

# Multiples Myelom

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Bearbeitet von  
C. Straka, H. Dietzfelbinger

überarbeitet 2017. Taschenbuch. 308 S. Paperback  
ISBN 978 3 86371 211 2  
Format (B x L): 16,5 x 23,5 cm  
Gewicht: 606 g

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Onkologie,  
Psychoonkologie](#)

Zu [Leseprobe](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

  
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung [beck-shop.de](http://beck-shop.de) ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

# 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 Schwerkettenablagerungen . . . . .	27
Makroglobulinämie . . . . .	28
Differenzialdiagnose des Plasmazellmyeloms . . . . .	28
<b>Kriterien für MGUS, smoldering Myelom und multiples Myelom</b>	
<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
<b>Stadieneinteilung</b>	
<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
<b>Diagnostisches Konzept</b>	
<i>R. Schmidmaier, M. Hubmann</i> . . . . .	40
<b>Knochenmarkdiagnostik</b>	
<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
<b>Klinisch-chemische Diagnostik</b>	
<i>M. Wick, R. Lamerz, R. Bartl</i> . . . . .	50
Monoklonale Immunglobuline . . . . .	50
Grundlagen . . . . .	50
Nachweismethoden . . . . .	51
Klinische Bedeutung . . . . .	54
$\beta_2$ -Mikroglobulin (B2M) . . . . .	55

Proteinurie und Nierenfunktion . . . . .	56
Serumviskosität . . . . .	56
Kryoglobuline . . . . .	57
Anti-Myelin-Antikörper . . . . .	57
Hyperkalzämie . . . . .	57
<b>Bildgebende Diagnostik</b>	
<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
<b>Klinik</b>	
<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
<b>Prognostische Faktoren</b>	
<i>H. Dietzfelbinger, R. Lamerz, M. Wick, W. Hoechtlen-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
Zyogenetik . . . . .	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
<b>Therapeutisches Konzept</b>	
<i>C. Straka, F. S. Oduncu, H. Dietzfelbinger</i> . . . . .	91
<b>Autologe Blutstammzelltransplantation</b>	
<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
<b>Allogene Stammzelltransplantation</b>	
<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
<b>Primärtherapie nicht transplantabler Patienten</b>	
<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
<b>Erhaltungstherapie</b>	
<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
<b>Rezidivtherapie</b>	
<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
<b>Neue Substanzen und Substanzklassen in der Therapie des multiplen Myeloms</b>	
<i>N. K. Lang, F. Bassermann, R. Schmidmaier, R. Reibke, I. Bumedner, 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
<b>Strahlentherapie</b>	
<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
<b>Operative Therapie</b>	
<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
<b>Remissionsbeurteilung</b>	
<i>C. Straka, R. Schmidmaier</i> . . . . .	191
Remissionskriterien der IMWG . . . . .	191
Endpunkte klinischer Studien . . . . .	194
<b>Antiresorptive Therapie</b>	
<i>C. Then, I. Bumedner, 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
<b>Erythropoese stimulierende Agenzien (ESA)</b>	
<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
<b>Renale Komplikationen</b>	
<i>U. Schönermarck, M. Fischereder, 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
<b>Neurologische Komplikationen</b>	
<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
<b>Zweitneoplasien</b>	
<i>N. Graf, E. Hiller, C. Straka</i> .....	232
Entstehung von Zweitmalignomen .....	232
Zweitmalignome nach Chemotherapie .....	232
Neue Substanzen .....	233
<b>Lebensqualität</b>	
<i>I. Bumededer, 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
<b>Plasmazellleukämie</b>	
<i>N. Fischer, C. Wendtner, G. Totok, J. Wagner-Czekalla</i> .....	244
Diagnose .....	244
Klinik .....	244
Therapie .....	245
<b>Extramedulläre Plasmozytome</b>	
<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

<b>AL-Amyloidosen bei monoklonaler Gammopathie</b>	
<i>M. Hentrich, N. Fischer, F. S. Oduncu, R. P. Linke</i> .....	255
Amyloidosen .....	255
Definition von Amyloid .....	256
Diagnostische Verfahren .....	256
Klassifizierung .....	258
AIg- bzw. AL-Amyloidosen .....	258
AL-Amyloidose .....	258
Klinisches Bild .....	258
Klinische Diagnostik, Prognose und Stadieneinteilung .....	259
Therapie .....	260
<b>Immunozytom (Morbus Waldenström)</b>	
<i>H. Dietzfelbinger, A. Zöllner, X. Schiel, T. Dechow, P. Bojko, M. Hubmann, E. Hiller, M. Dreyling</i> .....	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
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib .....	277
Histondeacetylase-Inhibitor .....	277
Erhaltungstherapie .....	277
Salvage-Therapie .....	277
Ausblick .....	279
Therapiestrategien und Therapieprotokolle beim MW .....	283
<b>Autoren und Mitglieder der Projektgruppe</b> .....	286