

Inhaltsverzeichnis

Terminologie und Historie	13
1.1. Terminologie	13
1.2. Historie	15
1.3. Literatur	16
Epidemiologie und Ätiologie	18
2.1. Epidemiologie	18
2.2. Ätiologie	18
2.3. Literatur	20
Pathogenese	22
3.1. Mechanismen der malignen Transformation	22
3.2. Stammzell- und B-Zell-Kompartiment des Multiplen Myeloms	22
3.3. Genetische Veränderungen und Immortalisierung	25
3.4. Zytokine und Knochenmarkstroma	28
3.5. Knochendestruktionen	29
3.6. Angiogeneseinduktion	30
3.7. Gegenwärtiges pathogenetisches Modell	30
3.8. Literatur	31
Klinische Manifestationen	35
4.1. Symptome und deren Häufigkeit	35
4.2. Knochenschmerzen und pathologische Frakturen	35
4.3. Anämiesymptome	36
4.4. Infektionen	36
4.5. Neurologische Symptome	36
4.6. Blutungszeichen	38
4.7. Symptome der Niereninsuffizienz	38
4.8. Amyloidosesymptome	38
4.9. Seltene Manifestationen	39
4.10. Literatur	39
Diagnostik, Diagnosesicherung und Differentialdiagnostik	41
5.1. Diagnostik	41
5.1.1. Allgemeines	41
5.1.2. Klinische Symptome	41
5.1.3. Laborchemische Untersuchungen	43
5.1.3.1. Eiweißdiagnostik und Serumviskosität	43
5.1.3.2. Blutbild	46
5.1.3.3. Kalzium und Nierenfunktion	47
5.1.3.4. Beta-2-Mikroglobulin, Laktatdehydrogenase, C-reaktives Protein	47
5.1.4. Knochenmarkdiagnostik	47
5.1.4.1. Allgemeines	47
5.1.4.2. Quantität der Plasmazellen	48
5.1.4.3. Qualitative Anomalien der Plasmazellen	48
5.1.4.4. Histotopographie der Plasmazellen	49

5.1.4.5.	Veränderungen der physiologischen Hämatopoese und des Knochenmarkstromas.	49
5.1.4.6.	Veränderungen der Struktur des Knochens	49
5.1.5.	Bildgebende Diagnostik	49
5.1.5.1.	Allgemeines.	49
5.1.5.2.	Projektionsradiographie	50
5.1.5.3.	Computertomographie	50
5.1.5.4.	Magnetresonanztomographie	50
5.1.5.5.	Positronen-Emissions-Computertomographie (PET/CT)	51
5.1.5.6.	Knochendichtemessung	52
5.1.5.7.	Skelett-Szintigraphie	52
5.1.6.	Immunphänotypische Untersuchungen	52
5.1.7.	Molekularbiologische Untersuchungen	52
5.1.8.	Zytogenetische Untersuchungen	54
5.1.9.	Bestimmung der Messbaren Resterkrankung	54
5.1.10.	Schlussfolgerungen für die Praxis	54
5.2.	Diagnosesicherung	55
5.3.	Differentialdiagnose	56
5.3.1.	Monoklonale Gammopathie Unbekannter Signifikanz	56
5.3.2.	Smouldering Myeloma	56
5.4.	Literatur	58

Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

61

6.1.	Stadieneinteilungen und Klassifikationen	61
6.1.1.	Stadieneinteilung nach Durie und Salmon	61
6.1.2.	Stadieneinteilung der International Myeloma Working Group	62
6.1.3.	International Staging System und Revised International Staging System	62
6.1.4.	Durie/Salmon-PLUS-Klassifikation	63
6.2.	Prognosefaktoren	64
6.2.1.	Eigenschaften des malignen Myelomklons	64
6.2.1.1.	Plasmazell-Morphologie und Wachstumsmuster	64
6.2.1.2.	Plasmazell-Labeling-Index und Thymidinkinase	64
6.2.1.3.	Zytogenetik	65
6.2.1.4.	Mutationsstatus der Myelomzellen	66
6.2.1.5.	Genexpressionsanalysen der Myelomzellen	67
6.2.1.6.	Multi-Drug-Resistance 1-Expression	67
6.2.1.7.	Interleukin-6 und C-reaktives Protein	67
6.2.1.8.	Laktatdehydrogenase	67
6.2.1.9.	Plasmazellimmunphänotyp	67
6.2.1.10.	Ortsständigkeit der Plasmazellen	68
6.2.1.11.	Immunglobulin-Subtyp	68
6.2.2.	Charakteristika der Tumormasse	68
6.2.2.1.	Immunglobulinkonzentration und Leichtkettenausscheidung	68
6.2.2.2.	Bestimmung der freien Leichtketten im Serum	69
6.2.2.3.	Knochenmarkinsuffizienz	69
6.2.2.4.	Knochendestruktion	69
6.2.2.5.	Beta-2-Mikroglobulin	70
6.2.3.	Patientenspezifische Faktoren	71
6.2.3.1.	Performance-Status und Alter	71
6.2.3.2.	Albumin	71
6.2.3.3.	Nierenfunktion	72
6.2.3.4.	Einzelnukleotid-Polymorphismen	72
6.3.	Schlussfolgerungen für die Praxis	72
6.4.	Literatur	72

Responsekriterien und Verlaufsuntersuchungen	77
7.1. Responsekriterien.....	77
7.1.1. Allgemeines.....	77
7.1.2. IMWG-Kriterien.....	77
7.2. Verlaufsuntersuchungen.....	79
7.3. Literatur.....	80
Therapieindikation und Behandlungsoptionen	82
8.1. Indikationen zum Therapiebeginn.....	82
8.2. Therapieziele und Behandlungsoptionen.....	82
8.3. Literatur.....	85
Medikamentöse Primärtherapie	87
9.1. Basis und Auswahl der Therapie.....	87
9.2. Thalidomid-basierte Therapien.....	87
9.3. Bortezomib-basierte Therapien.....	89
9.4. Lenalidomid-basierte Therapien.....	91
9.5. Monoklonale Antikörper.....	93
9.6. Zytostatika.....	96
9.7. Glukokortikoide.....	97
9.8. Kontinuierliche und Erhaltungstherapien.....	98
9.9. Literatur.....	99
Hochdosistherapie und Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen	103
10.1. Basis der Hochdosis-Melphalan-Therapie.....	103
10.2. Induktionstherapie.....	105
10.3. Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen.....	106
10.3.1. Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen mit Chemotherapie plus G-CSF.....	106
10.3.2. Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen mit G-CSF.....	107
10.3.3. Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen mit G-CSF plus Plerixafor.....	107
10.4. Hochdosistherapie.....	107
10.5. Konsolidierungstherapie.....	109
10.7. Erhaltungstherapie.....	110
10.9. Literatur.....	112
Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen	116
11.1. Grundlagen der Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen.....	116
11.2. Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen nach myeloablativer Konditionierung.....	117
11.3. Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen nach reduzierter Konditionierung.....	117
11.4. Syngene Transplantation.....	120
11.5. Literatur.....	120

Rezidivtherapie

122

12.1.	Behandlungsindikation und Therapieziele	122
12.2.	Substanzen und Therapieregime	125
12.2.1.	Immunmodulierende Substanzen	125
12.2.1.1.	Thalidomid	125
12.2.1.2.	Lenalidomid	125
12.2.1.3.	Pomalidomid	126
12.2.2.	Proteasom-Inhibition	126
12.2.2.1.	Bortezomib	126
12.2.2.2.	Carfilzomib	127
12.2.2.3.	Ixazomib	127
12.2.3.	Histon-Deacetylase-Inhibition	127
12.2.3.1.	Panobinostat	127
12.2.4.	Antikörper	128
12.2.4.1.	Daratumumab	128
12.2.4.2.	Isatuximab	129
12.2.4.3.	Elotuzumab	129
12.2.5.	Chemotherapeutika und Glukokortikoide	129
12.2.6.	Autologe und allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	130
12.2.7.	Selinexor	130
12.2.8.	Venetoclax	131
12.2.9.	Melphalanflufenamid	131
12.3.	Empfehlungen für die Behandlungsentscheidung	131
12.3.1.	Berücksichtigung der Vortherapie	131
12.3.2.	Rezidiv mit Nierenfunktionsverschlechterung	131
12.3.3.	Erhöhtes Thromboembolie-Risiko	132
12.3.4.	Rezidiv mit Polyneuropathie	132
12.3.5.	Rezidivtherapie und Zytogenetik	132
12.3.6.	Rezidiv nach autologer oder allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	132
12.3.7.	Rezidiv mit extramedullärer Manifestation oder Plasmazellleukämie	132
12.4.	Literatur	133

Strahlentherapie

136

13.1.	Indikationen beim Multiplen Myelom	136
13.2.	Literatur	137

Komplikationen und deren Management sowie supportive Therapie

139

14.1.	Niereninsuffizienz	139
14.2.	Bakterielle Infektionen	139
14.3.	Virale Infektionen	140
14.4.	Hyperkalzämie, Knochendestruktion und andere Komplikationen	140
14.4.1.	Pathogenese der Skelettkomplikationen	140
14.4.2.	Hyperkalzämie	141
14.4.3.	Bisphosphonate	141
14.4.4.	Neue Wirkstoffe	145
14.5.	Hämatopoetische Insuffizienz	145
14.6.	Hyperviskositätssyndrom	146

14.7.	AL-Amyloidose	146
14.7.1.	Hochdosis-Chemotherapie	147
14.7.2.	Normal-dosierte Chemotherapie	147
14.7.3.	Neue Substanzen	147
14.7.4.	Supportive (unterstützende) Therapie	147
14.7.5.	Organ-Transplantationen	147
14.7.6.	Medikamente zum Abbau des Amyloids	147
14.8.	Neurologische und orthopädische Komplikationen	147
14.9.	Schmerztherapie und psychoonkologischer Support	149
14.10.	Literatur	150

Neue Immuntherapien **153**

15.1.	Konjugierte Antikörper	154
15.2.	CAR- und TCR-transgene T-Zellen	155
15.3.	Bispezifische Antikörper	158
15.4.	Literatur	159

Neue Entwicklungen, klinische Studien und Patientensupport **161**

16.1.	Neue Entwicklungen	161
16.2.	Langzeitüberleben versus Heilung	161
16.3.	Klinische Studien	162
16.4.	Patientensupport	163
16.5.	Literatur	164

Index **165**