



Kurze Zusammenfassung der Krankheit und Therapiemöglichkeiten

Ausgabe 2016 | Von Brian G.M. Durie, MD



Herausgegeben von der **International Myeloma Foundation**

Leben verbessern **Heilung bewirken**

Informationen über die International Myeloma Foundation

Die International Myeloma Foundation (IMF) wurde im Jahr 1990 gegründet und ist die älteste und größte myelomspezifische Stiftung der Welt. Die IMF hat mehr als 350.000 Mitglieder in 140 Ländern und kümmert sich um Myelompatienten, deren Familienmitglieder und medizinischen Belange. In den Bereichen **Forschung, Bildung, Hilfestellung und Interessenvertretung** wird von der IMF ein breites **Programmspektrum bereitgestellt**:

FORSCHUNG Die IMF steht bei der weltweiten gemeinschaftlichen Myelomforschung an der Spitze. Sie unterstützt die Laborforschung und hat seit 1995 über 100 Stipendien an Nachwuchs- und erfahrene Forscher vergeben. Ferner bringt die IMF durch die International Myeloma Working Group (IMWG) die führenden Experten der Welt auf erfolgreiche und einzigartige Weise an einen Tisch. Die IMWG publiziert in renommierten medizinischen Fachzeitschriften, stellt die Weichen für eine Heilung, betreut die nächste Generation innovativer Forscher und verbessert die Lebensqualität durch eine bessere Versorgung.

BILDUNG Die informativen Patienten- und Familienseminare, Klinik-Workshops und regionalen thematischen Veranstaltungen der IMF finden auf der ganzen Welt statt. Bei diesen Veranstaltungen erhalten Myelompatienten und deren Familien aktuelle Informationen von führenden Myelomspezialisten und -forschern. Unsere Sammlung von über 100 Publikationen für Patienten und Angehörige sowie Pflegekräfte wird jährlich auf den neuesten Stand gebracht und ist kostenfrei erhältlich. Die Publikationen sind in über 20 Sprachen erhältlich.

UNTERSTÜTZUNG Unsere Mitarbeiter sind unter der InfoLine unter +1-818-487-7455 erreichbar und beantworten Fragen. Jährlich geben sie per Telefon und E-Mail Tausenden von Familien Hilfestellung und Informationen. Die IMF unterhält ein Netzwerk von über 150 Selbsthilfegruppen und bietet Schulungen für Hunderte von engagierten Patienten, Betreuungspersonen und Pflegekräften, die sich freiwillig zur Leitung dieser Gruppen in ihren jeweiligen Gemeinden bereit erklären.

INTERESSENVERTRETUNG Das Interessenvertretungsprogramm der IMF schult und unterstützt engagierte Personen, die bei Gesundheitsfragen als Fürsprecher auftreten, von denen die Myelomgemeinschaft betroffen ist. Auf bundesstaatlicher und Landesebene leitet die IMF zwei Vereinigungen, die für die Gleichheit beim Versicherungsschutz eintreten. Tausende von Fürsprechern, die von der IMF geschult wurden, erzielen jedes Jahr Erfolge in Bezug auf Probleme, die der Myelomgemeinschaft wichtig sind.

Erfahren Sie mehr darüber, wie die IMF die Lebensqualität von Myelompatienten verbessert und gleichzeitig an einer Vorbeugung und Heilung arbeitet. Kontaktieren Sie uns unter der Rufnummer **+1-818-487-7455** oder besuchen Sie **myeloma.org**.

Leben verbessern **Heilung bewirken**

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Was ist das Myelom?	4
Produktion monoklonalen Proteins durch Myelomzellen	4
Geschichtlicher Überblick	6
Epidemiologie	11
Pathophysiologie	13
Knochenerkrankung	13
Anämie	14
Nierenfunktionsstörung	14
Weitere Organfunktionsstörungen	14
Myelomtypen	15
Klinische Symptome	16
Stadieneinteilung und prognostische Faktoren	17
Definition des klinischen Ansprechens	20
Behandlung	21
Optionen für Patienten, für die eine Transplantation nicht in Frage kommt	24
Transplantation	26
Bestrahlung	31
Erhaltungstherapie	31
Unterstützende Behandlung	32
Behandlung einer rezidierten oder refraktären Erkrankung	34
Neue und zukünftige Behandlungsformen	36
Literaturverzeichnis	37

Einleitung

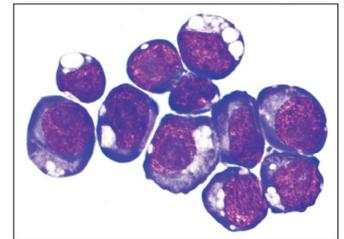
Das *Kurze Zusammenfassung der Krankheit und Therapiemöglichkeiten* bietet einen Überblick über die Erkrankung und diskutiert deren Pathophysiologie, klinische Merkmale sowie Behandlungsoptionen. Wir hoffen, dass die Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten nützlich sein werden.

Was ist das Myelom?

Das Myelom ist eine bösartige Erkrankung der Plasmazellen im Knochenmark. Die Krankheit wird häufig auch als „Myelom“ oder „Plasmozytom“ bezeichnet. Die bösartigen Plasmazellen (*siehe Abb. 1*) bzw. Myelomzellen vermehren sich im Knochenmark. Das klinische Bild beim Myelom ist durch die zunehmende abnorme Ansammlung von Myelomzellen im Knochenmark geprägt, wodurch folgende Symptome entstehen können:

- Beeinträchtigung der normalen Blutbildung im Knochenmark, was zur Anämie und/oder Abnahme der Leukozyten- oder Thrombozytenzahl im Blut führt.
- Schädigung des Knochens und des Gewebes um das betroffene Knochenmark herum.
- Produktion und Sekretion von monoklonalem Protein durch die Myelomzellen in das Blut und/oder den Urin.
- Beeinträchtigung des Immunsystems mit Erniedrigung des normalen Immunglobulinwerts und erhöhter Infektanfälligkeit. Infektionen treten außerdem gehäuft bei einer niedrigen Leukozytenzahl im Blut auf.

Abbildung 1. Myelomzellen



Myelomzellen können auch in Form umschriebener „Tumore“ wachsen, die als Plasmozytome bezeichnet werden. Solche Plasmozytome können entweder im Knochenmark oder Knochen lokalisiert sein (intramedullär) oder sich außerhalb des Knochens entwickeln (extramedullär, im Weichgewebe). Bei mehreren Plasmozytomherden im Knochen und/oder im Weichgewebe spricht man vom Multiplen Myelom. Wenn Patienten mit einem Myelom an einer Erkrankung außerhalb des Knochenmarks leiden, wird dies als „extramedulläre Erkrankung“ bezeichnet.

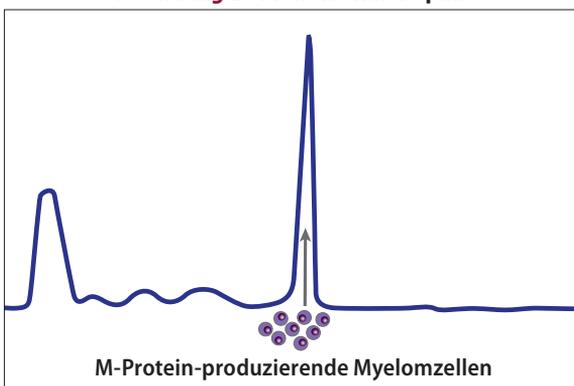
Produktion monoklonalen Proteins durch Myelomzellen

Eine der charakteristischen Eigenschaften von Myelomzellen ist die Produktion und Sekretion monoklonalen Proteins ins Blut und/oder den Urin. Die Menge monoklonalen Proteins kann von Patient zu Patient beträchtlich variieren. Bei der Beurteilung der Erkrankung ist es außerordentlich wichtig zu unterscheiden, ob die Myelomzellen das Protein in hohem Ausmaß oder geringem Ausmaß

produzieren und ob eventuell gar kein Protein ins Blut oder den Urin abgegeben wird.

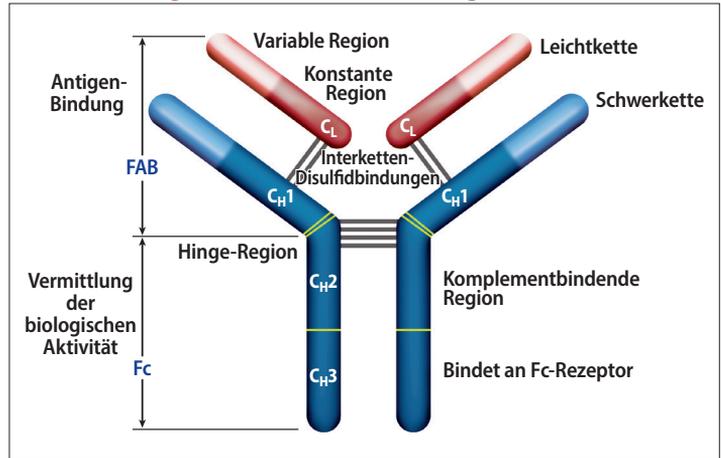
Ist die Proteinmenge in Blut/Urin und die Anzahl der Myelomzellen im Knochenmark einmal bestimmt, können diese beiden Werte in Relation gesetzt werden. Das monoklonale Protein wird auch als M-Protein, Myelomprotein, Paraprotein, Proteinspike oder M-Spike bzw. M-Zacke bezeichnet. Von Spike bzw. Zacke spricht man aufgrund des Erscheinungsbildes des monoklonalen Proteins in der Eiweißelektrophorese (einer Labortechnik, bei der verschiedene Proteine aufgetrennt und identifiziert werden) (*siehe Abbildung 2*).

Abbildung 2. Monoklonaler Spike



Das monoklonale Protein ist ein Immunglobulin oder der Teil eines Immunglobulins. In Abb. 3 wird die Struktur eines normalen Immunglobulins dargestellt. In Myelomzellen finden sich häufig Mutationen in den für die Immunglobulinproduktion verantwortlichen Genen. Manche Myelomproteine haben auch eine abnorme Aminosäuresequenz und Proteinstruktur. Die normale Antikörperfunktion des Immunglobulins geht verloren, und die dreidimensionale Struktur des Moleküls kann abnorm sein.

Abbildung 3. Die Struktur der Immunglobulinmoleküle



Die Überproduktion des abnormen Immunglobulins hat eine Reihe von Konsequenzen:

- **Überschüssiges monoklonales Protein sammelt sich im Blutkreislauf an** und/oder wird mit dem Urin ausgeschieden.
- **Die abnormen monoklonalen Moleküle können** aneinander und/oder an anderen Blutzellen, an den Gefäßwänden und an anderen Blutkomponenten **anhaften**. Dies kann die Blutzirkulation beeinträchtigen; man spricht dann vom Hyperviskositätssyndrom (*weitere Details im Text*).
- **Es werden mehr Leichtketten als nötig produziert**, um in Verbindung mit einer Schwerkette ein komplettes Immunglobulinmolekül zu bilden. Diese überschüssigen Leichtketten werden Bence Jones-Protein genannt (*siehe Geschichtlicher Überblick*). Freies Bence Jones-Protein hat ein Molekulargewicht von 22.000 Dalton und ist klein genug, um mit dem Urin ausgeschieden zu werden.
- **Das abnorme monoklonale Protein kann außerdem eine Reihe anderer Eigenschaften aufweisen**, u. a.:
 - Kann es an normale Gerinnungsfaktoren binden; dadurch kann eine erhöhte Blutungsneigung oder auch eine Phlebitis (Entzündung der Venen) entstehen.
 - Durch die Anheftung an Nervenzellen oder zirkulierende Hormone können Neuropathien bzw. metabolische Dysfunktionen ausgelöst werden.
- **Freies Bence Jones-Protein kann auch „verkleben“** und/oder an anderen Blut- oder Gewebestandteilen „hängen“ bleiben (ebenso wie das vollständige Immunglobulin-Molekül). In diesem Fall kommt es entweder zur:
 1. **AL-Amyloidose** – einer Erkrankung, bei der sich Bence Jones-Leichtketten (normalerweise Lambda) in hochsymmetrischer „ β -Faltblatt“-Weise vernetzen und dabei in verschiedenen Geweben des Körpers abgelagert werden, zum Beispiel in Nieren-, Nerven- und Herzgewebe; oder
 2. **Leichtkettenerkrankung (LCDD)** – die Leichtketten (in der Regel Kappa) lagern sich in eher ungeordneter Art und Weise in verschiedenen Geweben ab, meistens in den kleinen Blutgefäßen der Augen oder Nieren; oder
 3. **Ablagerung von monoklonalem Immunglobulin („Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease“; MIDD)** – die Ablagerung von Fragmenten von Schwer- oder Leichtketten oder Schwer- und Leichtketten ist möglich.

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass das M-Protein durch seine „Klebrigkeit“ die Werte bei der Bestimmung eines Routineblutbildes verändern kann. Hohe M-Proteine können außerdem bei anderen Routinetests gefälschte Ergebnisse liefern.

Geschichtlicher Überblick

Dr. Henry Bence Jones war der Erste, der ein ungewöhnliches Protein im Urin eines Patienten mit Myelom entdeckte. Dieses Urinsediment, das sich beim Kochen auflöste, beim Abkühlen jedoch wieder präzipitierte, erweckte sein Interesse. Später identifizierte man diese Proteine als Leichtketten und nannte sie, nach ihrem Entdecker, „Bence Jones“-Leichtketten. Der von Bence Jones beschriebene Patient hatte ebenfalls eine ungewöhnliche Knochenkrankung, die wir heute als Myelom bezeichnen. Im Folgenden nun der geschichtliche Überblick über Forschung und Behandlung des Multiplen Myeloms und verwandter Erkrankungen.

1844–1850

„Mollities und fragilitas ossium“ (Weichheit und Brüchigkeit des Knochens) – so lautet in lateinischer Sprache die erste geschichtliche Beschreibung des Myeloms. Der erste Patient, Thomas Alexander McBean, wird 1845 von Dr. William Macintyre in London behandelt. Der ungewöhnliche Urinbefund des Patienten wird weiter von Dr. Henry Bence Jones untersucht, der seine Ergebnisse 1848 publiziert. Im Jahre 1846 wird von dem Chirurgen John Dalrymple gezeigt, dass die erkrankten Knochen Zellansammlungen enthalten, die später als Plasmazellen identifiziert werden können. Dr. Macintyre publiziert eine Beschreibung dieses Falls von Bence Jones-Myelom im Jahre 1850. Zu erwähnen ist, dass Dr. Samuel Solly bereits im Jahre 1844 einen Fallbericht einer Myelomerkrankung (Patientin Sarah Newbury) publiziert, allerdings ohne detaillierte Urinuntersuchung.

1873

Von Rustizky führt den Begriff „Multiples Myelom“ ein, um das Vorhandensein multipler Plasmazellläsionen im Knochen zu beschreiben.

1889

Otto Kahler publiziert eine detaillierte klinische Beschreibung des Multiplen Myeloms – des „Morbus Kahler“.

1890

Ramon y Cajal liefert die erste präzise Beschreibung des Erscheinungsbildes von Plasmazellen unter dem Mikroskop.

1900

J. H. Wright entdeckt, dass Myelomzellen Plasmazellen sind.

1903

Weber gibt an, dass die Myelom-Knochenkrankheit (lytische Läsionen) mit Röntgenstrahlung darstellbar ist.

1909

Weber vermutet, dass die Plasmazellen im Knochenmark ursächlich für die Knochenzerstörung beim Myelom sind.

1930er-Jahre

Die routinemäßige Diagnose des Multiplen Myeloms ist seit den 30er-Jahren wesentlich einfacher, da ab diesem Zeitpunkt Knochenmarkuntersuchungen zum ersten Mal breitbasig eingesetzt werden. Die Entwicklung der Ultrazentrifuge und der Serum/Urin-Eiweißelektrophorese hat ebenfalls deutlich zur Verbesserung, sowohl von Screening als auch Diagnose beigetragen.

1953

Die Immunelektrophorese erlaubt die exakte Identifizierung des monoklonalen Myelomproteins. Später wurde diese Methode um die Immunfixation ergänzt – eine Methode mit höherer Sensitivität.

1956

Korngold und Lipari entdecken, dass Bence Jones-Proteine sowohl mit dem normalen Serum-Gammaglobulin als auch mit abnormen Serum-Proteinen verwandt sind. Ihnen zu Ehren werden die Bence Jones-Proteine Kappa (κ) und Lambda (λ) genannt.

1958

Sarcolysin wird in der USSR entdeckt. Von dieser chemischen Verbindung leitet sich Melphalan (Alkeran®) ab. Zum ersten Mal ist eine Behandlung der Erkrankung möglich.

1961

Waldenström macht auf den wichtigen Unterschied zwischen monoklonalem und polyklonalem Protein aufmerksam. Er unterscheidet die Makroglobulinämie mit einem monoklonalen IgM-Protein vom Myelom.

1962

Erster Bericht einer erfolgreichen Behandlung des Myeloms mit Melphalan durch Bergsagel.

1964

Erster Bericht einer erfolgreichen Behandlung des Myeloms mit Cyclophosphamid (Endoxan®) durch Korst. Die Behandlungsergebnisse mit Cyclophosphamid scheinen denen mit Melphalan ähnlich zu sein.

1969

Melphalan kombiniert mit Prednisolon (Behandlung durch Alexanian) zeigt bessere Behandlungsergebnisse als Melphalan allein.

1975

Die Durie-Salmon-Stadieneinteilung des Myeloms wird eingeführt. Der Nutzen der Chemotherapie in den verschiedenen Erkrankungsstadien (I, II, III, A oder B) wird ermittelt.

1976–1992

Verschiedene Chemotherapievarianten werden erprobt, inkl. dem M2-Regime (VBMCP), VMCP-VBAP und ABCM, und zeigen teilweise bessere Behandlungserfolge als MP. Im Jahr 1992 wird jedoch in einer Metaanalyse gezeigt, dass die verschiedenen Protokolle hinsichtlich der Überlebenszeit gleiche Behandlungsergebnisse liefern (Gregory).

1979–1980

Der Labeling-Index (Analyse der Wachstumsfraktion) wird als prognostischer Test für das Myelom und verwandte Erkrankungen eingeführt. Eine Phase der stabilen Remission oder auch Plateauphase beim Myelom wird erstmals beschrieben. Eine Plateauphase des Myeloms, definiert als stabile Remission von ≥ 6 Monaten, wird identifiziert. In dieser Phase ist die Wachstumsfraktion (LI%) der residuellen Knochenmarkplasmazellen Null.

1982

Eine Doppeltransplantation wird durch Fefer und Osseman erstmals als Behandlung beim Myelom durchgeführt.

1983

Erste Anwendung von Serum- β_2 -Mikroglobulin als prognostischer Test (Bataille, Child und Durie).

1984

Barlogie und Alexanian stellen die VAD (Vincristin + Adriamycin + Dexamethason)-Chemotherapie vor.

1984–1986

Von verschiedenen Zentren erscheinen erste Berichte über die allogene Transplantation beim Myelom.

1986–1996

In verschiedenen Studien wird die Hochdosistherapie mit autologer Knochenmark- oder Stammzellentransplantation geprüft. Sowohl Einfach- (McElwain) als auch Doppeltransplantationen (Barlogie) werden eingeführt.

1996

- Erste randomisierte Studie, die einen möglichen Vorteil der Hochdosis-Chemotherapie mit Knochenmarkstransplantation gegenüber der Standardchemotherapie beschreibt (Attal im Auftrag der IFM-Gruppe).
- Eine randomisierte Studie, in der das Bisphosphonat-Pamidronat (Aredia®) mit Placebo verglichen wird, zeigt eine Reduktion von Knochenkomplikationen („verwandte skelettale Ereignisse“).

1997

Hinweise darauf, dass Viren ursächlich für das Myelom sein könnten. Das Myelom tritt bei Patienten mit HIV und Hepatitis C häufiger auf. Das humane Herpesvirus 8 (HHV-8) wird in dendritischen Zellen des Knochenmarks gefunden. RNA, spezifisch für das SV 40-Virus (ein krebsauslösendes Affenvirus), wird im Blut von Myelompatienten gefunden.

1998

- Weitere Studien zur Hochdosis-Chemotherapie mit autologer oder allogener Transplantation erscheinen. Die Vorteile einer Hochdosistherapie und der Patientenselektion bleiben noch ungeklärt. Die Transplantation als Erstlinientherapie (Induktionstherapie) zeigt ähnliche Ergebnisse wie die Transplantation beim ersten Relaps.
- Deletionen im Chromosom 13 werden mit einer schlechteren Prognose für den Patienten assoziiert, sowohl bei Transplantation als auch bei anderen Therapieformen.
- Eine Studie bestätigt die Wirksamkeit von Prednison als Erhaltungstherapie mit Verlängerung der Remissionsphase. Ebenso wird die Wirksamkeit von Interferon alpha als Erhaltungstherapie bestätigt.

1999

- Thalidomid zeigt sich effektiv in der Therapie des Myeloms bei Patienten mit relapsierter/refraktärer Erkrankung.
- Die „mini-allogene“ Transplantation wird beschrieben: Es zeigt sich eine geringere Toxizität im Vergleich zur konventionellen allogenen Transplantation bei gleichbleibendem „Graft versus Myelom“-Effekt.
- Eine randomisierte französische Studie findet keinen Vorteil der Doppeltransplantation im Vergleich zur einfachen Transplantation.
- Eine Langzeituntersuchung zeigt, dass die Behandlung mit Aredia über 2 Jahre durchgeführt werden sollte.

2000

Neuere biologische Therapieansätze in der Behandlung des Myeloms werden zum ersten Mal erprobt. In neuen klinischen Studien werden Thalidomid-Analoga (z. B. Lenalidomid oder Revlimid®), lang wirkende Adriamycin®-Analoga (z. B. pegyliertes Doxorubicin oder Doxil®), Arsentrioxid (Trisenox®), Angiogeneseinhibitoren (z. B. VEGF-Tyrosinkinaseinhibitoren), Zelladhäsionsblocker und Proteasom-inhibitoren (z. B. Bortezombib oder Velcade®) getestet.

2001

Ein neues Klassifikationssystem für das Myelom und verwandte Erkrankungen wird vorgeschlagen.

2002

- Nachweis der Wirksamkeit neuer Wirkstoffe in klinischen Studien, u. a. Velcade (Phase III, Millennium) und Revlimid (Phase III, Celgene).
- Thalidomid in Kombination mit Dexamethason als Erstlinientherapie beim Myelom ermöglicht eine Ansprechrate von ca. 70%.
- In Großbritannien stellt der Medical Research Council (MRC) auf dem Jahrestreffen der American Society of Hematology (ASH) die Ergebnisse einer Autotransplantation vor. Es besteht insgesamt ein Vorteil, speziell für Patienten mit hohen Serum Beta-2-Mikroglobulinwerten (> 7,5 mg/L).

2003

- Bortezomib (PS-341 oder Velcade) wird in den USA von der Food and Drug Administration (FDA, US-Arzneimittelbehörde) als Behandlung bei rezidiviertem Myelom nach mindestens zwei vorangehenden Therapien zugelassen.
- Die MRC-Ergebnisse zur Autotransplantation bestätigen in der nunmehr zweiten randomisierten Studie den Vorteil der Autotransplantation gegenüber einer Standard-Chemotherapie.
- Die Ergebnisse der Studie der Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) zeigen nach mehr als vier Jahren Nachbeobachtung einen insgesamten Nutzen einer Doppeltransplantation gegenüber einer Einfachtransplantation. Allerdings gibt es keinen zusätzlichen Nutzen für Patienten, die bereits nach der ersten Transplantation in kompletter Remission sind.
- Es bleiben offene Fragen zum Stellenwert der Doppeltransplantation. Die Gruppe aus Little Rock (Shaugnessy/Barlogie) zeigt, dass die Knochenkrankung beim Myelom mit einem bestimmten Protein assoziiert ist, genannt DKK-1.

2004

- Die Ergebnisse einer randomisierten ECOG-Studie zur Wirksamkeit der Kombination Thalidomid plus Dexamethason versus Dexamethason allein für das vorher unbehandelte Myelom werden präsentiert. Es zeigt sich eine Ansprechrate von 59% mit der Kombination versus 41% mit Dexamethason allein (nach ECOG-Kriterien).
- Die Ergebnisse einer multizentrischen randomisierten Studie zur Wirksamkeit von Velcade im Vergleich zu Dexamethason zeigen die Überlegenheit von Velcade (*weitere Details im Text*).
- Frühe Versuche mit Velcade als Erstlinientherapie zeigen hervorragende Ergebnisse: Eine Ansprechrate von 83% mit einer Velcade + Dexamethason-Kombination und 94% mit Velcade + Adriamycin + Dexamethason und die Möglichkeit der Entnahme von Stammzellen mit erfolgreicher Transplantation und Engraftment.
- Es wird ein neues System zur Stadieneinteilung des Myeloms eingeführt: Das International Staging System (ISS).

2005

- Zwei große Phase III-Studien zeigen die Überlegenheit von Lenalidomid plus Dexamethason gegenüber Dexamethason allein beim relapsierten Myelom (Zeit zur Progression > 15 Monate vs. 5 Monate).
- Velcade wird durch die FDA für die Behandlung von Myelompatienten mit wiederauftretender Erkrankung (sog. Rezidiv) nach mindestens einer Vortherapie zugelassen.
- Das International Staging System (ISS), das von der International Myeloma Working Group (IMWG) der International Myeloma Foundation (IMF) entwickelt wurde, wird veröffentlicht (*siehe Tabelle 4*).
- Zahlreiche neue Wirkstoffe befinden sich in der Entwicklung.
- Die Gabe von Thalidomid zusätzlich zu Melphalan + Prednison zeigt einen bemerkenswerten zusätzlichen Nutzen. Es laufen mehrere Vorstudien.

2006

- Neue Ansprechkriterien für die Beurteilung des Therapienutzens werden entwickelt und veröffentlicht.
- Lenalidomid (Revlimid) wird in Kombination mit Dexamethason von der FDA für die Behandlung von Myelompatienten nach zumindest einer Vortherapie zugelassen.
- Zahlreiche neue Substanzen sind in der Entwicklungsphase.

2007

- Die FDA bewilligt eine Zulassungserweiterung (NDA) für die Kombination Velcade plus Doxil bei relapsierten oder refraktären Myelompatienten, die Velcade noch nicht erhalten und mindestens eine Vortherapie durchlaufen haben.
- Die Kombination Thalidomid + Dexamethason plus Doxil wird in einer Phase III-Studie mit Thalidomid + Dexamethason bei neu diagnostiziertem Myelom verglichen.

2008

- Thalidomid wird in Europa von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als Teil des „MPT“-Regimes (Melphalan + Prednison + Thalidomid) zur Erstlinientherapie zugelassen.
- Velcade wird von der FDA als Teil des VMP-Regimes (Velcade + Melphalan + Prednison) zur Erstlinientherapie zugelassen.
- Viele neue Substanzen sind in der Entwicklung und Studien am Laufen. Die zweite Generation der Proteasomhemmer zeigt sich in ersten Studien mit Carfilzomib (PR-171 oder Kyprolis®) erfolgversprechend.
- Plerixafor (Mozobil®) wird in Kombination mit G-CSF für die Stammzellsammlung für die autologe Transplantation beim Myelom von der FDA zugelassen.

2009

- Die Entwicklung neuer Medikamente macht Fortschritte; vielversprechende Ergebnisse werden aus Studien zu den Proteasomhemmern der zweiten Generation Kyprolis und NP-0052 berichtet, zu den HDAC-Hemmern Vorinostat und Panobinostat, zum Hsp90-Blocker Tanespimycin, dem monoklonalen Antikörper Elotuzumab und der immunomodulatorischen Substanz der dritten Generation (IMiD®) Pomalidomid (Pomalyst®).
- Eine Analyse der IMWG zeigt die prognostische Relevanz der Kombination von zytogenetischen und FISH-Anomalien in Kombination mit dem ISS-Stadium auf; manche neue Therapien können schlechte Prognosefaktoren kompensieren.
- Positive Ergebnisse mit der CyborD-Induktionstherapie bei neu diagnostiziertem Myelom.
- Die IMWG veröffentlicht Leitlinien für die Analyse freier Leichtketten im Serum sowie eine Konsenserklärung und Leitlinien für Bildgebungsverfahren zur Diagnose und Überwachung des Myeloms.

- Mehrere Publikationen von Landgren unterstreichen die genetische Relevanz bei der Pathogenese monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), und Weiss zeigt, dass eine MGUS bei den meisten Patienten einem Myelom vorangeht.

2010

- Die FDA genehmigt ein Konzept zur Risikobeurteilung und -minderung (REMS), um die sichere Anwendung von Erythropeose-stimulierenden Wirkstoffen (ESAs) zu gewährleisten, die zu einem Tumorwachstum führen, das Überleben verkürzen und das Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen erhöhen können.
- Vorläufige Identifizierung von Erythropoetin (Epo)-Rezeptoren an Myelomzellen.
- Die Entwicklung neuer Substanzen macht Fortschritte; vielversprechende Ergebnisse werden von Studien zum Proteasomhemmer der zweiten Generation Kyprolis berichtet, zu den HDAC-Hemmern Vorinostat und Panobinostat, zum monoklonalen Antikörper Elotuzumab und zur immunomodulatorischen Substanz der dritten Generation Pomalyst.
- In mehreren Studien scheint sich eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie zu bewähren.
- Eine Erstlinientherapie mit neuen Substanzen ist möglicherweise genauso wirksam wie die Transplantation bei entsprechend geeigneten Patienten.
- Zoledronat (Zometa®) könnte einen Anti-Myelom-Effekt haben; zahnhygienische Maßnahmen können das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers reduzieren.
- Rajkumar zeigt in der Studie ECOG E4A03 die Überlegenheit von Lenalidomid plus niedrigdosiertem Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid plus Dexamethason in der Standarddosierung.
- Richardson veröffentlicht positive Ergebnisse der Induktionstherapie bei neu diagnostiziertem Myelom mit RVD (Revlimid + Velcade + Dexamethason).
- Die IMWG veröffentlicht eine Konsenserklärung zur allogenen Transplantation und empfiehlt, diese bei Myelompatienten nur im Rahmen einer klinischen Studie durchzuführen.

2011

- Zulassung der subkutanen (s.c.) Anwendung von Velcade basierend auf einer internationalen Phase III-Studie unter der Leitung von Moreau (IFM-Gruppe).

- San Miguel und Landgren sprechen sich für die Notwendigkeit der Neudefinition des asymptomatischen oder Smoldering Multiplen Myeloms (SMM) und die Behandlung von Hochrisiko-SMM aus.
- Palumbo veröffentlicht ein neues Paradigma für die Behandlung älterer Patienten.
- Landgren und das National Cancer Institute (NCI) weisen eine höhere Inzidenz von MDS und AML bei Patienten mit einer MGUS nach.
- Die CAFE-Studie zeigt, dass eine Ballon-Kyphoplastie bei der Behandlung schmerzhafter vertebraler Kompressionsfrakturen bessere Ergebnisse zeigt als nicht-chirurgische Ansätze.
- Eine komplette Remission (CR) nach Stammzellentransplantation wird von der spanischen Myelom-Studiengruppe (GEMM) als „zentraler diagnostischer Faktor“ bezeichnet.
- Die italienische Gruppe weist eine Verbindung zwischen einer CR und einem langfristigen progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben bei älteren Patienten nach, die mit neuartigen Wirkstoffen behandelt worden sind.
- Die IMWG veröffentlicht Leitlinien zur Behandlung von Patienten, die für eine autologe Stammzellentransplantation in Frage kommen.

2012

- Carfilzomib (Kyprolis) erhält die Zulassung der FDA für die Behandlung von Patienten mit Myelom, die mindestens zwei vorangehende Therapien erhalten haben – darunter Bortezomib und ein IMiD –, und eine Krankheitsprogression nach oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie zeigen.
- Die IMWG veröffentlicht Daten zu Progression und Überleben nach einer Behandlung mit IMiDs und Bortezomib und etabliert einen Vergleichsindex eines mittleren Überlebens von 9 Monaten.
- Die IMWG veröffentlicht eine Konsenserklärung zu Plasmazell-Leukämie, die diagnostische Voraussetzungen, Ansprechkriterien und Therapieempfehlungen enthält.
- Die EVOLUTION-Studie an vier Substanzen, nämlich Bortezomib, Dexamethason, Cyclophosphamid und Lenalidomid, kann keinen Therapienutzen nachweisen und weist eine größere Toxizität als Therapieregimes mit 3 Wirkstoffen (VCD und VDR) auf.
- Faham veröffentlicht eine Arbeit zur Detektion von Myelomzellen im peripheren Blutkreislauf bei 93% der Patienten, an denen eine Hochdurchsatzsequenzierung der DNA und RNA durchgeführt worden ist.
- Studien an Carfilzomib in Kombinationstherapie (KCyD, KRd, KTD, KCyTD) und Pomalidomid in Kombinationstherapie (Pd, PKD, PCyPred, BiaxinPD, PcyD, PVDd) zeigen ihre Wirksamkeit als „Plattform“-Medikamente.
- Erste Studien zu oralen Proteasomhemmern, MLN9708 (Ixazomib) und ONX0912 (Oporozomib).
- Erste Studien zum monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, Daratumumab, zeigen Wirksamkeit als Einzelsubstanz.

2013

- Pomalidomid (Pomalyst) erhält die FDA-Zulassung für Patienten mit Myelom, die zuvor mindestens zwei Therapien, unter anderem mit Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben, und bei denen die Krankheit nach bzw. innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Therapie weiter fortgeschritten ist.
- Erste Studien zum monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, SAR650984, zeigen Wirksamkeit als Einzelsubstanz.
- Mateos et al. veröffentlichen die Ergebnisse einer Studie zum Vergleich zwischen Lenalidomid plus Dexamethason und der Beobachtung bei Hochrisiko-SMM. Die Zeit bis zur Progression (TTP) und das Gesamtüberleben (OS) sind im Lenalidomid + Dexamethason-Arm signifikant länger.
- Die FIRST-Studie der IFM zeigt die Überlegenheit einer kontinuierlichen Behandlung mit Lenalidomid + Dexamethason gegenüber MPT oder Lenalidomid + Dexamethason über 18 Monate und legt so den Grundstein für die spätere FDA-Zulassung der Erstlinientherapie mit Lenalidomid.
- Die Kombination aus Bortezomib, Dexamethason und dem HDAC-Hemmer Panobinostat bei relapsiertem/refraktärem Myelom ermöglicht ein längeres progressionsfreies Überleben als Bortezomib + Dexamethason.
- In zwei Studien zeigt sich, dass die Progression vom SMM zur aktiven Erkrankung je nach zugrundeliegendem zyto-genetischem Erkrankungssubtyp wesentlich anders verläuft.
- Paiva et al. veröffentlichen einen immunphänotypischen Algorithmus zur

Identifizierung eines neu diagnostizierten Myeloms mit MGUS-ähnlichen Eigenschaften und langfristigen Krankheitskontrolle.

- Dispenzieri et al. klassifizieren das Hochrisiko-SMM als behandlungsbedürftiges aktives MM neu.

2014

- Palumbo publiziert eine Metaanalyse zu zweiten Primärtumoren während einer Therapie mit Lenalidomid und beschreibt ein erhöhtes Risiko bei einer Kombination aus Melphalan und Lenalidomid, aber nicht bei Lenalidomid + Cyclophosphamid oder Lenalidomid + Dexamethason.
- Drake et al. stellen fest, dass die kortikale Mikroarchitektur bei MGUS-Patienten im Vergleich mit altersentsprechenden Kontrollen geschwächt ist.
- Neue Methoden zur Detektion einer minimalen Resterkrankung (MRD) durch Multiparameter-Durchflusszytometrie und Tiefensequenzierung bieten eine höhere Sensitivität bei der Quantifizierung des Therapieansprechens.
- Die FDA erteilt die Zulassung für die spanische MRD-Bestimmung mittels Durchflusszytometrie als neuer Endpunkt in klinischen Myelom-Studien.
- Palumbo et al. stellen fest, dass sich PFS1, PFS2 und OS mit einer kontinuierlichen Therapie im Vergleich zu einer Therapie mit zeitlich begrenzter Dauer verlängern lassen.
- Der Hevylite®-Test wird von der FDA bei IgA- und IgG-Myelom zugelassen.
- Russell veröffentlicht den Machbarkeitsnachweis zur systemischen onkolytischen Virotherapie mit dem Masernvirus.
- Die IMWG veröffentlicht aktualisierte Kriterien für die Diagnose des Myeloms und definiert Ultrahochrisiko-SMM als Myelom.

Epidemiologie

Weltweit leben fast 230.000 Personen mit dem Myelom. Jedes Jahr kommen ca. 114.000 neue Fälle hinzu. Das Myelom ist der zweithäufigste Blutkrebs und macht ca. 12% aller Blutkrebsdiagnosen aus. Die Inzidenz ist von Land zu Land verschieden und reicht von < 1/100.000 in China bis zu 4/100.000 in den meisten westlichen Industrienationen. Die Inzidenz des Myeloms steigt mit zunehmendem Alter an. Verfeinerte diagnostische Möglichkeiten und die höhere Lebenserwartung tragen sicherlich zu der zunehmenden Inzidenz der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten bei. Aber auch ein Trend hin zu einer gesteigerten Häufigkeit bei Patienten in einem Alter von unter 55 Jahren lässt sich beobachten, was für eine Beteiligung von Umweltfaktoren an der Genese des Myeloms in den letzten 60 Jahren spricht. In einigen neueren Studien wurde die Ursächlichkeit bzw. Veranlagung zu Myelom, MGUS und verwandten Krankheiten evaluiert. Eine umwelt- und arbeitsbedingte Exposition an giftige Chemikalien kann die

2015

- Die FDA und EMA erteilen basierend auf der FIRST-Studie die Zulassung für Lenalidomid (Revlimid) als Erstlinientherapie und weist auf Vorsichtsmaßnahmen bezüglich des Stammzellenharvests nach nur vier Therapiezyklen, einer eingehenden Überwachung des Blutbildes und des Risikos für Zweittumoren nach einer Transplantation hin.
- Die IMWG veröffentlicht einen Bericht zum geriatrischen Beurteilungsinstrument von Palumbo et al.
- Die IMWG veröffentlicht eine Konsenserklärung zur Rolle der MRT in der Myelombehandlung.
- Die IMWG veröffentlicht die Konsensempfehlungen zur einheitlichen Berichterstattung zu klinischen Studien.
- Die FDA erteilt die Zulassung für Panobinostat (Farydak®) in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die vorher mindestens zwei Therapieregimes erhalten haben, darunter Bortezomib und ein IMiD.
- Im November 2015 erteilt die FDA die Zulassung für drei neue Medikamente zur Behandlung einer relapsierten Erkrankung: Daratumumab (Darzalex®), den ersten monoklonalen Antikörper für die Behandlung des Myeloms, gefolgt von Ixazomib (Ninlaro®), dem ersten oralen Proteasomhemmer, und Elotuzumab (Empliciti®), einem immunstimulatorischen monoklonalen Antikörper. Die beiden letzteren sind in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason indiziert.

Tabelle 1. Definition der MGUS und des Myeloms

NAME	DEFINITION
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales Protein liegt vor, aber normalerweise < 3,0 g/dL • Keine CRAB-Merkmale oder anderen Indikatoren für ein aktives Myelom • Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark < 10 %
Smoldering Multiples Myelom (SMM)	<ul style="list-style-type: none"> • Höheres Ausmaß der Erkrankung als MGUS: Serum-M-Komponente > 3,0 g/dL und/oder Plasmazellen im Knochenmark zwischen 10 und 60 %, aber • Keine CRAB-Merkmale oder anderen Indikatoren für ein aktives Myelom
Frühes aktives Myelom	<ul style="list-style-type: none"> • > 60 % Plasmazellen im Knochenmark • Verhältnis freier Leichtketten > 100 • > 1 fokale Läsion in der MRT
Aktives Myelom	<ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales Protein liegt vor und • Ein oder mehrere „CRAB“-Merkmale* und/oder Krankheitsmerkmale für ein aktives Myelom

*Als „CRAB“ klassifizierter Organschaden oder jedes andere bedeutsame klinische Problem, das mit einem progressiven Myelom zusammenhängt, wie etwa wiederholte Infektionen oder Neuropathie, die unabhängig von einer Behandlung sind

C – Kalziumerhöhung (> 10 mg/dL)

R – renale Dysfunktion (Kreatinin > 2 mg/dL oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min)

A – Anämie (Hämoglobin < 10 g/dL oder > 2g/dL Rückgang vom normalen Wert des Patienten)

B – Knochenerkrankung (mindestens eine osteolytische Läsion in der Radiographie des Skeletts, WBLCT oder PET/CT)

Mindestens ein „CRAB“-Merkmal oder ein anderes bedeutsames klinisches Problem sind für die Diagnose des symptomatischen Myeloms erforderlich

Tabelle 2. Schema der Pathophysiologie

Skelettbefunde	<ul style="list-style-type: none"> • Eine oder mehrere osteolytische Läsionen • Diffuse Osteoporose (Osteopenie)
Auswirkungen der Knochenzerstörung	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Serum-Kalziumwert • Hyperkalziurie (Erhöhter Kalziumwert im Blut) • Knochenbrüche • Verlust an Körpergröße (Wirbelkollaps)
Extramedulläres Myelom (extraskelletär)	<ul style="list-style-type: none"> • Beteiligung des Weichgewebes, vor allem im Kopf-/Halsbereich (z. B. Nasopharynx) und in Leber, Nieren und anderen Weichgeweben, wie z. B. der Haut
Peripheres Blut	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Abnorme Gerinnung • Leukopenie • Thrombozytopenie • Plasmazell-Leukämie • Zirkulation von Plasmazellen • Zirkulation von monoklonalen B-Lymphozyten (Vorläufer von Myelomzellen)
Plasmaprotein-Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperproteinämie (erhöhter Proteinspiegel) • Hypervolämie (erhöhtes Volumen) • Monoklonale Immunglobuline (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM oder nur Leichtketten) • Verengte Anionenlücke (niedriges Serumnatrium) • Erhöhter Serum-β2-Mikroglobulinwert • Serum-Albumin verringert • IL-6 und C-reaktives Protein (CRP) im Serum verringert
Nierenanomalien	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinurie, Zylinder ohne Leukozyten oder Erythrozyten • Tubuläre Dysfunktion mit Azidose (Fanconi-Syndrom) • Urämie (Nierenversagen) • Amyloidose oder Leichtketten-Ablagerungskrankheit und Nierenfunktionsstörung

Krankheitsentstehung begünstigen. Feuerwehrleute, sonstige Ersthelfer und Personen aus einer Reihe anderer Berufsfelder, in der es zum Kontakt mit Chemikalien kommt, wie z. B. Bauern und Feldarbeiter, sowie Übergewichtige haben ein erhöhtes Myelom-Risiko. Auch der Verzehr von schwermetallhaltigem oder anderweitig mit Chemikalien verseuchtem Fisch und Meeresfrüchten ist ein Risikofaktor für die Myelomentstehung. Auch andere Erkrankungen, wie z. B. Krankheiten des Immunsystems und Infektionen, können begünstigende bzw. auslösende Faktoren sein. In mehreren Studien werden genetische Risikofaktoren für das Myelom untersucht.

Pathophysiologie

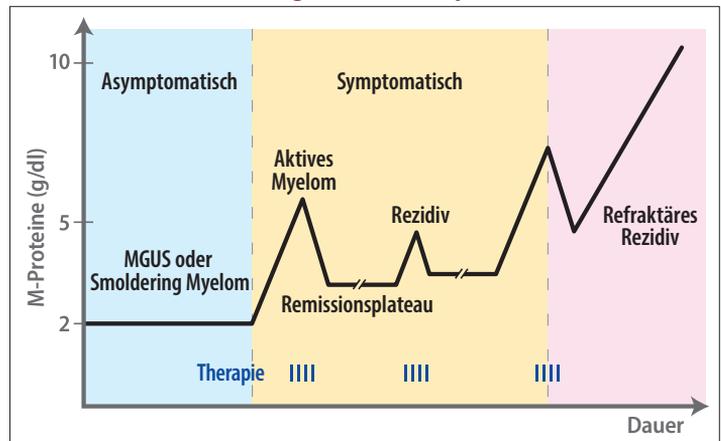
Das unkontrollierte Wachstum von Myelomzellen hat zahlreiche Konsequenzen, wie z. B.:

- Zerstörung des Skeletts
- Knochenmarkversagen
- Erhöhtes Plasmavolumen und -viskosität
- Unterdrückung der normalen Immunglobulinproduktion
- Niereninsuffizienz

Nichtsdestotrotz verläuft die Erkrankung oft jahrelang asymptomatisch, worüber noch in der Diskussion über

die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) im Detail berichtet werden wird. In der symptomatischen Phase steht oft der Knochenschmerz als Hauptbeschwerde im Vordergrund. Der M-Proteinwert im Serum und/oder Urin ist erhöht und steigt normalerweise zum Zeitpunkt der Diagnose weiter an. (Hinweis: „M“ steht für monoklonal, Myelom, monoklonales Immunglobulin und M-Komponente. Diese Begriffe sind zwar nicht ganz identisch, werden aber synonym verwendet.) Der typische Krankheitsverlauf eines Myelompatienten ist in Abbildung 4 dargestellt. Es sollte betont werden, dass im Krankheitsverlauf mehrere Perioden der Remission und des Rezidivs aufeinanderfolgen können. Die Pathophysiologie des Myeloms ist in Tabelle 2 schematisch zusammengefasst.

Abbildung 4. Krankheitsphasen



Knochenerkrankung

Typisch für das Myelom und schon in der ersten Beschreibung der Erkrankung im Jahre 1844 verzeichnet, ist das gemeinsame Auftreten eines abnormen Proteins im Serum mit einer Knochendestruktion. Die Mechanismen dieses Zusammenhangs wurden erst kürzlich aufgeklärt. Eine erste bedeutsame Beobachtung war, dass an den zerstörten Knochenarealen sowohl Myelomzellen als auch eine erhöhte Anzahl von Osteoklasten zu beobachten sind. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass Myelomzellen Osteoklasten-aktivierende Faktoren (OAFs) produzieren. Schließlich wurden lokal wirkende Zytokine wie IL-1 β , IL-6 und TNF- α und - β sowie Chemokine (MIP- α) charakterisiert, die alle eine wichtige Rolle in der Stimulation der Osteoklasten spielen. Auch Zelladhäsionsprozesse (z. B. β 3-Integrin) sind an diesem Prozess beteiligt. Eine Substanz namens RANK-Ligand (RANKL) hat sich als kritischer Vermittler bei der Osteoklastenaktivierung erwiesen. Viele Einzelheiten der Mechanismen der Knochenerkrankung beim Myelom sind inzwischen bekannt. Mehrere Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen wurden identifiziert.

Ein weiteres Charakteristikum der Knochenzerstörung beim Myelom ist neben der Aktivierung der Osteoklasten auch eine Hemmung der Osteoblasten. Diese sind verantwortlich für die Neuproduktion von Knochen und für die Knochenheilung. Ein Gleichgewicht zwischen Osteoklasten- und Osteoblastenfunktion liegt dem normalen „Remodeling“ und der Reparatur des Knochens zugrunde. Welche Mechanismen exakt zur Störung dieses Gleichgewichts führen, ist weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Interessanterweise wurde beobachtet, dass Medikamente zur Senkung des Cholesterinspiegels, sogenannte Statine (HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, z. B. Lipitor®, Mevacor®), die Osteoblastenfunktion und auch die Knochenheilung anregen können. Des Weiteren wurde gezeigt, dass sowohl Bortezomib als auch Lenalidomid, zusätzlich zu ihrer potenten Anti-Myelom-Wirkung, die Knochenheilung fördern können. In mehreren Studien wird derzeit die Wirksamkeit neuer Wirkstoffe gegen die Knochenkrankung geprüft.

Anämie

Die Anämie ist eines der Leitsymptome beim Myelom. Die Verdrängung des normalen roten Markes durch die malignen Plasmazellen ist sicher ein wichtiger Faktor bei der Entstehung der Anämie; mittlerweile hat man jedoch mit der Hemmung der Erythropoese durch eine lokale Zytokinwirkung und den direkten Zellkontakt eine zusätzliche mehrfunktionelle Erklärung. Zwei Forschungsteams haben die Beteiligung von Heparin (eines Peptidhormons, das die Eisenregulierung kontrolliert) an der Entstehung der myelombedingten Anämie beschrieben. Deren Forschung basiert auf der Hypothese, dass Interleukin-6 (IL-6) und bestimmte knochenmorphogenetische Proteine (BMPs), vom Myelom produzierte Zytokine, bekannterweise ebenfalls hepcidinregulierend wirken. Eine Besserung der Anämie tritt daher bei erfolgreicher Behandlung des Myeloms ein. Rekombinantes Erythropoietin (z. B. Erypo® oder Procrit®) sollte mit Vorsicht eingesetzt werden, da es unlängst mit verstärktem Tumorwachstum und verkürzter Überlebensdauer von Krebspatienten in Verbindung gebracht wurde. Ebenso konnten bereits Epo-Rezeptoren auf Myelomzellen identifiziert werden.

Nierenfunktionsstörung

Eine Einschränkung der Nierenfunktion gehört zu den häufigen Komplikationen beim Myelom. Allerdings soll das nicht heißen, dass jeder Patient zwangsläufig diese Komplikation erleidet. Das Myelom-Protein – speziell das Bence Jones-Protein – kann durch eine Vielzahl von Mechanismen zum Nierenschaden beitragen, wobei hier der tubuläre Schaden durch die Ausscheidung großer Mengen abnormen Proteins sowie die Ablagerung von Myelomprotein als Amyloid und der selektive tubuläre Schaden beim Fanconi-Syndrom erwähnt seien. Beim Fanconi-Syndrom führt ein selektiver tubulärer Nierenschaden zur vermehrten Ausscheidung von Aminosäuren und Phosphat in den Urin, was wiederum zu metabolischen Knochenschäden führt.

Erhöhte Kalzium- und/oder Harnsäurewerte im Serum, Infektionen und toxische Effekte von Medikamenten – nephrotoxische Antibiotika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Kontrastmittel – können zum Nierenschaden beitragen. Eine wichtige Beobachtung ist die potenziell toxische Wirkung von MRT-Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis. Patienten mit Nierenproblemen sollten die Verwendung von Gadolinium mit ihrem Arzt besprechen. Sich der Möglichkeit von Nierenschäden und der Wichtigkeit einer ausreichenden Flüssigkeitsaufnahme bewusst zu sein, ist bei Patienten mit Myelom besonders wichtig, um die schädigende Wirkung dieser Faktoren zu vermindern.

Weitere Organfunktionsstörungen

Myelomzellen können nicht nur das Knochenmark infiltrieren, sondern auch eine Vielzahl anderer Gewebe – und dadurch eine Menge Komplikationen auslösen.

- **Neurologische Komplikationen** – Das Nervengewebe ist bei Myelompatienten häufig betroffen, entweder im Sinne einer Antikörperwirkung der Myelomproteine gegen Nervenscheiden (Myelin) oder durch die Ablagerung von Amyloidfibrillen um die Nerven, wobei in beiden Fällen deren Funktion beeinträchtigt wird. Diese Wirkungen verursachen periphere Neuropathien, die von Neuropathien anderer Ursache abgegrenzt werden müssen, etwa solchen durch Diabetes mellitus oder Nervenerkrankungen wie multipler Sklerose, der Parkinson-Erkrankung und vielen anderen. Aufgrund der Anfälligkeit von Myelompatienten für Infektionen sind virale Infektionen des Nervengewebes recht häufig, vor allem durch Varizella zoster (Gürtelrose), Herpes Zoster (Lippenbläschen), das Epstein Barr-Virus (Mononukleose) oder das Zytomegalievirus, das zur Bell'schen Parese (partielle Fazialislähmung) oder anderen Komplikationen führen kann.
- **Plasmozytome** – sowohl im Knochen als auch im Weichgewebe – können zu Kompressionseffekten führen und dabei Nerven, Rückenmark oder sogar das Gehirn selbst betreffen. Diese Kompressionseffekte stellen häufig einen Notfall dar und bedürfen einer sofortigen Behandlung mit hochdosierten Steroiden und/oder strahlentherapeutischen und/oder neurochirurgischen Maßnahmen.
- **Infektionen** – neben einer starken Knochenerkrankungsneigung ist die erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen ein weiteres hochcharakteristisches Merkmal bei der Myelomerkrankung. Der Mechanismus für die Infektanfälligkeit ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Bei einer aktiven Myelomerkrankung kommt es zu hemmenden Effekten auf die normale Antikörperproduktion (dies zeigt sich in Hypogammaglobulinämie), zu einer verminderten Funktionalität der T-Lymphozyten und zu einer fehlgeleiteten Aktivierung im Monozyten-/Makrophagensystem. Einige Studien deuten darauf hin, dass aktivierte Makrophagen einen Faktor zu produzieren scheinen, der die Aktivität der Myelomerkrankung anregen kann und andererseits die normale Immunglobulinproduktion und T-Lymphozytenfunktion inhibiert.

Myelompatienten sind besonders anfällig für virale Infektionen und Infektionen mit sogenannten „eingekapselten“ Bakterien, wie Pneumokokken. Angesichts einer Neutropenie und der möglichen Folgen einer Hochdosis-Chemotherapie muss jedoch beim Vorhandensein lokal implantierter Katheter, die einen Fremdkörperreiz darstellen (z. B. Hickman- und Groshon-Katheter oder PICC-Katheter), die ganze Bandbreite bakterieller Infektionen und Pilzinfektionen sowie Infektionen durch opportunistische Keime in diagnostische Überlegungen miteinbezogen werden.

Zusammenfassend sind die Schlüsselaspekte von Infektionen bei Myelompatienten:

- **Reduzierte Immunität durch das Myelom**
- **Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen** durch die Expansion des Myeloms im Knochenmark und/oder als Folge einer Behandlung.

Eine Infektion oder auch nur Vermutung auf eine Infektion darf nicht ignoriert werden. Eine rasche Untersuchung ist notwendig, um die Indikation zur unmittelbaren antibiotischen und/oder antiviralen Behandlung zu prüfen. Viele Patienten haben eine Bedarfsmedikation für den Notfall zur Hand.

Myelomtypen

Der Typ des monoklonalen Proteins variiert von Patient zu Patient. Am häufigsten wird IgG produziert. Am seltensten IgE. Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Myelomtypen. Jeder Typ ist auch mit einem geringfügig unterschiedlichen Erscheinungsbild assoziiert. Zum Beispiel ist das IgA-Myelom häufiger mit extraskelettalen Manifestation assoziiert, während das IgD-Myelom häufiger mit Plasmazellleukämie und Nierenversagen einhergeht.

Klinische Symptome

Etwa 70 % aller Myelompatienten werden mit Schmerzen unterschiedlicher Intensität vorstellig, sehr häufig im Bereich der unteren Wirbelsäule oder der Rippen. Ein schlagartig auftretender starker Schmerz kann Zeichen einer pathologischen Fraktur oder eines Wirbelzusammenbruchs sein. Generelles Unwohlsein und andere unspezifische Beschwerden sind häufig. Starker Gewichtsverlust ist eher selten.

Sowohl Neutropenie wie auch Hypogammaglobulinämie (Immunparese) führen zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen. Obwohl die Pneumokokkenpneumonie eine häufige, fast „klassische“ Infektion bei neu diagnostizierten Myelompatienten darstellt, werden heute vielfach andere Bakterien, wie Streptokokken und Staphylokokken, isoliert. Haemophilus- und Herpes zoster-Infektionen werden ebenfalls beobachtet.

Eine Hyperkalzämie fand sich typischerweise bei ca. 30 % der Myelompatienten bei Diagnosestellung; diese verursachte Symptome wie Müdigkeit, Durst und Übelkeit. Die Ausfällung von Kalziumsalzen kann außerdem zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Bemerkenswerterweise ist die Inzidenz der Hyperkalzämie heute bei neu diagnostizierten Patienten auf 10–15 % gesunken, offensichtlich aufgrund der frühzeitigen Diagnosestellung. In Lateinamerika und manchen Teilen Asiens, wo die Diagnose häufig recht spät erfolgt, tritt auch eine Hyperkalzämie häufiger auf.

Eine Hyperviskosität im Zuge der hohen Myelomproteinkonzentration im Serum kann zu Komplikationen wie blauen Flecken, Nasenbluten, Sehverschlechterung, Kopfschmerzen, gastrointestinalen Blutungen, Schläfrigkeit und einer Vielzahl von ischämischen neurologischen Symptomen führen (letztere verursacht durch eine reduzierte Blut- und Sauerstoffversorgung des Nervengewebes). Eine Hyperviskosität findet sich bei < 10 % der Myelompatienten. Diese Komplikation tritt bei Patienten mit Makroglobulinämie bei M. Waldenström (mit IgM-Paraprotein oder M-Komponente) häufiger (ca. 50 %) auf. Die erhöhte Blutungsneigung wird oft noch durch eine Thrombozytopenie verstärkt, und auch die Sequestrierung von Gerinnungsfaktoren und/oder Blutplättchen durch das monoklonale Protein spielt eine Rolle.

Die Beteiligung von Nervengewebe kann, je nach Lokalisierung der betroffenen Nerven, eine Vielzahl von spezifischen Problemen zur Folge haben. Besonders häufig sind die Kompression des Rückenmarks, Meningitis und das Karpaltunnelsyndrom. Auch wenn die ersten beiden häufig durch eine Plasmazelltumorbildung oder -infiltration verursacht werden, ist das Karpaltunnelsyndrom meist auf Amyloid-Ablagerungen (Ablagerung des Bence Jones-Proteins in typischer molekularer Struktur) zurückzuführen.

Tabelle 3. Arten des monoklonalen Proteins (%)*

	%	Gesamt
1. Serum		
IgG	52	75 %
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0,01	
2. Urin (nur Bence Jones oder Leichtketten) Typ κ und λ		11 %
3. Mindestens zwei monoklonale Paraproteine	< 1	2 %
Nur Schwerketten (G oder A)	< 1	
Kein monoklonales Paraprotein	1	
4. IgM (selten Myelom, normalerweise assoziiert mit Morbus Waldenström)		12 %
	Gesamt	100 %

* Dies umfasst verschiedene MGUS- und Myelomtypen sowie Morbus Waldenström.

Quelle: Von Pruzanski und Ogrzylo im Jahr 1970 erfasste und analysierte Daten von 1.827 Patienten.

Stadieneinteilung und prognostische Faktoren

Die Prognose des Myeloms wird für jeden Patienten sowohl durch die Tumorzellmasse als auch durch deren spezifische Eigenschaften bestimmt. Zu diesen wichtigen Eigenschaften zählen unter anderem die Wachstumsrate, die Produktionsrate des monoklonalen Proteins und die Produktion oder Nichtproduktion verschiedener Zytokine und chemischer Stoffe, die verschiedene Organ- oder Körpersysteme schädigen oder zumindest ungünstig beeinflussen können. Im Jahre 1975 wurde die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon eingeführt. In dieser Einteilung werden die wichtigsten klinischen Parameter in Korrelation zur gemessenen Tumorzellmasse (also der Gesamtmasse aller Myelomzellen im Körper) gesetzt. Die Durie-Salmon-Stadieneinteilung ist weltweit weiter in Gebrauch, vor allem, weil darin patientenspezifische klinische Faktoren optimal abgebildet werden können. Patienten im Stadium I haben ein „smoldering“ Myelom, Patienten im Stadium II oder III ein aktives Myelom. Im Jahr 2005 wurde von der IMF-unterstützten IMWG eine neue Stadieneinteilung erarbeitet. Klinische Daten und Laborbefunde wurden von 10.750 bis dato unbehandelten symptomatischen Myelompatienten gesammelt, wobei insgesamt 17 Behandlungszentren in Nordamerika, Europa und Asien beteiligt waren. Potentielle Prognosefaktoren wurden mittels zahlreicher statistischer Verfahren evaluiert. Serum- β 2-Mikroglobulin (S β 2M), Serum-Albumin, Plättchenzahl, Serum-Kreatinin und Alter hatten in dieser Analyse den größten Einfluss auf das Überleben und wurden dann weiter untersucht.

Durch die Kombination von Serum- β 2-Mikroglobulin und Serum-Albumin konnte ein einfaches und reproduzierbares 3-Stufen-Klassifikationssystem erstellt werden. Das International Staging System (ISS) wurde mittlerweile validiert und ist in Tabelle 4 dargestellt. Eine weitere Bestätigung erfuhr das System durch die nachgewiesene Effizienz für Patienten aus Nordamerika, Europa und Asien, für Patienten im Alter von unter oder über 65 Jahren, für Patienten, die konventionell oder mit autologer Transplantation behandelt wurden und im Vergleich mit dem System nach Durie und Salmon. Das International Staging System (ISS) ist einfach, basiert auf Variablen, die schnell bestimmt werden können (S β 2M und Serum-Albumin), und wird nunmehr zunehmend eingesetzt.

Anhand genetischer Risikofaktoren, die mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und zytogenetischer Analyse von Myelomzellen aus dem Knochenmark identifiziert werden, kann die Myelomerkrankung weiter klassifiziert werden. Eine solche Klassifizierung kann für Behandlungsentscheidungen relevant sein. Eine Erkrankung mit höherem Risiko wird durch Nachweis zumindest einer der folgenden genetischen Veränderungen definiert: t(4;14), t(14;16), t(14;20), Deletion von 17p in der FISH-Analyse oder Deletion von Chromosom 13 oder Hypodiploidie in der Metaphasenanalyse. Es ist jedoch wichtig zu wissen, dass die Behandlung sehr stark durch das genetische Risiko beeinflusst wird. Zum Beispiel konnte der Einfluss einer t(4;14), die vormals als Risikofaktor identifiziert wurde, durch den Einsatz von Bortezomib-Kombinationsschemata ausgeglichen werden. In mehreren Revlimid-Studien wurde auch über günstige Ergebnisse mit Lenalidomid-Kombinationsregimes bei Patienten mit t(4;14) berichtet. Ein neuerer Bericht der französischen IFM-Gruppe weist darauf hin, dass die Präsenz von t(14;16) ebenfalls kein prädiktiver prognostischer Faktor in deren Studien ist, während im Februar 2015 veröffentlichte Befunde der IFM andeuten, dass Pomalyst bei einem frühen Rezidiv eine wirksame Behandlung für Patienten mit der 17p-Deletion ist. In der Erwartung, eine Therapieauswahl basierend auf dokumentierten Therapieergebnissen mit neuen Kombinationsansätzen anbieten zu können, werden neue und verbesserte Systeme zur Risikoklassifizierung entwickelt und beurteilt.

Tabelle 4. International Staging System (ISS)

STADIUM	WERTE
STADIUM 1	β 2M < 3,5 mg/L ALB \geq 3,5 g/dL
STADIUM 2	β 2M < 3,5 mg/L ALB < 3,5 g/dL oder β 2M = 3,5–5,5 mg/L
STADIUM 3	β 2M > 5,5 mg/L

β 2M = Serum- β 2-Mikroglobulin, ALB = Serum-Albumin

Tabelle 5. IMWG-Kriterien für das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung

Subkategorie des Ansprechens	Ansprechkriterien
IMWG-MRD-Negativitätskriterien (CR gemäß nachfolgender Definition erforderlich)	
Anhaltende MRD-negativ	Kein MRD-Nachweis im Knochenmark („Next Generation“-Durchflusszytometrie bzw. -Sequenzierung) und mittels weiter unten definierter Bildgebungsverfahren, bestätigt im Abstand von einem Jahr. Nachfolgende Bewertungen können zur weiteren Spezifizierung der Andauer der MRD-Negativität (z. B. MRD negativ @ 5 Jahre usw.) genutzt werden.
Durchflusszytometrie MRD-negativ	Kein Nachweis phänotypisch anormaler klonaler Plasmazellen mittels „Next-Generation“-Durchflusszytometrie in Knochenmarksaspiraten gemäß EuroFlow-SOP für den MRD-Nachweis bei MM (oder validierter gleichwertiger Methode) mit einer Mindestsensitivität von 1 in 10 ⁵ oder mehr kernhaltigen Zellen.
Sequenzierung MRD-negativ	Kein Nachweis klonaler Plasmazellen mittels „Next Generation“-Sequenzierung von Knochenmarksaspiraten, bei denen die Anwesenheit eines Klons definiert ist als weniger als 2 identische Sequenzstücke nach DNA-Sequenzierung von Knochenmarksaspiraten mit der Lymphosight®-Plattform (oder einer gleichwertigen validierten Methode) mit einer Mindestsensitivität von 1 in 10 ⁵ oder mehr kernhaltigen Zellen.
Bildgebende Diagnostik MRD-negativ	<ul style="list-style-type: none"> • MRD-negativ gemäß „Next-Generation“-Durchflusszytometrie oder -Sequenzierung PLUS • Verschwinden aller Bereiche mit erhöhter Tracer-Aufnahme, die zu Beginn (Baseline-Zeitpunkt) bzw. bei einer früheren PET/CT sichtbar waren.
Standard-IMWG-Ansprechkriterien	
Stringente komplette Remission (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> • Komplette Remission wie unten definiert PLUS • Normales FLC-Verhältnis UND • Kein Nachweis von klonalen Zellen in Knochenmarksbiopsien mittels Immunhistochemie (κ/λ-Verhältnis $\leq 4:1$ bzw. $\geq 1:2$ bei κ- bzw. λ-Patienten nach Zählung von ≥ 100 Plasmazellen) oder kein Nachweis mittels 2-4-Farb-Durchflusszytometrie in Knochenmarksaspiraten.
Komplette Remission (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunfixation im Serum und Urin negativ UND • Verschwinden aller Weichgewebe-Plasmazytome UND • $< 5\%$ Plasmazellen in Knochenmarksaspiraten (falls ein zellulärer MRD-Nachweis durchgeführt werden soll, sollte dafür das erste Knochenmarksaspirat verwendet werden; eine morphologische Bewertung ist nicht vorgeschrieben).
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> • M-Protein-Nachweis im Serum und Urin mittels Immunfixation, aber nicht durch Elektrophorese ODER • $\geq 90\%$ige Abnahme des M-Proteins im Serum PLUS • M-Protein-Konzentration im Urin < 100 mg pro 24 Stunden.
Partielles Ansprechen (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 50\%$ und im 24-Stunden-Urin um $\geq 90\%$ oder auf < 200 mg pro 24 Stunden. <ul style="list-style-type: none"> • Ist eine Messung des M-Proteins im Serum und Urin nicht möglich, ist anstelle der M-Protein-Kriterien eine Abnahme der Differenz zwischen der beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten-Konzentration (dFLC) um $\geq 50\%$ erforderlich. • Ist die M-Protein-Konzentration weder im Serum noch im Urin bestimmbar und auch die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum nicht durchführbar, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen um $\geq 50\%$ erforderlich, vorausgesetzt, der Anteil an Plasmazellen im Knochenmark betrug bei Baseline $\geq 30\%$. • Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien ist, sofern bei Baseline vorhanden, eine Reduktion der Größe der Weichgewebe-Plasmazytome um $\geq 50\%$ erforderlich.
Minimales Ansprechen (MR)	<ul style="list-style-type: none"> • Abnahme des M-Proteins im Serum um $\geq 25\%$ aber $\leq 49\%$ sowie im 24-Stunden-Urin um $50\% - 89\%$. • Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien ist, sofern bei Baseline vorhanden, eine Reduktion der Größe der Weichgewebe-Plasmazytome um $\geq 50\%$ erforderlich.

(Fortsetzung auf Seite 19)

Subkategorie des Ansprechens	Ansprechkriterien
Standard-IMWG-Ansprechkriterien	
Stabile Erkrankung (SD)	(Nicht als Indikator für das Ansprechen empfohlen. Die Stabilität der Erkrankung wird am besten durch Angabe der geschätzten Zeit bis zur Progression angegeben.) Kein Erfüllen der Kriterien für CR, VGPR, PR, MR oder Krankheitsprogression (PD).
Progressive Erkrankung (PD)	Erfüllung von mindestens einem der nachstehenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme von einem oder mehrerer Werte um 25 % in Bezug auf den Wert zum Zeitpunkt des besten Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> • M-Protein im Serum (absolute Zunahme muss $\geq 0,5$ g/dl betragen) • M-Protein-Zunahme im Serum ≥ 1 g/dl, falls die niedrigste M-Komponent ≥ 5 g/dl betrug • M-Protein im Urin (absolute Zunahme muss ≥ 200 mg/24 h betragen) • Bei Patienten ohne messbare M-Protein-Konzentration im Serum und Urin die Bestimmung der im Differenz zwischen der beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten-Konzentration (absolute Zunahme muss > 10 mg/dl betragen) • Bei Patienten ohne messbare Konzentrationen an M-Protein im Serum und Urin und ohne messbare Konzentrationen an beteiligten freien Leichtketten ist der Anteil an Plasmazellen im Knochenmark unabhängig vom Baseline-Status (absolute prozentuale Zunahme muss ≥ 10 % betragen) • Neuauftreten einer oder mehrerer Läsionen, ≥ 50 % Zunahme vom Tiefstpunkt der Summe der jeweils größten waagrecht und des dazu größten senkrecht verlaufenden Durchmessers bei mehr als einer Läsion oder ≥ 50 % Zunahme beim längsten Durchmesser einer früheren Läsion mit > 1 cm in der Kurzachse. • ≥ 50 %ige Zunahme zirkulierender Plasmazellen (Minimum 200/ml)
Klinisches Rezidiv	Ein klinischer Rückfall erfordert die Erfüllung von mindestens einem der nachstehenden Kriterien: Direkte Indikatoren für eine zunehmenden Erkrankung und/oder Endorganschäden (CRAB-Kriterien), deren Ursache direkt auf die Proliferation klonaler Plasmazellen zurückzuführen ist. Dies geht nicht in die Berechnung der TOP (Zeit bis zur Progression der Krankheit) oder des PFS (progressionsfreies Überleben) ein, wird aber als etwas gelistet, das optional verwendet bzw. in der klinischen Praxis herangezogen werden kann. <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von neuen Weichgewebe-Plasmazytomen oder Knochenläsionen • Ein eindeutiges Wachstum des Plasmazytoms oder der Knochenläsion(en) ist definiert als 50 %ige Zunahme (mind. 1 cm) in aufeinanderfolgenden Bestimmungen der Summe der jeweils größten waagrecht und dazu größten senkrecht verlaufenden Durchmesser der messbaren Läsionen • Hyperkalziämie ($\geq 11,5$ mg/dl) • Therapieunabhängige Abnahme des Hämoglobinwerts um ≥ 2 g/dl • Anstieg des Serumkreatininwerts um mind 2 mg/dl • Hyperviskosität aufgrund von Paraproteinen im Serum
Rezidiv aus der kompletten Remission (nur bei Endpunkt "krankheitsfreies Überleben" [DFS])	Erfüllung von mindestens einem der nachstehenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten von M-Protein im Serum oder Urin; Nachweis durch Immunfixation oder Elektrophorese • Entwicklung von ≥ 5 % Plasmazellen im Knochenmark • Auftreten eines beliebigen anderen Anzeichens für eine Progression (z. B. neue Plasmazytome, lytische Knochenläsionen oder Hyperkalziämie, s. u.)
Rezidiv aus MRD negativ (nur bei Endpunkt DFS)	Erfüllung von mindestens einem der nachstehenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Verlust des MRD-negativen Status (Nachweis klonaler Plasmazellen mittels "Next Generation"-Durchflusszytometrie oder -Sequenzierung, oder positiver Rezidiv-Nachweis mittels bildgebendem Verfahren) • Wiederauftreten von M-Protein im Serum oder Urin mittels Nachweis durch Immunfixation oder Elektrophorese • Entwicklung von ≥ 5 % Plasmazellen im Knochenmark • Auftreten eines beliebigen anderen Anzeichens für eine Progression (z. B. neue Plasmazytome, lytische Knochenläsionen oder Hyperkalziämie)

Abkürzungen: MRD, minimale Resterkrankung; CR, komplette Remission; FLC, freie Leichtkette; PR, partielles Ansprechen; SD, stabile Erkrankung; sCR, stringente komplette Remission; VGPR, sehr gutes teilweises Ansprechen.

Ein solches neues System zur Risikoklassifizierung ist die Genexpressionsanalyse, die sowohl bei der Diagnose als auch bei einem Rezidiv zur Beurteilung des Risikos bei Myelompatienten eingesetzt wird. Bei ca. 15 % der neu diagnostizierten Patienten, die in klinischen Studien mittels Genexpressionsanalyse untersucht wurden, zeigt sich hier ein hohes Risiko. Bei diesen Patienten sind komplette Remission, ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben kürzer. Obgleich die Genexpressionsanalyse die Risikoprognose potenziell über die Standard-Zytogenetik (Karyotypisierung) und FISH hinaus weiter verfeinern kann, ist ihre Anwendung derzeit durch das Fehlen einer einheitlichen Plattform in vielen Zentren auf der Welt und durch die insgesamt geringe Verfügbarkeit begrenzt.

Definition des klinischen Ansprechens

Zur Klassifizierung des Ansprechens werden die einheitlichen Ansprechkriterien der IMWG empfohlen (siehe Tabelle 6). Verbesserungen in Bezug auf die M-Komponente müssen mit einem Nachweis einer klinischen Verbesserung (wie vermindertem Knochenschmerz und/oder einer Besserung des roten Blutbildes) einhergehen. Es gilt zu beachten, dass eine stärkere Regression nicht automatisch

Tabelle 6. IMWG Uniform Response Criteria – CR und andere Remissionskategorien

REMISSIONS-KATEGORIE	ANSPRECHKRITERIEN ^a
sCR	CR gemäß Definition unten, plus <ul style="list-style-type: none"> • Normales FLC-Verhältnis und • Fehlen klonaler Zellen im Knochenmark^b gemäß Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz^c
CR	<ul style="list-style-type: none"> • Negative Immunfixation in Serum und Urin und • Verschwinden von Plasmozytomen im Weichgewebe und • ≤ 5 % Plasmazellen im Knochenmark^b
VGPR	<ul style="list-style-type: none"> • M-Protein in Serum und Urin in der Immunfixation, aber nicht in der Elektrophorese, oder • Um mindestens 90 % reduziertes Serum-M-Protein plus Urin-M-Proteinspiegel < 100 mg in 24 Stunden
PR	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Serum-M-Proteins um ≥ 50 % und Reduktion des 24-Stunden-Urin-M-Proteins um ≥ 90 % oder auf < 200 mg pro 24 Stunden • Kann das M-Protein in Serum und Urin nicht gemessen werden, ist anstelle des M-Protein-Kriteriums ein Rückgang von ≥ 50 % bezüglich der Differenz zwischen beteiligten und nicht beteiligten FLC erforderlich • Kann das M-Protein in Serum und Urin nicht gemessen werden, und ist der freie Leichtketten-Assay im Serum ebenfalls unmessbar, ist anstelle des M-Proteins ein Rückgang der Plasmazellen von ≥ 50 % erforderlich, vorausgesetzt, der Knochenmark-Plasmaanteil betrug ≥ 30 % <p>Abgesehen von den oben aufgeführten Kriterien ist außerdem ein Rückgang der Größe des Plasmozytoms im Weichgewebe um ≥ 50 % erforderlich, wenn ein solches bei der Baseline vorhanden war</p>
SD	Kriterien für CR, VGPR, PR oder Krankheitsprogression werden nicht erfüllt (nicht empfohlen als Indikator für das Ansprechen; die Krankheitsstabilität wird am besten durch eine Einschätzung der Zeit bis zur Progression beschrieben)

Abkürzungen: CR = komplette Remission; FLC = freie Leichtkette; PR = partielles Ansprechen; SD = stabile Erkrankung; sCR = stringente komplette Remission; VGPR = sehr gute partielle Remission.

- a – Bei allen Ansprechkriterien sind vor Beginn einer neuen Therapie zwei aufeinanderfolgende Bewertungen erforderlich; in allen Kategorien ist darüber hinaus das Fehlen von progressiven oder neuen Knochenläsionen erforderlich, wenn radiographische Studien durchgeführt wurden. Radiographische Studien sind für diese Ansprechkriterien nicht erforderlich.
- b – Eine Bestätigung durch eine wiederholte Knochenmarksbiopsie ist nicht erforderlich.
- c – Das Vorhandensein/Fehlen von klonalen Zellen basiert auf dem Verhältnis von κ/λ. Ein abnormes Verhältnis von κ/λ gemäß Immunhistochemie und/oder Immunofluoreszenz erfordert mindestens 100 Plasmazellen zur Analyse. Ein abnormes Verhältnis, das auf das Vorhandensein eines abnormen Klons hinweist, ist ein Verhältnis von κ/λ von > 4:1 oder < 1:2.

ein längeres Überleben bedeutet. Ist eine Resterkrankung vorhanden, bestimmen die Merkmale der noch vorhandenen medikamentenresistenten Myelomzellen das Therapieergebnis. Die noch verbleibenden Zellen können zu einem sofortigen Neuwachstum neigen (Rezidiv). Kommt es nicht zu einem Neuwachstum, nennt man dies „Plateauphase“: Und zwar eine noch vorhandene, aber stabile Resterkrankung. Der Anteil der resistenten Myelomzellen hängt vor allen Dingen von den intrinsischen molekularen Merkmalen des jeweiligen Myeloms und der Tumorbelastung bzw. dem Tumorstadium vor der Behandlung ab. Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, gehen von einem hohen zu einem niedrigeren Risiko über, bis entweder idealerweise keine Anzeichen des Myeloms mehr vorhanden sind oder ein stabiles Plateau erreicht wird, wenn auch mit messbarer Resterkrankung. Die Zeit bis zum Erreichen der Plateauphase kann zwischen 3–6 Monaten (schnelles Ansprechen) und 12–18 Monaten (langsameres Ansprechen) variieren (siehe Abbildung 4.)

Mit zunehmend besseren Therapieoptionen ist es wichtiger denn je, das Ansprechen auf die Behandlung möglichst genau zu messen. Abgesehen von der Tiefe des Ansprechens, welche sich an einer PR (Verbesserung um $\geq 50\%$), einem VGPR ($\geq 90\%$) oder einer CR (Reduktion des monoklonalen Proteins um 100%) zeigt (siehe Tabelle 6), müssen nun ein noch tieferes Ansprechen sowie die Dauer des Ansprechens betrachtet werden. Mit steigender Wirksamkeit neuer Kombinationstherapien müssen die Ansprechkriterien nun um die Begriffe „minimale Resterkrankung (MRD)“ und „MRD-negativ“ erweitert werden – hierbei handelt es sich um Konzepte, die beim Myelom zuvor unerreichbar und nicht messbar waren. Heutzutage ist es nicht nur möglich, einen minimalen Krankheitsgrad zu erreichen, sondern dieser kann auch mit Sequenzierungs- und Durchflusszytometrieverfahren der nächsten Generation bestimmt werden, einer hochempfindlichen und spezifischen neuen Durchflusszytometriemethode an Knochenmark, die an der Universität von Salamanca in Spanien entwickelt wurde. Die FDA hat diesen neuen 8-farbigen Durchflusstest in klinischen Myelom-Studien in den USA als Standardverfahren zur Messung der Tiefe des Ansprechens zugelassen. Darüber hinaus wird ein weiterer empfindlicher neuer Test, der Schwer-/Leichtkettenisotyp-Assay (Hevylite®), als Blutmarker für eine niedergradige Krankheitsaktivität in die Ansprechkriterien integriert. Neue IMWG-Ansprechkriterien zur Bewertung der MRD und die zu deren Verifizierung verwendeten Tests werden derzeit erstellt.

Wichtige Begriffe:

- TTP – Time to Progression (Engl. für *Zeit bis zur Progression*): Die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Auftreten eines Rezidivs.
- PFS – Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*): Die Dauer des Überlebens, während dem sich der Patient noch in Remission befindet*.
 - PFS1 – Gemäß Definition von Palumbo die Zeit vom Beginn der Therapie bis zum Auftreten des ersten Rezidivs.
 - PFS2 – Die Zeit vom Beginn der Therapie bis zum Auftreten des zweiten Rezidivs. Diese umfasst sowohl die Dauer der ersten als auch der zweiten Remission.

*Eine Remission wird generell als zumindest partielles Ansprechen (PR \geq Verbesserung von 50%) definiert, welches mindestens 6 Monate anhält.

Behandlung

Ausschließen einer MGUS oder eines asymptomatischen Myeloms

Zunächst muss entschieden werden, ob eine Therapie zum gegebenen Zeitpunkt überhaupt notwendig ist. Patienten mit MGUS und asymptomatischem oder Smoldering Multiplem Myelom (siehe Tabelle 1) sollten engmaschig überwacht werden. Eine Behandlung ist hier noch nicht notwendig. Derzeit wird in mehreren klinischen Studien versucht zu bestimmen, ob es möglich ist, das Immunsystem bei Myelomerkrankungen im frühen Stadium günstig zu beeinflussen oder die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in eine aktive

Hier sind zwei abgeschlossene Studien zu nennen: Die Studie der spanischen Gruppe (PETHEMA) zu Hochrisiko-SMM, in der die Patienten entweder beobachtet oder mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden, oder die NCI-Studie zu Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit Hochrisiko-SMM. In der spanischen Studie konnte die Krankheitsprogression verzögert werden, und nach drei Jahren war das Gesamtüberleben bei den Patienten, die mit Lenalidomid und niedrig-dosiertem Dexamethason behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die lediglich beobachtet wurden, signifikant länger. In der NCI-Pilotstudie, die auf dem ASH 2014 vorgestellt wurde, führte die Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason bei den 12 Patienten der Studie zu einer Komplettremission von 100% im Verlauf der Studie. Mehr noch – 11 der 12 Patienten, die ein Ansprechen zeigten, waren MRD-negativ. Sie befinden sich derzeit in der Nachbeobachtung, um die Dauer der MRD-Negativität zu beurteilen.

Im Jahr 2010 wurde eine große, laufende und kombinierte ECOG/SWOG-Studie initiiert, in der Patienten mit Hochrisiko-SMM in Gruppen mit Lenalidomid vs. Placebo randomisiert wurden. Viele weitere Studien sind nun für Patienten mit Hochrisiko-SMM verfügbar – manche davon mit experimentellen Wirkstoffen. Bis dato gibt es keine universell akzeptierte Definition von Hochrisiko-SMM. Die Kriterien für Hochrisiko-SMM sind von Studie zu Studie verschieden, so dass es schwierig ist, sich auf eine einzige Definition festzulegen.

Die IMWG hat kürzlich aktualisierte Kriterien für die Diagnose des Myeloms herausgegeben (Rajkumar SV et al., *The Lancet*), um „die Teilgruppe der Patienten mit Smoldering Multiplem Myelom und biologischer Malignität, bei denen die unmittelbare Gefahr besteht, dass sie CRAB-Merkmale entwickeln“, korrekt zu identifizieren. Die validierten Kriterien für „Ultrahochrisiko“-SMM, inzwischen definiert als aktives Myelom, sind:

- eine Plasmazellularität des Knochenmarks von mindestens 60%
- ein Verhältnis von beteiligten und nicht beteiligten freien Leichtketten von mindestens 100
- mindestens 2 fokale Läsion in der MRT

Da diese Kriterien nachweislich einzeln genommen ein 80%-iges oder größeres Risiko einer Progression zu einer aktiven Krankheit innerhalb von 18 Monaten bis 2 Jahren haben, wird jedes Kriterium als „myelomdefinierendes Ereignis“ betrachtet. Daher sollten *asymptomatische Patienten mit einem von diesen Kriterien wie Patienten mit einem*

Tabelle 7. Therapieoptionen beim Myelom

1. Induktionstherapie
2. Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoietischer Stammzellentransplantation
3. Konservativer Einsatz von Bestrahlung zum Erhalt des Knochenmarks
4. Erhaltungstherapie
5. Unterstützende Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzmedikamente • Bisphosphonate • Wachstumsfaktoren • Antibiotika • Notfallbehandlung (z. B. Dialyse, Plasmapherese, Operation, Bestrahlung) • Antivirale Therapie • Stützapparat/Korsett • Kyphoplasie/Vertebroplastie • Körperliche Betätigung
6. Behandlung einer therapieresistenten bzw. refraktären Erkrankung
7. Neue und zukünftige Behandlungsformen: <ul style="list-style-type: none"> • Immunomodulatoren (IMiDs) Thalomid® (thalidomide), Revlimid® (Lenalidomid), Pomalyst® (Pomalidomid) • Zugelassene intravenöse Proteasomhemmer Velcade® (Bortezomib) und Kyprolis® (Carfilzomib) sowie der orale Proteasomhemmer Ninlaro (Ixazomib); orale Proteasomhemmer Oprozomib und Marizomib in klinischen Studien • Histon-Deacetylasehemmer (HDAC) Farydak® (Panobinostat); HDAC-Hemmer ACY-241 in klinischen Studien • Immuntherapien Pidilizumab, Lambrolizumab, CAR-T-Zellen in klinischen Studien • Monoklonale Antikörper Daratumumab und Elotuzumab; sowie Isatuximab (SAR650984) und Siltuximab in klinischen Studien • Pan-Tumorsuppressorgen-Förderer Selinexor in klinischen Studien

aktivem Myelom im Frühstadium behandelt und nicht nur beobachtet werden. Hier zeigt sich ein enormer Paradigmenwechsel in Bezug auf das Myelom, da nach bisherigen Ansichten alle asymptomatischen Myelome so lange nur beobachtet werden sollten, bis sich mindestens eines der CRAB-Kriterien zeigt. Da es inzwischen Therapieinstrumente zur Vermeidung einer Krankheitsprogression und potenziellen Heilung des Myeloms gibt, ehe es zu Endorganschäden kommt, muss im Falle einer aktiven Erkrankung im Frühstadium heute unbedingt eingegriffen werden.

Eine Behandlung wird üblicherweise empfohlen, wenn sich ein aktives Myelom entwickelt hat, was sich in einem Anstieg des M-Proteins und/oder neu hinzukommenden oder akuten klinischen Symptomen bzw. CRAB-Merkmalen äußert (siehe Tabelle 1). Zu den häufigsten Symptomen, die eine Behandlung notwendig machen, gehören Knochenzerstörung (lytische Läsionen und/oder Osteoporose), Niereninsuffizienz, progressive Blutbildveränderungen (z. B. Anämie, Neutropenie), erhöhte Blutkalziumwerte, Nervenschädigung oder ähnlich signifikante Organ- oder Gewebeschäden durch das Myelom oder Myelomprotein. Diese Indikationen für den Bedarf einer Behandlung lassen sich als CRAB-Merkmale zusammenfassen: **C**alcium elevation (Kalziumerhöhung); **R**enal problems (Nierenprobleme); **A**nemia (Anämie) und **B**one issues (Knochenkomplifikationen). Behandlungsziel ist es immer, spezifische Probleme zu beseitigen und die Erkrankung unter Kontrolle zu bringen. Eine Zusammenfassung der Therapien findet sich in Tabelle 7.

Behandlungsüberblick

Einen Überblick über die Entstehung der heute gängigen Behandlungen finden Sie im Abschnitt „Geschichtlicher Überblick“. Seit der Einführung von Melphalan 1962 wurden zahlreiche weitere Chemotherapieregimes getestet, und schließlich wurde auch versucht, das Ansprechen mittels Hochdosis-Chemotherapie und Knochenmarktransplantation (KMT) oder peripherer Blut-Stammzell-Transplantation (PBSZT) zu verbessern. Bei der autologen Standardtransplantation dient das „Transplantat“ dazu, die durch die Hochdosis-Chemotherapie (üblicherweise Melphalan) zerstörten Stammzellen durch normale Knochenmarkstammzellen zu ersetzen.

In den 1980-er und 1990-er Jahren war der Einsatz von hochdosiertem Melphalan mit Stammzellentransplantation eine der wenigen verfügbaren Strategien zur wirkungsvollen Reduktion der Tumorlast und Verbesserung der Behandlungsergebnisse beim Myelom. Mit der Einführung von Thalidomid in die Therapie des Myeloms im Jahr 1997 erweiterten sich die Möglichkeiten. Mit einer einfachen Substanz in Tablettenform konnten komplette Remissionen erzielt werden. Weitere neuartige Wirkstoffe folgten in rascher Abfolge: Zuerst Velcade (Bortezomib, 2003), dann Revlimid (Lenalidomid, 2005), Kyprolis (Carfilzomib, 2012), Pomalyst (Pomalidomid, 2013), Farydak (Panobinostat, 2015) und in schneller Abfolge im November 2015 Darzalex (Daratumumab), Ninlaro (Ixazumib) und Emluciti (Elotuzumab). Nach der Ergänzung des Myelom-Instrumentariums um diese drei neuen Wirkstoffe sind sich Ärzte etwas unsicher, welche therapeutischen Kombinationen und Abfolgen die besten sind. Was jedoch zunehmend deutlicher wird, ist, dass es keine bestimmte Therapie gibt, die bei jedem Myelompatienten wirkt; ebenso unwahrscheinlich ist es, dass ein einzelner Wirkstoff allein zu einer Heilung führt. Es ist vielmehr der Kombinationsansatz mit mehreren Wirkstoffen, die über mehrere Signalwege wirken, der bislang die größten Erfolge gezeigt hat. Dieses Konzept wurde durch die lang ersehnten Ergebnisse der multizentrischen Studie SWOG S0777, die auf der ASH 2015 präsentiert wurden, klar bewiesen. In dieser Studie wurde die Kombination Velcade + Revlimid + Dexamethason (VRD) bei neu diagnostizierten Patienten mit Revlimid + Dexamethason (Rd) verglichen. Die Daten zeigten, dass das PFS und OS bei VRD ein Jahr länger sind als bei Rd. Diese Daten festigen nachhaltig die Überlegenheit einer Triplet-Erstlinientherapie und bestätigen die Wirksamkeit der Kombination eines Proteasomhemmers und eines Immunmodulators.

Für die Frage nach „der besten“ Behandlung im Jahr 2016 gibt es keine einfache Antwort. Erfreulicherweise sind heute mit einer Vielzahl von Behandlungsregimes ein tiefes Ansprechen, ein dauerhaftes Ansprechen (Remissionsdauer ≥ 2 Jahre) und ein verbessertes Gesamtüberleben möglich. Die beste Wahl für den Patienten hängt von individuellen Faktoren wie Alter, Stadium, genetischem Profil, Nierenfunktion, Komorbiditäten, Kosten und natürlich auch persönlichen Präferenzen ab.

Myelompatienten müssen sich bewusst sein, dass sie ihre Therapieoptionen ausführlich mit dem Arzt besprechen müssen.

Optionen für Patienten, für die eine Transplantation nicht in Frage kommt

Dieser Ansatz zur Erstlinientherapie hat sich seit der Einführung der neuartigen Wirkstoffe Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid und Carfilzomib erheblich verändert. Die Wahl der Erstlinientherapie sollte dem körperlichen Status des Patienten und dem Vorhandensein oder Fehlen einer Nierenbeteiligung, einer peripheren Neuropathie und genetischen Mutationen mit hohem Risiko entsprechend getroffen werden. Derzeit erhalten fast alle Patienten in den USA eine Induktionstherapie mit mindestens einem neuartigen Wirkstoff. Eine neuere Registerumfrage hat gezeigt, dass Revlimid + Dexamethason und Kombinationen mit Velcade etwa gleichermaßen für die Erstlinientherapie verwendet werden, während Thalidomid + Dexamethason heute weniger verwendet wird – in erster Linie aufgrund der Verfügbarkeit von IMiDs der nächsten Generation und deren relativ günstigem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Thalidomid, welches zu Thrombosen, Müdigkeit, Zytopenie und peripherer Neuropathie führen kann.

Die NCCN-Richtlinien 3.2016 für die Behandlung von Patienten, für die eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellentransplantation nicht in Frage kommt, umfassen Velcade + Dexamethason (VD) in Kategorie 2A und in Kategorie 1 Revlimid + niedrigdosiertes Dexamethason (Rd), Melphalan + Prednison + Velcade (MPV), Melphalan + Prednison + Revlimid (MPR) und Melphalan + Prednison + Thalidomid (MPT). Die Publikation der dreiarmligen Studie FIRST der IFM im Jahre 2013 zum Vergleich der kontinuierlichen Gabe von Revlimid + Dexamethason mit einer Festdosis Revlimid + Dexamethason und mit Melphalan + Prednison + Thalidomid hat nicht nur zur Zulassung einer Erstlinientherapie mit Revlimid + Dexamethason durch die FDA geführt, sondern auch die Überlegenheit einer kontinuierlichen Lenalidomidtherapie gegenüber einer Festdosis Revlimid oder MPT gezeigt und die Verwendung von Kombinationstherapien mit Melphalan bei der Erstlinienbehandlung neu diagnostizierter, nicht transplantationsfähiger Patienten in Frage gestellt.

In der *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem cell transplantation* (Palumbo A. et al. *JCO* 13. Januar 2014) wird empfohlen, diese älteren und manchmal schwächeren Patienten ihrem körperlichen Zustand gemäß zu behandeln. Daher haben Dr. Antonio Palumbo und sein Team in Turin, Italien, einen geriatrischen Fragebogen entwickelt (Palumbo A. et al. *Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report. Blood* 27. Januar

Table 8. Erstlinientherapie-Optionen für Patienten, bei denen eine Transplantation nicht möglich ist

Schwache Patienten: Zweifachtherapie

- Revlimid + niedrigdosiertes Dexamethason (Rd)
- Velcade + niedrigdosiertes Dexamethason (Vd)

Fitte Patienten: Dreifachtherapie

- Velcade + Revlimid + Dexamethason (VRD oder RVD)
- VRD mit reduzierter Dosis (VRD-lite)
- Velcade + Cytoxin + Dexamethason (VCD oder CyBord)
- Velcade + Thalidomid + Dexamethason (VTD)
- Cytoxin + Thalidomid + Dexamethason (CTD)
- Velcade + Melphalan + Prednison (VMP)
- VMP \pm Rd (sequenziell oder abwechselnd)
- Sonstiges

2015), um Komorbiditäten und den kognitiven und körperlichen Zustand zu bewerten. Mithilfe dieses Fragebogens können Mortalität und Risiko einer Toxizität bei älteren Myelompatienten beurteilt werden, um die Therapie dem Patienten entsprechend anpassen zu können. Auch wenn bei älteren und schwachen Patienten ein Therapieregime mit zwei Medikamenten in der Regel zu bevorzugen ist (Velcade + Dexamethason oder Revlimid + Dexamethason), sollten den Leitlinien zufolge körperlich fitte, neu diagnostizierte Patienten, bei denen eine Transplantation nicht in Frage kommt, mit einem Regime, welches aus drei Medikamenten besteht, behandelt werden, wie z. B. RVD oder dessen Variante mit reduzierter Dosis, „VRD lite“, CyBorD (Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethason) und – außerhalb der USA üblicher – mit CTD (Cyclophosphamid + Thalidomid + Dexamethason) oder VMP (Velcade + Melphalan + Prednison). (Siehe Tabelle 8.)

Auf den Treffen 2014 und 2015 der ASH stellte Dr. María Victoria Mateos von der Gruppe Salamanca Daten vor, die zeigen, dass Patienten, bei denen eine Transplantation nicht in Frage kommt, entweder sequenziell oder abwechselnd VMP und Rd gegeben werden kann. Das Outcome ist bei beiden Ansätzen gleich.

Falls eine Stammzellsammlung geplant ist

Eine wichtige Vorsichtsmaßnahme bei Patienten, bei denen eine Stammzellentransplantation möglich ist, ist die Vermeidung von melphalanhaltigen Induktionstherapieregimen, da Melphalan das Knochenmark schädigen kann. Ein höheres Alter (> 70 Jahre) ist nicht unbedingt ein absolutes Ausschlusskriterium für die Stammzellentransplantation. Ob eine autologe Transplantation eine Option ist, muss mit jedem Patienten persönlich besprochen werden, wobei der körperliche Zustand, die genetischen Risikofaktoren, das familiäre Umfeld, die berufliche Situation sowie persönliche Präferenzen zu berücksichtigen sind.

Es bleibt jedoch eine ungeklärte Frage, ob eine autologe Transplantation Teil der Erstlinienbehandlung sein muss oder ob diese Prozedur auf später, etwa den Zeitpunkt des ersten Rezidivs, verschoben werden kann. Wir erwarten die Ergebnisse dreier endgültiger klinischer Phase-III-Studien, die diese Frage beantworten werden. Kürzlich zeigten die Daten einer Phase-II-Studie der IFM zur VRD-Induktion, gefolgt von einer Hochdosis-Vorthherapie mit autologer Stammzellentransplantation, VRD-Konsolidierung und einem Jahr Erhaltungstherapie mit Revlimid nach einer Transplantation einen weiteren Anstieg der Ansprechtiefe um 20 %, der über die mit einer VRD-Induktionstherapie hinausging (Roussel M et al. JCO Juli 2014). Angesichts dieser und anderer Daten zu einer direkten/ frühen Transplantation kann die Transplantation durchaus als Teil der Erstlinientherapie bei Patienten durchgeführt werden, die für eine solche in Frage kommen, während die endgültigen Resultate der Phase-III-Studie abgewartet werden.

Der Ansatz einer Erstlinien- bzw. Induktionstherapie vor dem Stammzellharvest und der Hochdosis-Therapie mit Stammzellen-Rescue hat in den vergangenen zwei Jahrzehnten eine erhebliche Veränderung durchlaufen. Das ehemalige Standard-Induktionsregime wurde nun durch wirksamere Kombinationsregimes mit geringerer Toxizität ersetzt. Die Empfehlungen des NCCN zur Kategorie 1 für Primärtherapie-Transplantationskandidaten in der Version 3.2016 umfassen Velcade + Dexamethason (VD), Velcade + Doxorubicin + Dexamethason (PAD), Velcade + Thalidomid + Dexamethason (VTD) und Revlimid + Dexamethason (Rd). Eine Stammzellsammlung nach Revlimid + Dexamethason verlangt u. U. einen Wachstumsfaktor plus Cyclophosphamid oder Plerixafor gegenüber einem alleinigen Wachstumsfaktor.

Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethason (CyBorD), Velcade + Revlimid + Dexamethason und Carfilzomib + Revlimid + Dexamethason (CRD) rangieren allesamt in der Kategorie 2A, und etliche weitere Kombinationstherapien befinden sich in der Kategorie 2B: Dexamethason als Monotherapie,

Doxil + Vincristin + Dexamethason (DVD) sowie Thalidomid + Dexamethason (TD). Der aktuelle Konsens ist, dass Kombinationstherapien mit drei Medikamenten vor einer autologen Stammzellentransplantation als Induktionstherapie zu empfehlen sind.

Vorbehalte bei verschiedenen Induktionsoptionen

Es gibt drei Medikamentenregimes, die ein schnelles Ansprechen und eine hohe Ansprechrate versprechen. Regimes mit Revlimid und Dexamethason tragen ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel (tiefe Venenthrombose oder TVT) und erfordern prophylaktisch Aspirin oder eine andere gerinnungshemmende Behandlung. Eine Neuropathie kann bei thalidomid- und velcadehaltigen Regimes zu einem Problem werden. Nahrungsergänzungen wie die Aminosäuren L-Carnitin und L-Glutamin und die Vitamine B6 und B12 können einen gewissen Schutz vor Nervenschäden bieten. Derzeit wird ein neuer mRNA-Test entwickelt, durch den Myelompatienten mit einem erhöhten Risiko für eine Bortezomib-induzierte periphere Neuropathie identifiziert werden können, so dass im Vorfeld bereits die geeignete Behandlung gewählt werden kann. Die Inzidenz der peripheren Neuropathie ist bei Velcade in der subkutan verabreichten Form erheblich geringer als bei einer intravenösen Gabe. Velcade steigert die Anfälligkeit für eine Herpes zoster-Infektion (Windpocken). Patienten, die Velcade einnehmen, sollten daher als Prophylaxe eine antivirale Therapie erhalten.

Die weiter oben erwähnte IFM-Studie der Phase II, in der die Patienten eine VRD-Induktionstherapie, eine autologe Stammzellentransplantation, eine VRD-Konsolidierung und eine einjährige Revlimid-Erhaltungstherapie erhielten, könnte den Weg hin zu einem neuen Therapiestandard unter Patienten weisen, bei denen eine Stammzellentransplantation möglich ist. 68% der Patienten waren gemäß Durchflusszytometrie nach Abschluss der Studie MRD-negativ. Nach 39 Monaten betrug das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Studie 100%, und keiner der MRD-negativen Patienten hatte ein Rezidiv erlitten. Diese Daten dienen als Vorschau auf die derzeit laufende Phase III-Studie der IFM/Dana Farber, deren Resultate Ende 2015 oder 2016 vorliegen werden.

Es ist eine Herausforderung, die beste Behandlung für jeden Patienten auszuwählen. Hierbei sind die frühen Behandlungsrisiken, das Ansprechen und die Dauer der Remission, das Risiko einer tiefen Venenthrombose und Neuropathie, die Durchführbarkeit und die Kosten zu bedenken. Das Vorliegen genetischer Hochrisikofaktoren bzw. einer Beteiligung der Nieren können für die Wahl einer Kombinationstherapie mit Velcade sprechen. Ein offener Dialog zum „Für und Wider“ ist entscheidend.

Transplantation

Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzellentransplantation (ASCT)

- Die Rolle der autologen Transplantation ist eingehend untersucht worden und in der Forschung nach wie vor ein Thema, was die Vor- und Rezidivtherapie oder oder Salvage-Therapie betrifft.
- Eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzellentransplantation kann nachweislich die Ansprechraten verbessern und das Überleben von Myelompatienten verlängern. Dennoch kann dieser Ansatz nicht als kurativ angesehen werden. Mit dem Einsatz neuartiger Kombinationstherapien zusätzlich zur autologen Stammzellentransplantation könnte – nach Meinung einiger Experten – bei einem Teil der Patienten (mit „gutem Risiko“) ein langfristiges Überleben und „funktionelle Heilung“ (definiert als Remissionsdauer ≥ 4 Jahre) erzielt werden.

Table 9. Induktionstherapie-Optionen für Patienten, bei denen eine Transplantation möglich ist

Dreifachtherapie auf Velcade-Basis

- VCD (CyBorD) (Velcade, Cytoxin, Dexamethason)
- VRD (RVD) (Velcade, Revlimid, Dexamethason)
- VTD (Velcade, Thalidomid, Dexamethason)
- PAD (Velcade, Adriamycin, Dexamethason)

Dreifachtherapie auf Kyprolis-Basis

- KCD (Kyprolis, Cytoxin, Dexamethason)
- KRd (Kyprolis, Revlimid, Dexamethason)
- KTD (Kyprolis, Thalidomid, Dexamethason)
- Sonstiges

- Der zusätzliche Nutzen der Möglichkeit einer autologen Transplantation, sei es sofort oder beim ersten Rezidiv, wird derzeit überprüft. Die weiter oben erwähnte IFM-Studie der Phase II (Roussel et al.), in der die Patienten eine VRD-Induktionstherapie, eine autologe Stammzellentransplantation, eine VRD-Konsolidierung und eine einjährige Revlimid-Erhaltungstherapie erhielten, könnte den Weg hin zu einem neuen Therapiestandard unter Patienten weisen, bei denen eine Stammzellentransplantation möglich ist. 68 % der Patienten waren gemäß Durchflusszytometrie nach Abschluss der Studie MRD-negativ. Nach 39 Monaten betrug das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Studie 100 %, und keiner der MRD-negativen Patienten hatte ein Rezidiv erlitten. Diese Studie lieferte eine Vorschau auf die lang erwarteten Ergebnisse der IFM2009/ Dana-Farber Phase-III-Studie, die auf der ASH 2015 präsentiert wurde (Michel Attal, Universität

Tabelle 10. Am häufigsten verwendete chemotherapeutische Medikamente

NAME DES MEDIKAMENTS	ANDERER THERAPIENAME	KOMMENTARE
Herkömmliche Wirkstoffe		
Melphalan* (M)**	Alkeran® (oral oder i.v.)	Bester Einzelwirkstoff für die Behandlung
Cyclophosphamid* (C oder CY)**	Cytoxan® (oral oder i.v.) Bis-chloro-Nitrosourea®	Ähnliche Wirksamkeit wie M, aber mit größerer GI- und GU-Toxizität und weniger Knochenmarkstammzellenverletzungen
Prednison (P)**	Prednisolone® (ähnlich) (in der Regel oral)	Direkt aktiv, funktioniert gut mit M, C und B. Führt nicht zu einer Suppression des Knochenmarks
Dexamethason (D)**	Decadron® (oral oder i.v.)	Ähnlich wie Prednison, aber wirksamer; schwerere Nebenwirkungen
Neue Wirkstoffe		
Pegyliert, liposomal Doxorubicin*	Doxil® (i.v.)	In Kombination, vielversprechende Wirkung, weniger toxisch als A
Bortezomib (B, V oder P)**	VELCADE® (i.v.)	Direkt aktiv, allein oder in Kombinationstherapie
Thalidomid (T)**	Thalomid® (oral)	Direkt aktiv, zugelassen für die Anwendung in Kombination mit Dexamethason, in anderen Kombinationen verwendet
Lenalidomid (R oder L)**	Revlimid® (oral)	Direkt aktiv, zugelassen für die Anwendung in Kombination mit Dexamethason, in anderen Kombinationen verwendet
Carfilzomib	Kyprolis® (i.v.)	Direkt aktiv, allein oder in Kombinationstherapie
Pomalidomid	Pomalyst® (oral)	Direkt aktiv, allein oder in Kombinationstherapie
Panobinostat	Farydak® (oral)	Zugelassen für die Anwendung in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
daratumumab	Darzalex®	Zugelassen als Einzelwirkstoff bei Patienten mit mindestens 3 vorangehenden Therapien
elotuzumab	Empliciti®	Zugelassen in Kombination mit Len/Dex bei Patienten mit 1–3 vorangehenden Therapien
ixazomib	Ninlaro®	Zugelassen in Kombination mit Len/Dex bei Patienten mit 1 vorangehender Therapie

*Alkylierende Wirkstoffe **Gängige Abkürzung

von Toulouse, Abstract Nr. 391) und die die Anwendung von Velcade + Revlimid + Dex (VRD) bei unmittelbar durchgeführter (Upfront-)Stammzellentransplantation (ASCT) mit VRD ohne oder bei verzögerter ASCT bei neu diagnostizierten, transplantationsfähigen Patienten beurteilte. (Der Teil des DFCI der Studie läuft derzeit noch.) Die französischen Daten zeigten, dass Patienten, die VRD und eine Upfront-Transplantation erhielten, höhere CR-Raten und ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) hatten als Patienten, die VRD ohne Transplantation erhielten. Die Daten waren allerdings nicht reif genug, um das Gesamtüberleben zu beurteilen. Eine Teilstudie zur minimalen Resterkrankung (MRD) aller Studienpatienten zeigte, dass eine Transplantation zu einer höheren Rate mit MRD-Negativität führt. Sobald die Daten des DFCI verfügbar werden, wird eine endgültige Beurteilung dessen, ob die Ergänzung der VRD-Therapie mit einer ASCT das Gesamtüberleben verbessert, möglich sein. Auf dem ASH-Treffen wurden zwei weitere Studien präsentiert, die die Ergebnisse der IFM/des DFCI bestätigten. Bei der einen handelte es sich um eine italienische Studie zum Vergleich von Patienten, die eine Rd-Induktionstherapie erhalten hatten und anschließend entweder für eine ASCT oder Cytoxin + Revlimid + Dexamethason, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit entweder Rev + Prednison oder Rev allein, randomisiert wurden (Francesca Gay, Universität von Torino, Abstract Nr. 392). Die Studie zeigte, dass das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in der Transplantationsgruppe signifikant besser waren. Bei der zweiten Studien handelte es sich um eine retrospektive Beurteilung von Daten, die zwischen 2000 und 2012 in Kalifornien, dem bevölkerungsreichsten Bundesstaat der USA, zusammengetragen wurden, die zeigte, dass der Einsatz einer ASCT, ob innerhalb eines Jahres nach der Diagnose oder später im Krankheitsverlauf, mit einem verbesserten OS verbunden ist (Aaron Rosenberg, Universität von Kalifornien, Davis, Abstract Nr. 1991). Die Forscher kamen zu dem Schluss, dass dieser Effekt im Zeitalter neuartiger Wirkstoffe NOCH ausgeprägter sein könnte.

- Morbidität und Mortalität – Mit den gegenwärtigen supportiven Maßnahmen, dem Einsatz von Wachstumsfaktoren und modernen Antibiotika ist die behandlungsassoziierte Mortalität bei HDT sehr niedrig, nämlich < 5%. In den meisten Zentren wird hochdosiertes Melphalan intravenös in einer Dosierung von 200 mg/m² als vorbereitende Behandlung eingesetzt.

Aktuelle Empfehlungen

Eine HDT mit autologer Stammzellentransplantation ist als Teil der Erstlinientherapie bei in Frage kommenden neu diagnostizierten Patienten mit symptomatischem Myelom zu empfehlen.

- Die Standardtherapie zur Vorbereitung ist Melphalan 200 mg/m². Eine Ganzkörperbestrahlung ist nicht notwendig.
- Ein Purging der Stammzellen wird aufgrund der weiteren Kosten ohne zusätzlichen klinischen Nutzen nicht empfohlen.
- Anstelle von Stammzellen des Knochenmarks werden Stammzellen des peripheren Blutes empfohlen, da diese leichter zu entnehmen sind und ein schnelleres Engraftment versprechen.
- Die Behandlungsregimes vor der Transplantation werden weiter oben besprochen.

Die Rolle der autologen Transplantation beim ersten Rezidiv

Bis endgültige Daten zum Überleben aus der IFM/DFCI-Studie von Patienten mit Upfront-, verzögerter oder gar keiner Transplantation vorliegen, muss jeder Patient gemeinsam mit seinem Arzt die relativen Risiken und Vorteile einer sofortigen oder verzögerten Transplantation oder des völligen Verzichts auf eine solche abwägen. Der Lebensqualität muss hier besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wenn die Transplantation nicht primär durchgeführt wird, ist normalerweise eine zusätzliche Therapie, u. a. eine Erhaltungstherapie, mit entsprechender Toxizität und den jeweiligen Nebenwirkungen nötig. Andererseits ist für manche Patienten die Verschiebung dieses großen Eingriffs auf einen späteren Zeitpunkt wünschenswert.

Entnahme und Aufbewahrung von Stammzellen für den späteren Gebrauch

In vielen Zentren ist es nicht üblich, Stammzellen zu sammeln, ohne sie sofort zu verwenden. Dies liegt primär an etablierten Protokollen, Kosten-Nutzen-Rechnungen in Bezug auf Sammlung und Aufbewahrung sowie zahlreichen anderen Faktoren. Nichtsdestotrotz wünschen viele Patienten ein Stammzellenharvest, auch wenn sie sich nicht für eine unmittelbare Hochdosistherapie begeistern können.

Aktuelle Empfehlungen

- Ein Stammzellenharvest für einen zukünftigen Gebrauch wird nach sorgfältiger Abschätzung des jeweiligen Falles empfohlen.
- Medizinische und wissenschaftliche Gründe sprechen für ein Stammzellenharvest für den späteren Gebrauch.

Tabelle 11. Hochdosistherapie

ART DER TRANSPLANTATION	VORTEILE	NACHTEILE
Autologe Einfachtransplantation	<ul style="list-style-type: none"> • 50 % hervorragende Remission • Mindestens genauso gut wie Standardtherapie bezüglich des Gesamtüberlebens und wahrscheinlich besser für Patienten mit hohem Sβ2M • Grundlage für Strategien zur Herbeiführung einer wahren Remission oder langfristigen Heilung • Neue vorbereitende Behandlungen können zu einer wahren kompletten Remission führen 	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivmuster ähnlich wie Standard-Chemotherapie • Toxischer und teurer • Die Patienten, die ganz klar von der Transplantation profitieren, sind nicht klar definiert • Eine Erhaltungstherapie ist u. U. nach wie vor erforderlich/empfohlen
Autologe Doppeltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Aktualisierung der französischen Daten 2002 weist auf ein längeres Überleben bei einer Teilgruppe von Patienten hin, die sich nicht in CR oder VGPR befinden • Hervorragende Ergebnisse mit Tandemtransplantation (<i>weitere Informationen im Text</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rolle der Doppel- vs. Einfachtransplantation noch immer unklar • Wesentlich toxischer und teurer als eine Einfachtransplantation • Kein Vorteil bezüglich des Überlebens, wenn Patient nach der ersten Transplantation in CR oder VGPR
Traditionelle allogene Transplantation	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Risiko einer Kontamination des Knochenmarks/der Stammzellen mit Myelom • Möglicher Graft-versus-myeloma-Effekt verlängert die Remission 	<ul style="list-style-type: none"> • Selbst bei HLA-identischen Geschwistern besteht ein signifikantes Risiko für frühe Komplikationen oder sogar Tod (25–30 %) • Risiko für Komplikationen schwer vorhersehbar • Beschränkt auf Alter < 55 • Viel toxischer und teurer als eine autologe Transplantation
Mini-allogene Transplantation	<ul style="list-style-type: none"> • Weniger toxische Form einer allogenen Transplantation • Eine vorbereitende Chemotherapie wird in der Regel gut vertragen • Führt zu einem Anti-Myelom-Immungraft 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Anti-Myelom-Chemotherapie • Führt nach wie vor zur Graft versus Host Disease • Der volle Therapienutzen ist noch unklar • Das Risiko für eine anfängliche Mortalität liegt bei ca. 17 % • Nicht zu empfehlen für Myelompatienten außerhalb des Kontexts einer klinischen Studie
Eineiiger Zwilling	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Risiko für eine Myelomkontamination in den transplantierten Zellen • Wesentlich weniger risikobehaftet als eine allogene Transplantation 	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Graft-versus-myeloma-Effekt • Es wird ein eineiiger Zwilling < 55 benötigt

- Eine verzögerte Transplantation ist eine gute Therapieoption.
- Eine Zweittransplantation ist ebenfalls möglich und sinnvoll, besonders bei einer Remissionsdauer von über 2 Jahren (*siehe Diskussion der Doppeltransplantation weiter unten*).

Die Rolle der Doppel- oder Tandemtransplantation

- Derzeit ist der zusätzliche Therapienutzen der Doppel- oder Tandemtransplantation gegenüber einer autologen Transplantation nicht gesichert.
- Die Ergebnisse bei primär geplanter Tandemtransplantation (Total Therapy 1, 2, 3, 4, und 5 an der Universität von Arkansas) waren vielversprechend. Das mediane Überleben lag bei 68 Monaten, wobei in bestimmten Untergruppen sogar ein noch längeres Überleben beobachtet wurde. Mit dem Total Therapy 3-Protokoll, in dem auch Velcade zum Einsatz kommt, werden ein rascheres Ansprechen und höhere Ansprechraten erreicht. Patienten mit hohen Risikofaktoren wie höherem Alter, hoher LDH, abnormer Zytogenetik oder fortgeschrittener Erkrankung scheinen weniger zu profitieren.
- In den unlängst publizierten Vergleichsstudien, u. a. den französischen randomisierten Studien, wurde vor allen Dingen bei einer Teilgruppe von Patienten ein höherer Nutzen beobachtet (die Patienten, die keine VGPR oder CR erreicht hatten).

Aktuelle Empfehlungen

- Derzeit ist eine geplante Tandemtransplantation nach wie vor eine Option in klinischen Studien und sollte an Zentren durchgeführt werden, die sich in diesem Ansatz spezialisiert haben. Bei Patienten, die nach der ersten Transplantation < VGPR erreichen, kann eine geplante zweite Transplantation in Betracht gezogen werden.
- Eine zweite Transplantation ist bei einem Patienten, der auf eine erste Transplantation gut angesprochen und nach über zwei Jahren ein Rezidiv erlitten hat, eine nützliche und tragfähige Option.
- Es wird dringend empfohlen, gegebenenfalls ausreichend Stammzellen für eine zweite und weitere Transplantationen zu entnehmen und aufzubewahren.

Die Rolle der allogenen Transplantation

- Trotz laufender Verbesserungen in den letzten zwei Jahrzehnten zählt die allogene Transplantation selbst mit einem perfekt passenden Familienspender zu den Hochrisikoprozeduren in der Behandlung des Myeloms. Die behandlungsassoziierte Morbidität und Mortalität ist anfangs sehr hoch. Sogar in spezialisierten Zentren mit größter Erfahrung und niedrigem Risiko liegt die Mortalität zunächst bei mindestens 15–20%. In anderen Zentren wird üblicherweise eine Mortalität von 20–30% beobachtet. Vor allem pulmonale Komplikationen sind bei Myelompatienten als kritisch zu werten.
- Mögliche Vorteile der allogenen Transplantation sind das myelomzellfreie Stammzellentransplantat und vor allem der „Graft-versus-myeloma“-Effekt. Aber selbst so ist eine definitive Heilung eher selten. Die Rezidivrate bei Patienten nach allogener Transplantation liegt in Langzeitbeobachtungsstudien bei etwa 7% pro Jahr. Die „Graft versus Host Disease“ (GVHD) kann längerfristig weiter bestehen und sogar trotz Behandlung die Lebensqualität der Patienten deutlich reduzieren.
- Der „Graft-versus-myeloma“-Effekt kann durch Donor-Lymphozyten-Infusionen verstärkt werden, wobei vielfach ein klinisches Ansprechen gesehen wurde.
- Auf dem ASH 2010 wurde eine Gruppenstudie an 710 Patienten, die in Gruppen mit nicht-myeloablativer oder mini-allogener Transplantation oder einer autologen Tandemtransplantation randomisiert wurden, vorgestellt (Krishnan et al.). Leider zeigte diese Studie recht deutlich, dass

eine geplante mini-allogene Transplantation als Teil eines Ansatzes mit einer Doppeltransplantation verglichen mit einer autologen Transplantation ein erhebliches zusätzliches Risiko ohne den Vorteil einer Verbesserung des Überlebens bietet. Daher wird die routinemäßige Erwägung dieses Ansatzes nicht mehr empfohlen.

Aktuelle Empfehlungen

- Eine herkömmliche allogene Transplantation mit passendem Spender wird als Primärstrategie selten nahegelegt, da die Risiken zu hoch sind.
- Eine mini-allogene Transplantation wird nur in klinischen Studien empfohlen. Es gibt ein immer größer werdendes Interesse am direkten Einsatz einer allogenen Transplantation bei Hochrisikopatienten.
- Die Transplantation zwischen eineiigen Zwillingen (die sog. „syngene“ Transplantation) ist nur selten möglich. Aber hierbei handelt es sich um ein sicheres Verfahren mit guten Ergebnissen, welches bei eineiigen Zwillingen empfohlen wird.

Bestrahlung

Die Bestrahlung ist eine wichtige Behandlungsmodalität beim Myelom.

Eine Bestrahlung kann bei Patienten mit lokalen Komplikationen wie Knochenzerstörung, Schmerzattacken und/oder Kompression von Nerven oder Rückenmark zu einer erheblichen Verbesserung führen. Der Nachteil liegt in der irreversiblen Schädigung normaler Knochenmarkstammzellen im Bestrahlungsfeld. Deshalb sollten ausgedehnte Bestrahlungsfelder vermieden werden. Üblicherweise stützt sich die Behandlungsstrategie beim Myelom auf die systemische Chemotherapie, um eine Krankheitskontrolle zu erzielen, und auf den Einsatz der Strahlentherapie zur Behandlung lokaler Probleme.

Erhaltungstherapie

Immunmodulatoren (IMiDs) – 2012 zeigte Revlimid als Erhaltungstherapie beim Myelom in drei randomisierten, placebokontrollierten Studien eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Zwei dieser Studien befassten sich mit der Erhaltungstherapie nach einer Transplantation, die dritte Studie untersuchte Revlimid als Erhaltungstherapie nach einer Standardtherapie mit Melphalan. Die US CALGB-Studie (McCarthy et al.) schlussfolgerte, dass Revlimid in einer Dosierung von 10 mg pro Tag an 21 von 28 Tagen die Zeit bis zur Progression im Vergleich mit Placebo verdoppelt, wenn es Patienten mit stabiler Erkrankung nach Hochdosis-Melphalan/ASCT verabreicht wird. Daten zur Nachbeobachtung dieser Studie zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Revlimid außerdem das Gesamtüberleben verlängert. Die IFM-Studie zeigte, dass eine Revlimid-Erhaltungstherapie das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert, wenn diese Patienten nach einer autologen Stammzellentransplantation als Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer niedrigeren Revlimid-Dosis als Erhaltungstherapie, verabreicht wird. Allerdings hat es keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Attal et al.).

Gegenüber den günstigen Daten einer Erhaltungstherapie mit Revlimid steht das zwar geringe, aber erhöhte Risiko für Zweittumoren. In einer Nachfolgestudie von Palumbo aus der italienischen Studiengruppe zeigte sich, dass Revlimid allein das Risiko für einen Zweittumor zwar nicht erhöht, die Kombination aus Melphalan und Revlimid, zweier Wirkstoffe, die sich ungünstig auf das Knochenmark auswirken können, dies jedoch tut. Man wartet derzeit auf die Ergebnisse einer Langzeit-Nachfolgestudie zur Revlimid-Erhaltungstherapie sowie mehrerer Erhaltungstherapiestudien mit zugelassenen und experimentellen Wirkstoffen.

Velcade – Eine HOVON/GMMG-Phase III-Studie zum Vergleich von Velcade, Adriamycin und Dexamethason (PAD)/Velcade-Erhaltungstherapie mit Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD)/Thalidomid-Erhaltungstherapie wurde im August 2012 präsentiert. Velcade führte nicht nur zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben, sondern erzielte als Erhaltungstherapie in einem zweiwöchentlichen Applikationszyklus ein zusätzliches Ansprechen bei guter Verträglichkeit. Erste Ergebnisse scheinen auch eine Wirksamkeit bei Patienten mit der genetischen Hochrisikoaberration Deletion 17p zu belegen.

Unterstützende Behandlung

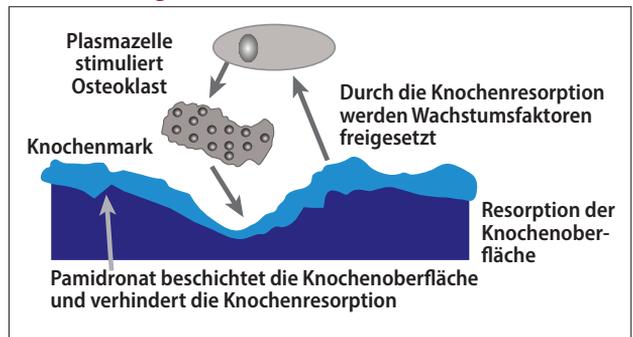
Bisphosphonate– Bisphosphonate sind Substanzen, die an die Oberfläche des geschädigten Knochens von Myelompatienten binden. Diese Bindung hemmt die weitere Knochenzerstörung und hilft, die Knochenheilung in Gang zu setzen, was zur Verbesserung der Knochendichte und -stärke führt. Eine randomisierte Studie zur Prüfung des klinischen Nutzens des Bisphosphonates Pamidronat (Aredia) zeigte eine besondere Wirksamkeit bei Patienten mit Ansprechen auf eine laufende Chemotherapie (siehe Abbildung 5). Die Empfehlungen für 2013 der IMWG zur Behandlung einer myelombedingten Knochenkrankung lauten, dass eine Bisphosphonat-Therapie bei allen Patienten, die eine Erstlinien-Antimyelomtherapie erhalten, erwägt werden sollte, ungeachtet dessen, ob osteolytische Knochenläsionen in der konventionellen Radiografie zu sehen sind. Zu den anderen derzeit erhältlichen Bisphosphonaten zählt Clodronat (Bonefos®), eine Tablette, die in Europa zur Behandlung der Myelom-Knochenkrankung eingesetzt wird, und Zoledronsäure (Zometa), die erst seit kurzer Zeit in den USA und Europa für die Behandlung der Hyperkalzämie und von Knochenkrankungen zugelassen ist.

Derzeit werden mehrere neue Therapien zur Prävention eines myelombedingten Knochenabbaus in klinischen Studien untersucht, darunter Denosumab, ein monoklonaler Antikörper des RANK-Liganden, BHK880, ein monoklonaler DKK1-Antikörper, und Sotatercept, ein das Knochenwachstum stimulierendes Fusionsprotein.

Auf dem Jahrestreffen 2010 der ASH wurde ein randomisierter Vergleich von Zoledronat versus Clodronat vorgestellt, der im Rahmen der MRC Myeloma IX-Studie vorgenommen wurde (Morgan et al.). Dieser zeigte, dass Zoledronat nicht nur hinsichtlich der Prävention von skelettbezogenen Ereignissen dem Clodronat überlegen ist, sondern auch einen Überlebensvorteil unabhängig von der Knochenprotektion birgt, was für eine Anti-Myelom-Aktivität von Zoledronat spricht.

Mehrere Bedenken sind bezüglich eines langfristigen Bisphosphonateinsatzes aufgetaucht. Zwei mögliche Probleme, Nierenschäden und die sogenannte Osteonekrose des Kiefers, werden im Detail in anderen Informationsbroschüren der IMF abgehandelt (*Myeloma Minute*, *Myeloma Today* und *Bisphosphonat-Therapie verstehen*). Beide Erscheinungen sind glücklicherweise relativ selten, allerdings ist das Wissen um die möglichen Probleme der Schlüssel zur Prävention. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überprüft werden (im Besonderen das Serum-Kreatinin vor jeder Bisphosphonatanwendung), speziell bei Einsatz von Zometa. Bei einem Anstieg des Serum-Kreatinins um 0,5 mg/dL bis 1,0 mg/dL sollte an eine Dosismodifikation und/oder eine Modifikation der Anwendungsart von Aredia oder Zometa gedacht werden. Bei Zometa besteht eine einfache Maßnahme in der Verlängerung der Infusionsdauer von 15 Minuten auf 30–45 Minuten, wodurch sich das Risiko einer Nierenschädigung reduziert.

Abbildung 5. Die Funktionsweise von Pamidronat



Eine Publikation der American Academy of Oral Medicine zur Behandlung von bisphosphonatbezogener Osteonekrose des Kiefers erschien im Dezember 2005 im *The Journal of the American Dental Association* und wurde seitdem mehrmals aktualisiert, zuletzt in einer Publikation im Jahr 2014 mit dem Titel *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update*. Die wichtigste Empfehlung ist die Prävention der Osteonekrose des Kiefers durch regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen. Falls ein Problem festgestellt wird, wird die Überweisung zu einem Experten (z. B. einem Kieferchirurgen) dringend empfohlen. Jeder kieferchirurgische Eingriff muss vermieden werden, bis eine Konsultation beim Spezialisten erfolgt ist. Das gilt auch für Zahnextraktionen. Bei Infektionen ist mitunter eine antibiotische Therapie notwendig. In den letzten Jahren ist die Inzidenz der Osteonekrose des Kiefers angesichts eines größeren Bewusstseins um das Problem und einer besseren Mundhygiene vor und nach Beginn der Bisphosphonattherapie dramatisch zurückgegangen.

Allerdings sind neue Bedenken zum Langzeiteinsatz von Bisphosphonaten aufgetaucht. Auch wenn atypische (subtrochantäre) Frakturen des Femurs selten sind, gibt es Daten, die eine Häufung bei einer über 5-jährigen Bisphosphonattherapie zu belegen scheinen. Seit Oktober 2010 werden subtrochantäre Frakturen des Femurs auf Veranlassung der FDA in der Packungsbeilage für alle Bisphosphonate unter „Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise“ angeführt. In zwei neueren Publikationen wird die mögliche Verbindung zwischen dem Einsatz oraler Bisphosphonate und der Entstehung eines Speiseröhrenkrebses besprochen. Auf Basis derselben Daten wurde von einer Gruppe ein Fehlen eines Zusammenhangs (Cardwell et al.), von einer anderen Gruppe ein erhöhtes Risiko (Green et al.) berichtet. Dies bedarf weiterer Aufklärung.

Die Empfehlungen der IMWG für 2013 geben an, dass bei Patienten in CR oder VGPR die Dauer der Bisphosphonattherapie unklar ist; Bisphosphonate sollten mindestens 12 Monate und bis zu 24 Monate und anschließend nach Ermessen des Arztes verabreicht werden. Bei Patienten mit aktiver Erkrankung, mit fehlendem Ansprechen oder mit schwerer Knochenerkrankung auch nach 2 Jahren nach Therapiebeginn kann die Bisphosphonattherapie in 3-monatlichen Abständen fortgesetzt werden. Die aktuellsten Leitlinien zur Rolle der Bisphosphonate in der Myelomtherapie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Kyle et al. *JCO* 2007) empfehlen eine zweijährige Behandlung und anschließendes Absetzen der Bisphosphonate bei Patienten mit auf die Therapie ansprechender oder stabiler Erkrankung. Eine eventuelle Weiterführung der Bisphosphonatherapie müsste der Entscheidung des behandelnden Arztes überlassen werden.

Antibiotika – Infektionen zählen zu den häufigen und wiederkehrenden Problemen bei Myelompatienten. Eine gut durchdachte Strategie zum Infektionsmanagement ist daher erforderlich. Eine antibiotische Therapie sollte ohne Verzögerung implementiert werden, wenn eine aktive Infektion vermutet wird. Der präventive bzw. prophylaktische Einsatz von Antibiotika bei Patienten mit wiederholten Infektionsproblemen ist umstritten. Eine Vergleichsstudie (URCC/ECOG, Vesole et al.), die auf dem ASH-Treffen 2010 präsentiert wurde, kam zu der Schlussfolgerung, dass „der prophylaktische Einsatz von Antibiotika weder die Inzidenz von schweren Infektionen (> Grad 3 und/oder Einweisung ins Krankenhaus) noch einer Infektion jeden Grades innerhalb der ersten zwei Monate nach Behandlungsbeginn reduzieren kann“. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde von den Autoren empfohlen, eine antibiotische Prophylaxe in den ersten zwei Monaten einer Behandlung nicht zwingend bei jedem Patienten vorzuschreiben, sondern das Vorgehen dem Fall entsprechend zu entscheiden. Der großzügige Einsatz einer prophylaktischen Antibiose kann das Auftreten von Resistenzen gegenüber Antibiotika begünstigen, aber auch die Gefahr wiederkehrender Infekt komplikationen verhindern helfen. Auch die Gabe von hochdosierten Gammaglobulinen kann bei Patienten mit akuten und schweren rezidivierenden Infektionen notwendig werden. GM-CSF kann dazu beitragen, die Anzahl der weißen Blutkörperchen zu erhöhen, um damit zur Infektabwehr beizutragen. G-CSF oder GM-CSF wird auch in der Erholungsphase nach der Knochenmark- oder Stammzellentransplantation eingesetzt. Außerdem werden G-CSF und GM-CSF beim Stammzellenharvest eingesetzt.

Antivirale Medikamente – Bei einigen Myelompatientenpopulationen (aber nicht bei anderen Malignomen) wurde unter Velcadetherapie das gehäufte Auftreten von Herpes zoster (Gürtelrose) beschrieben. **Eine prophylaktische antivirale Therapie sollte daher bei einer Velcadetherapie erwogen werden. Auch für Patienten in klinischen Studien zu Carfilzomib, einem Proteasomhemmer der zweiten Generation, wird eine virostatische Prophylaxe empfohlen. Myelompatienten sollten aber auf keinen Fall die Zosterimpfung (Zostavax®) erhalten, da es sich hierbei um einen Lebendimpfstoff handelt, der ein Risiko für immungeschwächte Personen bedeutet.**

Behandlung einer rezidierten oder refraktären Erkrankung

Wie schon im Abschnitt über die Pathophysiologie der Erkrankung erwähnt, kommt es nach einer Remissionsdauer von 1–3 Jahren häufig zum Rezidiv der Erkrankung. Obwohl Erhaltungstherapien zu einer Verlängerung der Remissionsphase führen können, ist bei einem Rezidiv der Erkrankung, zu dem es unweigerlich kommt, eine erneute, sogenannte Re-Induktionstherapie notwendig. Im Folgenden wird ein Überblick über das Management bei Rezidiv Erkrankung gegeben.

Bei einer Remissionsdauer von zumindest 6 Monaten bis zu 1 Jahr kann erneut die gleiche Therapie eingesetzt werden, mit der auch die erste Remission erzielt wurde. Laut NCCN-Leitlinien können „die Patienten mit der gleichen Erstlinientherapie erneut behandelt werden, wenn das Rezidiv mehr als sechs Monate nach Abschluss der ersten Erstlinientherapie auftritt“. Ca. 50% der Patienten erzielen unter Wiedereinsatz der Erstlinientherapie eine zweite Remission. Dies gilt insbesondere für Patienten

Tabelle 12. Erforderliche Untersuchungen zur Überwachung des Therapieansprechens

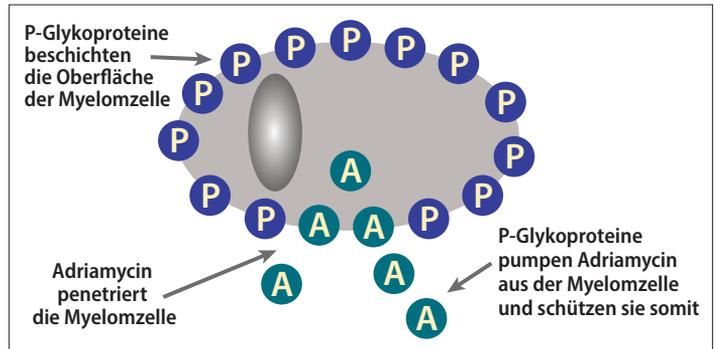
Bluttests	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Bluttests • Laborchemische Untersuchungen • Leberfunktionstests • Myelomproteinbestimmung (<i>Serum-Proteinelektrophorese plus quantitative Immunglobuline</i>) • Assay auf freie Leichtketten im Serum (Freelite®) • Schwer-/Leichtketten-Assay (Hevylite®) • Serum-β2-Mikroglobulin • C-reaktives Protein • Peripherieblut-Markierungsindex • Serum-Erythropoietinspiegel
Urin	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Urinanalyse • 24-Stunden-Urin für die Bestimmung des Gesamtproteins, Elektrophorese und Immunelektrophorese • 24-Stunden-Urin zur Kreatinin-Clearance bei erhöhtem Serum-Kreatininspiegel
Knochenbeurteilung	<ul style="list-style-type: none"> • Skelettuntersuchung durch Röntgen • MRT/CT bei besonderen Komplikationen • FDG/PET-Scan des gesamten Körpers bei unklarem Krankheitsstatus • Knochendichtemessung (DEXA-Scan) als Baseline und zur Beurteilung des Therapieansprechens von Bisphosphonaten
Knochenmark	<ul style="list-style-type: none"> • Aspiration und Biopsie zur Diagnose und regelmäßigen Überwachung • Spezielle Tests zur Prognosebestimmung anhand mehrerer potenzieller karyotypischer und FISH-Anomalien (Anzahl der Chromosomen, Translokationen, Deletionen – z. B. FISH 13q-, t[4:14], 1q21 usw.)
Andere Tests (spezielle Umstände)	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloidose • Neuropathie • Renale oder infektiöse Komplikationen

mit einer Remissionsdauer von über einem Jahr nach dem ersten Induktionsversuch. Ein Patient zum Beispiel, der zunächst mit Revlimid + niedrigdosiertem Dexamethason behandelt wurde, kann nach einer Remissionsdauer von zwei Jahren erneut eine Rd-Therapie erhalten. Bei kürzerer Remissionsdauer (insbesondere unter 6 Monaten) ist häufig eine andere Strategie notwendig. Dies gilt auch im Rezidiv nach 2- oder 3-maligem Einsatz der ursprünglichen Induktionstherapie. Hierbei muss in Erwägung gezogen werden, die Therapie um ein drittes Medikament zu erweitern. (Siehe Abbildung 6.)

Velcade (Bortezomib) bei relapsiertem Myelom –

Velcade spielt eine maßgebliche Rolle als Plattform für eine Kombinationstherapie bei Rezidiv (VR, VRD, VCD usw.). Im August 2014 wurde Velcade basierend auf der internationalen Phase II-Studie RETRIEVE in den USA für die Behandlung erwachsener Patienten mit Myelom zugelassen, die zuvor auf eine Therapie mit Velcade angesprochen und mindestens sechs Monate nach der Therapie ein Rezidiv erlitten hatten.

Abbildung 6. Gegen mehrere Wirkstoffe resistente Myelomzellen (Multi-drug-resistent; MDR)



Kyprolis (Carfilzomib) bei relapsiertem Myelom – Kyprolis wurde sowohl allein als auch als Backbone-Medikament in Kombinationstherapieversuchen zur Rezidivtherapie beurteilt. Es hat in Kombinationstherapien wie KCyD, KRd, KTD und KCyTD, die allesamt auf dem ASH 2012 vorgestellt wurden, seine Sicherheit und Wirksamkeit bewiesen. Die endgültigen Ergebnisse der ASPIRE-Studie, in der Kyprolis + Revlimid + Dexamethason mit Revlimid + Dexamethason bei relapsiertem Myelom verglichen wird, wurden 2014 auf dem ASH-Jahrestreffen präsentiert. Hier zeigte sich die Überlegenheit von KRd im Vergleich zu Rd. Die ersten Ergebnisse der ENDEAVOR-Studie zum Vergleich von Kyprolis + Dexamethason mit Velcade + Dexamethason bei Myelompatienten mit einer bis drei vorangehenden Therapien wurden im März 2015 bekanntgegeben und zeigten, dass das progressionsfreie Überleben von Patienten im Kyprolis + Dexamethason-Arm doppelt so lang war wie das von Patienten im Velcade + Dexamethason-Arm (18,7 versus 9,4 Monate). Die endgültige Analyse der Ergebnisse dieser Studie und anderer Studien mit Kyprolis werden bestimmen, ob die Ergebnisse der Off-Label-Dosis von Kyprolis der ENDEAVOR-Studie und die Anzahl der Patienten in der Studie, die zuvor bereits Velcade erhalten hatten, beeinflusst worden sind. Die Ergebnisse der Studie an Kyprolis + Pomalyst + Dexamethason bei relapsiertem/refraktärem Myelom wurden zwar noch nicht veröffentlicht, aber vorläufige Daten zeigen eine Gesamtansprechrate von 75 % mit einem progressionsfreien Überleben von über 17 Monaten bei stark vorbehandelten Patienten.

Ebenso hat Pomalyst in Kombinationstherapien (PD, PVD, PCyPred, BiaxinPD, PCyD, KPD) beim rezidierten MM in mehreren Studien seinen Stellenwert bewiesen. Die IFM publizierte im Februar 2015 vielversprechende Neuigkeiten in *Blood* und gab an, dass Patienten mit relapsiertem/refraktärem Myelom mit den Hochrisiko-Deletionen 17p und/oder t(4:14) unter Pomalyst + niedrigdosiertem Dexamethason ein verbessertes PFS und OS zeigten.

Die 2015 erteilten Zulassungen für Farydak, Darzalex, Ninlaro und Emlipicit bieten neue Optionen zur Behandlung von rezidierten Patienten. Die optimale Abfolge und Kombination der Therapien muss allerdings noch festgelegt werden. Von den neu zugelassenen Therapien hat sich nur Darzalex als Einzelwirkstoff als wirksam erwiesen. Er kann Patienten als Monotherapie verabreicht werden, die mindestens drei vorangehende Therapien erhalten haben – darunter einen Proteasomhemmer und

einen Immunmodulator – oder die doppelt refraktär sind. Farydak wurde in Kombination mit Velcade und Dexamethason für Patienten zugelassen, die mindestens zwei vorangehende Behandlungsregimes erhalten haben, darunter Velcade und einen IMiD; Ninlaro und Emlicipiti wurden in Kombination mit Revlimid und Dexamethason zugelassen – ersteres für Patienten mit mindestens einer vorangehenden Therapie, letzteres für Patienten mit einer bis drei vorangehenden Therapien.

Andere Optionen – Bei der Therapieentscheidung sollte berücksichtigt werden, dass eine Vielzahl von Einzel- und Kombinationstherapien für den Einsatz bei relapsierter und/oder refraktärer Erkrankung zur Verfügung stehen. Je nach klinischer Situation können unterschiedliche Interventionen angebracht sein. So könnte etwa bei einem Rezidiv mit Entwicklung von einer oder zwei Knochenläsionen die Bestrahlung der entsprechenden Knochenregionen ein adäquates Verfahren sein. Bei einem generalisierten Rezidiv ist mitunter Dexamethason als Monotherapie ausreichend, um eine Krankheitskontrolle zu erzielen. Diese Therapie ist insofern attraktiv, als Dexamethason als Tablette verabreicht werden kann und Nebenwirkungen wie Haarverlust oder Verschlechterung des peripheren Blutbildes ausbleiben.

Wichtig ist auch die Beobachtung, dass ein Rezidiv nach einer Hochdosistherapie mit Transplantation in vielen Fällen einem ähnlichen Muster folgt wie ein Relaps nach einer Standardtherapie. Zweite und manchmal auch dritte Remissionen können bei einem Rezidiv nach Knochenmarktransplantation erzielt werden. Ob eine zweite Hochdosistherapie mit Transplantation in einer solchen Situation ein adäquates Verfahren ist, oder ob anderen konventionell dosierten Ansätzen der Vorzug gegeben werden sollte, ist derzeit noch nicht geklärt und muss bei jedem Patienten individuell entschieden werden.

Angesichts der raschen Entwicklung neuer Therapien beim Myelom und der Forschung zu neuen Kombinationen aus vorhandenen und neuen Wirkstoffen kann eine Behandlung im Kontext einer klinischen Studie für Patienten mit relapsiertem Myelom eine Option sein.

Bei der Behandlung des Myeloms ist ein breites Spektrum an unterstützenden Therapien unerlässlich. Nach der ersten Diagnose ist u. U. eine Reihe von Notfallmaßnahmen erforderlich, darunter eine Dialyse, Plasmaphorese, Operation oder Strahlentherapie, um den Druck auf einen Nerv, das Rückenmark oder ein anderes wichtiges Organ zu reduzieren. Eine Schmerzbehandlung ist bei Patienten mit Myelom im Rahmen der Ersttherapie wichtig. Diese kann sich schwierig gestalten, bis die Krankheit unter Kontrolle ist. Angesichts des breiten Spektrums an neuen Medikamenten und Strategien gibt es für Patienten mit Myelom keinen Grund, dauerhaft starke Schmerzen aushalten zu müssen. Möglicherweise gibt es wegen des Suchtpotenzials seitens des Patienten und/oder des Arztes Bedenken bezüglich der Anwendung einer kompletten Schmerztherapie. Die Behandlung der Schmerzen sollte stets oberste Priorität sein. Mit einem Stützapparat oder Korsett können die Wirbelsäule und andere Bereiche stabilisiert werden, so dass Bewegungen eingeschränkt und Schmerzen gelindert werden. Moderate körperliche Betätigung ist für die Wiederherstellung der Knochenstärke und Mobilität ebenfalls wichtig und kann zur Schmerzlinderung beitragen.

Neue und zukünftige Behandlungsformen

Viele neuartige Behandlungen und Kombinationstherapien sind in Forschungsstudien verfügbar. Die Phasen klinischer Studien sind in Tabelle 13 aufgeführt. Das Hinzukommen der Immuntherapie hat zu einem Paradigmenwandel in der Krebstherapie geführt; zu den derzeit in klinischen Studien

Tabelle 13. Phasen von klinischen Studien

I	Frühzeitige Tests zur Beurteilung von Dosierung, Toleranz und Toxizität bei den Patienten
II	Weitere Tests zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung bei ausgewählter Dosis und Therapieschema
III	Vergleich der neuen Behandlung mit vorangehenden Behandlungen, um zu bestimmen, ob die neue Behandlung besser wirkt
IV	In der Regel nach Zulassung durch die FDA zur Beurteilung von Kosteneffizienz, Auswirkungen auf die Lebensqualität und anderen vergleichenden Fragen

untersuchten immunonkologischen Wirkstoffen zur Myelomtherapie zählen monoklonale Antikörper, Tumorsuppressorgen-Stimulatoren, CAR-T-Zellen-Therapien, manipulierte dendritische Zellen, onkolytische Virotherapien und Checkpoint-Hemmer. Die Patienten werden ermutigt, ihren Arzt nach neuen klinischen Studien zu fragen. Bei Fragen oder Anmerkungen ist die IMF-InfoLine per E-Mail unter InfoLine@myeloma.org oder telefonisch unter +1-818-487-7455 erreichbar. Die *Myeloma Matrix*, eine Publikation der IMF, in der alle derzeit in klinischen Studien erprobten Medikamente aufgeführt werden, wird regelmäßig im Druck und auf der IMF-Website myeloma.org aktualisiert. In den IMF-Berichten der ASH, ASCO, EHA und IMWG werden gute Zusammenfassungen zu neuen Therapien präsentiert. Diese Zusammenfassungen sind online auf myeloma.org oder durch Anruf bei der IMF verfügbar.

Literaturverzeichnis

Für jeden Hauptabschnitt der Broschüre dienen Literaturhinweise in Form von Fußnoten als Hintergrundinformationen. In den einzelnen Abschnitten sind die Artikel alphabetisch nach Autor aufgeführt.

Allgemein

- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
- Berenson James R. *Biology and Management of Multiple Myeloma*. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Oxford University Press 2004 ISBN: +1-818-706-1
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6): 2962-2972.
- Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
- Palumbo A, Anderson L. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060.

Anamnese

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 3rd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991; 325-32.

Epidemiologie

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
- Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1474-1478.
- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-2526.
- Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008; 111(7):3388-3394.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995. 127-168

- Infante PF. Benzene exposure and multiple diagnosis: A detailed meta-analysis of Benzene cohort studies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076:90-109.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300
- Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control* 2008; 19:13-23.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516-2520.
- LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, et al. Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med* 2006; 48(11):1189-1202.
- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 259(2):152-157.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996:946-970.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6:49-56.

Knochenkrankung

- Bataille R, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989; 7:1909.
- Berenson J, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16:593-602.
- Berenson J, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334:488-493.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1199-1204.
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545-1559.

- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47:21-26.
- Durie BGM, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18) F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43:1457-1463.
- Jadvar H, Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2002; 31:690-694.
- Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:870-873.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19, 558-67.
- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1164-1172.
- McCloskey EV, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100:317-25.
- Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11:1311-1315.
- Mundy, GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:398-400.
- Orchard K, Barrington S, Buscombe J, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Hematol* 2002; 117:133-135.
- Roodman, GD. Bone building with bortezomib. *J Clin Invest* 2008; 118(2):462-464.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377-387.
- Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002.29:361-366.
- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4):1098-1104.
- Walker R, Barologie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9); 1121-1128.

Anämie

- Becker, PS, Miller CP, Wood BL, et al. Expression of erythropoietin receptors by plasma cells from patients with multiple myeloma: Potential relevance to pharmacological use of erythropoietin. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8124).
- Maes K et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* Nov 4, 2010; 116(18):3635-3644.

Klinische Symptome

- Pruzanski W, Ogryzlo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. *Adv Clin Chem* 1970; 13:335-382.

Chromosomen

- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4630-4634.
- Dewald GW, Therneau T, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005; 106(10):3553-8.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3):323-341.
- Durie BGM, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991; 137-41.
- Fonseca R, Avet-Loiseau H, et al. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210-2222.
- Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4,14) multiple myeloma: a chemotherapy sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7069-73.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-812.
- Stewart AK: A risk-adapted approach to myeloma therapy. ASCO Educational Book. 2008:380-84 (ISSN:1548-8748).

MGUS und asymptomatisches Myelom

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in mono-clonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-569.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering Multiples Myelom (SMM) *N Engl J Med* 1980; 302:1347-49.
- Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 97:810-4.

Stadieneinteilung und prognostische Faktoren

- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and β_2 -microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80:733-7.
- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pre-treatment serum β_2 -microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75:823-30.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36:842-54.
- Facon T, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β_2 -microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97:1566-71.

- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM, editors. *Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma*. A Hodder Arnold Publication, Oxford University Press, 2004; pp 155-63.
- Greipp PR, Durie BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20.
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p 7.1, S43-S44.
- Greipp PR, et al. Value of β_2 -microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72:219-23.
- Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:791-792.
- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122:441-450
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516-2520.
- Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8):4039-4047.
- Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95:1925-30.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4:379-398.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncology* 2003; 4:293-304.
- MacLennan ICM, et al, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339:200-5.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3832-42.

Refraktäre Erkrankung

- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma—a review. *J Clin Oncol* 1988; 6:889-905.
- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multicenter study of the protease inhibitor bortezomib (VELCADE® formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617.

Zytokine und Signaltransduktion

- Bladé J, Estve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology* 2000; 77-84.
- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104:607-618.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.
- Mandelli F, et al. Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *N Engl J Med* 1990; 322:1430.
- Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997; 58:314-19.

Autologe Transplantation

- Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: Results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111(4):1805-1810.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.

Ansprechkriterien

- Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.

Chemotherapie und Strahlenbehandlung

- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80:887-90.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33:86-9.
- Alexanian R, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208:1680-5.
- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, et al. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:1857-1863.

- Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-2502.
 - Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97:2574-2579.
 - Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93:55-65.
 - Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24:929-936.
 - Bensinger WI. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. *JNCCN* 2004; 2:371-378.
 - Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110-1120.
 - Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:35-9.
 - Cunningham D, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102:495-502.
 - Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95:4008-4010.
 - Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103:3960-3963.
 - Fernand JP, Ravaud P, Chevert S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131-3136.
 - Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55-65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23:9277-9283.
 - Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107:3474-2480.
 - Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 14:879-882.
 - Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2273-81
 - McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2:822-824.
 - Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: Leukaemia and Associated Diseases. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
 - Roussel M et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* July 14, 2014.
- Syngene und allogene Transplantation**
- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88:2787-2793.
 - Bensinger WI, Demirel T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:527-31.
 - Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts. *INSERM*, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
 - Gahrton G, et al. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (suppl. 1): S54.
 - Gahrton G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:251-254.
 - Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
 - Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 7:33.
- Erhaltungstherapie**
- Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8018).
 - McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): STADIUM 100104 *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8017).
- Unterstützende Behandlung**
- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-1102.

- Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: Consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 512(3):9-12.
- Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 204:657-663.
- Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4784-4790.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059-1063.
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K, IMF NLB. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 512(3):53-62.
- Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of the oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341c4444 doi:10.1136/bmj.c4444.
- Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008; 22: 1479-1484.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Int Med* 1990; 150:863-69.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2464-2472.
- Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 233:1693-1699.
- Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:Suppl2:S24-32.
- Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K, IMF NLB. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 512(3):13-19.
- Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical Research Council (MRC) Myeloma IX study. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s, (suppl; abstr 8021).
- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100:624-28.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in trans-fusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma—a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-423.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.
- Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J, IMF NLB. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 512(3):21-27.
- Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B, IMF NLB. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 512(3):37-45.
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF NLB. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 512(3):29-35.
- Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009; 115:229-232.

Neue Therapien

- Arzuomanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7519.
- Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 32:45-59.
- Barlogie B, Shaughnessy Jr. JD, Crowley J. Duration of survival in patients with myeloma treated with thalidomide. *New Engl J Med* 2008; 359(2):210-212.
- Berenson JR, Boccia R, Sigel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II, single-arm study. *Br J Haem* 2006; 135:174-183.
- Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma *Lancet Oncology* 2004; 5(July) 1-16.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. *Leukemia* 2008; 22:1343-1353
- Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. 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 randomized trial. *The Lancet* 2007; 370:1209-1218.

- Harousseau J-L, Marit G, Caillot D, et al. VELCADE/ dexamethasone vs VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma: A preliminary analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase 3 trial. *Blood* 2006; 108:abstract #56.
- Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood* 2001; 98: 378a.
- Jagannath S, Durie BGM, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776-83.
- Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(3):1101-1109.
- Niesvizsky R, Jayabalan DS, Furst JR, et al. Clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone combination therapy as primary treatment of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7545.
- Oakervee HE, Popat R., et al. PAD combination therapy (PS341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:755-62.
- Orłowski RZ, Peterson BL, Sanford B, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B study 10301. *Blood* 2006; 108: abstract #797.
- Orłowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. *Blood* 2006; 108: abstract #404.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109(7):2767-2772.
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2007; 111(8):3968-3977.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 2006; 108: abstract #407.
- Palumbo A, Flaco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid® plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108: abstract #800.
- Palumbo A, Bertola A, et al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. [abstract] *Blood* 2005; 104(11):63a. Abstract 207.
- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1419-1427.
- Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM 003). *Blood* 2006; 108: abstract #795.
- Rajkumar SV, Rosinal L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2171-2177.
- Rajkumar SV, Hayman SR. Controversies surrounding the initial treatment of multiple myeloma. ASCO Educational Book 2008; 369-374.
- Rajkumar SV and Kyle R. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80(10):1371-1382.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: abstract #799.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood* 2005; 106:2.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with CC-5013 (lenalidomide; Revlimid) plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2004; 104:98a. Abstract 331.
- Richardson PG, Jagannath S, Avigen DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-VEI) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial. *Blood* 2006; 108: abstract #405.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, et al. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:775a.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24:3113-3120.
- Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated, symptomatic multiple myeloma (MM): results of a phase 2 multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7504.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor PS341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:11a.
- San-Miguel J, Harousseau J-L, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatments of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2761-2766.
- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, et al. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood* 2001; 98:727a.

10 STEPS TO BETTER CARE®

EIN NEUARTIGES INSTRUMENT ZUR INFORMATION ÜBER DIAGNOSE UND THERAPIE

Einer der schwierigsten Aspekte der Diagnose des Multiplen Myeloms (MM) ist es, mehr über diese recht komplizierte Krankheit in Erfahrung zu bringen und sie verstehen zu lernen. Von der Diagnose bis zum langfristigen Überleben werden die „10 Steps to Better Care“ (10 Schritte zur besseren Versorgung) Sie auf Ihrem Weg begleiten:

- 1. Erfahren Sie, womit Sie es zu tun haben.**
Erhalten Sie die korrekte Diagnose.
- 2. Notwendige Untersuchungen.**
- 3. Mögliche Erstlinientherapien.**
- 4. Unterstützende Behandlung und wie Sie diese erhalten.**
- 5. Brauchen Sie eine Transplantation?**
- 6. Beurteilen des Therapieansprechens.**
- 7. Konsolidierungs- und/oder Erhaltungstherapien.**
- 8. Dem Myelom auf der Spur:**
Kontrolluntersuchungen ohne Geheimnistuerei.
- 9. Rückfall: Brauchen Sie eine andere Behandlung?**
- 10. Neue Studien: Wie man sie finden kann.**

Besuchen Sie uns im Internet unter **10steps.myeloma.org** zum besseren Verständnis der bei Ihnen diagnostizierten Erkrankung, und informieren Sie sich schrittweise über die besten Untersuchungsmethoden, die Behandlungsarten, die unterstützende Behandlung sowie die zur Zeit laufenden klinischen Studien.

Die International Myeloma Foundation (IMF) möchte Sie ermutigen, alle medizinischen Belange ausführlich mit Ihrem Arzt zu besprechen. Die IMF bietet Ihnen das fachliche Rüstzeug, mit dem Sie Ihre Erkrankung besser verstehen und mit ihr umzugehen lernen. Besuchen Sie bei Fragen und Sorgen die IMF-Website auf myeloma.org, oder rufen Sie die von geschultem Personal betreute IMF-Infoline unter der Telefonnummer +1-818-487-7455 an. Die IMF ist für Sie da.



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607, USA

Telefon:

+1-800-452-2873

(gebührenfrei in den USA und Kanada)

+1-818-487-7455

(weltweit)

Fax: +1-818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org