

Inhaltsverzeichnis

1.	Terminologie und Historie	10
1.1.	Terminologie	10
1.2.	Historie	11
1.3.	Literatur	12
2.	Epidemiologie und Ätiologie	14
2.1.	Epidemiologie	14
2.2.	Ätiologie	14
2.3.	Literatur	16
3.	Pathogenese	17
3.1.	Mechanismen der malignen Transformation	17
3.2.	Stammzell- und B-Zell-Kompartiment des Multiplen Myeloms	17
3.3.	Genetische Veränderungen und Immortalisierung	19
3.4.	Zytokine und Knochenmarkstroma	21
3.5.	Knochendestruktionen	23
3.6.	Angiogeneseinduktion	23
3.7.	Gegenwärtiges pathogenetisches Modell	23
3.8.	Literatur	24
4.	Klinische Manifestationen	27
4.1.	Symptome und deren Häufigkeit	27
4.2.	Knochenschmerzen und pathologische Frakturen	27
4.3.	Anämiesymptome	28
4.4.	Infektionen	28
4.5.	Neurologische Symptome	28
4.6.	Blutungszeichen	29
4.7.	Symptome der Niereninsuffizienz	29
4.8.	Amyloidosesymptome	30
4.9.	Seltene Manifestationen	30
4.10.	Literatur	30
5.	Diagnostik, Diagnosesicherung und Differentialdiagnostik	31
5.1.	Diagnostik	31
5.1.1.	Allgemeines	31
5.1.2.	Klinische Symptome	31
5.1.3.	Laborchemische Untersuchungen	32
5.1.3.1.	Eiweißdiagnostik und Serumviskosität	32
5.1.3.2.	Blutbild	35
5.1.3.3.	Kalzium und Nierenfunktion	35
5.1.3.4.	Beta-2-Mikroglobulin, Laktatdehydrogenase, C-reaktives Protein	36
5.1.3.5.	Kollagen-Cross-Links im Urin	36
5.1.4.	Knochenmarkdiagnostik	36
5.1.4.1.	Allgemeines	36
5.1.4.2.	Quantität der Plasmazellen	37
5.1.4.3.	Qualitative Anomalien der Plasmazellen	37

5.1.4.4.	Histotopographie der Plasmazellen	37
5.1.4.5.	Veränderungen der physiologischen Hämatopoese und des Knochenmarkstromas.....	38
5.1.4.6.	Veränderungen der Struktur des Knochens.....	38
5.1.5.	Bildgebende Diagnostik	38
5.1.5.1.	Allgemeines.....	38
5.1.5.2.	Projektionsradiographie	38
5.1.5.3.	Magnetresonanztomographie	39
5.1.5.4.	Computertomographie.....	40
5.1.5.5.	Knochendichtemessung	40
5.1.5.6.	Skelett-Szintigraphie	41
5.1.6.	Immunphänotypische Untersuchungen.....	41
5.1.7.	Molekularbiologische Untersuchungen	41
5.1.8.	Zytogenetische Untersuchungen	42
5.1.9.	Schlussfolgerungen für die Praxis	42
5.2.	Diagnosesicherung	43
5.3.	Differentialdiagnose	44
5.3.1.	Monoklonale Gammopathie Unbekannter Signifikanz	44
5.3.2.	Smouldering Myeloma	45
5.4.	Literatur	45
6.	Stadieneinteilung und Prognosefaktoren	47
6.1.	Stadieneinteilungen und Klassifikationen.....	47
6.1.1.	Stadieneinteilung nach Durie und Salmon	47
6.1.2.	Stadieneinteilung der International Myeloma Working Group.....	48
6.1.3.	International Staging System	49
6.1.4.	Durie/Salmon-PLUS-Klassifikation.....	49
6.2.	Prognosefaktoren.....	50
6.2.1.	Eigenschaften des malignen Myelomklons	50
6.2.1.1.	Plasmazell-Morphologie und Wachstumsmuster	50
6.2.1.2.	Plasmazell-Labeling-Index und Thymidinkinase.....	50
6.2.1.3.	Zytogenetik.....	50
6.2.1.4.	Genexpressionsanalysen der Myelomzellen	51
6.2.1.5.	Multi-Drug-Resistance 1-Expression.....	51
6.2.1.6.	Interleukin-6 und C-reaktives Protein.....	52
6.2.1.7.	Laktatdehydrogenase	52
6.2.1.8.	Plasmazellimmunphänotyp.....	52
6.2.1.9.	Ortsständigkeit der Plasmazellen	52
6.2.1.10.	Immunglobulin-Subtyp.....	52
6.2.2.	Charakteristika der Tumormasse	53
6.2.2.1.	Immunglobulinkonzentration und Leichtkettenausscheidung	53
6.2.2.2.	Bestimmung der freien Leichtketten im Serum	53
6.2.2.3.	Knochenmarkinsuffizienz.....	53
6.2.2.4.	Knochendestruktion.....	53
6.2.2.5.	Beta-2-Mikroglobulin.....	54
6.2.3.	Patientenspezifische Faktoren	54
6.2.3.1.	Performance-Status	54
6.2.3.2.	Albumin	55
6.2.3.3.	Nierenfunktion	55
6.2.3.4.	Einzelnukleotid-Polymorphismen.....	55
6.3.	Schlussfolgerungen für die Praxis.....	55
6.4.	Literatur	56

7.	Responsekriterien und Verlaufsuntersuchungen	59
7.1.	Responsekriterien.....	59
7.1.1.	Allgemeines.....	59
7.1.2.	IMWG-Kriterien.....	59
7.2.	Verlaufsuntersuchungen.....	61
7.3.	Literatur.....	61
8.	Therapieindikation und Behandlungsoptionen	63
8.1.	Indikationen zum Therapiebeginn.....	63
8.2.	Therapieziele und Behandlungsoptionen.....	63
8.3.	Literatur.....	66
9.	Konventionelle Therapie in Kombination mit neuen Substanzen	67
9.1.	Basis und Auswahl der konventionellen Therapie.....	67
9.2.	Thalidomid-basierte Therapien.....	67
9.3.	Bortezomib-basierte Therapien.....	69
9.4.	Lenalidomid-basierte Therapien.....	70
9.5.	Zytostatika.....	71
9.6.	Glukokortikoide.....	73
9.7.	Erhaltungstherapien.....	74
9.8.	Literatur.....	75
10.	Hochdosistherapie und Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen	78
10.1.	Basis der Hochdosis-Melphalan-Therapie.....	78
10.2.	Induktionstherapie.....	79
10.3.	Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen.....	80
10.3.1.	Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen mit Chemotherapie plus G-CSF.....	82
10.3.2.	Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen mit G-CSF.....	83
10.3.3.	Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen mit G-CSF plus Plerixafor.....	83
10.4.	Hochdosistherapie.....	84
10.5.	Erhaltungstherapie.....	87
10.6.	Experimentelle Optimierungsstrategien.....	87
10.7.	Literatur.....	89
11.	Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen	93
11.1.	Grundlagen der Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen.....	93
11.2.	Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen nach myeloablativer Konditionierung.....	93
11.3.	Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen nach reduzierter Konditionierung.....	93
11.4.	Zukünftige Strategien der allogenen Transplantation beim Multiplen Myelom.....	96
11.5.	Syngene Transplantation.....	96
11.6.	Literatur.....	96
12.	Rezidivtherapie	98
12.1.	Behandlungsindikation und Therapieziele.....	98

12.2.	Therapieregime	98
12.2.1.	Immunmodulierende Substanzen	98
12.2.1.1.	Thalidomid	98
12.2.1.2.	Thalidomid-Kombinationen	100
12.2.1.3.	Lenalidomid	100
12.2.1.4.	Lenalidomid-Kombinationen	100
12.2.2.	Proteasomen-Inhibition	102
12.2.2.1.	Bortezomib	102
12.2.2.2.	Bortezomib-Kombinationen	103
12.2.3.	Chemotherapeutika und Glukokortikoide	103
12.2.4.	Kombinationen der "Neuen Substanzen"	104
12.2.5.	Autologe und allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	104
12.3.	Empfehlungen für die Behandlungsentscheidung	105
12.3.1.	Berücksichtigung der Vortherapie	105
12.3.2.	Rezidiv mit Nierenfunktionsverschlechterung	105
12.3.3.	Erhöhtes Thromboembolie-Risiko	106
12.3.4.	Rezidiv mit Polyneuropathie	106
12.3.5.	Rezidiv bei Patienten mit eingeschränkter Glukokortikoidverträglichkeit	106
12.3.6.	Rezidivtherapie und Zytogenetik	106
12.3.7.	Rezidiv nach autologer oder allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	107
12.3.8.	Rezidiv mit extramedullärer Manifestation	107
12.4.	Literatur	107
13.	Strahlentherapie	112
13.1.	Indikationen beim Multiplen Myelom	112
13.2.	Literatur	113
14.	Komplikationen und deren Management sowie supportive Therapie beim Multiplen Myelom	115
14.1.	Niereninsuffizienz	115
14.2.	Infektionen	115
14.3.	Knochendestruktion, Hyperkalzämie und Bisphosphonate	115
14.3.1.	Pathogenese der Skelettkomplikationen	115
14.3.2.	Hyperkalzämie	116
14.3.3.	Bisphosphonate	116
14.4.	Hämatopoetische Insuffizienz	122
14.5.	Hyperviskositätssyndrom	122
14.6.	Neurologische und orthopädische Komplikationen	122
14.7.	Schmerztherapie und psychoonkologischer Support	123
14.8.	Literatur	124
15.	Neue Entwicklungen, klinische Studien und Patientensupport	127
15.1.	Neue Entwicklungen	127
15.2.	Antikörperbasierte Immuntherapie	127
15.3.	Aktive Immuntherapie	127
15.4.	Klinische Studien	128
15.5.	Patientensupport	130
15.6.	Literatur	131