

Inhalt

Geschichte des multiplen Myeloms

<i>H. Dietzfelbinger, C. Straka</i>	1
Historischer Fallbericht: Thomas McBean (1850)	1
Bence-Jones-Protein und Leichtkettenisotypen	3
Identifikation des monoklonalen Serumproteins	4
Stadieneinteilung	4
Therapie	4
Prognose	5

Epidemiologie

<i>R. Lamerz</i>	6
Inzidenz und Mortalität	6
Prädisposition	6
Strahlenexposition	8
Berufs- und Umweltexposition	9
Nicht berufsbedingte Exposition	9
Familiäre Faktoren	10
MM und Viren	11
Genetische Faktoren	11

Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese

<i>R. Schmidmaier, F. Bassermann, R. Lamerz</i>	15
Transformation zur malignen Plasmazelle	15
Genetische Veränderungen	15
Progression im Microenvironment des Knochenmarks	16
Die zentrale Rolle des Knochenmarks	17
Knochenkrankheit	18
Molekulare Therapie-Targets	19

Formenkreis der Plasmazellneoplasien

<i>H.-P. Horny, K. Sotlar</i>	23
Rationale einer morphologischen Diagnostik in der Hämatopathologie bei monoklonaler Gammopathie bzw. Paraproteinämie	24
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	25
Asymptomatisches (smoldering) Myelom	25

Multiples Myelom bzw. Plasmazellmyelom	26
Plasmazellmyelom mit assoziierter systemischer Mastozytose (SM-AHNMD).	26
Nichtsekretorisches Myelom.	26
Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom)	26
Plasmazellleukämie.	27
Solitäres Plasmozytom des Knochens	27
Solitäre extramedulläre Plasmozytome.	27
Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen	27
Primäre Amyloidose	27
Erkrankungen durch monoklonale Leicht- und Schwerekettenablagerungen.	27
Makroglobulinämie.	28
Differenzialdiagnose des Plasmazellmyeloms	28
 Kriterien für MGUS, smoldering Myelom und multiples Myelom	
<i>M. Hentrich, I. Rassmann, N. Graf, P. Bojko, C. Straka</i>	30
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)	30
Epidemiologie und Ätiologie	30
Klinik und Diagnostik	31
Risikostratifizierung und Verlauf	31
Smoldering multiple myeloma (SMM)	32
Risikostratifizierung und Verlauf	33
Therapie	34
Multiples Myelom (MM)	35
 Stadieneinteilung	
<i>F. Abedinpour, N. Fischer</i>	37
Stadieneinteilung nach <i>Durie</i> und <i>Salmon</i>	37
Internationales Staging-System des multiplen Myeloms (ISS)	38
 Diagnostisches Konzept	
<i>R. Schmidmaier, M. Hubmann</i>	40
 Knochenmarkdiagnostik	
<i>M. Truger, H. Dietzfelbinger, M. Kremer, T. Haferlach</i>	42
Technik der Knochenmarkaspiration und -biopsie	42
Probenverteilung und Präanalytik	43
Zytomorphologie und Histopathologie	44
Multiparametrische Durchflusszytometrie und Immunhistochemie	45
Zytogenetik und Molekulargenetik	46
 Klinisch-chemische Diagnostik	
<i>M. Wick, R. Lamerz, R. Bartl</i>	50
Monoklonale Immunglobuline	50
Grundlagen	50
Nachweismethoden	51
Klinische Bedeutung	54
β ₂ -Mikroglobulin (B2M)	55

Proteinurie und Nierenfunktion	56
Serumviskosität	56
Kryoglobuline	57
Anti-Myelin-Antikörper	57
Hyperkalzämie	57
Bildgebende Diagnostik	
<i>A. Baur-Melnyk, M. D'Anastasi, V. Pfahler, M. Reiser</i>	59
Projektionsradiografie	59
Computertomografie	60
CT vs. Röntgen	61
Szintigrafie	61
Magnetresonanztomografie	61
Infiltrationsmuster in der MRT	61
Sequenzwahl	62
MRT vs. Röntgen	62
Ganzkörper-MRT vs. MRT der Wirbelsäule	63
MRT und Prognose	63
PET-CT	65
Knochendichtemessung	66
Sonderformen des Plasmozytoms	66
Benigne monoklonale Gammopathie und Smoldering myeloma, POEMS, solitäres Plasmozytom, extramedulläres Plasmozytom	66
Bildgebendes Staging	67
Klinik	
<i>F. Abedinpour, H. Ostermann, N. Fischer</i>	70
Allgemeinsymptome	71
Skelettsystem	71
Hyperkalzämie	72
Niere	72
Hämatopoese	73
Hämoglobin/Erythrozyten	73
Leukozyten	73
Thrombozyten	73
Koagulopathie	74
Hämorrhagische Diathese	74
Thrombophile Diathese	74
Hyperviskositätssyndrom	74
Infektionen	74
Nervensystem	75
Haut	76
Prognostische Faktoren	
<i>H. Dietzfelbinger, R. Lamerz, M. Wick, W. Hochtlen-Vollmar, P. Liebisch</i>	77
Stadieneinteilungen	78
Internationales Staging-System (ISS)	78
Revidierte Fassung der IMWG-Kriterien	78
Parameter zur Beschreibung der Biologie des Plasmazellklons	80

Plasmazellmorphologie	80
Multiparameter-Durchflusszytometrie	80
Zytogenetik	80
Bestimmung der freien Leichtketten im Serum	82
Traditionelle Prognoseparameter	85
Immunglobulin-Subtyp	85
Parameter zur Beschreibung der proliferativen Aktivität	85
Parameter zur Beschreibung der Tumormasse	86
Parameter zur Beschreibung der Organschädigung	87
Allgemeine Parameter	88
Parameter zur Beschreibung der Wechselwirkung zwischen Wirt und Tumor (host-tumour interactions)	88
Weitere Parameter mit prognostischer Bedeutung	88
Bedeutung der Remission nach Therapie	88

Therapeutisches Konzept

<i>C. Straka, F. S. Oduncu, H. Dietzfelbinger</i>	91
---	----

Autologe Blutstammzelltransplantation

<i>C. Straka, M. Hentrich, N. Fischer, R. Reibke, H.-J. Kolb, F. S. Oduncu, R. Schmidmaier, B. Emmerich</i>	94
Hochdosistherapie mit Melphalan ohne SZT	94
Autologe Knochenmarktransplantation	94
Autologe Blutstammzelltransplantation (ASZT)	94
Konventionelle Chemotherapie versus Hochdosistherapie mit ASZT	96
Art der Hochdosistherapie	97
Einfach- versus Tandem-Hochdosistherapie	98
ASZT bei älteren Patienten	99
Hochdosistherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz	100
Aktuelle Entwicklungen	102
Induktion vor Transplantation	102
Konsolidierung und Erhaltung nach Transplantation	102
Historie der „Total Therapy“	104
Transplantation im Rezidiv	105

Allogene Stammzelltransplantation

<i>M. Hentrich, R. Reibke, J. Tischer, C. Straka, A. Hausmann, C. von Schilling, H.-J. Kolb</i>	109
Graft-versus-Myeloma-Effekt	109
Allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung (MAC)	109
Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter, nicht myeloablativer Konditionierung (allo-RIC-SZT)	110
AutoSZT gefolgt von allo-RIC-SZT	111

Primärtherapie nicht transplantabler Patienten

<i>N. Fischer, N. K. Lang, H. Dietzfelbinger, C. Wendtner, F. Abedinpour, F. Bassermann</i>	118
Wahl der zytostatischen Therapie	118
Melphalan/Prednison (MP)	118
Melphalan/Prednison/Thalidomid (MPT)	119

Melphalan/Prednison/Bortezomib (VMP)	121
Lenalidomid-basiert (Rd und MPR-R)	121
Alternative Chemotherapieschemata	123
Alkylantien	123
Glukokortikosteroide	123
Polychemotherapie-Schemata und aktuelle Kombinationen	123
Therapieziele und praktisches Vorgehen	125

Erhaltungstherapie

<i>M. Hubmann, A. Pawlikowski, H. Dietzfelbinger, N. K. Lang, C. von Schilling, F. S. Oduncu</i> ...	128
Definition der Erhaltungstherapie	128
Ältere Ansätze für eine Erhaltungstherapie	128
Immunmodulatorisch wirksame Substanzen	129
Thalidomid	129
Lenalidomid	129
Pomalidomid	130
Proteasom-inhibitoren	130
Bortezomib	130
Ixazomib	131
Carfilzomib	131
Empfehlungen für die klinische Praxis	131

Rezidivtherapie

<i>T. Dechow, N. K. Lang, H. Dietzfelbinger, N. Fischer, J. Walther</i>	133
Autologe und allogene Transplantation	133
Konventionelle Optionen in der Therapie des rezidierten multiplen Myeloms	133
Thalidomid	133
Bortezomib	135
Subgruppenanalyse verschiedener Patientenkollektive	135
Lenalidomid	136
Zytogenetische Risikofaktoren	138
Carfilzomib und Ixazomib	139
Elotuzumab und Daratumumab	140
Panobinostat	141
Pomalidomid	142
Bendamustin	143

Neue Substanzen und Substanzklassen in der Therapie des multiplen Myeloms

<i>N. K. Lang, F. Bassermann, R. Schmidmaier, R. Reibke, I. Bumer, N. Fischer, C. Wendtner, H. Dietzfelbinger</i>	148
Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs)	148
Wirkmechanismus von IMiDs	148
Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid	150
Proteasom-inhibitoren	154
Wirkmechanismus	154
Bortezomib	156
Carfilzomib	158
Ixazomib (MLN9708)	161
Histondeacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)	163

Wirkmechanismus	163
Panobinostat	163
Vorinostat	164
Ricolinostat (ACY-1215)	165
Monoklonale Antikörper	165
Elotuzumab	165
Daratumumab	167
Wichtige Hinweise zur Interferenz von Elotuzumab und Anti-CD38-Antikörpern mit Labortests	169
Weitere Therapieansätze	169
Weitere Antikörper	169
CAR-T-Zelltherapie	173
Kinesinspindelprotein-Inhibitor Filanesib (ARRY-520)	174
Plitidepsin	175
Perifosin und Nelfinavir	175
Strahlentherapie	
<i>M. Panzer, S. E. Combs</i>	179
Multiples Myelom	179
Radiotherapeutische Technik	180
Dosis und Fraktionierung	181
Ganzkörperbestrahlung	182
Solitäres Plasmozytom	182
Indikation und Ergebnisse	182
Durchführung der Therapie	183
Operative Therapie	
<i>H. R. Dürr, H. Rechl</i>	185
Extremitäten	185
Obere Extremität	185
Untere Extremität	186
Wirbelsäule	187
Operative Therapie des „solitären Plasmozytoms“	188
Prognose	189
Remissionsbeurteilung	
<i>C. Straka, R. Schmidmaier</i>	191
Remissionskriterien der IMWG	191
Endpunkte klinischer Studien	194
Antiresorptive Therapie	
<i>C. Then, I. Bumered, S. Otto, R. Schmidmaier, E. von Tresckow, R. Bartl, F. S. Oduncu</i>	195
Mechanismen und Formen der Skeletal-related events (SRE)	195
Antiresorptiva: Präparate und Pharmakokinetik	196
Bisphosphonate	196
Denosumab	197
Wirkungen der Bisphosphonate	197
Hemmung der Knochenresorption	197

Antitumorwirkung	198
Denosumab	199
Nebenwirkungen	199
Medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose	199
Hypokalzämie	200
Gastrointestinale Nebenwirkungen	201
Akutphasereaktion	201
Renale Nebenwirkungen	201
Kontraindikationen	201
Antiresorptiva in der Behandlungsstrategie	202
Praktische Ratschläge	203
Myelominduzierte Hyperkalzämie	203
Klinische Symptomatik	203
Therapie	204
Weitere Maßnahmen zur Therapie der Hyperkalzämie	204
 Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA)	
<i>H. Dietzfelbinger, N. K. Lang, M. Hubmann, W. Abenhardt, F. S. Oduncu</i>	206
Anämie	206
Bedeutung der Anämie für Myelompatienten	206
Multifaktorielle Pathogenese der Myelom- bzw. tumorassoziierten Anämie	206
Therapie der Myelom- und Chemotherapie-induzierten Anämie	207
Transfusionen	207
Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA)	208
Ursachen für ein Versagen der ESA-Therapie	209
ESA und thromboembolische Ereignisse	210
Auszüge aus den aktuellen Empfehlungen zum Einsatz von ESA (EORTC und ASCO)	211
 Renale Komplikationen	
<i>U. Schönermarck, M. Fischereider, R. Schmidmaier</i>	214
Diagnostik	215
Beurteilung der Nierenfunktion	215
Bestimmung der freien Leichtketten (FLC) in Serum und Urin	215
Nachweis einer Proteinurie	215
Nierenbiopsie	216
Renale Syndrome/Hauptmanifestationen	216
Cast-Nephropathie („Myelomniere“)	218
AL-Amyloidose	218
Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD)	219
Therapie	219
Allgemeine, unspezifische Maßnahmen	219
Onkologische Therapie des MM mit Niereninsuffizienz	219
Spezifische nephrologische Therapieformen	220
 Neurologische Komplikationen	
<i>C. Franke, H. Dietzfelbinger</i>	224
„Benigne Gammopathien“ (MGUS)	224
Multiples Myelom	226
Makroglobulinämie Waldenström	226

Kryoglobulinämie	226
Amyloidose-assoziierte Neuropathien	227
POEMS-Syndrom	227
Therapieassoziierte Polyneuropathie beim multiplen Myelom	229
Therapie und Verlauf der paraproteinämischen Neuropathien	230
Zweitneoplasien	
<i>N. Graf, E. Hiller, C. Straka</i>	232
Entstehung von Zweitmalignomen	232
Zweitmalignome nach Chemotherapie	232
Neue Substanzen	233
Lebensqualität	
<i>I. Bumedner, F. S. Oduncu</i>	236
Lebensqualität und Messinstrumente	236
Besondere Lebensqualitätsaspekte beim multiplen Myelom	236
Wirbelsäulenkomplikationen	237
Körperliches Training zur Verbesserung der Lebensqualität	238
Bortezomib	238
Thalidomid	238
Lenalidomid	240
Pomalidomid	240
Hochdosistherapie versus konventionelle Therapie	240
Vergleich verschiedener Hochdosismodalitäten	241
Wiedereingliederung ins Erwerbsleben	241
Plasmazelleukämie	
<i>N. Fischer, C. Wendtner, G. Totok, J. Wagner-Czekalla</i>	244
Diagnose	244
Klinik	244
Therapie	245
Extramedulläre Plasmozytome	
<i>S. Dürr, M. Pöttler, A. Holler, C. Alexiou</i>	248
Definition	248
Material und Methoden	248
Ergebnisse	249
Epidemiologie	249
Lokalisation	249
Klinik	250
Diagnose	250
Therapie und Prognose	251
Therapieempfehlung	253

AL-Amyloidosen bei monoklonaler Gammopathie*M. Hentrich, N. Fischer, F. S. Oduncu, R. P. Linke* 255

Amyloidosen 255

Definition von Amyloid. 256

Diagnostische Verfahren 256

Klassifizierung 258

ALg- bzw. AL-Amyloidosen 258

AL-Amyloidose 258

Klinisches Bild 258

Klinische Diagnostik, Prognose und Stadieneinteilung 259

Therapie 260

Immunozytom (Morbus Waldenström)*H. Dietzfelbinger, A. Zöllner, X. Schiel, T. Dechow, P. Bojko, M. Hubmann, E. Hiller, M. Dreyling* 268

Klinik 268

Diagnostik beim M. Waldenström. 269

MYD88- und CXCR4-Mutationen 270

Prognoseparameter 270

Therapie 271

Monoklonale Antikörper und Chemotherapie. 271

Proteasominhibitoren 275

Immunmodulatorische Substanzen 276

mTOR- und AKT-Hemmer 276

Nukleosidanaloga 276

Bcr-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib 277

Histondeacetylase-Inhibitor 277

Erhaltungstherapie. 277

Salvage-Therapie. 277

Ausblick 279

Therapiestrategien und Therapieprotokolle beim MW 283

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe 286