

Inhalt

Geschichte des Multiplen Myeloms

<i>H. Dietzfelbinger, C. Straka</i>	1
Historischer Fallbericht: Thomas McBean (1850)	2
Bence-Jones-Protein und Leichtkettenisotypen	4
Identifikation des monoklonalen Serumproteins	4
Therapie	5
Prognose	5

Epidemiologie

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

Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese

<i>F. Bassermann, K. Nickel, S. Theurich</i>	15
Transformation zur malignen Plasmazelle	15
Genetische Veränderungen	15
Microenvironment und Bedeutung des Knochenmarks	17
Molekulare Therapie-Targets	19
Knochenkrankheit	21
Zusammenfassung	22

Formenkreis der Plasmazellneoplasien

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

Plasmozytome	33
Solitäres Plasmozytom des Knochens	33
Solitäre extramedulläre Plasmozytome	34
Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen	34
Primäre Amyloidose	34
Erkrankungen durch monoklonale Leicht- und Schwerekettenablagerungen	34
Immunglobulinschwerketten-Krankheiten und Makroglobulinämie	35
γ-Schwerketten-Krankheit	35
μ-Schwerketten-Krankheit	35
α-Schwerketten-Krankheit	35
Makroglobulinämie	35
Differenzialdiagnosen des Plasmazellenmyeloms	36
Kriterien für MGUS, smoldering Myelom und Multiples Myelom	
<i>M. Hentrich, I. Rassmann, P. Bojko, C. Straka</i>	39
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)	39
Epidemiologie und Ätiologie	40
Klinik und Diagnostik	41
Risikostratifizierung und Verlauf	41
Smoldering multiple myeloma (SMM)	43
Risikostratifizierung und Verlauf	44
Therapie	46
Multiples Myelom (MM)	46
Stadieneinteilung und Prognose	
<i>A. Höllein, C. Straka, N. Fischer, F. Abedinpour, R. Lamerz, M. Wick, H. Dietzfelbinger,</i>	
<i>M. Hentrich</i>	51
Einteilung nach ISS (2005)	51
Zytogenetische Risikofaktoren	52
Einteilung nach R-ISS (2015)	53
Genexpressionsanalysen und Molekulargenetik	54
Zirkulierende Tumorzellen und Durchflusszytometrie	54
Alter und Komorbidität	55
Knochenmarkdiagnostik	
<i>M. Truger, H. Dietzfelbinger, M. Kremer, T. Haferlach</i>	59
Technik der Knochenmarkaspiration und -biopsie	59
Probenverteilung und Präanalytik	60
Zytomorphologie und Histopathologie	61
Multiparametrische Durchflusszytometrie und Immunhistochemie	63
Zytogenetik und Molekulargenetik	64
Ausblick	67
Klinisch-chemische Diagnostik	
<i>M. Wick, R. Lamerz, R. Bartl</i>	69
Monoklonale Immunglobuline	69
Grundlagen	69
Nachweismethoden	71
Proteinelektrophorese	71

Klinische Bedeutung	74
β_2 -Mikroglobulin (B2M)	76
Proteinurie und Nierenfunktion	76
Serumviskosität	77
Kryoglobuline	77
Anti-Myelin-Antikörper	78
Hyperkalzämie	78
Bildgebende Diagnostik	
<i>K. Treitl, A. Baur-Melnyk</i>	81
Ganzkörper-CT: Technik und bildgebende Befunde	81
Szintigrafie	83
MRT und Ganzkörper-MRT: Technik und bildgebende Befunde	83
Infiltrationsmuster in der MRT	84
MRT-Protokoll bzw. Sequenzwahl	85
Indikationen zur MRT	86
PET/CT	87
Knochendichtemessung	88
Diagnose und Staging	89
Monitoring mittels Bildgebung und Prognose	90
Zusammenfassung	91
Klinik	
<i>F. Abedinpour, H. Ostermann, N. Fischer</i>	95
Allgemeinsymptome	97
Skelettsystem	97
Hyperkalzämie	98
Niere	99
Hämatopoese	99
Hämoglobin/Erythrozyten	99
Leukozyten	99
Thrombozyten	100
Koagulopathie	100
Hämorrhagische Diathese	100
Thrombophile Diathese	100
Hyperviskositätssyndrom	101
Infektionen	101
Nervensystem	102
Haut	103
Primärtherapie mit autologer Transplantation	
<i>C. Straka, C. Weyermann, S. Theurich, F. Bassermann, M. Hubmann, M. Hentrich</i>	105
Indikation und Patientenselektion	105
Induktionstherapie	106
Stammzellmobilisierung und Stammzellsammlung	107
Hochdosischemotherapie	108
Konsolidierung	109
Erhaltungstherapie	110
Patientenselektion und Wahl der Regime für die HDT-ASCT am Tumorzentrum München: eine Konsensusempfehlung	111

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

Primärtherapie nicht-transplantabler Patienten

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

<i>F. Bassermann</i>	117
Zugelassene Erstlinientherapien	117
Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (VRd) – SWOG-S0777-Studie	119
Daratumumab – Lenalidomid/Dexamethason (Dara-Rd) – MAIA-Studie	120
Daratumumab – Bortezomib/Melphalan/Prednisolon (Dara-VMP) – ALCYONE-Studie ..	120
Vergleich der Ansprechraten der Kombinationstherapien	121
Vergleich der Wirksamkeit bei Hochrisikopatienten	121
Aufstellung des Nebenwirkungsspektrums in den Zulassungsstudien	121
Vergleich der Erstlinientherapien im Hinblick auf das Alter und Komorbidität	122
Therapieoptionen bei eingeschränkter Nierenfunktion	122
Intravenöse versus subkutane Applikation von Daratumumab	123
Bendamustin bei Patienten mit schwerer vorbestehender Polyneuropathie	124
Empfehlung für gebrechliche Patienten	124
Ausblick	124

Rezidivtherapie

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

Hochdosis-Chemotherapie und autologe Transplantation

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

Allogene Stammzelltransplantation

M. Verbeek, M. Hentrich, R. Reibke, J. Tischer, C. Straka, A. Hausmann, C. von Schilling,

<i>H.-J. Kolb</i>	159
Graft-versus-Myeloma-Effekt	159
Allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung (MAC)	160
Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter, nicht myeloablativer Konditionierung (allo-RIC-SZT)	161
Autologe gefolgt von allo-RIC-Transplantationen (auto/alloSZT)	161
Neuere Entwicklungen	162
Fremdspender- und Mismatch-Transplantation	163
Haploidente Transplantation	163
Zusammenfassung	164

T-Zell-involvierende Therapien beim rezidierten Multiplen Myelom – CAR-T-Zell-therapie und bispezifische Antikörper

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

Neue Substanzklassen und Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms

<i>N. K. Lang, F. Bassermann, R. Reibke, I. Bumered, C. Wendtner, H. Dietzfelbinger</i>	179
Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs)	179
Wirkmechanismus vom IMiDs	179
Zulassungsstatus IMiDs	181
Nebenwirkungen von immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) und deren Management	181
Weitere Nebenwirkungen	183
Risikominimierungsprogramm und Sonderrezepte	184
Proteasom-Inhibitoren	184
Wirkmechanismus von Proteasom-Inhibitoren	184
Zulassungsstatus Proteasom-Inhibitoren	185
Nebenwirkungen von Proteasom-Inhibitoren und deren Management	186
Bortezomib	186
Carfilzomib	187
Monoklonale Antikörper	187
Elotuzumab	187
Anti-CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab	189

HDAC-Inhibitoren	191
Panobinostat	191
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	192
Belantamab-Mafodotin	192
XPO1-Inhibitoren	195
Selinexor	195
Peptidwirkstoffkonjugat	196
Melflufen (Melfhalan flufenamid)	196
Neue, nicht zugelassene Substanzen	197
IMiDs	198
Monoklonale Antikörper	198
Immuncheckpoint-Inhibition	199
„Targeted“ Therapien	200
Immunzytokin Modakafusp alfa (TAK-573)	202
Strahlentherapie	
<i>M. E. Panzer, J. C. Peeken, S. E. Combs</i>	207
Multiples Myelom	207
Radiotherapeutische Technik	209
Dosis und Fraktionierung	210
Die Kombination von Strahlentherapie und Systemtherapie	211
Ganzkörperbestrahlung	212
Solitäres Plasmozytom	212
Indikation und Ergebnisse	212
Durchführung der Therapie	213
Zusammenfassung	214
Operative Therapie	
<i>H. R. Dürr, H. Rechl</i>	217
Extremitäten	217
Obere Extremität	218
Untere Extremität	219
Wirbelsäule	220
Operative Therapie des „solitären Plasmozytoms“	221
Prognose	222
Zusammenfassung	222
Remissionsbeurteilung	
<i>C. Straka, M. Hentrich</i>	225
Remissionskriterien der IMWG	225
Endpunkte klinischer Studien	229
Antiresorptive Therapie	
<i>C. Then, I. Bumedner, S. Otto, R. Schmidmaier, E. von Tresckow, R. Bartl, F. S. Oduncu</i>	233
Mechanismen und Formen der skeletal-related events (SRE)	233
Antiresorptiva: Präparate und Pharmakokinetik	234
Bisphosphonate	234
Denosumab	236

Wirkungen der Bisphosphonate	236
Hemmung der Knochenresorption	236
Antitumorwirkung	238
Denosumab	239
Nebenwirkungen	240
Medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose	240
Hypokalzämie	241
Gastrointestinale Nebenwirkungen	242
Akutphasereaktion	242
Renale Nebenwirkungen	242
Kontraindikationen	243
Antiresorptiva in der Behandlungsstrategie	243
Praktische Ratschläge	245
Myelominduzierte Hyperkalzämie	245
Klinische Symptomatik	245
Therapie	246
Weitere Maßnahmen zur Therapie der Hyperkalzämie	246
Zusammenfassung der Empfehlungen beim Multiplen Myelom	247
 Prophylaxe von Infektionen bei Patienten mit Multiplem Myelom	
<i>M. Sandherr, C. Rieger</i>	251
Antibakterielle Prophylaxe	251
Hintergrund	251
Risikodefinition	252
Antibakterielle Prophylaxe	252
Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe	254
Antivirale Prophylaxe gegen Herpes-Simplex-Virus Typ 1 + 2 (HSV-1, HSV-2), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV)	255
HSV-1, HSV-2, VZV	256
Hepatitis B	258
Impfung	259
Überprüfung des Impfstatus vor Therapieeinleitung	259
Grundsätzliche Empfehlungen zu Impfungen bei Patienten mit Multiplem Myelom ..	260
Spezielle Empfehlung zur Impfung gegen Herpes zoster (Totimpfstoff) nach autologer SZT	260
Immunglobuline	261
 Renale Komplikationen	
<i>U. Schönermarck, M. Fischereider, R. Schmidmaier</i>	265
Diagnostik	266
Beurteilung der Nierenfunktion	266
Bestimmung der freien Leichtketten (FLC) in Serum und Urin	267
Nachweis einer Proteinurie	267
Nierenbiopsie	268
Renale Syndrome/Hauptmanifestationen	268
Cast-Nephropathie („Myelomniere“ durch intratubuläre Präzipitate von Leichtketten)	271
Renale Amyloidose (AL-Amyloidose)	272
Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD)	272

Therapie	273
Allgemeine, unspezifische Maßnahmen	273
Dosisanpassung von Medikamenten	273
Onkologische Therapie des MM mit Niereninsuffizienz	274
Nierenschädigung durch akute Medikamenten-Toxizität	277
Spezifische nephrologische Therapieformen	278
Zusammenfassung	281
Neurologische Komplikationen	
<i>C. Franke, H. Dietzfelbinger</i>	283
„Benigne Gammopathien“ (MGUS)	284
Multiples Myelom	286
Makroglobulinämie Waldenström	286
Kryoglobulinämie	287
Amyloidoseassoziierte Neuropathien	288
POEMS-Syndrom	288
Therapieassoziierte Polyneuropathie beim Multiplen Myelom	291
Therapie und Verlauf der paraproteinämischen Neuropathien	292
Zweitneoplasien	
<i>N. Graf, E. Hiller, C. Straka</i>	295
Entstehung von Zweitmalignomen	295
Zweitmalignome nach Chemotherapie	295
Neue Substanzen	297
Plasmazelleukämie	
<i>C. Weyermann, N. Fischer, C. Wendtner</i>	301
Diagnose	301
Klinik	302
Therapie	303
Extramedulläre Plasmozytome	
<i>I. Cicha, A. Holler, C. Alexiou</i>	309
Definition	309
Material und Methoden	310
Ergebnisse	310
Epidemiologie	310
Lokalisation	310
Klinik	312
Diagnose	312
Therapie und Prognose	314
Therapieempfehlung	315
AL-Amyloidosen bei monoklonaler Gammopathie	
<i>M. Hentrich, N. Fischer, F. Oduncu, R. P. Linke</i>	319
Definition von Amyloid	319
Diagnostische Verfahren	319
Klassifizierung	320
Alg- bzw. AL-Amyloidosen – Epidemiologie	320

AL-Amyloidose	321
Klinisches Bild	321
Klinische Diagnostik, Prognose und Stadieneinteilung	322
Therapie	323
Morbus Waldenström (lymphoplasmazytisches Lymphom)	
<i>L. Fischer, H. Dietzfelbinger, A. Zöllner, X. Schiel, P. Bojko, M. Hubmann, M. Dreyling</i>	333
Einleitung	333
Klinik	334
Diagnostik	335
Allgemein	335
Pathologie/Immunphänotypisierung	336
Labor	336
Staging, Prognoseeinteilung und Verlaufsbeurteilung	338
Therapie	340
Erstlinientherapie	341
Erhaltungstherapie	348
Rezidivtherapie	348
Therapieprotokolle bei WM	350
Ausblick	351
Zusammenfassung	351
Abkürzungsverzeichnis	356
Sachregister	361
Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	366
Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München	372