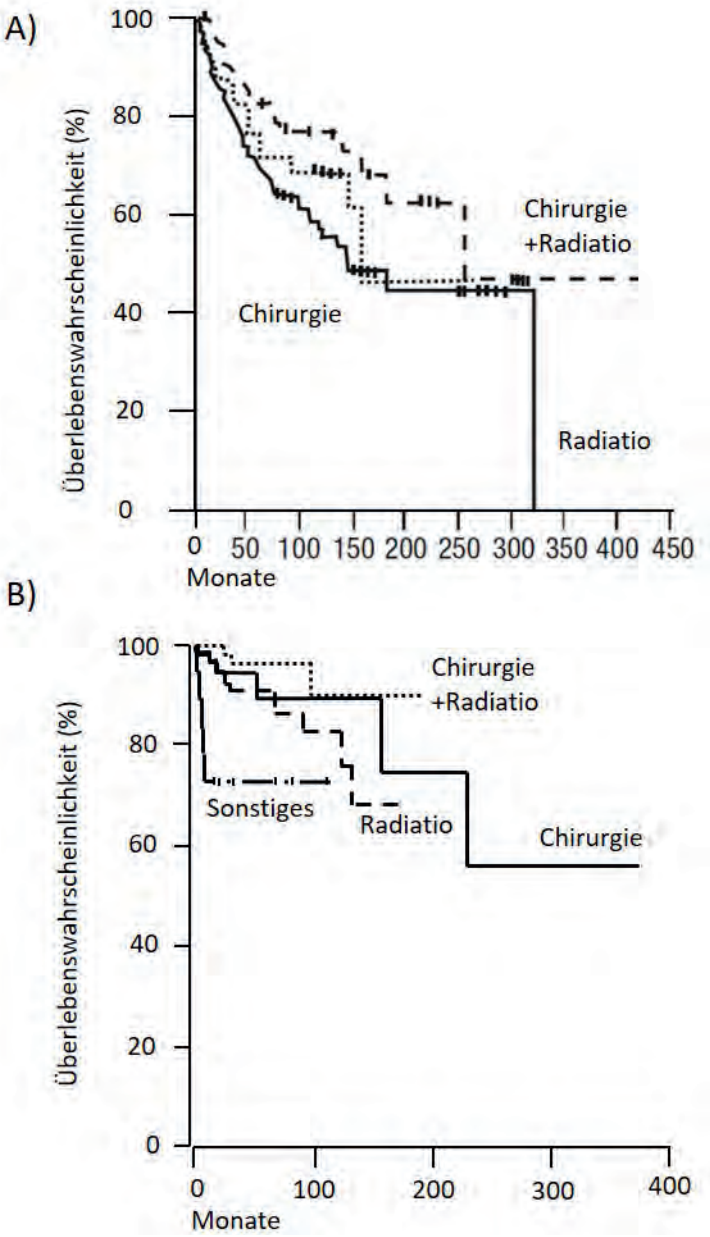


Abbildung 2 *Gesamtüberleben der Patienten mit extramedullärem Plasmozytom im Bereich des oberen Aerodigestivtrakts in Abhängigkeit von der Therapie. A) Datenerhebung 1905–1997; B) Datenerhebung 1998–2018*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.26

lebenslange Nachsorge

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).

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Philipp Grundtner und Frau Anja Rappl herzlich für ihre wertvolle Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung der Daten und der Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen für ihre Unterstützung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.26

Literatur

Ahmed M, Al-Ghamdi A, Al-Omari M et al (2009) Autologous bone marrow transplanation for extramedullary plasmacytoma presenting as adrenal incidentaloma. Ann Saudi Med 29: 219–22

Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H et al (1999) Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. Cancer 85: 2305–14

Alexiou C, Arnold W (2000) Author Reply. Cancer 88: 241–242

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: 1012–19

Baumann I, Ruck P, Dammann F et al (2000) Locally recurring extramedullary plasmacytoma of the upper aerodigestive tract. Laryngorhinootologie 79: 213–20

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: 342–55

Dimopoulos MA, Kiamouris C, Moulopoulos LA (1999) Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. Hematol Oncol Clin North Am 13: 1249–57

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. Heamatologica 85: 47–51

Gonzalez Cueto D, Bruno S, Bustos Fernandez LM et al (1999) Gastric solitary plasmacytoma associated with + Helicobacter pylori infection. Acta Gastroenterol Latinoam 29: 119–23

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: 186–90

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: 360–65

Krause S, Hillengass J, Goldschmidt H et al (2011) Radiotherapy of solitary plasmacytoma. Ann Hematol 90: 1093–97

Markou K, Karasmanis I, Goudakos JK et al (2009) Extramedullary plasmacytoma of temporal bone: report of 2 cases and review of literature. Am J Otolaryngol 30: 360–65

Meziane M, Boulaadas M, Essakalli L et al (2012) Solitary plasmocytoma: 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: 210–17

Potter M (1992) Perspectives on the origins of multiple myeloma and plasmacytomas in mice. Hematol Oncol Clin North Am 6: 211–23

Schridde H (1905) Weitere Untersuchungen über die Körnelungen der Plasmazellen. Centralblatt Allg Pathol 16: 433–36

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: 717–26

Sucker C, Stockschläder M (2002) Extramedullary plasmacytoma. Dtsch Med Wochenschr 127: 153–55

Sulzner SE, Amdur RJ, Weider DJ (1998) Extramedullary plasmacytoma of the head and neck. Am J Otolaryngol 19: 203–08

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: 921–27

Waldfahrer F, Heinritz H, Kraus T et al (1995) Plasmacytoma of the ENT region. Diagnosis and therapy. HNO. 43: 111–29

Waldron J, Mitchell DB (1988) Unusual presentations of extramedullary plasmacytoma in the head and neck. J Laryngol Otol 102: 102–04

Wiltshaw E (1976) The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. Medicine (Baltimore) 55: 217–38

Windfuhr JP, Ott G (2002) Extramedullary plasmacytoma manifesting as a palpable mass in the nasal cavity. Ear Nose Throat J 81: 110–14

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.26

AL-Amyloidosen bei monoklonaler Gammopathie

M. Hentrich, N. Fischer, F. Oduncu, R. P. Linke

Schlagwörter

AL-Amyloidose • Amyloidklassen • Kongorot • Fibrillen-Proteine • Rektumbiopsie • Fettgewebsbiopsie • Stadieneinteilung • Therapie • HDT-ASCT • neue Substanzen • Prognose • grüner Tee

Amyloidosen sind Proteinspeicherkrankheiten, die durch Fehlfaltung von Proteinen verursacht werden. Jedes der 36 bekannten extrazellulär abgelagerten Fibrillen-Proteine definiert eine eigene Amyloidklasse mit jeweils eigener Pathogenese (Benson et al. 2020). 18 bzw. 22 dieser Proteine können zu einer systemischen und/oder lokalisierten Form der Amyloidose führen. 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 charakterisiert sind (Benson et al. 2020; Linke et al. 2017). Eine Bestimmung der Amyloidklasse ist wegen der unterschiedlichen Therapie unerlässlich.

AIg-Amyloidosen

Amyloidosen, die von monoklonalen Immunglobulinen ausgehen, werden als AIg-Amyloidosen bezeichnet. Sie bestehen aus drei Isotypen, ALλ-, ALκ- und AHγ-Amyloidose, und sind durch extrazelluläre Ablagerungen defekter Ig-Leichtkettenfragmente gekennzeichnet. Die ersten beiden werden aus den Immunglobulin-Leichtkettenisotypen λ und κ (AL-Amyloidosen), die letzte – als große Rarität – aus dem Immunglobulin-Schwerekettenisotyp γ gebildet.

Definition von Amyloid

drei klassische Kennzeichen

Amyloid ist durch drei klassische Kennzeichen definiert:

- 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. Die Biopsie wird bei generalisierten Amyloidosen typischerweise als subkutane

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

Fettgewebsbiopsie entnommen, die in der Hand des erfahrenen Untersuchers diagnostisch ähnlich sichere Resultate liefern kann wie eine tiefe Rektumbiopsie.
Amyloid wird mithilfe von Kongorot diagnostiziert. Da diese Methode relativ insensitiv ist, kann eine immunhistochemische Untersuchung mit einer hochspezifischen Doppelfärbung angeschlossen werden (CRIC-Methode: Congo-Red and Immuno-Cytochemistry) (Schönland et al. 2012). Schließlich ist mithilfe der Kongorotfluoreszenz (CRF) auch die kleinste Amyloidablagerung auffindbar, sofern sie über die grüne Doppelbrechung bestätigt wird (Linke 2012, Linke 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.

CRIC-Methode

Eine Skelettszintigrafie mit Tc-99m DPD weist für die Detektion kardialen Amyloids bei ATTR-Amyloidose eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (Paeng & Choi 2021).

Klassifizierung

Die Klassifizierung erfolgt mithilfe der Extraktion von Amyloid aus nativen Geweben mit nachfolgender immunchemischer Identifizierung oder Aminosäuresequenzanalyse. 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 eingesetzt werden (Vrana et al. 2009). 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., wodurch die Detektion und Klassifizierung kleiner und kleinster Amyloidablagerungen möglich ist (Linke et al. 2017; Linke 2015).

Extraktion von Amyloid

In einer Analyse eines Referenzzentrums für Amyloidkrankheiten konnte durch immunhistochemische Untersuchungen eine korrekte Klassifizierung des Amyloids bei 97,9 % aller konsekutiv zur Typisierung eingesandten Gewebeproben (n = 581) erreicht werden (Linke et al. 2012). 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 (Wechelekar et al. 2015).

AIg- bzw. AL-Amyloidosen – Epidemiologie

Die Inzidenz der AL-Amyloidose beträgt 3–13 Fälle pro 1.000.000 Personenjahre (Heminki et al. 2012; Merlini et al. 2018). 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). Die mediane Plasmazellzahl liegt bei AL-Amyloidosen jedoch nur bei 10 % (Muchtar et al. 2020). Der zugrunde liegende Plasmazellklon produziert isolierte Leichtketten, die nicht vollständig metabolisiert und in Form von Amyloid abgelagert werden. Die

Inzidenz der AL-Amyloidose

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

ALλ-Amyloidose stellt die bei Weitem häufigste Form dieser Amyloidklasse dar, gefolgt von der ALκ -Amyloidose.

AL-Amyloidose

Klinisches Bild

Organmanifestation

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 1).
Ein Nierenbefall betrifft 60–70 % der Patienten und 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. Mit in bis zu 80 % der Fälle ist ein kardialer Befall die häufigste Manifestation (Merlini et al. 2018). Sie zeigt sich schon früh in EKG-Veränderungen (periphere Niedervoltage) sowie einer in der Regel restriktiven Kardiomyopathie mit typischem echokardiografischem Muster. Im Verlauf entwickeln

Tabelle 1 Symptome und Befunde bei Alg-Amyloidosen (ALλ, ALκ, AHγ)

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-, Urethrastenose
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 Wirbeleinbruch), Karpaltunnelsyndrom, Fragilität parenchymatöser Organe (cave biopsiam!)
lymphatisches System	Lymphknotenvergrößerungen, B-Zell-Neoplasien

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

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 Gastrointestinaltraktes. 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 ALκ-Präferenz) und ist in der Regel mit einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase verbunden. Ferner können sich u. a. Infiltrationen von Haut und Weichteilen, schmerzhafte Arthropathien sowie – in einem Drittel der Fälle – Gerinnungsstörungen und Blutungen entwickeln.

rein lokale Formen

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. Die Prognose lokaler Amyloidosen ist exzellent (Mahmood et al. 2015).

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 (Banypersad et al. 2013; Wechalekar et al. 2022). Die laborchemische Diagnostik muss die Bestimmung der freien Leichtketten sowie der kardialen Troponine bzw. des NT-proBNP bzw. BNP einschließen (Dispenzieri et al. 2014). Weitergehende Untersuchungen orientieren sich an den jeweiligen Symptomen und körperlichen Befunden (Al Hamed et al. 2021).

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 (medianes Überleben ca. 6 Monate) und ein hohes Risiko für therapieassoziierte Komplikationen.

Stadieneinteilung der Mayo Clinic

Die 2004 eingeführte Stadieneinteilung der *Mayo Clinic,* die auf dem kardialen Troponin T (cTnT)/Troponin I (cTnI) und dem NT-proBNB basiert, eignet sich gut für eine Risikostratifizierung (Dispenzieri et al. 2004). In die aktualisierte Version wurden auch die freien Leichtketten (fLK) in Form der Differenz involvierter/nicht-in-

Tabelle 2 Stadieneinteilung der Mayo Clinic (Mayo 2004)

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 ≥ 18 mg/dL, cTnT ≥ 0,025 ng/mL und NT-ProBNP ≥ 1,800 pg/mL

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

volvierter fLK) mit einbezogen (Kumar et al. 2012). Anhand der Parameter FLC-Differenz (≥ 18 mg/dL), cTnT (≥ 0,025 ng/mL) und NT-ProBNP (≥ 1,800 pg/mL) können vier Stadien definiert werden, die mit signifikant unterschiedlichen Überlebensraten verbunden sind (Tabelle 2). Liegen bei Patienten mit Stadium III (Mayo 2004) das NT-proBNP > 8500 ng/L und der systolische Blutdruck < 100 mmHg, ist die Prognose besonders ungünstig mit einem medianen Überleben von 3 Monaten (Stadium IIIb) (Wechalekar et al. 2013).

Sofern eine Bestimmung des NT-proNBP nicht möglich ist, kann auch das BNP als prognostischer Parameter herangezogen werden. Das Prognosemodell der Bostoner Gruppe mit den Parametern BNP ≥ 81 pg/mL, Troponin I ≥ 0,1 sowie als dritten Parameter – sofern die ersten beiden erfüllt sind – ein BNP ≥ 700 pg/mL weist eine hohe Konkordanz mit der Mayo-Klassifikation auf (Lilleness et al. 2019).

Auch das hochsensitive cTnT (hs-cTnT) ist ein geeigneter prognostischer Marker (Kristen et al. 2010). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) eignet sich das BNP besser als das NT-proBNP (Palladini et al. 2012).

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 ist eine Translokation t(11;14) bei Patienten unter Bortezomib-Therapie prognostisch ungünstig (Bochtler et al. 2015). Insgesamt hat sich die Prognose von Patienten mit AL-Amyloidose in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert. Daten des Nationalen Amyloidose-Zentrums 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 (Wechalakar et al. 2016). Patienten mit einer lokalisierten AL-Amyloidose weisen auch ohne systemische Therapie eine sehr gute Prognose auf (Mahmood et al. 2015).

Prognose von Patienten mit AL-Amyloidose

Therapie

In Ermangelung einer spezifisch gegen AL-Amyloid-Ablagerungen gerichteten Therapie zielen die therapeutischen Bemühungen auf eine Suppression der zugrundeliegenden Plasmazelldyskrasie. 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).

Therapie-Ansprechen

Das Therapie-Ansprechen kann daher nicht allein anhand einer Biopsie erfolgen, sondern sollte auf Basis des Paraproteins im Serum und der Organfunktion beurteilt werden (Palladini et al. 2012a, Palladini et al. 2014; Lilleness et al. 2020; Palladini et al. 2021). Hierbei korreliert das hämatologische Ansprechen nicht nur mit dem Ansprechen der befallenen Organe, sondern auch mit dem Überleben (Szalat et al. 2021). Ein schnelles und tiefes hämatologisches Ansprechen ist mit einer günstigen Prognose verbunden (Ravichandran et al. 2021), auch bei Patienten mit weit fortgeschrittenem kardialem Befall (Manwani et al. 2018). Für die Beurteilung des kardialen Ansprechens eignet sich der Verlauf des NT-proBNP sehr gut (Muchtar et al. 2022). Der Erfolg der Therapie wird entscheidend von Art und Frequenz des Organbefalls bestimmt. Patienten mit partieller Remission und Abfall des NT-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

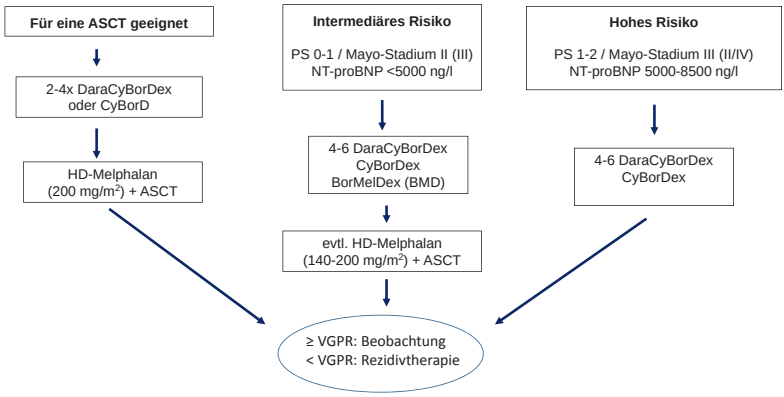


Abbildung 1 Therapie von Patienten mit AL-Amyloidose (mod. nach Hasib Sidiqi & Gertz 2021; Palladini et al. 2022)

proBNP weisen gleiche Überlebenszeiten auf wie Patienten mit kompletter Remission (Palladini et al. 2011).
Die Therapie der AL-Amyloidose hat sich in den letzten Jahren durch Ergebnisse randomisierter Studien und der erstmaligen Zulassung einer Therapiekombination unter Einschluss des gegen CD38 gerichteten Antikörpers Daratumumab entscheidend verändert (Kastritis et al. 2021). Die Art der Therapie sollte sich nach dem Risikoprofil der Patienten richten und der Frage, ob eine autologe Stammzelltransplantation möglich ist oder nicht (Wechalakar et al. 2016; Hasib Sidiqi & Gertz 2021; Palladini & Milani 2022) (Abbildung 1).

Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT)

Stellenwert der HDT-ASCT

Eine HDCT mit Melphalan (HDM) und nachfolgender ASCT führt bei > 80 % der Patienten zu hämatologischen Remissionen und bei ca. 40 % zu hämatologischen Komplettremissionen (Sidiqi et al. 2018), die zum Teil lange anhalten können (Sanchorawala et al. 2015). Allerdings ist der Stellenwert einer HDT-ASCT im Rahmen der Primärtherapie unklar, wenn durch eine Daratumumab- und/oder Proteasom-Inhibitor-basierte Induktionstherapie eine Komplettremission (CR) erreicht wurde (Bomsztyk et al. 2022).
Die in einer internationalen Konsensuskonferenz der EHA/ISA festgelegten Kriterien für die Durchführbarkeit einer ASCT sind in Tabelle 3 zusammengefasst (Sanchorawala et al. 2022). Bei strenger Indikationsstellung qualifizieren nur weniger als 15 % der Patienten für eine primäre ASCT (Palladini & Merlini 2022).
Die einzige prospektiv-randomisierte Studie zum Stellenwert der HDCT (HDM versus Melphalan/HD-Dexamethason) hatte keinen Vorteil für die Hochdosistherapie gezeigt (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 Frühtodesrate im HD-Arm beigetragen haben. Demgegenüber konnte die hohe Wirksamkeit von HDM in zahlreichen Kohortenstudien dargestellt werden mit Überlebenszeiten von 6–11 Jahren (Hegenbardt et al. 2014; Par-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

Tabelle 3 *Kriterien für eine HDCT mit ASCT (modifiziert nach Sanchorawala et al. 2022)*

Klinischer Faktor	Einschluss-Kriterium	Ausschluss-Kriterium
Diagnose	gesicherte Diagnose einer AL-Amyloidose mit klonaler Plasmazellerkrankung Befall eines lebenswichtigen Organs	kein alleiniger Knochenmark- oder Weichteilbefall
Alter (J)	18–65 (66–69 in erfahrenen Zentren)	
Performance-Status	ECOG PS 0–2 (Ausnahme: durch PNP bedingt)	
Blutdruck	syst. RR mind. 90 mmHg	therapierefraktäre orthostatische Hypotonie
Herz	NYHA-Stadium I–II EF ≥ 40 % (Herzecho) Kardiales Stadium I–II (III n. Diskussion in erfahrenen Zentren) NT-proBNP < 5000 ng/l Troponin I < 100 ng/l *oder* Troponin T < 60 ng/l *oder* hs-Troponin T < 75 ng/l	symptomatische und/oder therapierefraktäre artriale und ventrikuläre Arrhythmien dekompensierte Herzinsuffizienz
Leber	direktes Bilirubin < 2 mg/dl	
Niere	eGFR > 50 ml/min/1,73 m^2 (30–50 n. Diskussion in erfahrenen Zentren) Patienten mit chronischer und stabil laufender Dialyse sollten nicht ausgeschlossen werden	
Lunge	O2-Sättigung unter Raumluft mind. 95 % DLCO > 50 %	symptomatische und/oder therapierefraktäre Pleuraergüsse
Blutungsrisiko		Faktor X-Mangel < 25 % und Hinweis auf Blutung ausgedehnter GI-Befall mit Hinweis auf GI-Blutung oder Blutungsrisiko

mar et al. 2014). Durch eine gezielte Selektion der Patienten ist es möglich, die TRM auf unter 7 % zu begrenzen (Venner et al. 2014). In einer Untersuchung aus der Mayo Clinic konnte die TRM hierdurch auf 1,1 % reduziert werden (Gertz et al. 2013). Eine klare Verbesserung der TRM und des 5-Jahres-Überlebens hat sich auch in einer großen Analyse der CIBMT mit > 1500 autolog transplantierten Patienten mit AL-Amyloidose gezeigt (D´Sousa et al. 2015).

Patienten mit Herzbeteiligung sollten nur nach strenger Indikationsstellung einer HDCT unterzogen werden (Girnius et al. 2014; Sanchorawala et al. 2022) (Tab. 3). Sie sind insbesondere bei schwerer arterieller Hypotension (systol. RR ≤ 90 mm Hg) und schlechtem Performance-Status als Ausdruck einer fortgeschrittenen Herzbeteiligung und/oder autonomen Neuropathie nicht für eine HDCT geeignet.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

Dagegen ist bei Patienten mit nephrotischem Syndrom eine symptomatische Besserung durch HDM mit ASCT sehr wahrscheinlich. Eine manifeste Niereninsuffizienz stellt keinen wesentlichen Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität dar (Sanchorawala et al. 2022).

Induktionstherapie vor HDM

bortezomibbasierte Induktionstherapie

Eine Induktionstherapie wurde wegen des Risikos einer sich hierunter verschlechternden Organfunktion und der meist geringen Plasmazelllast bei AL-Amyloidose früher als nicht unbedingt erforderlich betrachtet. Inzwischen wurde in mehreren prospektiven und retrospektiven Studien gezeigt, dass der Einsatz von 2–4 Zyklen einer bortezomibbasierten Induktionstherapie zu hohen Remissionsraten führt und deshalb sinnvoll ist (Cornell et al. 2015; Sanchorawala et al. 2015a; Hwa et al. 2016; Minnema et al. 2019; Gupta et al. 2019). In einer kleinen randomisierten Studie (n = 56) hatten 2 Zyklen Bortezomib/Dexamethason vor HDM zu einer signifikant höheren CR- und Überlebensrate nach 24 Monaten geführt als bei Patienten ohne Induktionstherapie (70 % vs 35 % bzw. 95 % vs. 69,4 %) (Huang et al. 2014).

Durch Verbesserung der Organfunktionen und des Allgemeinzustands kann eine Induktionstherapie dazu führen, dass primär nicht für eine ASCT geeignete Patienten zu einem späteren Zeitpunkt erfolgreich transplantiert werden könne (Manwani et al. 2018).

Basierend auf den Ergebnissen der prospektiv-randomisierten Andromeda-Studie, in der eine Therapie mit Dara-VCd zu signifikant besseren Remissions- und PFS-Raten geführt hat als eine Therapie mit VCd, stellt Dara-VCd einen neuen Standard in der Induktionstherapie vor HDCT dar, auch wenn Andromeda primär im Non-Transplant-Setting durchgeführt wurde (Kastritis et al. 2021). Den Empfehlungen der EHA/ISA entsprechend sollte keine konsolidierende ASCT erfolgten, wenn nach 2–4 Zyklen Induktionstherapie eine CR erreicht wird, auch wenn es zu dieser Frage keine Daten aus randomisierten Studien gibt (Sanchorawala et al. 2022; Bomsztyk et al. 2022). Die Stammzellmobilisierung sollte zur Vermeidung von Toxizität bevorzugt mit G-CSF ± Plerixafor erfolgen.

Eine Induktionstherapie kann bei Patienten, die initial nicht für eine ASCT infrage kamen, durch Verbesserung der Organfunktionen und des Allgemeinzustands dazu führen, dass die eine Therapie mit HDM zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen kann (Manwani et al. 2018a).

Konsolidierung und Erhaltungstherapie

Konsolidierungstherapie

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). Einer retrospektiven Studie der Mayo Clinic zufolge hatten 72 von 471 Patienten mit ASCT (15 %) eine Konsolidierungstherapie mit Bortezomib und/oder Lenalidomid erhalten (Al-Saleh et al. 2019). Die CR-Rate verbessert sich hierdurch von 11 % auf 40 % und Patienten, die nach ASCT nicht mindestens eine VGPR erreicht hatten, wiesen ein signifikant besseres PFS (22,4 vs. 8,8 Monate) sowie einen Trend zum besseren Gesamtüberleben auf. Somit kann eine Konsolidierungstherapie bei Patienten mit unzureichender Remission nach ASCT sinnvoll sein, ohne dass sich eine generelle Empfehlung ergibt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

Anders als beim Multiplen Myelom kann eine Erhaltungstherapie bei AL-Amyloidose wegen hierfür unzureichender Evidenz und aus Gründen der Toxizität nicht empfohlen werden (Sanchorawala et al. 2022).

Therapie bei intermediärem und hohem Risiko

Lange Zeit hatte die Kombination aus Dexamethason und Melphalan (MDex) einen Therapiestandard für Patienten dargestellt, die nicht primär für eine HDCT/ASCT infrage kommen. In einer italienischen Studie wurde mit MDex eine hämatologische Ansprechrate von 67 %, ein Organansprechen von 48 % und ein medianes Überleben von 5,1 Jahren erreicht (Palladini et al. 2014). Allerdings zählt auch Bortezomib zu den wirksamsten Substanzen in der Therapie der AL-Amyloidose (Kastritis et al. 2010; Manwani et al. 2019). In einer randomisierten Studie zum Vergleich von MDex mit Bortezomib-MDex (BMD) führte die Triplett-Therapie zu signifikant höheren Ansprechraten (mind. VGPR bei 64 % vs. 39 %) und verbessertem Überleben mit einer 50 % geringeren Mortalitätsrate (Kastritis et al. 2020). Somit war mit BMD ein neuer Therapiestandard definiert.

Bortezomib-MDex (BMD)

Auch die Kombination von Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (VCD) ist sehr wirksam. In einer Phase-II-Studie führte VCd zu einer Remissionsrate von 81 % bei 65 % kompletten Remissionen, einem Organansprechen von 46% und einem 2-Jahres-Überleben von 98 % (Venner et al. 2012). Hohe hämatologische und Organ-Ansprechraten von 60 % bzw. 62 % wurden 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 Hochrisiko-Patienten von der Therapie deutlich, sofern ein hämatologisches Ansprechen erreicht wurde (2-Jahres-Überlebensrate 67 %).

Da die Zugabe von Daratumumab s. c. zu VCD im Vergleich zu VCD zu einer signifikant höheren CR-Rate (53,3 % vs. 18,1 %) und einem signifikanten Vorteil im Überleben ohne Verschlechterung der Organfunktion oder hämatologischem Progress geführt hat (HR 0,58), stellt DaraVCd einen neuen Therapiestandard auch für Patienten dar, die nicht primär für eine HDCT vorgesehen sind (Kastritis et al. 2021) (Abbildung 1).

DaraVCd

Patienten mit sehr hohem Risiko (Stadium IIIb) waren nicht in Andromeda eingeschlossen worden. Diese Patienten können mit Bortezomib-Dexamethason (Vd) oder mit dosisreduziertem VCd behandelt werden (Palladini & Milani 2022).

Obwohl sich lenalidomidhaltige Kombinationen in kleineren prospektiven Studien auch als wirksam herausgestellt haben mit Remissionsraten von ca. 60 % (Kumar et al. 2012a; Cibeira et al. 2015), sind sie angesichts der sehr guten Ergebnisse mit daratumumab- und/oder bortezomibbasierten Therapien nicht Primärtherapie der Wahl.

Rezidivtherapie

Eine Rezidivtherapie sollte bereits vor eintretender Verschlechterung einer Organfunktionen, insbesondere der kardialen Funktion, eingeleitet werden (Palladini et al. 2018). Die Art der Therapie hängt von der Primärtherapie sowie der Tiefe und Dauer des Ansprechens hierauf ab. Bortezomib sollte eingesetzt werden, wenn es nicht Bestandteil der Primärtherapie war oder die Therapie lange zurückliegt. Daratumumabhaltige Kombinationen zählen bei zuvor nicht daratumumabexponierten Patienten zu den wirksamsten Salvage-Regimen. In der größten retrospekti-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

DaraDex und DaraVd

ven Studie (n = 168) bei Patienten mit vorbehandelter AL-Amyloidose führte Daratumumab in Kombination mit Dexamethason (DaraDex, n = 106) zu einem hämatologischen Ansprechen von 64 % mit 48 % VGHR (Kimmich et al. 2020). Unter Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason (DaraVd, n = 62) waren die Ansprechraten noch etwas höher (66 % bzw. 55 %) und in der multivariaten Analyse erwies sich eine Differenz der freien Leichtketten im Serum (dFLC) von > 180 mg/L als ein starker negativer prognostischer Faktor (Kimmich et al. 2020).

Daratumumab führte als Monotherapie in zwei Phase-II-Studien je nach Patientenselektion und Ansprechen auf die Vortherapie zu einem hämatologischen Ansprechen von 55–90 % (Sanchorawala et al. 2020; Roussel et al. 2020). Besonders effektiv ist die Kombination aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason

DaraRd

(DaraRd), mit der sich in einer retrospektiven Studie (n=41) nach 3-monatiger Therapiedauer eine Ansprechrate von 84% mit 65 % VGPHR und 16% CHR erreichen ließ (Kimmich et al. 2021). Patienten mit 1q21 Zugewinn wiesen allerdings eine signifikante geringe Ansprechrate und ein geringeres Überleben auf.

Auch Ixazomib ist als Rezidivtherapie wirksam. In einer randomisierten Studie mit 168 Patienten lag das hämatologische Ansprechen bei 53 % unter Ixazomib/Dexa bzw. 51 % unter freier Therapiewahl (physician´s choice). Im Standardarm (n = 83) waren Dexamethason ± Melphalan, Cyclophosphamid, Thalidomid oder Lenalidomid eingesetzt worden (Dispenzieri et al. 2022). Die CR-Rate betrug 26 % vs. 18 % und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Organfunktion oder Tod war unter IxaDex mit 34,8 vs. 26,1 Monaten signifikant besser (Hazard Ratio 0,53). Bortezomibnaive Patienten profitierten von IxaDex besonders (hämatologisches Ansprechen 63 % mit 33 % CR).

Ein weiterer Therapiestandard bei rezidivierter/refraktärer (r/r) AL-Amyloidose ist

Len/Dex

die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason (Len/Dex), mit der hämatologische Ansprechraten von 40–ca. 60 % berichtet wurden (Palladini et al. 2012b; Mahmood et al. 2014). In der größten retrospektiven Serie zu LenDex bei r/r AL-Amyloidose waren zwei Drittel der 260 untersuchten Patienten refraktär auf Bortezomib und die Patienten hatten im Median 2 Vortherapien erhalten (Basset et al. 2021). Die hämatologische Ansprechrate betrug 31 % (VGHR 18 %) bei einem medianen Überleben von 32 Monaten. Patienten ohne Zugewinn 1q21 und mit einer dFLC < 180 mg/l profitierten von LenDex am meisten. 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 betrug bei vorbehandelten Patienten in einer Phase-II-Studie ca. 50 % (Dispenzieri et al. 2012). In einer gemeinsamen Auswertung von 153 ausgedehnt vorbehandelten Patienten aus Pavia, Heidelberg und London zeigte sich nach mindestens 6 Zyklen Pomalidomid eine Ansprechrate von 44 %, die mit einem im Vergleich zu Non-Respondern besseren Überleben verbunden war (50 vs. 27 Monate) (Milani et al. 2020).

Sehr bemerkenswert sind Ergebnisse einer retrospektiven Studie zum Einsatz von Venetoclax bei intensiv vorbehandelten Patienten mit t(11;14): Trotz im Median drei Vortherapien lag die Ansprechrate bei 68 % mit 63 % VGPR/CR. Das mediane PFS betrug 31 Monate und das mediane OS war noch nicht erreicht (Premkumar et al. 2021). Venetoclax ist für die Therapie der AL-Amyloidose nicht zugelassen.

In ausgewählten Fällen kann auch Bendamustin eingesetzt werden, das in einer Phase-II-Studie nach median 4 Zyklen zu einer hämatologischen Ansprechrate von 57 % und einer Organansprechrate von 29 % geführt hat (Lentzsch et al. 2020).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

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 Kuration in den meisten Fällen möglich. Progressionen zu einer systemischen AL-Amyloidose sind selten (Mahmood et al. 2015).

grüner Tee

Zum Einsatz von grünem Tee bzw. Epigallocatechin-Gallat (EGCG) bei Patienten mit kardialem Befall ist in Italien eine randomisierte Phase-II-Studie durchgeführt worden (NCT01511263), deren Ergebnisse noch nicht publiziert sind. Ebenso sind die Ergebnisse einer an der Universität Heidelberg erfolgten placebokontrollierten Studie zur EGCG-Behandlung bei 38 Patienten mit AL-Amyloidose noch nicht veröffentlicht. Auf der Homepage der Universität ist jedoch dargestellt, dass nach einjähriger Behandlung kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen zu beobachten war.

EGCG-Behandlung

Aktuell werden zwei Antikörper, Birtamimab und CAEL-101, die sich direkt gegen Amyloid-Ablagerungen richten und in ersten Studien Wirksamkeit gezeigt hatten (Gertz et al. 2021; Edwards et al. 2012), in kontrollierten prospektiven Studien geprüft (Palladini & Milani 2022).

Da sich aus präklinischen und retrospektiven Studien Hinweise auf einen möglichen Anti-Amyloideffekt von Doxycyclin ergeben hatten, wurde eine Phase-III-Studie durchgeführt, die jedoch keinen Vorteil durch eine ergänzende Therapie mit Doxycyclin zeigte (Shen et al. 2022).

Schließlich sollte bei jüngeren Patienten mit isolierter kardialer Amyloidose die Indikation für eine Herztransplantation geprüft werden (Kristen et al. 2018).

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

Literatur

Abdallah M, Sanchorawala V (2021) Update on the contemporary treatment of light chain amyloidosis including stem cell transplantation. Am J Med 135: 230–S37

Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A et al (2012) Comprehensive review of AL amyloidosis: some practical recommendations. Blood Cancer J 11: 97

Al Saleh AS, Sidiqi MH, Sidana S, et al (2019) Impact of consolidation therapy post autologous stem cell transplant in patients with light chain amyloidosis. Am J Hematol 94(10): 1066–71

Banypersad SM, Sado DM, Flett AS et al. (2013) Quantification of myocardial extracelullar volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. Clin Cardiovasc Imaging 6(1): 34–9

Basset M, Kimmich CR, Schreck N et al (2021) Lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis: results from a large cohort of patients with long follow-up. Br J Haematol 195: 230–43

Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al (2020) Amyloid 2020;27(4): 217–22

Bochtler T, Hegenbardt U, Kunz C et al (2014) Gain of chromosme 1q21 is an independant adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. Amyloid 21: 9–17

Bochtler T, Hegenbardt U, Kunz C et al (2015) Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patiets with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. J Clin Oncol 33: 1371–8

Bomsztyk J, Khwaja J, Wechalekar AD (2022) Recent guidelines for high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant for systemic AL amyloidosis: a practitioner's perspective. Exp Rev Hematol 15(9): 781–8

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: 804–13

Cornell RF, Zhong X, Arce-Lara C et al (2015) Bortezomib-based induction for transplant ineligible AL amyloidosis and feasibility of later transplantation. Bone Marrow Transplant 50(7): 914–7

Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al (2004) Serum cardiac troponins and N-terminal pro-BNB natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 22: 3751–7

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, Kastritis E, Wechalekar AD et al (2022) A randomized phase 3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. Leukemia 36: 225–35

D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B et al (2015) Improved outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for light-chain amyloidosis: a center for international blood and marrow transplant research study. J Clin Oncol 33: 3741–9

Edwards CV, Rao N, Bhutani D et al (2021) Phase 1a/b study of monoclonal antibody CAEL-101 (11–1F4) in patients with AL amyloidosis. Blood 138: 2632–41

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(4): 557–61

Gertz M, Tripuraneni R, Kinney G (2021) Survival benefit observed with Birtamimab in Mayo Stage IV AL amyloidosis supports initiation of confirmatory AFFIRMAL phase 3 study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 21: S51–S151

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(3): 434–9

Gupta VK, Brauneis D, Shelton AC et al (2019) Induction therapy with bortezomib and dexamethasone and conditioning with high-dose melphalan and bortezomib followed by autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis: long-term follow-up analysis. Biol Blood Marrow Transpl 25(5): e169–e173

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 controlles trial. BMC Med 12: 2

Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA et al (2016) Induction therapy preautologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. Am J Hematol 91(10): 984–8

Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al (2007) High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 357: 1083–93

Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA et al (2010) Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. J Clin Oncol 28: 1031–7

Kastritis E, Leleu X, Arnulf B et al (2020) Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. J Clin Oncol 38: 3252–60

Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al (2021) Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med 385: 46–58

Kimmich CR, Terzer T, Benner A et al (2020) Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. Blood 135: 1517–30

Kimmich CR, Terzer T, Benner A et al (2021) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in systemic light-chain amyloidosis: high efficacy, relevant toxicity and main adverse effect of gain 1q21. Am J Hematol 96: E253–E257

Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S et al (2010) Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

light-chain amyloidosis by high-sensitivity troponin T assay. Blood 116(14): 2455–61
Kristen AV, Kreusser MM, Blum P et al (2018) Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. J Heart Lung Transplant 37(5): 611–8
Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al (2012) Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light measurements. J Clin Oncol 30(9): 989–95
Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK et al (2012a) Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. Blood 119(21): 4860–7
Kyle RA, Rajkumar SV (2007) Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. Br J Haematol 139: 730–43
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(4): 823–8
Lentzsch S, Lagos GG, Comenzo Rl et al (2020) Bendamustine with dexamethasone in relapsed/refractory systemic light-chain amyloidosis: results of a phse II study. J Clin Oncol 38(13): 1455–62
Lilleness B, Ruberg F L, Mussinelli R et al (2019) Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. Blood 133: 215–23
Lilleness B, Doros G, Ruberg FL, Sanchorawala V (2020) Establishment of brain natriuretic peptide–based criteria for evaluating cardiac response to treatment in light chain (AL) amyloidosis. Br J Haematol 188: 424–7
Linke RP, Meinel A, Chalcroft JP (2017) Sensitive and reliable immunohistochemical typing of 21 different amyloid classes in 782 patients using amyloid-type specific antibodies directed against the amyloidotic conformation. With comments on the gold standard debate. Amyloid 24 (sup1): 157–8
Linke RP (2012) On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailed illustrations, review and a note on mass spectrometry. Progr Histochem Cytochem 42: 61–132
Linke RP (2015) Diagnosis of minimal amyloid deposits by congo read fluorescence and amyloid type-specific immunohistochemistry: a review. In: Picken MM et al (eds) Amyloid and Related Disorders: Surgical Pathology and Clinical Correlations, Current Clinical Pathology, 2nd Edition: 175–85; doi: 10.1007/978–3-319–19294–9_14
Mahmood S, Venner CP, Sachchithanantham S et al (2014) Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. Br J Haematol 166(6): 842–8
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(6): e241–50
Manwani R, Foard D, Mahmood S et al (2018) Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. Haematologica 103: e165–e168
Manwani R, Hegenbart U, MahmoodS et al (2018a) Deferred autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis. Blood Cancer J 8: 101
Manwani R, Cohen O, Sharpley F et al (2019) A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. Blood 134: 2271–80
Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V et al (2018) Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Nat Rev Dis Primers 4: 38
Milani P, Sharpley F, Schönland SO et al (2020) Pomalidomide and dexamethasone grant rapid haematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. Amyloid 27: 231–6
Minnema MC, Nasserinejad K, Hazenberg B et al (2019) Bortezomib based induction followed by stem cell transplantation in light chain amyloidosis: results of the multicenter HOVON 104 trial. Haematologica 104(11): 2274–82
Muchtar E, Gertz MA, Kourelis TV et al (2020) Bone marrow plasma cells 20% or greater discriminate presentation, response, and survival in AL amyloidosis. Leukemia 34: 1135–43
Muchtar E, Dispenzieri A, Wisniowski B et al (2022) Graded cardiac response criteria for patients with systemic light chain amyloidosis. J Clin Oncol Oct 10: doi: 10.1200/JCO.22.00643. Online ahead of print
Muchtar E, Gertz MA, LaPlant BR et al (2022a) Phase 2 trial of ixazomib, cyclophosphamide, and dexamethasone for previously untreated light chain amyloidosis. Blood Adv 6(18): 5429–35
Paeng JC, JY Choi (2021) Nuclear imaging for cardiac amyloidosis: bone scan, SPECT/CT, and amyloid-targeting PET. Nucl Med Mol Imaging 55: 61–70
Palladini G, Barassi A, Klersy C et al (2011) 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: 3426–30
Palladini G, Foli A, Milani P et al (2012) Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. Am J Hematol 87(5): 465–71
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(36): 4541–9
Palladini G, Russo P, Foli A et al (2012b) 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, Hegenbardt U, Milani P et al (2014) A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood 124: 2325–32
Palladini G, Milani P, Foli A et al (2014a) Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: longterm results of a risk-adapted approach. Haematologica 99: 743–50
Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P et al (2015) A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood 126: 612–5

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

Palladini G, Milani P, Foli A et al (2018) Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. Blood 131: 525–32
Palladini G, Schönland SO, Sanchorawala V et al (2021) Clarification on the definition of complete haematologic response in light-chain (AL) amyloidosis. Amyloid 28: 1–2
Palladini G, Merlini G (2022) How I treat AL amyloidosis. Blood 139: 2918–30
Palladini G, Milani P (2022a) Advances in the treatment of light chain amyloidosis. Curr Opin Oncol 34: 748–56
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: 1036–41
Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S et al (2021) Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. Blood Cancer J 11: 10
Ravichandran S, Cohen OC, Law S et al (2021) Impact of early response on outcomes in AL amyloidosis following treatment with frontline Bortezomib. Blood Cancer J 11: 118
Roussel M, Merlini G, Chevret S et al (2020) A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. Blood 135: 1531–40
Sanchorawala V, Sun F, Quillen K et al (2015) Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. Blood 126(20): 2345–7
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(8): 1445–51
Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A et al (2020) Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. Blood 135: 1541–47
Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M et al (2022) Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. Amyloid 29: 1–7
Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T et al (2012) Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 cases. Blood 119(2): 488–93
Shen KN, Fu WJ, Wu Y et al (2022) Doxycycline combined with bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone chemotherapy for newly diagnosed cardiac light-chain amyloidosis: a multicenter randomized controlled trial. Circulation 145: 8–17
Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK et al (2018) Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. J Clin Oncol 36: 1323–9
Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC et al (2011) Kidney function during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. Nephrol Dial Transplant 26: 881–6
Szalat R, Sarosiek S, Havasi A et al (2021) Organ responses after highdose melphalan and stemcell transplantation in AL amyloidosis. Leukemia 35(3): 916–9
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(19): 4387–90
Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanantham S et al (2014) Stringent patient selection improves outcomes in systemic light-chain amyloidosis after autologous stem cell transplantation in the upfront and relapsed setting. Haematologica 99(12): e260–3
Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ et al (2009) Classifiction of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood 114: 4957–9
Wechalekar AD, Schönland S, Kastritis E et al (2013) A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood 121: 3420–7
Wechalekar A, Gillmore JD, Hawkins PN (2016) Systemic amyloidosis. Lancet 387(10038): 2641–54
Wechalekar AD, Fontana M, MD, Quarta C et al (2022) AL amyloidosis for cardiologists. Awareness, diagnosis, and future prospects: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol 4(4): 427–41
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: 2644–7

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.27

Morbus Waldenström (lymphoplasmozytisches Lymphom)

L. Fischer, H. Dietzfelbinger, A. Zöllner, X. Schiel, P. Bojko, M. Hubmann, M. Dreyling

Schlagwörter

Morbus Waldenström • lymphoplasmozytisches Lymphom • Non-Hodgkin-Lymphom • IgM Gammopathie • MYD88 • CXCR4 • BTK-Inhibitor • Proteasom-Inhibitor • Immunchemotherapie

Einleitung

Der Morbus Waldenström (WM, Waldenströms Makroglobulinämie) ist eine indolente lymphoproliferative Erkrankung, charakterisiert durch zwei verschiedene Komponenten: eine Plasmazellkomponente, die zur Sekretion monoklonalen IgMs führt, und eine B-lymphatische Komponente mit Lymphadenopathie („lymphoplasmozytisches Lymphom").

Die Erkrankung wurde erstmals 1944 von *Jan Waldenström* beschrieben, tritt mit einer Inzidenz von etwa 0,3–0,6 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr auf und macht 1–2 % aller hämatologischen Neoplasien aus (Teras et al. 2016). Das mediane Alter liegt bei Diagnosestellung zwischen 63 und 73 Jahren. Bevorzugt betroffen ist mit 55–70 % das männliche Geschlecht (Kyle, Larson, McPhail et al. 2018; Morton et al. 2014; Wang et al. 2012).

Historisch zählte der Morbus Waldenström in der Kiel-Klassifikation zu den Immunozytomen, wobei zwischen den drei Subtypen lymphoplasmozytisches, lymphoplasmozytoides und polymorphes Immunozytom unterschieden wurde (Lennert & Feller, 1990; Müller-Hermelink & Ott, 1997). In der aktuellen WHO-Klassifikation ist das lymphoplasmozytische Lymphom/Waldenströms Makroglobulinämie eine eigene Entität, folgende Kriterien müssen zur Diagnosestellung vorliegen:

Kriterien zur Diagnosestellung

- Histologische Diagnose eines lymphoplasmozytischen Lymphoms mit
- obligater Knochenmarkinfiltration und
- monoklonaler IgM Gammopathie (WHO, 2017)

IgM-Myelome sind zwar auch beschrieben, stellen jedoch eine ausgesprochene Rarität dar und fallen nicht unter die Diagnose WM.

Die Ätiologie des Morbus Waldenström ist nicht abschließend geklärt. Hauptrisikofaktor für die Entstehung der Erkrankung ist eine vorbestehende monoklonale IgM-Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS). Im Langzeit Follow-up über 1893 Patientenjahre einer Kohorte von 210 IgM MGUS Patienten aus Minnesota zeigte sich ein 287,7-faches (95 % CI: 143,6–514,7) relatives Risiko für die Entstehung von WM bei IgM MGUS gegenüber einer normalen Population. Das Risiko einer Progression in eine WM nimmt hierbei mit steigenden IgM-Spiegeln zu (Kyle,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Larson, Therneau et al. 2018). Zusätzlich scheint eine genetische Prädisposition zumindest in einigen Fällen wahrscheinlich (McMaster, 2003; McMaster et al. 2018). Bei WM-Patienten kann eine starke familiäre Häufung von B-Zell-Neoplasien beobachtet werden. Insbesondere zeigt sich ein bis zu 20-fach erhöhtes Risiko für M. Waldenström bei Verwandten ersten Grades von WM-Patienten (Kristinsson et al. 2008). Möglicherweise spielen außerdem bestimmte Lebensstilfaktoren wie Rauchen und ein geringes Körpergewicht bei der Entstehung von WM eine Rolle (Morton et al. 2014; Vajdic et al. 2014).

Klinik

asymptomatische Patienten

Etwa ein Viertel der Patienten sind bei Diagnosestellung **asymptomatisch**, die Erkrankung wird in diesen Fällen meist als Zufallsbefund festgestellt. Anhand einer großen Kohorte von 439 asymptomatischen WM-Patienten konnte ein Risikoscore entwickelt werden, der diese Patienten in ein hohes, intermediäres und niedriges Progressionsrisiko unterteilt (mediane Zeit zur Progression 1,8 Jahre, 4,8 Jahre und 9,3 Jahre). Einfließende Parameter sind prozentuale Knochenmarkinfiltration, Serum-IgM, -Albumin und Beta-2 Mikroglobulin, das individuelle Risiko kann mittels eines Onlinerechners berechnet werden: https://awmrisk.com/ (Bustoros et al. 2019)

symptomatische Patienten

Die meisten Patienten sind bei Diagnosestellung jedoch **symptomatisch**, zeigen also krankheitsassoziierte Symptome. Neben Allgemeinsymptomen (Fatigue, B-Symptomatik) treten aufgrund der distinkten Pathophysiologie des M. Waldenström häufig sowohl immunvermittelte Symptome auf, welche sich auf die Sekretion von monoklonalem IgM zurückführen lassen, als auch Symptome, die durch Organinfiltration entstehen.

IgM-vermittelt treten vor allem hyperviskositätsassoziierte Symptome, eine Kryoglobulinämie oder Kälteagglutininerkrankung mit Coombs-positiver autoimmunhämolytischer Anämie (10–20 % der symptomatischen Patienten (Dimopoulos & Kastritis 2019)), eine neurologische Symptomatik (vor allem Polyneuropathie durch Autoantikörperaktivität gegen myelinassoziiertes Glykoprotein [MAG], Gangliosid M1 [GM1] oder Sulfatid-Gruppen auf peripheren Nervenscheiden) oder Amyloidablagerungen auf.

Durch die obligate Knochenmarkinfiltration kommt es häufig zu Zytopenien. Eine Anämie tritt bei über 40 % der symptomatischen Patienten auf und ist damit am häufigsten, eine Thrombopenie mit etwas mehr als 10 % an zweiter Stelle (Dimopoulos & Kastritis 2019). Lymphadenopathien sowie (Hepato-)Splenomegalie sind bei Erstdiagnose in 10–36 % der symptomatischen Patienten zu beobachten (Dimopoulos & Kastritis 2019; Morel et al. 2009; Treon 2015). Die Infiltration anderer Organe, wie des Gastrointestinaltraktes, ist möglich, bei Erstdiagnose jedoch selten. In etwa 1 % der Fälle kann es zu einer direkten Infiltration des ZNS durch maligne lymphoplasmozytische Zellen kommen (Bing-Neel-Syndrom) (Minnema et al. 2017).

Eine Transformation in ein aggressives Lymphom findet sich mit einer langen Latenz von bis zu 15 Jahren bei etwa 4 % der Patienten. Die Pathophysiologie und die ätiologische Beziehung zu WM ist aktuell noch nicht eindeutig geklärt (Castillo et al. 2016; Jiménez et al. 2017). Anderweitige Zweitneoplasien, insbesondere hämatologische Neoplasien sowie Karzinome der Lunge, des Urogenitaltrakts und der Schilddrüse, treten bei bis zu 16 % der Patienten auf (Castillo et al. 2015).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Diagnostik

Allgemein

Wichtige diagnostische Untersuchungen bei Erstvorstellung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Initiale Evaluation bei Erstdiagnose Morbus Waldenström

	Kommentar
Klinische Untersuchung	
• Anamnese und körperliche Untersuchung (gezielte Untersuchung auf B-Symptome, Organomegalie, Hyperviskosität (HVS), Neuropathie, Raynaud-Syndrom, Hautveränderungen, Ödeme, Dyspnoe) • Familienanamnese (vor allem WM und andere B-Zell-Neoplasien)	• Cephalgie, verschwommen sehen: Verdacht auf Hyperviskosität • Exanthem: Kryoglobulinämie, Schnitzler-Syndrom • PNP: Neurologisches Konsil erwägen • Dyspnoe, Ödeme: v. a. Amyloidose
Labordiagnostik	
• großes Blutbild mit Differenzialblutbild • Leber- und Nierenfunktionsparameter, Elektrolyte, Laktatdehydrogenase (LDH) • Gesamteiweiß, Albumin, IgM, IgA und IgG • Proteinelektrophorese und Immunfixation aus Serum und 24 h Sammelurin • Beta2-Mikroglobulin • HIV-/Hepatitis Serologie	optionale weiterführende Diagnostik je nach Symptomatik (s. u.)
Histologie und Molekulargenetik	
• KM-Aspiration und -Biopsie • Immunhistochemie (erforderlich) • Durchflusszytometrie (optional) • $MYD88^{L265P}$-Testung	• $MYD88^{L265P}$ sollte wenn möglich aus KM erfolgen • CXCR4-Testung wird aktuell nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen
Bildgebung	
• CT Hals, Thorax Abdomen	zur Evaluation extramedullärer Manifestionen
Optionale Diagnostik je nach spezifischer Symptomatik	
• Hämolyse: Kälteagglutinintiter • Anämie: Eisenstatus, Hämolysediagnositk inkl. LDH, Bilirubin, Haptoglobin, Coombs-Test • Raynaud-Syndrom, Exanthem, Hyperviskosität oder Hämaturie: Kryoglobuline • bei erhöhter Serumviskosität oder hohen IgM-Spiegeln: ophthalmologische Vorstellung empfohlen • Amyloidose: freie Leichtketten (Serum), Proteinuriediagnostik, NT-proBNP, Herzenzyme, Fettpolsterbiospie	• bei Kryoglobulinen kann die quantitative IgM-Bestimmung schwierig sein • verschiedene ätiologische Ursachen einer Niereinsuffizienz kommen infrage: Amyloidose, Glomerulonephritis bei Kroyglobulinämie, Cast-Nephropathie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Tabelle 1 *Initiale Evaluation bei Erstdiagnose Morbus Waldenström*

	Kommentar
• Niereninsuffizienz: Nierenbiopsie erwägen • Polyneuropathie: Nervenleitgeschwindigkeit, anti-MAG, anti-GM1, anti-Sulfatid Antikörper • zentrale neurologische Symptomatik: Liquordiagnostik inkl. MYD88^{L265P}, ZNS-Bildgebung (v. a. Bing-Neel-Syndrom)	

Pathologie/Immunphänotypisierung

Die Diagnosekriterien des Morbus Waldenström (WM) beinhalten nach aktueller WHO-Klassifikation (WHO 2017):

- Monoklonales IgM im Serum
- Knochenmarkinfiltration durch lymphoplasmozytisches Lymphom (klonale Zellen mit teilweise lymphozytoider- und Plasmazell-Differenzierung)
- Intratrabekuläres Muster der Knochenmarkinfiltration

WM-Immunphänotyp

Der WM-**Immunphänotyp** wird aktuell durch die Verfügbarkeit von Mehrfarben-Durchflusszytometern breit diskutiert. Die größten Arbeiten schlagen hierzu einen klassischen Phänotyp mit CD19+, CD20+, CD22^{low}, CD25+, CD27+, CD79a+, SmIgM+, in der Regel ohne Expression von CD5, CD10, CD11c, CD23 und CD103 vor. Die Plasmazell-Population des M. Waldenström ist häufig CD38+, CD138+, CD45+ und CD56- (Dimopoulos & Kastritis 2019; Morice et al. 2009; Paiva et al. 2014; WHO 2017).

Labor

Laborchemische Untersuchungen sollten eine Serumprotein-Elektrophorese inklusive Immunfixation, quantitativer Immunglobulinbestimmung, Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie ein großes Blutbild umfassen. Bei Patienten mit möglicher Kryoglobulinämie sollten die Messungen nach Aufwärmen der Probe in einem Warmwasserbad durchgeführt werden, um so eine Unterschätzung des IgM-Wertes zu vermeiden. Die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum wird bei Verdacht auf AL-Amyloidose und bei eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen. Nierenfunktionseinschränkungen können durch Amyloidablagerungen, direkte Infiltration der glomerulären Basalmembran mit lymphoplasmozytischen Zellen oder Ablagerung von pathologischen Leichtketten („cast-Nephropathie") entstehen. Eine Urin-Proteinelekrophorese mit Immunfixation sollte in diesen Fällen durchgeführt werden. In ausgewählten Fällen kann eine Nierenbiopsie hilfreich sein (Kastritis et al. 2018).

Serum-Immunglobuline

Die Aussagekraft der **Serum-Immunglobuline** wird kontrovers diskutiert; im Allgemeinen scheint die Höhe des nachweisbaren IgM nur eingeschränkt mit der klinischen Symptomatik des individuellen Patienten einherzugehen. Ausnahmen sind unter anderem bei Patienten mit Kryoglobulinämie und Vorbehandlung mit Biologicals zu beachten. Ab einer Serum-IgM-Konzentration über 60 g/l scheint

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

darüber hinaus das Risiko für die Entwicklung eines Hyperviskositäts-Syndroms deutlich zu steigen, sodass ab diesem Wert ein zeitnaher Therapiebeginn auch bei ansonsten asymptomatischen Patienten angestrebt werden sollte (Gustine et al. 2017). Als möglicher Ausdruck der gestörten B-Zell-Entwicklung besteht dazu häufig eine begleitende IgA- und IgG-Hypogammaglobulinämie, welche jedoch nicht mit einer erhöhten Infektneigung assoziiert ist und häufig auch nach einer effektiven Therapie bestehen bleibt (Hunter et al. 2010). Eine Hypogammaglobulinämie stellt daher keine eigenständige Therapieindikation dar.

Hyperviskosität

Hyperviskosität durch hohes Serum-IgM oder Kryoglobuline stellt eine häufige Begleitpathologie bei WM dar. Eine IgM-Konzentration > 60 g/l und Erhöhung der Viskosität über 4,0 Zentipoise geht meistens mit einer klinischen Symptomatik einher. Retinale Einblutungen und das Papillenödem stehen dabei im Vordergrund. Bei hohen Serum IgM-Werten (zum Beispiel ≥ 30 g/l) oder klinischer Symptomatik wird daher eine ophthalmologische Vorstellung empfohlen; auch bei Patienten mit niedrigeren Serumviskositätswerten ist bei klinischer Symptomatik eine zeitnahe Plasmapherese in Erwägung zu ziehen (Dimopoulos & Kastritis 2019; Weaver et al. 2020).

Anämie und Polyneuropathie

Einer **Anämie** bei Patienten mit WM können neben einer Knochenmarkinfiltration auch andere Ursachen zugrunde liegen: Autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) durch Kälte- oder Wärmeantikörper finden sich genauso wie Eisenverteilungsanämien. Daher sollte eine Anämieabklärung einen direkten und indirekten Coombs-Test sowie die Bestimmung von LDH, Haptoglobin und des Eisenstatus beinhalten. Bei Verdacht auf IgM-assoziierte **Polyneuropathie** kann die Bestimmung von Antikörpern gegen myelinassoziiertes Glykoprotein, Gangliosid M1 und Sulfatid-IgM die Diagnose stützen. Allerdings schließt ein negativer Antikörpernachweis die Diagnose nicht aus, da andere, nicht konventionell nachweisbare myelinassoziierte Antigene betroffen sein können. Eine neurologische Vorstellung und die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit sollten in Erwägung gezogen werden. Differenzialdiagnostisch empfiehlt sich zum Ausschluss einer Polyneuropathie im Rahmen einer Amyloidose eine Fettpolsterbiopsie.

MYD88- und CXCR4-Mutationen

3 Genotypen

WM stellt nicht nur klinisch, sondern auch genetisch eine heterogene Erkrankung dar: Mehr als 90 % der WM-Patienten zeigen die erstmals 2012 von Treon et al. nachgewiesene somatische Mutation L265P im MYD88-Gen, welches das zum B-Zellrezeptor-Signalpfad gehörende MYD88-Protein kodiert. Diese Mutation führt in den Tumorzellen zu einer Aktivierung der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)- und NF-κB-Signalwege, womit das Überleben und die Proliferation der lymphoplasmozytischen Zellen unterstützt werden (Treon et al. 2012). Die MYD88-Gen-Mutation ist nicht WM-spezifisch. Sie kommt auch bei anderen indolenten B-Zell-Lymphomen und z. B. im diffus großzelligen B-Zell-Lymphom vor, allerdings nicht in dieser Häufigkeit. Eine zweite häufige Mutation ist bei 30–40 % der WM-Patienten im Chemokin-Rezeptor CXCR4-Gen nachweisbar (Treon, Cao et al. 2014; Treon, Xu et al. 2020). Sie führt über eine konstitutive Rezeptoraktivierung zu einer höhergradigen Knochenmarkinfiltration. Auf Basis dieser Mutationen wurden 3 Genotypen beschrieben:

Genotyp 1: MYD88 mutiert/CXCR4-Wildtyp
Genotyp 2: MYD88 mutiert/CXCR4 mutiert
Genotyp 3: MYD88-Wildtyp/CXCR4-Wildtyp

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Die Bedeutung der Genotypen wird aktuell in klinischen Studien untersucht und ist sehr wahrscheinlich klinisch relevant: Patienten mit Genotyp 1 sprechen in der Regel auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib sehr gut an, während die Patienten mit Genotyp 2 nur moderat und diejenigen mit Genotyp 3 schlecht ansprechen (Treon, Xu et al. 2020). Möglicherweise lässt sich dieser Effekt durch die Hinzunahme von Rituximab zu Ibrutinib mildern (Buske et al. 2022; Dimopoulos et al. 2018).

Weitere rekurrente genetische Alterationen betreffen Deletionen auf Chromosom 6 (40–50 %), ARID1A (17 %), sowie CD79A und CD79B (8–12 %). Eine *del 6q* führt zu einem Verlust regulatorischer Gene des MYD88-Signalweges, tritt vor allem bei $MYD88^{L265P}$ auf und scheint überwiegend in CXCR4 unmutierten Patienten vorzukommen. ARID1A ist ein Gen das vermutlich in die Regulation von p53 involviert ist; CD79Aund B sind Teile des B-Zell-Rezeptors. Die klinische Relevanz dieser Mutationen ist noch nicht abschließend geklärt (Guerrera et al. 2018; Treon, Xu et al. 2020).

Staging, Prognoseeinteilung und Verlaufsbeurteilung

Staging und Risikostratifizierung

IPSSWM

IPSSWM: Morel et al. erarbeiteten im Jahr 2009 das *International Prognostic Scoring System für Waldenström Makroglobulinämie* **(IPSSWM)**, welches zur Prognosestratifizierung therapiebedürftiger Patienten eingesetzt werden kann (Tabelle 2, Abbildung 1) (Morel et al. 2009).

Die Parameter zur Risikostratifizierung sind dabei ein Alter über 65 Jahren, Hb < 11,5 g/dl, Thrombozyten < 100 G/l, Beta-2-Mikroglobulin > 3 mg/l und monoklonales IgM > 70 mg/dl. Zusätzlich ist eine erhöhte LDH ebenfalls prädiktiv für ein kürzeres Gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben (Kastritis et al. 2010). Dem wurde von Kastritis et al. Rechenschaft getragen, die 2019 einen revidierten IPSSWM (rIPSSWM) vorschlugen, der in fünf Risikogruppen stratifiziert und in den die Parameter Alter, LDH, Beta-2 Mikroglobulin sowie ein erniedrigtes Serum-Albumin eingehen (Tabelle 3) (Kastritis et al. 2019).

Bildgebung

Bildgebung: Bei bis zu 20 % der WM-Patienten liegen extramedulläre Manifestationen der Erkrankung vor, daher sollte als Ausgangsbefund und im Verlauf bei vorbestehender extramedullärer Erkrankung eine Bildgebung mittels Computer-

Tabelle 2 Risikostratifizierung nach IPSSWM (Morel et al. 2009)

	Stadium I	**Stadium II**	**Stadium III**
Risiko	**Niedrig**	**Intermediär**	**Hoch**
Alter ≥ 65 Jahre Beta-2-Mikroglobulin > 3 mg/l Anämie (Hb < 11,5 g/dl) Thrombozytopenie (< 100 G/l) monoklonales IgM > 70 mg/dl	≤ 1 Faktor (außer Alter)	Alter oder 2 Faktoren	≥ 3 Faktoren
5-Jahres-Überleben	87 %	68 %	36 %

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

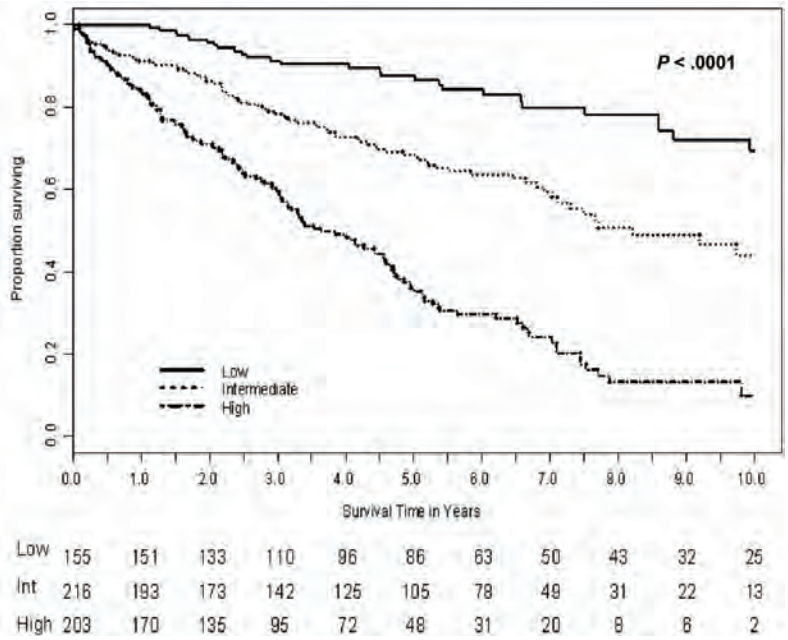


Abbildung 1 Überleben nach Beginn der Erstlinientherapie je nach IPSSWM Subgruppe (Morel et al. 2009)

tomografie durchgeführt werden. Zurzeit gibt es beim Morbus Waldenström keine Hinweise für die Überlegenheit des PET-CT gegenüber dem konventionellen CT (Kastritis et al. 2018).

Verlaufsbeurteilung

Remissionskriterien

Die **Remissionskriterien** (Tabelle 4) wurden auf dem 6. IWWM aktualisiert (Owen et al. 2013) und in der aktuellen ESMO-Leitlinie bestätigt (Kastritis et al. 2018). Falls die Zunahme der IgM-Komponente das einzig verfügbare Kriterium ist, wird ein Anstieg auf > 5 g/l gefordert.

Tabelle 3 Risikostratifizierung nach rIPSSWM (Kastritis et al. 2019)

Risiko		Sehr Niedrig	Niedrig	Intermediär	Hoch	Sehr hoch
Alter < 65 J. Alter 65–75 J. Alter > 75 J. B2M > 4 mg/l LDH > 250 U/l Alb. < 3,5 g/dl	0 Punkte 1 P. 2 P. 1 P. 1 P. 1 P.	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	≥ 4 Punkte
5-Jahres-Überleben		95 %	86 %	78 %	47 %	36 %
10-Jahres-Überleben		84 %	59 %	37 %	19 %	9 %

J: Jahre, B2M: Beta-2 Mikroglobulin, LDH: Laktatdehydrogenase, Alb: Albumin

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Tabelle 4 *Remissionskriterien, adaptiert nach Owen et al. 2013*

Ansprechen	Kriterien
komplette Remission (CR)	kein Nachweis von monoklonalem IgM in der Immunfixation normaler Serum-IgM-Spiegel komplette Rückbildung extramedullärer Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie, falls initial vorhanden) Knochenmark histologisch und zytologisch unauffällig
sehr gute partielle Remission (VGPR)	monoklonales IgM nachweisbar ≥ 90 % Abnahme des Serum IgM i. Vgl. zum Ausgangswert* komplette Rückbildung extramedullärer Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie, falls initial vorhanden) keine neuen Symptome oder Hinweise auf aktive Erkrankung
partielle Remission (PR)	monoklonales IgM nachweisbar > 50 % und < 90 % Abnahme des Serum-IgM i. Vgl. zum Ausgangswert* Rückbildung extramedullärer Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie, falls initial vorhanden) keine neuen Symptome oder Hinweise auf aktive Erkrankung
gutes Ansprechen (MR)	„Major response, MR", definiert als mindestens partielle Remission
minor Ansprechen	monoklonales IgM nachweisbar ≥ 25 % und < 50 % Abnahme des Serum -IgM i. Vgl. zum Ausgangswert* keine neuen Symptome oder Hinweise auf aktive Erkrankung
stabile Erkrankung (SD)	monoklonales IgM nachweisbar < 25 % Abnahme und < 25 % Zunahme des Serum -IgM i. Vgl. zum Ausgangswert* keine Zunahme extramedullärer Manifestationen (Lymphadenopathie, Splenomegalie) keine neuen Symptome oder Hinweise auf aktive Erkrankung
Progression (PD)	> 25 % Anstieg des Serum-IgM-Spiegels* gegenüber dem Nadir (Bestätigung erforderlich) und/oder Progress klinischer Beschwerden in Zusammenhang mit der Erkrankung

* Bestimmung der Änderungen des IgM-Spiegels entweder durch M-Protein-Messung mittels Densitometrie oder totale Serum IgM-Messung durch Nephelometrie

Therapie

Da der Morbus Waldenström momentan nicht mit kurativer Zielsetzung behandelt werden kann, ergibt sich eine Therapieindikation erst bei Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen, welche erstmals auf dem zweiten International Workshop on WM (IWWM-2) definiert und zuletzt in den aktuellen ESMO Leitlinien bestätigt wurden (Kastritis et al. 2018; Kyle et al. 2003) (Tabelle 5).
Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, aber deren Verlauf die baldige Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Situation vermuten lässt, sollten engmaschig überwacht werden. Das Progressionsrisiko kann anhand einfacher laborchemischer Parameter berechnet werden (s. o.): https://awmrisk.com/

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Tabelle 5 Therapieindikationen bei Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (Kastritis et al. 2018)

Klinische Indikation	Laborchemische Indikation
B-Symptome, Fatigue	Anämie durch Kälteagglutinine
Hyperviskosität	Autoimmunhämolyse und/oder Immunthrombozytopenie
symptomatische Lymphadenopathie/ Bulk (≥ 5 cm)	WM-assoziierte Nephropathie
symptomatische Hepato- und/oder Splenomegalie	WM-assoziierte Amyloidose
symptomatischer Organbefall	Hb ≤ 10 g/dl
periphere Neuropathie aufgrund WM	Thrombozyten ≤ 100.000/µl
	IgM > 60 g/l

Therapiewahl

Bei der Therapiewahl 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. Hierbei ist zu beachten, dass eine Vorbehandlung mit Nukleosidanaloga und Alkylantien eine spätere Stammzellsammlung möglicherweise erschwert (Waterman et al. 2012); retrospektive Daten deuten jedoch darauf hin, dass zumindest eine Vortherapie mit Bendamustin die erfolgreiche Stammzellsammlung nicht beeinträchtigt (Lopez & Shore, 2016; Merli et al. 2020).

Hyperviskositäts-Syndrom

Ist bei einem manifesten oder beginnenden **Hyperviskositäts-Syndrom** ein zeitnaher Therapieerfolg notwendig, können hohe IgM-Werte durch Plasmapherese(n) effektiv behandelt werden. Eine systemische Therapie sollte sich so bald wie möglich anschließen (Castillo, Advani et al. 2020; Kastritis et al. 2018)

Erstlinientherapie

Wann immer möglich sollten Patienten mit Morbus Waldenström innerhalb von klinischen Studien behandelt werden. Verfügbare Erstlinienstudien lassen sich zum Beispiel auf der Homepage der GLA (https://www.german-lymphoma-alliance.de/Studien.html) oder unter https://www.clinicaltrials.gov/abrufen.

Außerhalb von klinischen Studien stehen mittlerweile mehrere verschiedene Therapieoptionen in der ersten Linie zur Verfügung. In den kürzlich publizierten Therapieempfehlungen des zehnten IWWM werden allgemein Alkylanzien (Bendamustin/Cyclophosphamid) plus Rituximab, Proteasomen-Inhibitoren (etwa Bortezomib) plus Rituximab sowie der BTK-Inhibitor Ibrutinib als Einzeltherapie oder in Kombination mit Rituximab in der ersten Linie empfohlen (Castillo, Advani et al. 2020) (Abbildung 2).

Welches Therapieregime in Einzelfall gewählt werden sollte hängt von klinischen Faktoren sowie dem Genotyp ab. Aktuelle Empfehlungen je nach führender Symptomatik sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

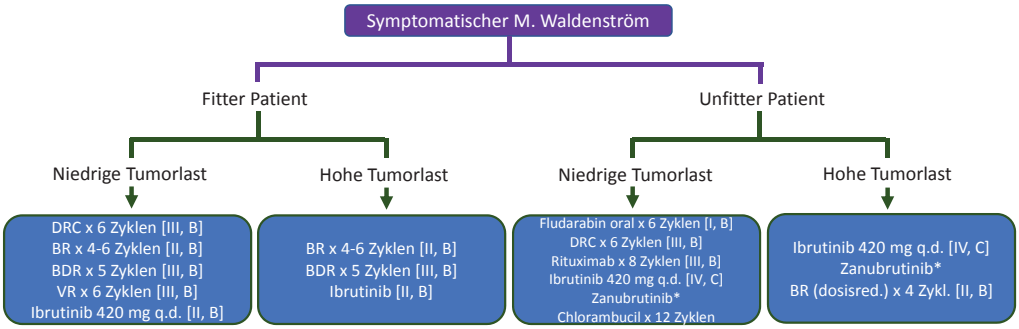


Abbildung 2 *Therapiealgorithmus bei Erstdiagnose WM, adaptiert nach Kastritis et al. 2018*
BDR: Bortezomib/Dexamethason/Rituximab; BR: Bendamustin/Rituximab; DRC: Dexamethason/Rituximab/Cyclophosphamid; VR: Bortezomib/Rituximab

Tabelle 6 *Empfehlungen auf der Grundlage des IWWM-10-Consensus und der ESMO Leitlinie (Castillo, Advani et al. 2020; Kastritis et al. 2018)*

Hauptsymptomatik	Empfohlene Primärtherapie
Hyperviskosität Kommentar: Bei hohen IgM-Spiegeln sollte auf die Gabe von Rituximab in den ersten 1–2 Zyklen verzichtet werden	PI-basierte Therapie (BDR, VR) Ibrutinib BR
Zytopenie	DRC PI-basierte Therapie Ibrutinib
bulky disease, Organomegalie	BR PI-basierte Therapie Ibrutinib
schnelle Tumorkontrolle notwendig	PI-basierte Therapie Ibrutinib BR
Neuropathie	DRC BR Rituximab mono
AL-Amyloidose	PI-basierte Therapie BR

BDR: Bortezomib/Dexamethason/Rituximab; BR: Bendamustin/Rituximab; DRC: Dexamethason/Rituximab/Cyclophosphamid; PI: Proteasom-Inhibitor; VR: Bortezomib/Rituximab

Rituximab Monotherapie

Rituximab ist ein wichtiges Basismedikament in der WM-Therapie und auch als Einzelsubstanz wirksam. Als Monotherapie 4x wöchentlich zeigt Rituximab Gesamtansprechraten zwischen 40 und 60 % mit gutem Ansprechen („Major Response", MR = mindestens PR) um 30 % sowie ein medianes PFS von 1–2 Jahren.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Möglicherweise kann die Wiederholung der Therapie mit 4x Rituximab nach 3 Monaten das Ansprechen etwas vertiefen (Dimopoulos et al. 2018; Dimopoulos et al. 2002; Gertz et al. 2004; Treon et al. 2005).

„IgM Flare"

Bei etwa der Hälfte der Patienten kann nach Rituximab Monotherapie ein passagerer Anstieg des IgM über 25 % des Ausgangswertes beobachtet werden, was zu einer Verschlechterung IgM-Vermittelter Symptome wie Hyperviskosität oder AIHA führen kann („**IgM Flare**"). Insbesondere bei Rituximab Monotherapie sollte daher bei Therapiebeginn ein engmaschiges Monitoring des Serum IgM (z. B. 1x/Woche) durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem Serum IgM > 40 g/l wird von einer Rituximab Monotherapie abgeraten. In Kombination mit Chemotherapie, BTK-Inhibitor (BTKi) oder Proteasom-Inhibitoren tritt dieses Phänomen seltener auf, bei Serum IgM-Werten > 40 g/l sollte dennoch auf die Gabe von Rituximab im ersten und ggf. zweiten Therapiezyklus verzichtet werden (Castillo, Advani, et al. 2020).

Bei älteren Patienten mit niedriger Tumorlast und Kontraindikationen bezüglich einer BTKi Therapie stellt damit die Rituximab Monotherapie weiterhin eine gut verträgliche Therapieoption dar.

Immunchemotherapie

BR und DRC

Die am weitesten verbreiteten Immun-Chemotherapieregime sind **Bendamustin/Rituximab (BR)** und **Dexamethason, Rituximab, Cyclophsophamid (DRC)**. Beide Therapien sind effektiv mit Ansprechraten (ORR) von 91 % für BR und 83–87 % für DRC sowie einem medianen PFS von 65–70 (BR) und 35–50 (DRC) Monaten.

In einer Phase-II-Studie bei 72 mit **DRC** behandelten Patienten zeigte sich ein Gesamtansprechen von 83 % (74 % MR, 7 % CR). Im 8-Jahre-Langzeit-Follow-up ergab sich ein medianes PFS nach DRC von 35 Monaten (95 % CI 22–48 Monate) und ein OS von 95 Monaten (95 % CI 87–103 Monate). Insgesamt waren nach 8 Jahren 49 % der Patienten verstorben, 43 % hiervon unabhängig von WM. Bei den Patienten, die nach Progress eine Zweitlinientherapie benötigten erwies sich eine erneute rituximabhaltige Therapie mit einer Gesamtansprechrate von 82 % als weiterhin wirksam (Kastritis et al. 2015). In einer aktuellen Phase-II-Studie wurde DRC randomisiert mit Bortezomib-DRC verglichen. Das mediane PFS im Kontrollarm war 50,1 Monate (95 % CI 31,1-*Nicht erreicht* Monate) und das Gesamtansprechen lag bei 86,7 % (MR 69,8 %). Nach einem medianen Follow-up von 27,5 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied im PFS zwischen B-DRC und DRC. Beide Therapieregime waren sehr gut verträglich, wobei im experimentellen Arm die Rate an periphere Neuropathie erwartungsgemäß höher war (Buske et al. 2020).

Rituximab/Bendamustin

Rituximab/Bendamustin zeigte in der Subgruppe der Patienten mit WM (n = 41) in der StiL NHL1–2003-Studie, bei vergleichbaren Ansprechraten, mit 69,5 Monaten für BR versus 28,1 Monaten für R-CHOP ein deutlich längeres medianes PFS bei insgesamt besserer Verträglichkeit. Die StiL NHL7–2008-MAINTAIN-Studie, in der nach BR Induktionstherapie eine Rituximab Erhaltungstherapie randomisiert an 257 Patienten geprüft wurde, zeigte für BR eine Gesamtansprechrate von 91,4 % (MR 89,9 %) und bei den 179 Patienten, die ohne Rituximab Erhaltung behandelt wurden, ein medianes PFS von 65 Monaten (Rummel et al. 2019; Rummel et al. 2013).

Es gibt keine prospektiven klinischen Studien, die BR und DRC randomisiert vergleichen. Retrospektive Daten sowie der Vergleich prospektiver Studien deuten jedoch auf eine möglicherweise etwas höhere Effektivität von BR bei etwas höherer Toxizität hin (Castillo, Advani et al. 2020).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Dementsprechend wird BR (4 Zyklen, 50–90 mg/m²) bei hoher Tumorlast, bulky disease und jüngeren Patienten, die eine rasche Tumorkontrolle benötigen, bevorzugt; DRC ist eine sehr gut verträgliche Option bei älteren Patienten und Patienten mit niedriger Tumorlast. Aufgrund der geringen Knochenmarktoxizität stellt DRC außerdem bei Zytopenie eine gute Therapieoption dar. Darüber hinaus hat DRC den Vorteil, dass es nicht i. v. appliziert werden muss, da Dexamethason und Cyclophosphamid oral und Rituximab ab der zweiten Gabe subkutan verabreicht werden können.

Bortezomibbasierte Therapie

Der Proteasom-Inhibitor **Bortezomib** hat bei WM wiederholt eine gute und rasch einsetzende Wirksamkeit in Kombination sowohl mit **Rituximab (VR)** als auch mit **Dexamethason und Rituximab (BDR)** gezeigt. Die Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2–3 Monate. Insbesondere bei hohen IgM-Werten (z. B. > 40 g/l) scheinen Kombinationstherapien mit Proteasom-Inhibitoren ein rasches Ansprechen zu erreichen. Hier sollte die Therapie allerdings zu Beginn ohne Rituximab erfolgen, um dem IgM-flare durch Rituximab vorzubeugen (Castillo, Advani et al. 2020; Dimopoulos & Kastritis 2019; Kastritis et al. 2018).

Bortezomib/ Dexamethason/ Rituximab (BDR)

Die Kombination **Bortezomib/Dexamethason/Rituximab (BDR)** wurde in zwei prospektiven Phase-II-Studien in unterschiedlicher Applikationsform untersucht und zeigt Ansprechraten von 85 bis 96 % mit einem medianen PFS von 3,5–5,5 Jahren (Dimopoulos et al. 2013; Treon, Ioakimidis et al. 2009; Treon et al. 2015). In der größten Studie an 59 Patienten wurde Bortezomib wöchentlich appliziert. Es zeigte sich eine ORR von 85 % (95 % CI 73–92 %); 68 % (95 % CI, 55–78 %) erreichten eine Major Response; die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 3 Monate, das mediane PFS 43 Monate (95 % CI 23–63 Monate). Im Langzeit-Follow-up dieser Studie zeigte sich darüber hinaus bei Patienten mit gutem Ansprechen (MR) ein medianes Ansprechen von über 5 Jahren. Sekundäre MDS oder andere unerwartete Langzeittoxizitäten traten nicht auf (Dimopoulos et al. 2013; Gavriatopoulou et al. 2017).

Bortezomib und Rituximab (VR)

Die Kombination von wöchentlichem **Bortezomib und Rituximab (VR)** zeigte ebenfalls gute Aktivität bei WM mit einer nur geringen Rate an Polyneuropathien (0 % ≥ Grad 3). Die Gesamtansprechrate lag bei 88 % (95 % CI 70–98 %), mit einem Major-Ansprechen bei 65 % (95 % CI 44–83 %). Das mediane PFS war nach einer Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten noch nicht erreicht (Ghobrial et al. 2010).

Hauptnebenwirkung Neurotoxizität

Hauptnebenwirkung bortezomibbasierter Therapien ist die **Neurotoxizität**, vor allem in Form peripherer Polyneuropathie, die wahrscheinlich von Dosisdichte und Applikationsform abhängt. In der Studie von Treon et al. in der Bortezomib 2x/Woche verabreicht wurde, führte eine PNP bei 61 % der Patienten zu einem Therapieabbruch. Bei Patienten mit WM-assoziierter Neuropathie wird Bortezomib daher nicht empfohlen. Die Gabe von Bortezomib einmal wöchentlich subkutan (1,6 mg/m²) scheint mit weniger PNP einherzugehen: In den Studien, in denen Bortezomib wöchentlich verabreicht wurde zeigten maximal 7 % der Patienten eine PNP ≥ Grad 3 (Castillo, Advani et al. 2020; Dimopoulos et al. 2013; Ghobrial et al. 2010; Treon, Ioakimidis et al. 2009). Wichtig ist außerdem anzumerken, dass aufgrund des hohen Reaktivierungsrisikos eine HSV-Prophylaxe mit Aciclovir oder Valaciclovir begleitend zur Therapie mit Bortezomib obligatorisch ist.

Zusammengefasst ist **B(D)R** vor allem bei Hochrisikopatienten (z. B. Hyperviskositäts-Syndrom, Kryoglobulinämie, Kälteagglutinin, Amyloidose oder Niereninsuffizienz) und bei jüngeren Patienten, wenn Alkylantien vermieden werden sollen, eine gute Option in der Primärtherapie.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Tabelle 7 *BDR-Studien mit Modifikationen der Bortezomib-Applikation*

Studie	n	Protokoll	ORR	MR	PNP	PFS
Treon et al. WMCTG	23	c 1–4 (21d): **Bortezomib** 1,3 mg/m² und **Dexamethason** d1, 4, 8, 11; **Rituximab** d11 danach weitere 4 Zyklen alle 3 Monate	96 %	83 %	69 % (30 % ≥ Grad 3; bei 61 % erfolgte ein Therapieabbruch wegen Neuropathie)	5-Jahres-PFS 57 %
Ghobrial et al	26	c 1–6: **Bortezomib** 1,6 mg/m² d1, 8, 15, 21 (q28); c 1+4: **Rituximab** d1, 8, 15, 21	88 %	65 %	54 % (0 % ≥ Grad 3)	NR, 1-Jahres-EFS: 75 %
Dimopoulos et al	59	c1 (21d): **Bortezomib** 1,3 mg/m² d1, 4, 8, 11 c2–5 (35d): **Bortezomib** 1,6 mg/m² d1, 8, 15, 21 c2+5: **Rituximab**/ **Dexamethason** d1, 8, 15, 21	85 %	68 %	46 % (7 % ≥ Grad 3)	medianes PFS 43 Monate

c: Zyklus, d: Tag, EFS: ereignisfreies Überleben, n: Anzahl Patienten, MR: Major Response, NR: nicht berichtet, ORR: Gesamtansprechrate, PNP: Polyneuropathie, PFS: progressionsfreies Überleben

Art und Schema von B(D)R waren in den Studien unterschiedlich; eine Zusammenfassung ist in Tabelle 7 aufgeführt. Aufgrund der geringeren Neurotoxizität bei wahrscheinlich ähnlicher Wirksamkeit wird Bortezomib im Regelfall als subkutane Applikation einmal wöchentlich empfohlen (Kastritis et al. 2018).

Bortezomib, Cyclophosphamid und Rituximab (BCR)

Vorläufige Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie, in der die Kombination aus **Bortezomib, Cyclophosphamid** und **Rituximab** (BCR, n = 42) sowie Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab (FCR n = 17) getestet wurde, zeigen auch für diese Kombination mit einer ORR von 97,6 % (MR 78,6 %) eine gute Effektivität (Auer et al. 2016). Die Kombination BCR ist allerdings bei WM aktuell nicht zugelassen.

BTK Inhibitoren

Ibrutinib +/- Rituximab

Der BTK-Inhibitor **Ibrutinib** ist in der ersten Linie als Einzelsubstanz und in Kombination mit **Rituximab** zugelassen und stellt eine sehr gute Therapieoption für alle Patienten mit $MYD88^{L260P}$ und CXCR4-Wildtyp (Genotyp 1) dar. Die Ergebnisse aktueller Studien mit BTKi sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

In einer großen Phase-II-Studie an 63 vorbehandelten WM-Patienten, die mit 420 mg Ibrutinib p. o./die behandelt wurden, lag die Ansprechrate bei 90,5 %, MR 79,4 %. Die Tiefe des Ansprechens nahm über die Zeit zu, nach > 36 Monaten zeigten 30,2 % der Patienten eine VGPR. Komplette Remissionen traten nicht auf. Das

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Ansprechen erfolgte im Median nach 0,9 (0,9–21) Monaten, die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen betrug 7,5 (1–57) Monate. Die Therapie war gut verträglich, Nebenwirkungen Grad 3 oder höher bei mehr als einem Patienten bestanden hauptsächlich in Neutropenie (15,9 %), Thrombopenie (11,1 %) und Pneumonie (3,2 %). Bei 8 (12,6 %) Patienten kam es zu Vorhofflimmern, von denen jedoch 7 Patienten lediglich ein Vorhofflimmern Grad 1/2 erlitten und die Therapie mit Ibrutinib fortsetzen konnten. Nur bei einem Patienten musste die Therapie mit Ibrutinib aufgrund von Vorhofflimmern vorzeitig beendet werden (Treon, Meid et al. 2020).

Kombination von Ibrutinib und Rituximab

Die Kombination von Ibrutinib und Rituximab zeigte in der INNOVATE-Studie ein deutlich besseres Ansprechen (ORR 92 % vs. 44 %, MR 76 % vs. 31 %) und längeres PFS nach 48 Monaten (71 % vs. 25 %) im Vergleich zur Rituximab Monotherapie. Ein IgM-Flare trat bei 8 % der Patienten im experimentellen Arm auf, gegenüber 47 % im Placebo Arm. Das Ansprechen unter Rituximab-Ibrutinib war deutlich rascher, das mediane Serum-IgM war im experimentellen Arm nach 4 Wochen um 56 % (Placebo-Arm: 6 %) reduziert. Interessanterweise schienen die Patienten unabhängig vom MYD88- und CXCR4-Mutationsstatus mit ähnlichen Ansprechraten und PFS zu profitieren. Ein Unterschied im Gesamtüberleben konnte nach 50-monatiger Nachbeobachtungszeit nicht gezeigt werden (Buske et al. 2022; Dimopoulos et al. 2018). Der Vergleich Ibrutinib vs. R-Ibrutinib ist bisher nicht randomisiert getestet. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils sollte insbesondere auf kardiale Begleiterkrankungen sowie Einschränkungen der Blutgerinnung geachtet werden.

Ibrutinib zeigt damit sowohl allein als auch in Kombination mit Rituximab ein rasches Ansprechen und hohe Ansprechraten und kann in der Erstlinientherapie eingesetzt werden. Zusammen mit dem Patienten sollten hierbei die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie-freien, aber dauerhaften Therapie gegenüber einer zeitlich begrenzten Immunchemotherapie abgewogen werden. Es besteht bisher noch kein Konsens darüber, welcher Ansatz für welchen Patienten geeigneter ist. Eine aktuelle Studie, die versucht diese Frage zu klären, ist die RAINBOW-Studie; hier wird Rituximab/Ibrutinib randomisiert gegen den aktuellen Immunchemotherapie Standard DRC getestet (NCT04061512).

Bei Patienten mit CXCR4-Mutation oder MYD88-Wildtyp scheint die Effektivität einer Ibrutinib-Monotherapie geringer auszufallen; hier sollte in der ersten Therapielinie eventuell eine Immunchemotherapie oder die Kombination Ibrutinib – Rituximab bevorzugt werden (Castillo, Advani et al. 2020).

Zanubrutinib

Zanubrutinib ist in der EU für die Erstlinientherapie von Patienten mit Morbus Waldenström, die sich nicht für eine Immunchemotherapie eignen oder ab der zweiten Therapielinie zugelassen. In einer Phase-I/II-Studie mit 77 Patienten konnte ein 3-Jahres-PFS und OS von 80,5 % und 84,8 % mit einer sehr hohen VGPR/CR-Rate von 43,8 % gezeigt werden. Wie auch schon für Ibrutinib gezeigt wurde, nahm die VGPR/CR-Rate kontinuierlich über die Zeit zu (20,5 %; 32,9 % und 43,8 % nach 6, 12 und 24 Monaten) (Trotman et al. 2020). In der Phase-III-ASPEN-Studie wurde erstmals randomisiert der Zweitgenerations-BTKi Zanubrutinib (n = 102) gegen Ibrutinib (n = 99) verglichen. Ein kleiner dritter Arm betrachtete die Wirksamkeit von Zanubrutinib bei MYD88-Wildtyp Patienten (n = 28). Bezüglich der Wirksamkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Zanubrutinib und Ibrutinib (VGPR 28 vs. 19 %, p = 0,09; MR 77 vs 78 %; ORR 94 vs 93 %; keine CR); das 18-Monats-PFS für Zanubrutinib und Ibrutinib lag bei 85 und 84 %. Signifikante

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Tabelle 8 Ausgewählte BTKi-Basierte Regime bei WM-Patienten, modifiziert nach Castillo et al. 2020

	Medikament	1st line; r/r	ORR	MR	≥ VGPR	PFS (95% CI)
Treon, 2020	Ibrutinib	0; 63 (n = 63)	57 (90 %)	50 (79 %)	19 (30 %)	5 Jahre: 54 % (39–67)
Dimopoulos, 2013	Ibrutinib	0; 31 (n = 31)	28 (90 %)	22 (71 %)	4 (13 %)	18 Monate: 86 % (66–94)
Treon, 2017	Ibrutinib	30; 0 (n = 30)	30 (100 %)	25 (83 %)	6 (20 %)	18 Monate: 92 % (73–98)
Dimopoulos, 2018, Buske 2022	Rituximab, Ibrutinib	34; 41 (n = 75)	70 (92 %)	57 (76 %)	22 (30 %)	30 Monate: 82 % (NR) 48 Monate: 71 % (58–80)
Owen, 2020	Acalabrutinib	14; 92 (n = 106)	99 (93 %)	83 (78 %)	8 (8 %; IWWM-6) and 31 (29 %; IWWM-3)	24 Monate: 90 % (47–99, TN); 82 % (72–89, RR)
Tam, 2020	Zanubrutinib vs. Ibrutinib	37; 164 (n = 201)	94 % vs. 93 %	77 % vs. 78 %	29 (28 %) vs. 19 (19 %) (p = 0,09)	18 Monate: 85 % (75–91) vs. 84 % (75–98)

ORR: Gesamtansprechrate; MR: Major Ansprechen, VGPR: sehr gute partielle Remission, IWWM: International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia, NR: nicht berichtet, RR: rezidiviert oder refraktär, TN: nicht vorbehandelt

Unterschiede zeigten sich im Nebenwirkungsprofil: Insgesamt traten unter Zanubrutinib weniger Nebenwirkungen auf als unter Ibrutinib (Vorhofflimmern: HR 0,14; 95 % CI 0,04–0,48; Blutungen: HR 0,65; 0,45–0,93; Pneumonie: HR 0,37; 0,14–0,99). Schwerwiegende Infektionen traten gleich häufig in beiden Armen auf. Grad 3/4 Neutropenien traten unter Zanubrutinib häufiger auf als unter Ibrutinib (HR 2,18; 95 % CI 1,15–4,12) (Tam et al. 2020). Im separat analysierten Arm C zeigte Zanubrutinib auch bei den MYD88-Wildtyp-Patienten eine gute Effektivität (Dimopoulos et al. 2020).
Insbesondere bei älteren und ausgeprägt vorerkrankten Patienten kann daher Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib primär diskutiert werden.

Sonderfall Bing-Neel-Syndrom

gut liquorgängige Substanzen

Bei primärem ZNS-Befall durch WM (Bing-Neel-Syndrom) sollten in der Primärtherapie gut liquorgängige Substanzen eingesetzt werden. Auch bei ZNS-Befall sollte nur bei symptomatischer Erkrankung therapiert werden.
Bei fitten Patienten kann in Analogie zu primären ZNS-Lymphomen eine Therapie mit HD-MTX oder HD-AraC erwogen werden. Eine weitere Option mit ZNS-Wirksamkeit, die in der ersten Linie eingesetzt werden kann, ist Ibrutinib. Sollte ein isolierter ZNS-Befall vorliegen, kann außerdem eine rein intrathekale Therapie erwogen werden (Minnema et al. 2017).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie wird auf Basis der Ergebnisse der MAINTAIN Studie aktuell nicht empfohlen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,9 Jahren zeigte sich bei den 257 Patienten mit oder ohne Erhaltungstherapie kein Unterschied im PFS oder OS (Rummel et al. 2019).

Rezidivtherapie

Allgemeine Empfehlungen

Die Wahl der Rezidivtherapie sollte sich an der durchgeführten First-Line-Therapie orientieren. Generell gilt, dass alle Therapien der ersten Linie auch im Rezidiv eingesetzt werden können. Wann immer möglich sollte die Therapie darüber hinaus innerhalb von Studien durchgeführt werden. Bei langen Remissionszeiten über 3 Jahren kann eine Wiederholung der Erstlinientherapie erwogen werden. Bei Remissionen zwischen 1 und 3 Jahren sollte ein alternatives rituximabbasiertes Erstlinienregime, am besten mit Wechsel der Substanzklasse, oder Ibrutinib (sofern nicht in der Erstlinie eingesetzt) gewählt werden. Bei Frührezidiven weniger als 12 Monate nach einer rituximabbasierten Therapie sollte primär Ibrutinib oder ein anderer BTK-Inhibitor eingesetzt werden (s. Abbildung 3) (Castillo, Advani et al. 2020; Kastritis et al. 2018).

Zielgerichtete Substanzen in klinischer Prüfung

Zanubrutinib und Acalabrutinib

Zanubrutinib ist aufgrund der ASPEN Studie in der Erstlinienbehandlung von Patienten, die keine Immunchemotherapie erhalten können und im Rezidiv zugelassen (s. Kapitel 4.1.4.2.). **Acalabrutinib** wird aktuell in einer einarmigen Phase-II-Studie geprüft und zeigt ebenfalls vielversprechende erste Ergebnisse (Owen et al. 2020).

Carfilzomib

Carfilzomib ist ein Zweit-Generationen-Proteasom-Inhibitor, der bei Myelompatienten ein im Gegensatz zu Bortezomib geringeres Risiko der Neurotoxizität gezeigt hat. Die Kombination mit Rituximab und Dexamethason (CaRD) wurde in

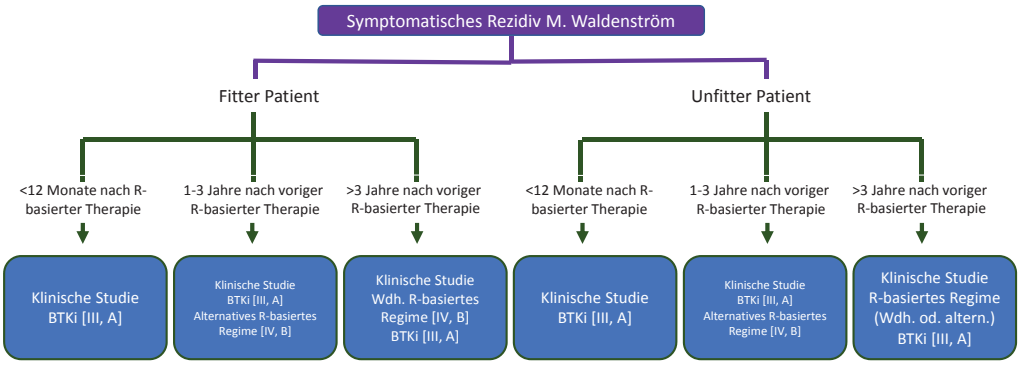


Abbildung 3 Therapiealgorithmus bei rezidiviert/refraktärem WM, adaptiert nach Kastritis et al. 2018

R: Rituximan

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

einer Phase-II-Studie bei 31 hauptsächlich unbehandelten Waldenström-Patienten untersucht und zeigte eine Gesamtansprechrate von 87 % bei ordentlicher Verträglichkeit (Treon, Tripsas et al. 2014). Allerdings ist die Anwendung bei kardial vorerkrankten Patienten kritisch zu hinterfragen (Castillo, Advani et al. 2020; Waxman et al. 2018).

Ixazomib

Der orale Proteasom-Inhibitor **Ixazomib** wurde bisher in Kombination mit Rituximab und Dexamethason in zwei kleinen Phase-I/II-Studien bei Waldenström Patienten untersucht, zeigte sich sehr gut verträglich und eine Ansprechrate von 74–96 % (Castillo, Meid et al. 2020; Kersten et al. 2019).

Nukleosidanaloga

Fludarabin und **Cladribin** werden aufgrund der Toxizität, insbesondere Myelosuppression und der möglicherweise erhöhten Rate an Zweitneoplasien (Leleu et al. 2009; Souchet et al. 2016) nicht mehr routinemäßig empfohlen. Sie zeigen jedoch in verschiedenen Studien gute Ansprech- und PFS-Raten und können in ausgewählten Situationen bei Patienten mit ausreichend gutem Allgemeinbefinden z. B. in Kombination mit Rituximab erwogen werden (Laszlo et al. 2010; Souchet et al. 2016; Treon, Branagan et al. 2009).

Immunmodulatorische Substanzen

Die immunmodulatorischen Substanzen **Thalidomid** und **Lenalidomid**, die sehr erfolgreich beim Multiplen Myelom sowie bei anderen indolenten Lymphomen eingesetzt werden, zeigen in kleinen klinischen Studien auch beim Morbus Waldenström Aktivität (Gertz, 2021), werden aber aufgrund der geringen Datenlage nicht für den Routineeinsatz in der klinischen Praxis empfohlen.

Stammzelltransplantation

Eine **autologe Stammzelltransplantation (ASCT)** nach Hochdosistherapie hat in ausgewählten Situationen in der Rezidiv-Situation des Morbus Waldenström bei jüngeren Patienten einen Stellenwert. In der bislang größten Studie mit 158 Patienten, durchgeführt von der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), betrug das PFS nach 5 Jahren 39,7 % und das OS 68,5 %. Patienten mit mehreren Vortherapien (≥ 3 Linien) schienen hierbei allerdings wenig von einer ASCT zu profitieren (Kyriakou, Canals, Sibon et al. 2010). Eine **allogene Stammzelltransplantation (alloSCT)** kann bei ausgewählten Patienten ebenfalls zu anhaltenden Remissionen führen, geht aber mit einer sehr hohen therapieassoziierten Mortalität von bis zu 33 % einher (Kyriakou, Canals, Cornelissen et al. 2010).

ASCT und alloSCT

Ein internationales Expertenpanel aus Mitgliedern der EBMT, ECWM und IWMF erreichte 2017 Konsens zu folgenden Aussagen: Die autologe Stammzelltransplantation (ASCT) kommt für jüngere Patienten im Rezidiv bei Chemotherapie-sensitiver Hochrisiko-Erkrankung (IPSSWM) infrage. Die ASCT wird nicht in der Erstlinie und nicht bei Ansprechen auf BTKi empfohlen. Eine allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) kann bei einem Rezidiv nach ASCT oder im dritten Rezidiv nach Immunchemotherapie und BTKi diskutiert werden. Generell sollte keine SCT bei BTKi-naiven Patienten durchgeführt werden (Kyriakou et al. 2017).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Therapieprotokolle bei WM

Tabelle 9 Übersicht über ausgewählte Therapieregime

DRC (R-CD)			
Dexamethason	20 mg	i. v.	Tag 1
Rituximab	375 mg/m^2	i. v.	Tag 1
Cyclophosphamid	100 mg/m^2	p. o.	Tag 1–5
Wiederholung alle 21 Tage für 6 Monate			
R-Bendamustin (BR)			
Rituximab	375 mg/m^2	i. v.	Tag 1
Bendamustin	50–90 mg/m^2	i. v.	Tag 1 und 2
Wiederholung alle 4 Wochen in der Regel 4 Zyklen			
R-Bortezomib (VR)			
Rituximab	375 mg/m^2	i. v.	Tag 1, 8, 15, 22 in Zyklus 1 und 4
Bortezomib	1,6 mg/m^2	s. c	Tag 1, 8, 15
Wiederholung Tag 28 für 26 Zyklen			
BDR (R-BD) nach Dimopoulos et al.			
Bortezomib	1,3 mg/m^2 1,6 mg/m^2	s. c.	Tag 1, 4, 8, 11 in Zyklus 1 (21 Tage) Tag 1, 8, 15, 22 in Zyklus 2–5 (28 Tage)
Dexamethason	40 mg	i. v.	wie Rituximab
Rituximab	375 mg/m^2	i. v.	Tag 1, 8, 15, 22 in Zyklus 2 und 5
Alternativ nach Treon et. al, siehe hierzu Tabelle 7			
R-Fludarabin (RF)			
Fludarabin	25 mg/m^2	i. v.	Tag 1–5, Wochen 5, 9, 13, 19, 23, 27
Rituximab	375 mg/m^2	i. v.	Tag 1, Wochen 1–4, 17, 18, 30, 31
R-Cladribin (RC)			
Rituximab	375 mg/m^2	i. v.	Tag 1
Cladribin	0,1 mg/m^2	s. c.	Tag 1–5
Wiederholung Tag 28 für 4 Zyklen			
Carfilzomib/Rituximab/Dexamethason (CaRD) nach Treon et al.			
Carfilzomib	20 mg/m^2	i. v.	Tag 1, 2, 8, 9 in Zyklus 1
Carfilzomib	36 mg/m^2	i. v.	Tag 1, 2, 8, 9 in Zyklus 2–6
Dexamethason	20 mg	i. v.	Wie Carfilzomib in Zyklus 1–6
Rituximab	375 mg/m^2	i. v.	Tag 2 und 9 in Zyklus 1–6
Wiederholung alle 22 Tage für 6 Zyklen			

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Ausblick

verschiedene neue Therapieansätze

Zurzeit werden eine Vielzahl verschiedener Therapieansätze geprüft. Aktuelle Waldenström-Studien der GLA fokussieren sich auf die Prüfung Chemotherapie-freier Regime:

- ECWM-2 Studie (EudraCT-Nr.: 2017–004362–95): Einarmige Phase-II-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung mit Bortezomib, Rituximab, Ibrutinib (B-RI) bei Patienten mit unbehandeltem Morbus Waldenström.
- CZAR-1 Studie (EudraCT-Nr.: 2018–003526–88): Randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination Carfilzomib/Ibrutinib gegen Ibrutinib-Monotherapie bei unbehandeltem und vorbehandeltem Morbus Waldenström.
- VIWA-1-Studie (in Planung): Prüfung der Wirksamkeit von Venetoclax (Bcl-2 Inhibitor) + Rituximab bei Patienten, die mit Ibrutinib vorbehandelt sind.

Zusammenfassung

Der Morbus Waldenström (WM) ist ein indolentes Lymphom mit Charakteristika sowohl von B-lymphozytären als auch von Plasmazell-Erkrankungen. Definiert wird WM als lymphoplasmozytisches Lymphom mit obligater Knochenmarkinfiltration und monoklonaler IgM-Gammopathie. Die klinische Symptomatik spiegelt diese duale Differenzierung wider und kann IgM-assoziierte Symptome wie Hyperviskosität, Kryoglobulinämie oder Neuropathie ebenso beinhalten wie durch Lymphadenopathie oder Knochenmarkinfiltration verursachte Symptome. Genetisch geht der Morbus Waldenström in über 90 % der Fälle mit einer Mutation mit MYD88-Gen und in 30–40 % der Fälle zusätzlich mit einer Mutation im CXCR4-Gen einher. Diese Mutationen haben sowohl prognostische als auch therapeutische Bedeutung, vor allem MYD88wt-Patienten und Patienten mit CXCR4-Mutation scheinen weniger gut auf eine Ibrutinib-Therapie anzusprechen.

Therapeutisch sollte bei asymptomatischen Patienten, wie bei anderen indolenten Lymphomen, eine „Watch and wait"-Strategie gewählt werden. Das Progressionsrisiko kann in dieser Situation anhand von Knochenmarkinfiltration, Beta-2-Mikroglobulin, Serum-IgM und Serum-Albumin abgeschätzt werden. Eine Therapieindikation besteht erst bei symptomatischer Erkrankung und wenn immer möglich sollten Patienten innerhalb von klinischen Studien behandelt werden. Die Risikostratifizierung erfolgt mittels IPSSWM, in den Alter, Beta-2-Mikroglobulin, Hb, Thrombozytenzahl und Serum-IgM eingehen.

Im Bereich der medikamentösen Therapie hat die Immunchemotherapie weiterhin großen Stellenwert. Sowohl Bendamustin/Rituximab (BR) als auch Dexamethason/Rituximab/Cyclophosphamid (DRC) sind effektive, gut verträgliche und zeitlich begrenzte Therapieoptionen in der ersten Linie. Große Fortschritte konnten in den letzten Jahren vor allem durch die Entwicklung zielgerichteter Therapeutika gemacht werden: Small molecule Inhibitoren der Bruton's Thyrosin Kinase (Ibrutinib und Zanubrutinib) und der Proteasomen-Inhibitor Bortezomib sind mittlerweile in der ersten Therapielinie angekommen. Zweitgenerations-BTKi und weitere Proteasomen-Inhibitoren befinden sich in klinischer Testung und stellen aussichtsreiche Erweiterungen des therapeutischen Arsenals dar.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Bei rezidivierten oder refraktären Patienten kommen, in Abhängigkeit von der Ansprechdauer auf vorangegangene Therapien, eine Wiederholung der Therapie oder der Wechsel auf eine andere Substanzgruppe, insbesondere BTKi, infrage. Auch die autologe Stammzelltransplantation hat bei jungen, rezidivierten Patienten in sehr ausgewählten Situationen weiterhin einen Stellenwert.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Literatur

Auer RL, Owen RG, D'Sa S et al (2016) R2W: Subcutaneous Bortezomib, Cyclophosphamide and Rituximab (BCR) Versus Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) for Initial Therapy of WaldenstrőM's Macroglobulinemia: A Randomised Phase II Study. Blood, 128(22), 618–18, doi: 10.1182/blood.V128.22.618.618

Buske C, Dimopoulos MA, Grunenberg A et al (2020) Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First – Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. Blood, 136(Supplement 1), 26–26, doi: 10.1182/blood-2020–140933

Buske C, Tedeschi A, Trotman J et al (2022) Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNNOVATE Study. J Clin Oncol, 40(1), 52–62, doi: 10.1200/jco.21.00838

Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Kapoor P et al (2019) Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol, 37(16), 1403–11, doi: 10.1200/jco.19.00394

Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR et al (2020) Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. Lancet Haematol, 7(11), e827-e837, doi: 10.1016/s2352–3026(20)30224–6

Castillo JJ, Gustine J, Meid K et al (2016) Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol, 91(10), 1032–35, doi: 10.1002/ajh.24477

Castillo JJ, Meid K, Flynn CA et al (2020) Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naive patients with Waldenström macroglobulinemia: long-term follow-up. Blood Adv, 4(16), 3952–59, doi: 10.1182/bloodadvances.2020001963

Castillo JJ, Olszewski AJ, Hunter ZR et al (2015) Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenström macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. Cancer, 121(13), 2230–36, doi: 10.1002/cncr.29334

Dimopoulos M, Sanz RG, Lee HP et al (2020) Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. Blood Adv, 4(23), 6009–18, doi: 10.1182/bloodadvances.2020003010

Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M et al (2013) Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood, 122(19), 3276–82, doi: 10.1182/blood-2013–05–503862

Dimopoulos MA & Kastritis E (2019) How I treat Waldenström macroglobulinemia. Blood, 134(23), 2022–35, doi: 10.1182/blood.2019000725

Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J et al (2018) Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med, 378(25), 2399–2410, doi: 10.1056/NEJMoa1802917

Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A et al (2002) Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol, 20(9), 2327–33, doi: 10.1200/jco.2002.09.039

Gavriatopoulou M, García-Sanz R, Kastritis E et al (2017) BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. Blood, 129(4), 456–59, doi: 10.1182/blood-2016–09–742411

Gertz MA (2021) Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol, 96(2), 258–69, doi: 10.1002/ajh.26082

Gertz MA, Rue M, Blood E et al (2004) Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). Leuk Lymphoma,45(10),2047–55,doi:10.1080/10428190410001714043

Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S et al (2010) Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. Am J Hematol, 85(9), 670–74, doi: 10.1002/ajh.21788

Guerrera ML, Tsakmaklis N, Xu L et al (2018) MYD88 mutated and wild-type Waldenström's Macroglobulinemia: characterization of chromosome 6q gene losses and their mutual exclusivity with mutations in CXCR4. haematologica, 103(9), e408–e411, doi: 10.3324/haematol.2018.190181

Gustine JN, Meid K, Dubeau T et al (2017) Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol, 177(5), 717–25, doi: 10.1111/bjh.14743

Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C et al (2010) IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia. haematologica, 95(3), 470–75, doi: 10.3324/haematol.2009.010348

Jiménez C, Alonso-Álvarez S, Alcoceba M et al (2017) From Waldenström's macroglobulinemia to aggressive diffuse large B-cell lymphoma: a whole-exome analysis of abnormalities leading to transformation. Blood Cancer J, 7(8), e591, doi: 10.1038/bcj.2017.72

Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC et al (2015) Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. Blood, 126(11), 1392–94, doi: 10.1182/blood-2015–05–647420

Kastritis E, Kyrtsonis MC, Hadjiharissi E et al (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(10), 1340–43, doi: 10.1016/j.leukres.2010.04.005

Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA et al (2018) Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 29(Suppl 4), iv41–iv50, doi: 10.1093/annonc/mdy146

Kastritis E, Morel P, Duhamel A et al (2019) A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia, 33(11), 2654–61, doi: 10.1038/s41375–019–0431-y

Kersten MJ, Minnema MC, Vos JM et al (2019) Ixazomib, Rituximab and Dexamethasone (IRD) in Patients with Relapsed or Progressive Waldenstrom's Macroblobulinemia: Results of the Prospective Phase I/II HOVON 124/Ecwm-R2 Trial. Blood, 134(Supplement_1), 344–344, doi: 10.1182/blood-2019–122365

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR et al (2008) Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. Blood, 112(8), 3052–56, doi: 10.1182/blood-2008–06–162768

Kyle RA, Larson DR, McPhail ED et al (2018) Fifty-Year Incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, From 1961 Through 2010: A Population-Based Study With Complete Case Capture and Hematopathologic Review. Mayo Clin Proc, 93(6), 739–46, doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.011

Kyle RA, Larson DR, Therneau TM et al (2018) Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med, 378(3), 241–49, doi: 10.1056/NEJMoa1709974

Kyle RA, Treon SP, Alexanian R et al (2003) 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(2), 116–20, doi: 10.1053/sonc.2003.50038

Kyriakou C, Advani RH, Ansell SM et al (2017) Indications for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia: A Consensus Project of the EBMT Lymphoma Working Party (LWP)/European Consortium for Waldenstrom's Macroglobulinemia (ECWM)/International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF). Blood, 130(Supplement 1), 2026–2026, doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.2026.2026

Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ et al (2010) 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(33), 4926–34, doi: 10.1200/jco.2009.27.3607

Kyriakou C, Canals C, Sibon D et al (2010) 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(13), 2227–32, doi: 10.1200/jco.2009.24.4905

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(13), 2233–38, doi: 10.1200/jco.2009.23.6315

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(2), 250–55, doi: 10.1200/jco.2007.15.1530

Lennert K & Feller AC (1990) Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome:(nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation). Springer.

Lopez JP & Shore TB (2016) Bendamustine and stem-cell mobilization: not so bad! Leuk Lymphoma, 57(5), 993–94, doi: 10.3109/10428194.2016.1153091

McMaster ML (2003) Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. Semin Oncol, 30(2), 146–52, doi: 10.1053/sonc.2003.50063

McMaster ML, Berndt SI, Zhang J et al (2018) Two high-risk susceptibility loci at 6p25.3 and 14q32.13 for Waldenström macroglobulinemia. Nat Commun, 9(1), 4182, doi: 10.1038/s41467–018–06541–2

Merli M, Bianchi B, Bertù L et al (2020) Validation and further potentialities of the novel AWM score for progression risk stratification in patients with asymptomatic Waldenström macroglobulinemia. Leuk Lymphoma, 61(4), 987–89, doi: 10.1080/10428194.2019.1689393

Minnema MC, Kimby E, D'Sa S et al (2017) Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. haematologica, 102(1), 43–51, doi: 10.3324/haematol.2016.147728

Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al (2009) International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. Blood, 113(18), 4163–70, doi: 10.1182/blood-2008–08–174961

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(6), 807–16, doi: 10.1038/modpathol.2009.34

Morton LM, Slager SL, Cerhan JR et al (2014) Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014(48), 130–44, doi: 10.1093/jncimonographs/lgu013

Müller-Hermelink H & Ott G (1997) Histopathology and classification of non-Hodgkin's lymphoma. Der Internist, 38(2), 113–21.

Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al (2013) Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol, 160(2), 171–76, doi: 10.1111/bjh.12102

Owen RG, McCarthy H, Rule S et al (2020) Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. The Lancet Haematology, 7(2), e112-e121.

Paiva B, Montes MC, García-Sanz R 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(1), 166–73, doi: 10.1038/leu.2013.124

Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M et al (2019) Two Years Rituximab Maintenance Vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7–2008 MAINTAIN trial). Blood, 134(Supplement_1), 343–343, doi: 10.1182/blood-2019–121909

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al (2013) Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet, 381(9873), 1203–10, doi: 10.1016/s0140–6736(12)61763–2

Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M et al (2016) Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. Am J Hematol, 91(8), 782–86, doi: 10.1002/ajh.24405

Tam CS, Opat S, D'Sa S et al (2020) A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood, 136(18), 2038–50, doi: 10.1182/blood.2020006844

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR et al (2016) 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin, 66(6), 443–59, doi: 10.3322/caac.21357

Treon SP (2015) How I treat Waldenström macroglobulinemia. Blood, 126(6), 721–32, doi: 10.1182/blood-2015–01–553974

Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L et al (2009) Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. Blood, 113(16), 3673–78, doi: 10.1182/blood-2008–09–177329

Treon SP, Cao Y, Xu L et al (2014) Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood, 123(18), 2791–96, doi: 10.1182/blood-2014–01–550905

Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E et al (2005) Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. Ann Oncol, 16(1), 132–38, doi: 10.1093/annonc/mdi022

Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD et al (2009) Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05–180. J Clin Oncol, 27(23), 3830–35, doi: 10.1200/jco.2008.20.4677

Treon SP, Meid K, Gustine J et al (2015) Long-Term Outcome of a Prospective Study of Bortezomib, Dexamethasone and Rituximab (BDR) in Previously Untreated, Symptomatic Patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia. Blood, 126(23), 1833–1833, doi: 10.1182/blood.V126.23.1833.1833

Treon SP, Meid K, Gustine J et al (2020) Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol, Jco2000555, doi: 10.1200/jco.20.00555

Treon SP, Tripsas CK, Meid K et al (2014) Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. Blood, 124(4), 503–10, doi: 10.1182/blood-2014–03–566273

Treon SP, Xu L, Guerrera ML et al (2020) Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. J Clin Oncol, 38(11), 1198–1208, doi: 10.1200/jco.19.02314

Treon SP, Xu L, Yang G et al (2012) MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med, 367(9), 826–33. doi: 10.1056/NEJMoa1200710

Trotman J, Opat S, Gottlieb D et al (2020) Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. Blood, 136(18), 2027–37. doi: 10.1182/blood.2020006449

Vajdic CM, Landgren O, McMaster ML et al (2014) Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr, 2014(48), 87–97, doi: 10.1093/jncimonographs/lgu002

Wang H, Chen Y, Li F et al (2012) Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study. Cancer, 118(15), 3793–3800, doi: 10.1002/cncr.26627

Waterman J, Rybicki L, Bolwell B et al (2012) Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant, 47(4), 488–93, doi: 10.1038/bmt.2011.109

Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT et al (2018) Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol, 4(3), e174519, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4519

Weaver A, Rubinstein S & Cornell R F (2020) Hyperviscosity Syndrome in Paraprotein Secreting Conditions Including Waldenstrom Macroglobulinemia. Front Oncol, 10, 815, doi: 10.3389/fonc.2020.00815

WHO (2017) World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris, E. S. Jaffe, S. A. Pileri, H. Stein, & J. Thiele, Eds. Revised 4th ed.) International Agency for Research on Cancer.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/367.28

Abkürzungsverzeichnis

A

ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
AKI	acute kidney injury
alloHSCT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
allo-RIC-SZT	allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter, nicht myeloablativer Konditionierung
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation

B

B	Bendamustin
B2M	Beta-2-Mikroglobulin
BCMA	B-cell maturation antigen
BJ Protein	Bence-Jones-Protein
BiTE	bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper
BKS	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
BMI	Body Mass Index
B-NHL	Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe
bsAK	bispezifische Antikörper

C

CAR-T-Zellen	chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CIDP	chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie
CKD	chronic kidney disease
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CR	komplette Remission
CRBN	Cereblon
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom
CT	Computertomografie
CTD	Cyclophosphamid, Thalidomid, Dexamethason
CTV	clinical tumor volume (das makroskopische Tumorvolumen plus potenziellen benachbarten mikroskopischen Befall)

D

d	Dexamethason
Dara	Daratumumab
Dara-VTd	Daratumumab/Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason
DFS	krankheitsfreies Überleben
DLI	Gabe von Spenderlymphozyten
DOR	Dauer der Remission

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

E

EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGCG	Epigallocatechin-Gallat
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent assay
Elo	Elotuzumab
EMN	European Myeloma Network
EMP	extramedulläres Plasmozytom
EQD2	äquivalente Dosis bei Standardfraktionierung von 2 Gy pro Tag
ESMO	European Society of Medical Oncology

F

FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FN	febrile Neutropenie
FQ	Fluoroquinolone

G

G-CSF	Granulozyten-koloniestimulierender Faktor
GEP	Genexpressionsprofile (i. d. R. Mikroarray, aber auch RNA-Seq)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GM1	Gangliosid 1
GTV	gross tumor volume (das makroskopische, in Bildgebung abgrenzbare Tumorvolumen)
GvHD	Graft versus Host Disease
GvL	Graft-versus-Leukemia-Effekt
GvM	Graft-versus-Myeloma-Effekt

H

HCO	high cut off
HD-AraC	Hochdosis-Cytarabin
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie
HDM	Hochdosis-Melphalan
HD-MTX	Hochdosis-Methotrexat
HDT	Hochdosistherapie
HDT-ASCT	Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation
HR	hazard ratio
HSCT	hämatopoetische Stammzelltransplantation

I

ICANS	immunvermitteltes Neurotoxizitätssyndrom
IE	Immunelektrophorese
IFE	Immunfixationselektrophorese
IFM	Intergroupe Francophone du Myelome
IGH	Immunglobulin-Schwereketten-Gen
IL-6	Interleukin-6

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

IMiD	immunmodulatorische Substanz, immunomodulatory drug (z. B. Thalidomid, Lenalidomid)
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IMWG	International Myeloma Working Group
IPSSWM	International Prognostic Scoring System für Waldenström-Makroglobulinämie
IRd	Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason
IRR	Infusionsreaktion (infusion related reaction)
Isa	Isatuximab
ISS	International Staging System
ITT	intention to treat
IVIG	Intravenöses Immunglobulin

K

Kd	Carfilzomib/Dexamethason
KI	künstliche Intelligenz
KMPC	Knochenmark-Plasmazellen
KRd	Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason

L

LCDD	light chain deposition disease
LDH	Laktatdehydrogenase

M

M	Melphalan
MAC	allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung
MACS	magnetaktivierte Zellsortierung, magnetic-activated cell sorting
MAG	myelinassoziiertes Glykoprotein
MDS	Myelodysplasie
MEL100	Melphalan 100 mg/m^2
MEL140	Melphalan 140 mg/m^2
MEL200	Melphalan 200 mg/m^2
MGUS	monoklonale Gammopathie unbestimmter/unklarer Signifikanz
MIDD	Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease
MM	Multiples Myelom
MMSC	Myelomstammzelle
mOS	medianes Gesamtüberleben
mPFS	medianes progressionsfreies Überleben
M-Protein	monoklonales Protein
MPT	Melphalan, Prednison, Thalidomid
MPV	Melphalan, Prednison, Bortezomib
MR	minimale Remission
MRD	minimale Resterkrankung, measurable residual disease
MRONJ	medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose
MRT	Magnetresonanztomografie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

N

NGF	next generation flow
NGS	next generation sequencing
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit

O

OAD	oberer Aerodigestivtrakt
OPG	Osteoptotegerin
OR	odds ratio
ORR	Gesamtansprechrate, overall response
OS	Gesamtüberleben

P

P	Prednison
Pan	Panobinostat
PCL	Plasmazellleukämie
Pd	Pomalidomid/Dexamethason
Peg. liposom. Doxo	pegyliertes liposomales Doxorubicin
PET	Positronenemmissionstomografie
PFS	progressionsfreies Überleben
PI	Proteasom-Inhibitor
PjP	Pneumocystis jirovecii Pneumonie
PMMA	Polymethylmethacrylat
PNP	periphere Polyneuropathie
pPCL	primäre Plasmazellleukämie
PR	partielle Remission
PVd	Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason
PZL	Plasmazellleukämie

Q

QCT	quantitative Computertomografie
QDR	quantitative digitale Radiografie

R

R	Lenalidomid
R2-ISS	zweite Revision des Internationalen Stagingsystems
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
Rd	Lenalidomid/Dexamethason
RFI	rezidivfreies Intervall
RIC	dosisreduzierte Konditionierung
R-ISS	revised International Staging System
R-MCI	revised Myeloma Comorbidity Index
rrMM	rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom

S

SAE	severe adverse event
SBP	solitäres Plasmozytom des Knochens
sCR	stringente komplette Remission
SD	stable disease/Stabilisierung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

SEER	surveillance, epidemiology and end results
SHM	somatische Hypermutation
SLiM	sixty, light chains, MRI
SM	solitäres Myelom
SMM	smoldering multiple myeloma
sPCL	sekundäre Plasmazellleukämie
SPM	second primary malignancies
SRE	skeletal-related events
SUV	standardized uptake value
SZT	Stammzelltransplantation

T

T	Thalidomid
TBI	total body irradiation
TMI	total marrow irradiation
TMP-SMX	Trimethoprim-Sulfamethoxazol
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TRM	transplantationsassoziierte Mortalität
TTP	Zeit bis zur Progression

U

UPS	Ubiquitin-Proteasom-System

V

V	Bortezomib
VAD	Vincristin, Adriamycin, Dexamethason
VAS	visuell analoge Schmerzskala
VCD	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
Vd	Bortezomib/Dexamethason
VGPR	sehr gute partielle Remission
VMAT	volumetric modulated arc therapy
VRd	Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason
VTd	Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason

W

WGS	whole genome sequenzing, Ganzgenomsequenzierung

Z

ZNS	Zentrales Nervensystem

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Sachregister

Symbole

β2-Mikroglobulin 76

A

Adhäsionsmoleküle 185
AL-Amyloidose 34
Amyloid 319
– Neuropathie 288
Amyloidose 272, 319
– Diagnostik 319, 322
Anämie 99
Anti-Myelin-Antikörper 78
antiresorptive Therapie 233
antiresorptive Therapie: Kontraindikationen 243
antiresorptive Therapie: Nebenwirkungen 240
Aspirationszytologie 60

B

Bence-Jones-Protein 4, 72
Bence-Jones-Proteinurie 77, 267
Bisphosphonate 234
Bisphosphonate: Antitumorwirkung 238
Bisphosphonate: Anwendung 245, 246
Bisphosphonate: Dosierung 244
Bisphosphonate: Wirkmechanismen 237, 239
Blutbildungsstörungen 99
Blutungsneigung 100
Bortezomib
– bei Niereninsuffizienz 274
– Nebenwirkungen 291
– Zweitmalignome 297
Bortezomib und Lenalidomid refraktäre Patienten 135

C

Carfilzomib 297
Cast-Nephropathie 76, 269
Chimärismus 161
CRAB-Kriterien 265
Cystatin C 265

D

Daratumumab 297
Denosumab 236, 239
Denosumab: Kontraindikationen 243
Dexamethason 327
diagnostische Symptome 97
Dialyse 279
Durchflusszytometrie 63
Dutcher-Körperchen 35
dynamische Bestrahlungstechniken 209

E

Elotuzumab 297
Endorganschädigung 39, 62, 321
Erstmanifestation 97
Extramedulläres Plasmozytom 309
– Diagnosekriterien 309
– Diagnostik 312
– Lokalisation 310

F

FLC-Ratio 73, 74, 267
Frakturen 217
Freie Leichtketten 5, 226, 267, 271

G

Gammopathien 5, 27, 69, 70, 71
Ganzkörperbestrahlung 212
genetische Aberrationen 64
Graft-versus-Host-Erkrankung 161
Graft-versus-Myeloma-Effekt 159

H

Hautveränderungen 103
HDAC-Inhibitoren 297
Histopathologie 62
Hochdosistherapie 324
Hyperdiploidie 65

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.1000/186

Hyperkalzämie 98, 243
– Therapie 278
Hyperkalzämie: myeloinduzierte 245
Hyperkoagulabilität 100
Hyperviskositätssyndrom 77, 101, 279
Hypokalzämie: Bisphosphonate 241

I

IgH-Translokationen 65
Immunelektrophorese 71
Immunfixationselektrophorese 71
Immunglobulinbestimmung 73
Immunglobulinmolekül 69
Immunhistochemie 320
Immunzytologie 63
IMWG-Remissionskriterien 225
Infektionsanfälligkeit 101
Internationales Staging-System 51

K

Kahler-Trias 95
Kapillarelektrophorese 71
Kardiomyopathie 321
Kieferosteonekrose 240
Klinisches Bild 95
Knochenkrankheit 233
Knochenmarkaspiration 60
Knochenmarkstromazellen 185
Knochenschmerzen 97
Koagulopathie 100
Konditionierung
– dosisreduzierte (RIC) 161
– myeloablative 160
krankheitsfreies Überleben 230
Kryoglobulinämie 287
Kryoglobuline 77
Kyphoplastie 221

L

Leichtkettenamyloidose 321
Leichtketten-Gammopathie 40
Leichtkettenmyelom 74
Leichtkettenratio 74
Lenalidomid
– bei Niereninsuffizienz 277
– SMM 46
– Zweitmalignome 297
lenalidomidexponierte/-refraktäre Patienten 133
lenalidomidnaive/-sensible Patienten 132
Leukämieinzidenz 296

M

Makroglobulinämie 70
Makroglobulinämie Waldenström 35
Makroglossie 322
Melphalan 5
– Leukämieinzidenz 296
M-Gradient 71, 74
MGUS 28, 30, 63, 70
– Diagnosekriterien 39
– Diagnostik 41
– genetische Aberrationen 66
– Labor 75
– Neuropathie 284
– Prävalenz 40
– Progressionsrisiko 41, 42
Minimale Resterkrankung (MRD) 228
Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD) 272
M-Protein 71
Multiples Myelom
– Neuropathie 286
M. Waldenström
– Neuropathie 286
myelinassoziiertes Glykoprotein 78
Myelomniere 76, 271
– Plasmapherese/Dialyse 279

N

Nephropathie 98, 321
neurologische Symptome 102
Neuropathie 102, 321
– Bortezomib 291
– IgM-assoziiert 283
– Pathophysiologie 284
– Thalidomid 291
Neuropathien 78
Nierenbiopsie 268

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Nierenfunktionsbestimmung 266
Niereninsuffizienz 76, 99, 226, 266
– Myelomtherapie 274
– Nephroprotektion 273
Nierenversagen 269
Nierenversagen: Bisphosphonate 242
NT-proBNP 322

O

operative Therapie 219
– Indikationen 222
Osteoblasten 236
Osteoklasten 236
Osteolysen 3, 97, 217
– operative Therapie 217
Osteoporose 97, 243
Osteosklerose 102

P

Panobinostat 297
Pathophysiologie 95
Pharmakokinetik 235
Plasmapherese 279
Plasmazelle 27, 309
Plasmazell-Labeling-Index 75
Plasmazellleukämie 32, 62
Plasmazellvermehrung 61, 64
Plasmozytom
– asymptomatisches 63
Plasmozytom, asekretorisches 32
Plasmozytom, extramedulläres 34
Plasmozytom, nichtsekretorisches 70
Plasmozytom, solitäres 33
– operative Therapie 221
– Prognose 222
– Radiotherapie 212
POEMS-Syndrom 33, 102, 288
Pomalidomid 328
Prognoseparameter
– β2-Mikroglobulin 76
prognostische Faktoren
– bei SZT 161
progressionsfreies Überleben 229
Proteasom 184
Proteasom-Inhibitoren 297
Proteinelektrophorese 71, 72
Proteinurie 267

R

Radiotherapie 207
– Dosis 210
– extramed. Plasmozytom 212, 314
Remineralisierung 208
Remissionskriterien 225
Remissionstiefe 226
Rezidiv 227
Rezidivtherapie nach mehr als 3 Therapielinien 138
RIC 161
Risikofaktoren
– genetische 66

S

Schrotschussschädel 97
Schwerkettenerkrankungen 35, 70
Second primary malignancies 295
Sekundärtumoren 295
Serumviskosität 77
skeletal-related events 233
skeletal-related events: Therapie 244
SMM 32, 43, 46
– Diagnosekriterien 43
– Lenalidomid 46
– Progressionsrisiko 44
spezielle Aspekte der Sequenztherapie 137
Spontanfrakturen 233
Stammzelltransplantation 5
– autologe 324
Strahlentherapie 207

T

Tandem-SZT, autologe 161
Thalidomid
– Nebenwirkungen 291
Thrombopilie 100
Troponin 322

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

U

Ubiquitin-Proteasom-System 184
Urindiagnostik 73, 76

V

Vertebroplastie 221
VISTA-Studie 297

W

WHO-Diagnosekriterien 28, 62
Wiltshaw-Klassifikation 313
Wirbelfrakturen 220

Z

Zoledronat 241
Zoledronat: Akutphasereaktion 242
Zweitmalignome 295
– Bortezomib 297
– Lenalidomid 297, 298
– Risikofaktoren 295
Zytogenetik 64
Zytomorphologie 60, 61

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

Dr. med. J. Ababei
Medizinische Klinik III
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 2, 84034 Landshut

Dr. med. F. Abedinpour
Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis
Schönfeldstraße 13, 80539 München

Prof. Dr. med. C. Alexiou
Klinik und Poliklinik für HNO-Erkrankungen
Universitätsklinikum Erlangen
Waldstraße 1, 91045 Erlangen

Dr. N. Anstötz
Onkologie Dachau
Hochstraße 27, 85221 Dachau

PD Dr. J. Auberger
Vinzentiusstraße 56, 83395 Freilassing

Prof. Dr. med. R. Bartl
Bayerisches Osteoporosezentrum
Kaufingerstraße 15, 80331 München

Prof. Dr. med. F. Bassermann
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. P. Baumann
Zentrum Innere Medizin
Klinikum Garmisch-Partenkirchen
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Prof. Dr. med. A. Baur-Melnyk
Radiologie München
Burgstraße 7, 80331 München

Prof. Dr. med. C. Belka
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81366 München

PD Dr. med. P. Bojko
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Dr. med. D. Bosse
MVZ Freising Onkologie
Obere Hauptstraße 40, 85354 Freising

Dr. med. S. Breitkopf
I. Medizinische Klinik
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. O. Brudler
Steingasse 1, 86150 Augsburg

Dr. med. H. Buhmann
Behandlungszentrum für Multiple Sklerose Kranke Kempfenhausen
Marianne Strauss Klinik
Milchberg 21, 82335 Berg

PD Dr. med. I. Bumeder
Praxis und Tagesklinik für Hämatologie und internistische Onkologie
Sieghartstraße 25, 85560 Ebersberg

Prof. Dr. med. I. Cicha
Universitätsklinikum Erlangen AöR
HNO-Klinik – Kopf- und Halschirurgie
Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin
Glücksstraße 10, 91054 Erlangen

Univ.-Prof. Dr. med. S. Combs
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. T. Dechow
Onkologie Ravensburg
Elisabethenstraße 19, 88212 Ravensburg

Dr. med. H. Dietzfelbinger
Hämatologische-Onkologische Schwerpunktpraxis
Seestraße 43, 82211 Herrsching

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. med. M. Dreyling
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. H. R. Dürr
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. A. Dürr
Hämato-onkologische Schwerpunktpraxis
Spitalplatz C 155, 86633 Neuburg a. d. Donau

Prof. Dr. med. B. Emmerich
Nußbaumstraße 12, 80336 München

Dr. med. L. Fischer
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. N. Fischer
Oßwaldstraße 1 a, 82319 Starnberg

Prof. Dr. med. M. Fischereder
Transplantationszentrum München
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. D. Fleckenstein
Hämatologisch-Onkologische Praxis Schongau
Nordendstraße 5, 86956 Schongau

Prof. Dr. med. C. Franke
Weinstraße 3, 80333 München

Dr. med. S. Gabius
Sternstraße 12, 83022 Rosenheim

Dr. med. G. Geuther
Nordbadpraxis
Schleißheimer Straße 130, 80797 München

PD Dr. med. N. Graf
8 rue du noyer, F-67150 Hipsheim

V. Haas
RoMed Klinikum Rosenheim
Pettenkofer Straße 10, 83022 Rosenheim

Prof. Dr. Dr. med. T. Haferlach
MHP Münchner Hämatologie Praxis
Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München

Dr. A. Hausmann
I. Medizinische Klinik
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. J. Hecker
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. B. Heinrich
Hämatologisch-Onkologische Praxis
Halderstraße 29, 86150 Augsburg

Prof. Dr. med. M. Hentrich
Innere Medizin III – Hämatologie und Onkologie
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Prof. Dr. med. E. Hiller
Hämatologisch-Onkologische Gemeinschaftspraxis
und Tagesklinik
Winthirstraße 7, 80639 München

Dr. H. Hitz
Schwerpunktpraxis Hämatologie u. Onkologie
Richard-Strauss-Straße 82, 81679 München

Dr. med. M. Hoechstetter
I. Medizinische Klinik
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. M. Högner
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. A. Höllein
Innere Medizin III – Hämatologie und Onkologie
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Dr. med. A. Holler
HNO-Klinik/Sektion für Experimentelle Onkologie
und Nanomedizin (SEON)
Waldstraße 1, 91054 Erlangen

Prof. Dr. med. H.-P. Horny
Institut für Pathologie der LMU München
Europäisches Referenzzentrum für Mastozytose
(ECNM)
Thalkirchnerstraße 36, 80337 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Dr. med. M. Hubmann
Onkologie und Hämatologie Praxis
Seestraße 43, 82211 Herrsching

Prof. Dr. med. M. Karthaus
München Klinik Neuperlach
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Prof. Dr. med. R. Kau
Arabellastraße 5, 81925 München

J. Kern
Hadrianstraße 30, 83413 Fridolfing

Prof. Dr. med. T. Kirchner
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Prof. Dr. med. H.-J. Kolb
Kolb Consulting UG
Riesstraße 66, 80993 München

Dr. med. M. Küffner
Hauptstraße 12, 86825 Bad Wörishofen

Dr. med. V. Koliogiannis
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. M. Kremer
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. J. Kuhfahl
Kapuzinerstraße 11, 94474 Vilshofen a.d. Donau

Dr. M. Kühl
Maxau 3, 87660 Irsee

Prof. Dr. med. R. Lamerz
Wilhelm-Kuhnert-Straße 13, 81543 München

Dr. med. N. K. Lang
Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis und Tagesklinik
Winthirstraße 7, 80639 München

Prof. Dr. med. R. P. Linke
amYmed, IZB
Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried

Dr. med. T. Lorenz
Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie
Candidplatz 13, 81534 München

Dr. med. C. Ludwig
II. Medizinische Abteilung
München Klinik Neuperlach
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Dr. med. O. Maywald
Innere Medizin Hämatologie Onkologie
Krumenauerstraße 42, 85049 Ingolstadt

Dr. med. G. Michl
Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis
Sollner Straße 65 B, 81479 München

Dr. med. V. Milani
MVZ Fürstenfeldbruck
Leonhardsplatz 2, 82256 Fürstenfeldbruck

J. Nickel
I. Medizinische Klinik
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. K. Nickel
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. J. Nisenbaum
Burgstraße 7, 80331 München

Prof. Dr. med. F. Oduncu
Klinik für Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin
Helios Klinikum München West
Steinerweg 5, 81241 München-Pasing

Prof. Dr. med. H. Ostermann
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. S. Otto
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Dr. med. M. Panzer
Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

A. Pawlikowski
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Universität Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. J. Peeken
Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. P. E. Petrides
Praxis für Hämatologie und Onkologie
Zweibrückenstraße 2, 80331 München

Dr. med. S. W. Prenninger
MVZ für Hämatologie und Onkologie
Dr.-Emil-Brichta-Straße 3, 94036 Passau/Kohlbruck am Messepark

Dr. med. G. Puchtler
Internistische Onkologie
MVZ am Klinikum Rosenheim GmbH
Pettenkoferstraße 10, 83022 Rosenheim

Dr. med. I. Rassmann
Römerstraße 4, 82205 Gilching

Prof. Dr. Dr. med. H. Rechl
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. R. Reibke
Innere Medizin I
Hämatologie-Onkologie-Palliativmedizin
Klinikum Bad Trissl
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Dr. med. B. Reiff
Bauerstraße 10, 80796 München

Prof. Dr. med. C. Rieger
Schwerpunktpraxis Hämatologie-Onkologie Germering
Landsberger Straße 27, 82110 Germering

Dr. med. T. Röhnisch
Nußbaumstraße 12, 80336 München

Prof. Dr. med. C. Salat
Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis und Tagesklinik
Winthirstraße 7, 80639 München

PD Dr. med. M. Sandherr
Hämatologie und Onkologie
MVZ Schwerpunktpraxis
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Dr. med. R. Sandner
MVZ für Hämatologie und Onkologie
Dr.-Emil-Brichta-Straße 3, 94036 Passau/Kohlbruck am Messepark

Dr. med. X. Schiel
Hämatologie und Onkologie
Schwerpunktpraxis
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Dr. K. Schipek-Voigt
Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis und Tagesklinik
Winthirstraße 7, 80639 München

Prof. Dr. med. R. Schmidmaier
Medizinische Klinik IV
Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. B. Schmidt
Hämatologische Gemeinschaftspraxis
Bäckerstraße 4, 81241 München

Prof. Dr. med. F. Schneller
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. U. Schönermarck
Medizinische Klinik IV
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. U. Sendler
Onkologische Tagesklinik
Pettenkoferstraße 4, 80336 München

Dr. med. J. Slotta-Huspenina
Institut für Pathologie und pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Trogerstraße 18, 81675 München

Prof. Dr. K. Sotlar
Universitätsinstitut für Pathologie
Universitätsklinikum Salzburg
Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Dr. med. M. Starck
I. Medizinische Klinik
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. S. Stern
Kettelerstraße 11, 84503 Altötting

PD Dr. med. O. Stoetzer
Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis und Tagesklinik
Franz-Schrank-Straße 2, 80639 München

Prof. Dr. med. C. Straka
I. Medizinische Klinik
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. C. Straube
Klinik u. Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. S. Struve
I. Medizinische Klinik
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. med. M. Subklewe
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. H. Tanzer
Wittelsbacherstraße 10A, 83435 Bad Reichenhall

PD Dr. med. C. Then
MEDIAN Reha-Zentrum Bad Berka
Ilmtal-Klinik
Turmweg 2, 99438 Bad Berka

Prof. Dr. med. S. Theurich
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. S. Thorspecken
Klinik für Hämatologie und Onkologie
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. med. J. Tischer
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. G. Totok
III. Medizinische Klinik
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. med. K. Treitl
Institut für Klinische Radiologie
Klinikum der LMU München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

M. Truger
MLL Münchner Leukämielabor GmbH
Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München

Dr. med. U. Vehling-Kaiser
Achdorfer Weg 5, 84036 Landshut

Dr. med. M. Verbeek
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. A. Völkl
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
München Klinik Harlaching
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Dr. med. C. von Schilling
Klinikum Freising
Alois-Steinecker-Straße 18, 85354 Freising

Dr. med. J. Wagner-Czekalla
Onkologische Gemeinschaftspraxis
Bodenstedtstraße 58, 81241 München

Dr. med. C. Waterhouse
Danziger Platz 5, 86899 Landsberg am Lech

Dr. med. B. Weber
Innere Medizin
Klinik Bad Trissl
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf

Dr. med. A. Wellenhofer
I. Medizinische Klinik
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. med. C. Wendtner
I. Medizinische Klinik
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. C. Weyermann
I. Medizinische Klinik
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. M. Wick
Institut für Klinische Chemie
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. T. Will
Klinik für Onkologie, Hämatologie und
Palliativmedizin
Helios Klinikum München West
Steinerweg 5, 81241 München-Pasing

Dr. A. Wohlrab
Onkologische Gemeinschaftspraxis
Bodenstedtstraße 58, 81241 München

Dr. med. S. Zewen
Klinik für Innere Medizin I
Klinikum Dritter Orden
Menzingerstraße 44, 80638 München

Dr. A. Zöllner
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der LMU München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München

Beratungsstellen des Tumorzentrums München

1. **Beratungsstelle für Ernährung und Krebs am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Eva Kerschbaum, M.Sc. Ernährungswissenschaft, Ernährungsberaterin/DGE
   Sarah Löhnchen, M.Sc. Ernährungswissenschaft
   Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
   80336 München
   Tel.: 089/4400-53344
   Fax: 089/4400-54787
   E-Mail: ernaehrung-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: https://www.tumorzentrum-muenchen.de/ernaehrung.html
   Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach Beratungsangeboten zum Thema „Ernährung bei Krebs" in Ihrer Nähe:
   http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/berater-suche.html

2. **Homepage der AG-Ernährung**
   Hier finden Krebspatienten Antworten auf häufig gestellte Fragen rund um das Thema Krebsprävention, Gewichtsverlust, Mangelernährung, aber auch Übergewicht im Zusammenhang mit Krebserkrankungen. Zusammengefasst von Ernährungsfachkräften in und um München.
   http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de

3. **Der Blog des Tumorzentrums „Gemeinsam stark"** – für alle, die sich tiefer über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema „Lebensstil und Krebs" informieren wollen. Inklusive vieler Rezepte für eine gesunde, krankheitsgerechte Küche, von Sterneköchen exklusiv für das Tumorzentrum kreiert.
   http://news.tumorzentrum-muenchen.de/

4. **Krebsberatungsstelle am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Hier können Sie als Patient oder Angehöriger psychosoziale/psycho-onkologische Beratung sowie Informationen und Hilfestellungen bei sozialrechtlichen Fragen erhalten.
   Dr. med. Carola Riedner, Ärztin und Psycho-Onkologin und
   Angelika Amann, Dipl. Sozialpädagogin (FH), Psychoonkologin (DKG) i.A.
   Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.07
   80336 München
   Tel.: 089/4400-53351
   Fax: 089/4400-53354
   E-Mail: krebsberatung-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/beratung.html

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach psycho-sozialen/psycho-onkologischen Beratungsangeboten im Raum München/Oberbayern:
http://www.tumorzentrum-betreuung.de

5. **Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Informationen über sinnvolle naturheilkundliche Begleittherapien bei Tumorerkrankungen.
   Die Beratungsstelle unterstützt Sie dabei, Krankheitssymptome und Therapienebenwirkungen zu lindern sowie das Wiedererkrankungsrisiko zu senken.
   Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren
   Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
   80336 München
   Tel.: 089/4400-57417
   Fax: 089/4400-54787
   E-Mail: komplementaermedizin-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/komplementaermedizin.html

6. **AG „Komplementärmedizin"**
   Auf der Homepage der AG Komplementärmedizin finden Sie unter anderem Vorträge zum Thema Komplementärmedizin in der Behandlung von Krebspatienten:
   http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin.html

Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM

1. **Komplementärmedizinische Sprechstunde**
   an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
   Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
   Leitung: Prof. Dr. med. S. Combs
   Ismaninger Straße 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-4501
   Fax: 089/4140-4882
   E-Mail: privatambulanz.radonk@mri.tum.de
   Homepage: http://www.radonc.med.tum.de/kompmedSprechstunde
2. **Zentrum für Integrative Gynäkologie und Geburtshilfe (ZIGG)**
   Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
   Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
   Leitung: Dr. med. D. Paepke
   Ismaninger Straße 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-9408
   Fax: 089/4140-4912
   E-Mail: zigg@mri.tum.de
   Homepage: http://www.frauenklinik.med.tum.de/inhalt/naturheilverfahren-und-komplementärmedizin

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs“ des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Standort Nordwest (O2 Tower München)
Georg-Brauchle-Ring 56 (Campus C), 3. Stock
80992 München
Tel.: 089 / 289-24441
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Standort Zentrum (Klinikum rechts der Isar) Präventionszentrum
Ismaninger Straße 22, Bau 523, 1. Stock
81675 München
Tel.: 089/4140-6774
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Standort Südwest Zentrum für Kardiologie (am Klinikum Starnberg)
Oßwaldstraße 1, EG
82319 Starnberg
Tel.: 089 / 4140-6775
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/patienten/bewegung/bewegung-und-krebs.html

Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM

1. **Psychoonkologische Beratung im CCCM:**
   Interdisziplinäres Zentrum für Psycho-Onkologie (IZPO)
   Medizinische Klinik und Poliklinik III/
   Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Leitung: Dr. med. Friederike Mumm
   Marchioninistraße 15
   81377 München
   Tel.: 089/4400-74917
   E-Mail: psycho-onkologie@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen/de/patienten/psycho_onkologie/index.html
2. **Funktionsbereich Psychosoziale Onkologie**
   Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
   Klinikum rechts der Isar der TU München
   Leitung: PD Dr. rer. nat. Andreas Dinkel
   Langerstraße 3
   81675 München
   Tel.: 089/4140-7490
   E-Mail: A.Dinkel(@)tum.de
   Homepage: https://www.psychosomatik.mri.tum.de/patientenversorgung/erwachsene/psychoonkologie-funktionsbereich-psychosoziale-onkologie

   Leitung Psychoonkologische Ambulanz: Dr. med. Doris Pouget-Schors
   Tel.: 089/4140-7421
   E-Mail: d.pouget-schors@tum.de

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Beratungsstellen zum Thema „Ernährung bei Krebs“

1. **Ernährungsberatung für onkologische Patienten**
   Krebszentrum München am Comprehensive Cancer Center (CCC München^{LMU}),
   Klinikum der Universität München
   in Kooperation mit dem interdisziplinären Zentrum für Diätetik und Ernährungsmedizin (IZDE)
   Campus Großhadern
   Marchioninistraße 15
   81377 München
   Tel.: 01525-4847892
   E-Mail: Nicole.Erickson@med.uni-muenchen.de
   Tel.: 089/4400-75246
   Homepage: www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen
2. **Ernährungsteam Klinikum rechts der Isar der TU München**
   Prof. Dr. Marc Martignoni und Dr. Alexander v. Werder
   Andrea Jaworek, M.Sc. Klinische Ernährungsmedizin, Diätassistentin
   Ismaninger Straße 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-5021
   E-Mail: Ernaehrungsteam@mri.tum.de
   Homepage: https://www.mri.tum.de/ernaehrungsteam
3. **Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin (EKFZ)**
   Leitung: Herr Prof. Dr. med. H. Hauner
   Gregor-Mendel-Straße 2
   85354 Freising-Weihenstephan
   Tel.: 08161/71-2001
   E-Mail: ekfz@tum.de
   Homepage: https://www.ekfz.tum.de

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag