

L. Leyboldt, A. Schieferdecker, A. M. Asemissen, K. Weisel.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie)

27. April 2020

Multiples Myelom: Erstdiagnose und Therapie

Das Multiple Myelom (MM) ist die zweithäufigste hämatologische Systemerkrankung und wird als maligne Plasmazellneoplasie der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome zugeordnet. Die Erkrankung betrifft v.a. ältere Menschen und nimmt daher aufgrund des steigenden Alters der Gesamtbevölkerung zu. Zur Diagnosestellung sind der Nachweis eines monoklonalen Proteins im Serum und/oder im Urin und eine mind. 10%ige Knochenmarkinfiltration durch klonale Plasmazellen bzw. der histologische Nachweis eines Plasmozytoms notwendig. Die behandlungsbedürftige Myelomerkrankung ist definiert durch das Vorhandensein bestimmter Endorganschäden bzw. den Nachweis spezifischer Biomarker. Der Einsatz neuer Substanzen wie den immunmodulatorischen Agenzien, Proteasom-Inhibitoren und monoklonalen Antikörpern in der ersten Therapielinie sowie im Rezidiv hat zu einem stetig verbesserten progressionsfreien (PFS) und Gesamtüberleben (OS) geführt. Weitere Behandlungsmöglichkeiten gegen neue Zielantigene, wie Immunkonjugate, bispezifische Antikörper und zelluläre Therapien (CAR-T-Zellen), sind derzeit in klinischer Erprobung.

Epidemiologie

Das MM ist i.d.R. eine Erkrankung des höheren Lebensalters, das mediane Erkrankungsalter beträgt 72 Jahre (Männer) bzw. 74 Jahre (Frauen), nur ca. 2% der Fälle treten vor dem 45. Lebensjahr auf (1, 2). Jedes Jahr werden in Deutschland ca. 3.000 neue Fälle bei Frauen und ca. 4.000 Fälle bei Männern diagnostiziert, wobei Männer über alle Altersklassen hinweg häufiger betroffen sind. Die absolute Inzidenz ist aufgrund des zunehmenden Alters der Gesamtbevölkerung steigend, bei altersstandardisierter Betrachtung jedoch in den letzten Jahren stabil geblieben (1, 2).

Monoklonale Gammopathien als Vorläuferläsionen

Dem MM geht regelhaft eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus, deren Prävalenz bei über 50-Jährigen bei 3,2% liegt und mit zunehmendem Alter weiter steigt (3, 4). Auch ein Smouldering Multiple Myeloma (SMM) sowie ein solitäres Plasmozytom (SP) (für Definitionen s. Abschnitt „Diagnostik“), wenngleich seltener, sind bekannte Vorläuferplasmazelldyskrasien, die eine höhere Progressionsrate in ein MM aufweisen (ca. 10%/Jahr bei SMM vs. 1%/Jahr bei MGUS) (1, 5). Die klinische Überwachung von Patienten mit

MGUS und Vorläuferplasmazell Dyskrasien ist prognostisch relevant. Studien zeigen ein unterschiedliches Outcome von De-novo-MM (Diagnose ohne bekannte Vorläuferläsion) im Vergleich zum „sekundären“ Myelom (ausgehend von MGUS, SMM, SP): „Sekundäre“ Myelome gehen mit einem längeren OS einher als De-novo-MM (71 vs. 56 Monate) (6). Eine aktuelle Studie konnte nun zeigen, dass sich der Überlebensvorteil ausschließlich für SMM und SP zeigt, nicht aber für MGUS (6). Die Erklärung hierfür wird nicht in zellbiologischen Ursachen, sondern in einer besseren Überwachung der Patienten und rechtzeitigen Therapieeinleitung gesehen (6, 7).

Prognose

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei MM beträgt für beide Geschlechter 49%, die 10-Jahres-Überlebensrate 33% bzw. 31% mit einem medianen Sterbealter von 76 bzw. 78 Jahren (Männer bzw. Frauen) (1). Mit neuen Substanzen und Therapieregimen werden immer bessere Remissionsraten erzielt. Es ist davon auszugehen, dass die beobachteten Überlebensraten weiterhin steigen werden. Eine aktuelle Studie zeigt bereits eine 4-Jahres-Überlebensrate von über 80% bei Patienten, die sich für eine Transplantation eignen (8).

Klinik

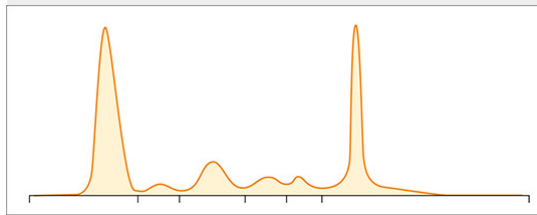
MM-Symptome können vielfältig und teils unspezifisch sein, sodass es häufig erst nach Monaten zu einer Diagnosestellung kommt. Als häufigste Symptome treten Knochenschmerzen auf (bei ca. 60% der Patienten) (9), welche oftmals zunächst als orthopädische Indikation fehlgedeutet werden (10). Bei einem relevanten Anteil der Patienten ist es bei Diagnosestellung bereits zu Knochenfrakturen gekommen, wobei hier die Wirbelkörper die häufigste Lokalisation darstellen (21% vs. 9% andere Frakturen) (9, 10).

Weitere häufige Symptome sind Fatigue, oft mitbedingt durch eine laborchemische Anämie, Gewichtsverlust und insbesondere eine durch den intrinsischen Immunglobulinmangel bedingte erhöhte Infektionsneigung. Darüber hinaus kann eine eingeschränkte Nierenfunktion den ersten Hinweis auf die Erkrankung bringen, die bei etwa der Hälfte der Patienten bei Erstdiagnose vorliegt (Kreatininwerte von > 1,5 mg/dl bei 30%, > 2,0 mg/dl bei 20% der Fälle) (9, 11). Ursache hierfür ist zumeist die Cast-Nephropathie, bei der es zum Ausfällen der im Überfluss vorliegenden freien Leichtketten gemeinsam mit dem Tamm-Horsfall-Protein im distalen Tubulus der Niere kommt. Der oft zitierte schäumende Urin bedingt durch die begleitende Proteinurie wird eher selten beobachtet. Glücklicherweise ist die Häufigkeit eines fulminanten Nierenversagens bis hin zur Dialysepflichtigkeit bei Erstdiagnose rückläufig. Selbiges gilt für eine klinisch manifeste Hyperkalzämie, insbesondere aufgrund der früheren Diagnosestellung bei besserer klinischer Überwachung (11-13).

Weitere Symptome können bei durch MM bedingter möglicher Amyloidose oder Hyperviskositätssyndromen vielgestaltig sein und von Herzinsuffizienzzeichen über neurologische Störungen bis hin zu Gerinnungsveränderungen reichen; an dieser Stelle soll darauf nicht weiter eingegangen werden (Beitrag zur AL-Amyloidose von Dr. Sandra Ihne, Würzburg). Erwähnt werden soll jedoch, dass ein relevanter Anteil der Patienten sich bei Diagnosestellung klinisch

asymptomatisch präsentiert.

Abb. 1: Serumelektrophorese mit M-Gradienten.



Diagnostik

Die Diagnosestellung des MM setzt eine Kombination aus laborchemischen und bildgebenden Verfahren voraus. Neben einer sorgfältigen klinischen Untersuchung und Anamneseerhebung sind umfangreiche Laboruntersuchungen inklusive der Bestimmung des klonalen Proteins sowie der freien Leichtketten, eine Analyse des 24-Stunden-Sammelurins, eine Knochenmarkpunktion (Aspiration und Biopsie) und bildgebende Verfahren für die Diagnosestellung erforderlich (Tab. 1).

Nicht nur in der Differentialdiagnostik, sondern auch in der Bestimmung des klonalen Proteins hat die Serum-Protein-Elektrophorese (SPEP) einen zentralen Stellenwert und kann nicht durch die alleinige Bestimmung der quantitativen Immunglobuline, der freien Leichtketten oder die Immunfixation ersetzt werden. Dabei ist die Abgrenzung des M-Gradienten durch die „Valley-to-valley“-Methode entscheidend.

Tab. 1: Untersuchungen bei Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms. *FISH: *t(4;14)*, *del17p13*, *1q21* Zugewinn/*del1p32* (inkl. Anzahl der Kopien), *t(14;16)*, *t(11;14)*

Untersuchungen	Erläuterungen
Anamnese, körperliche Untersuchung	insbesondere mit Berücksichtigung im Text genannter klinischer Symptome
Labortests (Blut)	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild inkl. Differentialblutbild • Elektrolyte inkl. korrigiertes Ca²⁺ • Nierenrenentionsparameter inkl. eGFR • LDH, β₂-Mikroglobulin, Albumin, Gesamtprotein, GPT, CRP • Serum-Proteinelektrophorese mit M-Gradienten-Bestimmung (siehe auch Abb. 1) • Immunglobuline quantitativ: IgG, IgA, IgM (IgD bei IgD-MM) • Immunfixation • Freie Leichtketten (κ und λ) sowie Quotient • proBNP, Trop T (Screening AL-Amyloidose)
Labortests (24-Stunden-Sammelurin)	<ul style="list-style-type: none"> • Quantifizierung der Proteinurie (Gesamtprotein und Albumin) • Urin-Proteinelektrophorese mit M-Gradienten-Bestimmung • Immunfixation
Knochenmarkpunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Aspiration (Zytomorphologie, Durchflusszytometrie, Zytogenetik*) • Biopsie
Bildgebungsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> • Low-dose-Ganzkörper-CT ohne Kontrastmittel • Ganzkörper-MRT - vermutetes, asymptomatisches MM zur Detektion fokaler Läsionen - (nutzmaßlich) solitäres Plasmazytom - vermutete Myelomkompression • FDG-PET-CT bei extramedullärer Manifestation
ggf. Biopsie	bei extramedullärer Manifestation erwägen
Umfeldagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Serologien (HBV, HCV, HIV) • ggf. TTE (bei V.a. Amyloidose) • Blutgruppenserologie vor geplanter Anti-CD38-Therapie • MKG-chirurg. Erhebung des Zahnstatus vor antiresorptiver Therapie

Zur Bestimmung der freien Leichtketten im Serum stehen neben dem Freelite (The Binding Site) zwei weitere Testverfahren zur Verfügung, N Latex FLC (Siemens) und Sebia FLC (Sebia). Die verschiedenen Testverfahren können nicht austauschbar eingesetzt werden, sodass Patienten immer mit der gleichen Methode verlaufskontrolliert werden sollten. Zudem unterscheiden sich die diagnostischen Grenzwerte des Leichtketten-Quotienten für das behandlungsbedürftige MM je nach angewandeter Methode (14). Dies muss in der Diagnostik dringend berücksichtigt werden.

Von zentraler Bedeutung für die Diagnoseabsicherung und Prognosebeurteilung sowie Festlegung der Therapiestrategie ist die morphologische, durchflusszytometrische und zytogenetische Diagnostik aus dem Knochenmark. Der zytomorphologisch bzw. his-tologisch bestimmte Infiltrationsgrad der Plasmazellen definiert die Diagnose des MM (Infiltrationsgrad $\geq 10\%$) und indiziert bei $> 60\%$ die Therapieeinleitung (SLiM-CRAB-Kriterien). Es wird dabei der höhere Infiltrationsgrad unabhängig von der eingesetzten Methode – Aspiration oder Biopsie – gewertet. Die Standardmethode zur Detektion zytogenetischer Aberrationen ist der Nachweis mittels FISH-Sonden nach vorheriger Aufreinigung von Plasmazellen (16, 17). Aufgrund der geringen Proliferationsrate der Myelom-Zellen erbringt eine konventionelle, kulturbasierte zytogenetische Diagnostik bei vielen Patienten kein aussagefähiges Ergebnis (17).

Darüber hinaus ist die Erhebung eines 24-Stunden-Sammelurins essenziell für die Bestimmung eines Urin-M-Proteins sowie für die Quantifizierung der Eiweißausscheidung und Beurteilung der Nierenschädigung und kann nicht durch die Analyse eines Spontanurins ersetzt werden.

Bezüglich der bildgebenden Verfahren ist ein „Röntgen nach Pariser Schema“ zur Bestimmung einer Knochenbeteiligung aufgrund der eindeutigen Unterlegenheit gegenüber der modernen Schnittbildgebung mittels CT/Magnetresonanztomographie (MRT) inzwischen obsolet (18). Den Goldstandard stellt hier die Low-dose-Ganzkörper-Computertomographie (GK-CT) dar, welche das Vorliegen und Ausmaß von Osteolysen sensitiv erfasst und so eine Beurteilung der Stabilität erlaubt (19). Auch das PET-CT ist für diese Indikation geeignet und wird je nach Vergütungssituation in verschiedenen Ländern ebenfalls eingesetzt. Im Idealfall kann das GK-CT durch eine diffusionsgewichtete Ganzkörper-MRT zur Darstellung des Knochenmarks und insbesondere der fokalen Läsionen ergänzt werden. Dieses sollte, wenn möglich, aber immer dann zusätzlich erfolgen, wenn die GK-CT negativ ausfällt, da der Nachweis von > 1 fokale Läsion in der MRT ebenfalls eine Indikation zur Therapie darstellt (19). Darüber hinaus kommen extramedulläre Manifestationen und ggf. eine Myelonkompression sensitiver zur Darstellung, welche eine CT nicht in gleichem Maße erfassen kann (20, 21).

Für die weiteren Verlaufskontrollen soll jedes Mal dasselbe, initial gewählte Verfahren zum Einsatz kommen, um eine longitudinale Vergleichbarkeit zu gewährleisten (19).

Nach Vervollständigung der Diagnostik erfolgt die Diagnosestellung einer Plasmazellneoplasie aufgrund der Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), welche 2014 auf Basis der SLiM-CRAB-Kriterien erweitert wurden (Tab. 2) (22).

Tab. 2: Diagnosekriterien nach IMWG (mod. nach (16)).

	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	Smoldering Multiple Myeloma (SMM)	Multiples Myelom
Monoklonale Komponente	< 30 g/l (Serum) und < 500 g/24 h (Urin)	≥ 30 g/l (Serum) und/oder ≥ 500 g/24 h (Urin)	nachweisbar
Plasmazellen im Knochenmark	$< 10\%$	10-60%	$\geq 10\%$
SLiM-CRAB-Kriterien	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nachweisbar
Sonderformen	Solitäres Plasmazytom: Singuläre Knochenmanifestation mit biotisch gesicherter Plasmazellinfiltration		Plasmazellleukämie: $\geq 20\%$ Plasmazellen im peripheren Differentialblutbild

Wichtig ist die Abgrenzung zwischen einem MGUS, SMM und MM (Tab. 2); der entscheidende Faktor zur Diagnosestellung eines MM – und damit einer Therapieindikation – gegenüber MGUS

und SMM ist dabei die Endorganschädigung, gemessen anhand der SLiM-CRAB-Kriterien.

Die SLiM-CRAB-Kriterien (22) stehen dabei als (englisches) Akronym für durch das Myelom verursachte Endorganschäden bzw. spezifische Biomarker und stellen jeweils Therapieindikationen dar. Konkret handelt es sich um:

- S → 60% („Sixty“) Plasmazellinfiltration im Knochenmark
- Li → Leichtketten-Quotient ≥ 100 (beteiligt/nicht beteiligt)
- M → Fokale Läsion ≥ 5 mm im MRT
- C → HyperCalciämie
- R → Nierenschädigung („Renal“) mit Kreatinin ≥ 2 mg/dl bzw. glomeruläre Infiltrationsrate (GFR) < 40 ml/min
- A → Anämie (Hb < 10 g/dl bzw. ≥ 2 g/dl unter dem unteren Grenzwert)
- B → Knochenläsionen („Bone“) mit mind. einer osteolytischen Läsion in der Bildgebung

Die beteiligten Isotypen des monoklonalen Immunglobulins sowie der Leichtkette werden zur Einteilung des Myeloms (z.B. Typ IgG kappa) herangezogen; häufigste Formen sind hierbei IgG und IgA als Paraprotein, welche zusammen ca. 80% der Fälle ausmachen. Reine Leichtkettenmyelome liegen in etwa 20% der Fälle vor; andere Formen (IgD, IgE, IgM, asekretorisch) sind selten (9). Als Verlaufsparemeter wird das klonale Protein als quantitativer Parameter der Elektrophorese angegeben, bei reinen Leichtkettenmyelomen die Höhe der betroffenen Leichtkette.

Sonderformen sind das SP und die Plasmazellleukämie. Bei einem SP liegt ausschließlich eine solitäre Plasmazellvermehrung vor, z.B. als solitärer Knochenherd oder als extramedulläre Manifestation mit bioptisch gesicherten Plasmazellen, bei ansonsten Erfüllen der MGUS-Kriterien oder sogar nicht nachweisbarer monoklonaler Komponente. Die Plasmazellleukämie dagegen wird über ein Ausschwemmen der Plasmazellen in das periphere Blut (mind. 20% im Differentialblutbild) charakterisiert und geht mit einer sehr limitierten Prognose einher; diese Sonderformen werden hier nicht weiter thematisiert (23-25).

Prognoserelevante Risikostratifizierung anhand der R-ISS-Kriterien

Nach Diagnosestellung eines MM erfolgt die Einteilung anhand der von der IMWG 2015 überarbeiteten Risikoklassifikation Revised International Staging System (R-ISS), wozu die Bestimmung des β_2 -Mikroglobulins, des Albumins, der Laktatdehydrogenase (LDH) und v.a. der zytogenetischen Aberrationen erforderlich ist (Tab. 3) (16, 26).

Tab. 3: R-ISS nach IMWG-Kriterien und Korrelation mit Überlebensraten (16).

R-ISS	Kriterien	5-Jahres-Überlebensrate
Stadium I	β_2 -Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl und zytogenetisches Standard- risiko und LDH \leq oberer Normwert	82%
Stadium II	weder Stadium I noch III	62%
Stadium III	β_2 -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l und zytogenetisches Hochrisiko oder LDH $>$ oberer Normwert	40%

Beim Blick auf die R-ISS-Kriterien wird deutlich, weshalb initial die zytogenetischen Risiko-Aberrationen t(4;14), del17p13, 1q21 Zugewinn/del1p32 (mit mind. 4 Kopien) und t(14;16) (Tab. 1) zu bestimmen sind; Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik bzw. im R-ISS-Stadium III weisen mit nur 40% 5-Jahres-Überlebensraten eine deutlich schlechtere Prognose als Niedrigrisiko-Patienten auf (82% bei R-ISS I) mit ebenso deutlich verkürztem PFS (24% vs. 55%) (16). Ein kürzlich entwickelter zytogenetisch-prognostischer Index, der auch zytogenetisch günstige Aberrationen berücksichtigt, zeigt eine recht zuverlässige Diskriminierung des Risikoprofils anhand einer Einteilung in 3 Risikogruppen (Niedrig-, Intermediär-, Hochrisiko; Tab. 4) (27). Das auch hier beobachtete unterdurchschnittliche Überleben von Hochrisiko-Patienten verdeutlicht erneut die Notwendigkeit der Therapieintensivierung bei Patienten mit Hochrisiko-Aberrationen, welche im nächsten Abschnitt noch diskutiert wird.

Tab. 4: Zytogenetisch-prognostischer Index zur Prognoseabschätzung auf Basis zytogenetischer Aberrationen von Perrot et al. und assoziierte 5-Jahres-Überlebensraten (5J-OS) (27).

Prognostischer Index (PI) = $0,4x$ t(4;14) + $1,2x$ del(17p) – $0,3x$ Trisomie 5 + $0,3x$ Trisomie 21 + $0,5x$ 1q-Zugewinn + $0,8x$ del(1p32)		
Niedrigrisikogruppe	PI ≤ 0	5J-OS $> 75\%$
Intermediärrisikogruppe	PI > 0 und ≤ 1	5J-OS 50-75%
Hochrisikogruppe	PI > 1	5J-OS $< 50\%$

Remissionskriterien in Zeiten der MRD-Diagnostik wandeln sich

Das Therapieansprechen wird anhand der Response-Kriterien der IMWG (Tab. 5) beurteilt (28). Die IMWG berücksichtigt in ihrer aktuellen Response-Kriterienfassung auch die Tatsache, dass die Frage der Definition einer kompletten Remission (CR) durch die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) komplexer wird (Tab. 5) (28). Die MRD-Bestimmung beim MM kann entweder immunphänotypisch mittels Durchflusszytometrie oder mittels Next Generation Sequencing (NGS) erfolgen; das Verfahren und die zugehörige Sensitivität der Bestimmung sollten dabei stets angegeben werden. Es ist inzwischen unstrittig und konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass das Erreichen einer MRD-Negativität aufgrund des damit verbundenen deutlich besseren PFS und OS Therapieziel sein sollte (29), auch wenn die MRD-Bestimmung in der klinischen Routine noch nicht etabliert ist. Eine aktuelle Studie von Lonial et al. konnte die prognostische Relevanz der MRD-Negativität mit einem PFS von 87% gegenüber 50% bei MRD-Persistenz erneut zeigen, sodass diese zukünftig sicher zunehmend zu Therapieentscheidungen herangezogen wird (30).

Tab. 5: IMWG-Responsekriterien (mod. nach (24, 28)).

	M-Protein Elektrophorese	Immunfixation	freie Leichtketten-Quotient	extramedulläre Manifestation	Plasmazell-infiltration im Knochenmark
Stringente Komplettremission (CR) (alle Kriterien)		negativ (Serum + Urin)	normal	nicht nachweisbar	≤ 5%, immunhistochemisch keine klonalen Plasmazellen
Komplettremission (CR) (alle Kriterien)		negativ (Serum + Urin)		nicht nachweisbar	≤ 5%
Very Good Partial Response (VGPR) (alle Kriterien)	Serum: ≥ 90% Reduktion + Urin: < 100 mg/24 h oder: kein M-Protein in Serum und Urin nachweisbar	nachweisbar			
Partielles Ansprechen (PR)	Serum: ≥ 50% Reduktion und ≥ 90% Reduktion im Urin oder < 200 mg/24 h		> 50% Reduktion der Differenz (wenn M-Protein nicht bestimmbar)	> 50% Reduktion (obligat)	> 50% Reduktion der Infiltration (sofern vor Therapie > 30%)
Stable disease (SD)		Kriterien von sCR, CR, VGPR und PD nicht erfüllt			
Progress (PD) (mind. 1 Kriterium)	Serum: ≥ 25% Anstieg + absolut ≥ 5 g/dl und/oder ≥ 25% Anstieg im Urin oder absolut ≥ 200 mg/24 h		≥ 25% Anstieg der Differenz der freien Leichtketten, absolut mind. 100 mg	Neuaufreten/Progress	≥ 25% Anstieg (gemessen am niedrigsten gemessenen Infiltrationsgrad) und absolut ≥ 10%
Refraktarität	fortschreitende Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende				
zusätzliche MRD-Kriterien bei Erreichen einer CR					
Sustained MRD-negativ	MRD-Negativität im Knochenmark (Next generation flow (NGF)/Next generation sequencing (NGS)) und in Bildungsverfahren, 2 Tests im Abstand von mind. einem Jahr nötig				
Flow MRD-negativ	Kein Nachweis phänotypisch aberranter klonaler Plasmazellen mittels NGF aus Knochenmarkspirat (EuroFlow; Sensitivität mind. 10 ³)				
Sequencing MRD-negativ	Kein Nachweis klonaler Plasmazellen mittels NGS aus Knochenmarkspirat (LymphoSIGHT platform; Sensitivität mind. 10 ³)				
Imaging-positiv MRD-negativ	MRD-Negativität in NGF oder NGS und keine verstärkte Tracer-Aufnahme mehr bzw. weniger als umliegendes Gewebe				

Erstlinientherapie

Die Therapie des MM hat in den vergangenen Jahren einen großen Wandel durch die Einführung neuer Substanzen, insbesondere seit Einführung der Proteasom-Inhibitoren und Immunmodulatoren erhalten und erfährt auch weiterhin beständige Innovationen (31). Ziele der Therapie sind ein bestmögliches Ansprechen, gemessen an den Response-Kriterien der IMWG (Tab. 5) (28), Minimierung von therapieassoziierten Nebenwirkungen sowie die rasche Symptomkontrolle mit Erhalt bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität.

Die Erstlinientherapie beim MM unterscheidet zwischen Patienten, die primär für eine intensive Hochdosischemotherapie (HDT) in Frage kommen („HDT-geeignet“) und Patienten, die dafür aufgrund von Komorbiditäten oder aufgrund des (biologischen) Alters (i.d.R. Grenzwert bei 70 Jahren) nicht in Frage kommen („nicht HDT-geeignet“). Wichtig ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass Patienten aus der letztgenannten Gruppe bei Erreichen einer Hochdosistherapiefähigkeit, z.B. aufgrund verringerter Komorbiditäten, selbstverständlich noch einer intensiveren Therapie zugeführt werden können, sodass eine Reevaluation der HDT im Verlauf sinnvoll und notwendig ist.

Darüber hinaus gilt generell, dass Patienten möglichst im Rahmen klinischer Studien behandelt werden sollten.

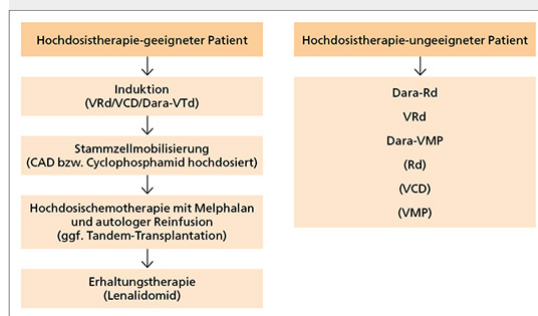
Die antiresorptive, osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten ist für alle Patienten indiziert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion stellt der monoklonale Anti-RANKL-Antikörper Denosumab aufgrund seltenerer renaler Nebenwirkungen eine Alternative dar, deren therapeutische Nichtunterlegenheit in Studien gezeigt wurde (24, 32) und nun auch zugelassen ist.

Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind

Die Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine HDT geeignet sind, gliedert sich in Induktion, Stammzellapherese, HDT mit autologer Transplantation (autoSCT) und Erhaltungstherapie (Abb.

2). Optimierte Induktionstherapieregime kombinieren einen Proteasom-Inhibitor mit einem Immunmodulator und Dexamethason. Das VRd-Schema (Bort/Len/Dex) gilt international als optimiertes Induktionstherapieregime; es wird von den meisten Studiengruppen in klinischen Studien eingesetzt und stellt einen in den nationalen und internationalen Leitlinien definierten Standard dar. Das VTd-Regime bestehend aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ist ein weiteres zugelassenes Therapieregime, das zuletzt durch die zusätzliche Gabe von Daratumumab erweitert wurde (siehe unten).

Abb. 2: Schematische Erstlinientherapie bei für Hochdosistherapie geeigneten/nicht geeigneten Patienten.



Die Kombinationstherapie von Bortezomib mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) zeigt ebenfalls eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit mit niedrigeren Polyneuropathie-Raten (34). Es ist hinsichtlich des Ansprechens und der Remissionstiefe der Kombinationstherapie aus Bortezomib mit dem Immunmodulator Thalidomid und Dexamethason unterlegen (24, 35); in einer retrospektiven multivariaten Analyse war es außerdem dem VRd-Regime hinsichtlich OS unterlegen (33).

Auf Grundlage der CASSIOPEIA-Studie, welche die Hinzunahme des Anti-CD38-Antikörpers Daratumumab zu der Triple-Kombination VTd in der Erstlinie untersuchte und verbesserte Remissionsraten („mind. CR“ bei 39% Dara-VTd vs. 26% bei VTd) mit hohen MRD-Negativitätsraten (64% vs. 44%) zeigte, ist vor kurzem die Zulassung von Dara-VTd als Erstlinientherapie für HDT-geeignete Patienten in der EU erfolgt (36). Diese Quadruplet-Therapie zeigte das bisher beste Ansprechen in der Induktion, führt jedoch zu einer relevanten Polyneuropathie-Rate (36).

Hervorzuheben bleibt, dass die genannten Ergebnisse bzw. Schemata jeweils bei Subgruppenanalysen eine ungünstigere Prognose für Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik aufweisen (36). Für dieses besondere Patientenkontext ist es besonders relevant, weitere neue Therapieregime und Substanzen zu prüfen. Die aktuell laufende GMMG-CONCEPT-Studie (NCT03104842) untersucht daher die Quadruplet-Therapie mit den Substanzen Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik. Erste Daten der Interimsanalyse werden für dieses Jahr erwartet.

Die Stammzellapherese für die nachfolgende Intensivierung mittels HDT wird i.d.R. Cyclophosphamid-basiert durchgeführt. Ziel der Apherese sind mind. $2,5 \times 10^6$ CD34+ Stammzellen/kg KG je Präparat, wobei eine mögliche Tandem-Transplantation sowie ein

Reservepräparat bedacht werden sollten.

Die HDT mit Melphalan (Standard-dosis 200 mg/m²) und folgender autoSCT ist aufgrund der verbesserten Ansprechraten mit mehr CR, größeren Remissionstiefen und längerem PFS auch in Zeiten der modernen Therapeutika unstrittig und sollte zeitnah nach erfolgreicher Stammzellsammlung durchgeführt werden (37-39).

Im Anschluss hieran kann ggf. eine zweite Hochdosistherapie mit autologer Reinfusion innerhalb von 6 Monaten (Tandem-Transplantation) erfolgen; die Indikation hierfür sollte insbesondere bei Hochrisiko-Patienten (R-ISS III, Hochrisiko-Zytogenetik) bzw. bei insuffizientem Ansprechen nach erster HDT (im Sinne einer Very Good Partial Response (VGPR) oder schlechter) geprüft werden (24, 40). Bei Hochrisiko-Patienten konnte eine Verbesserung des PFS und OS nach Bortezomib-basierter Induktionstherapie gezeigt werden (40).

Eine Konsolidierungstherapie (z.B. mit VRd, Vd oder Bortezomib) ist in Deutschland derzeit weder zugelassen noch in Leitlinien implementiert (24), wird jedoch in verschiedenen Studien untersucht. Sie sollte individuell in Betracht gezogen werden, wenn auch durch die Hochdosistherapie keine ausreichende Vertiefung einer zuvor unvollständigen Remission erreicht werden konnte (41).

Der Beginn der Erhaltungstherapie sollte zwischen Tag 60-100 nach Hochdosistherapie, in Abhängigkeit der Regeneration des Blutbildes, erfolgen. Standard hierfür ist die Monotherapie mit Lenalidomid in kontinuierlicher Gabe (beginnend mit 10 mg/d, nach 3 Monaten Steigerung auf 15 mg/d), welche mehrfach eine Überlegenheit hinsichtlich PFS und OS zeigen konnte, wie eine große Metaanalyse (OS: 52 vs. 23 Monate bei Lenalidomid-Erhaltung vs. keine Erhaltung) und zuletzt auch die Myeloma XI-Studie bestätigten (PFS: 30 Monate unter Lenalidomid vs. 20 Monate ohne Therapie) (42, 43). Die Therapie sollte dabei auch bei Erreichen einer CR für mind. 2 Jahre fortgeführt werden, was mit einer Verlängerung des OS einhergeht (44). In der HOVON65/GMMG-HD4-Studie konnte insbesondere für Hochrisiko-Patienten ein Prognosevorteil für die 2-jährige Bortezomib-Erhaltung im Vergleich zur Thalidomid-Erhaltung gezeigt werden (45).

Mit dem Proteasom-Inhibitor Ixazomib in der Erhaltungstherapie konnte die TOURMALINE-MM3-Studie kürzlich eine Überlegenheit hinsichtlich des PFS gegenüber Placebo zeigen (26 vs. 21 Monate) (46); Daten zum OS liegen bis dato nicht vor.

Erstlinientherapie bei nicht HCT-geeigneten Patienten

Auch für Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht einer intensiveren Therapie zugeführt werden können, existieren inzwischen verschiedene potente Therapieschemata. Da in diesem Kollektiv keine Stammzellapherese erfolgt, wurde noch lange in der ersten Therapielinie niedrigdosierte Melphalan eingesetzt. Dies wurde nun zunehmend durch immunmodulierende Substanz (IMiD)-Proteasom-Inhibitor-Kombinationen bzw. die Kombination von IMiD und monoklonalem Antikörper ersetzt. Hilfreich bei der Beurteilung der frailty der Patienten und damit auch der Auswahl eines geeigneten Therapieschemas ist der von der IMWG entwickelte Myeloma Frailty Score Calculator (<http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net>) sowie der Freiburger Revised-Myeloma Comorbidity Index (R-MCI; <http://www.myelomacomorbidityindex.org>) (47, 48).

Triple- bis Quadrupel-Therapien haben auch in diesem Patientenkollektiv Einzug gehalten. Seit dem vergangenen Jahr neu zugelassen ist die Hinzunahme des Anti-CD38-Antikörpers Daratumumab zur Therapie mit Rd (DRd), seitdem die MAIA-Studie eine deutliche Verbesserung des Ansprechens und PFS zeigen konnte (mind. CR in 47,6% bei DRd vs. 24,7% bei Rd, PFS nicht erreicht vs. 31,9 Monate), in einer Kohorte mit immerhin einem medianen Alter von 73 Jahren (49). Dieser Effekt galt für alle Subgruppen, wenngleich Patienten mit Hochrisiko-Profil auch unter DRd nicht die Ergebnisse von Standardrisiko-Patienten erreichten (49). Hervorzuheben ist darüber hinaus die weitere Verbesserung des PFS auch bei Standardtherapie mit Rd gegenüber der FIRST-Studie (21,3 vs. 18,4 Monate) (49, 50).

Mit Dara-VMP (Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednisolon) steht seit den Ergebnissen der ALCYONE-Studie hinsichtlich besserer Ansprechraten und längerem PFS bzw. OS im Vergleich zu VMP (OS von ca. 91% vs. 74% bei medianem Follow-up von 16,5 Monaten) eine Vierfachtherapie für die Erstlinienbehandlung zur Verfügung (51-53). Darüber hinaus ist auch in diesem Patientenkollektiv die Therapie mit VRd zu nennen, welche in einer großen Phase-III-Studie im Nicht-Hochdosis-Setting neben tieferen Remissionen deutlich verbesserte Überlebensraten im Vergleich zur Therapie mit Rd gezeigt hat (PFS: 43 vs. 30 Monate; OS: 75 vs. 64 Monate) (54). Das Toxizitätsprofil lag dabei erwartungsgemäß etwas höher, zeigte sich jedoch insgesamt tolerabel. Die in dieser Studie unterlegene Therapie mit Rd ist weiterhin in der Erstlinientherapie zugelassen, Basis hierfür bildet die FIRST-Studie, welche einen deutlichen PFS- und OS-Vorteil für die kontinuierliche Therapie mit Rd bis zum Progress (gegenüber einer festen Anzahl von 18 Zyklen Rd und gegenüber Melphalan/Prednisolon/Thalidomid) zeigte (OS 59,1 vs. 49,1 Monate Rd vs. MPT) (55).

Während in dieser Studie noch die intravenöse Applikation von Bortezomib erfolgte, ist inzwischen aufgrund der besseren Verträglichkeit mit insbesondere reduziertem Auftreten von Polyneuropathien die subkutane Applikation von Bortezomib Standard (56). Unbedingt zu beachten sind neben der gesonderten Aufklärung über die Teratogenität der IMiDs auch die obligate, risikoadjustierte Thromboseprophylaxe (57) und empfohlene antivirale bzw. antiinfektive Prophylaxe (58).

Nicht unerwähnt bleiben sollen die vergleichsweise alten Schemata VCd (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) und o.g. VMP, welche beide für die Erstlinientherapie zugelassen sind, jedoch aufgrund der neueren Kombinationen mit verbesserten Ansprechraten eher in den Hintergrund gerückt sind.

Interaktive Kasuistik: Junger Patient mit MM

Ein 33-jähriger Patient ohne wesentliche Vorerkrankungen stellte sich aufgrund rezidivierender Infekte (mind. 3 Pneumonien mit stationärem Aufenthalt innerhalb von 12 Monaten) sowie Knochenschmerzen bei uns vor. Die laborchemische Diagnostik zeigte eine Anämie und Thrombopenie. Es bestanden normwertige Retentionsparameter sowie Elektrolytspiegel; die Elektrophorese, Leichtketten-Bestimmung und Immunfixation in Serum und Urin verblieben unauffällig. Aufgrund der Bilytopenie mit Infektneigung bestand die Indikation zur Knochenmarkpunktion, welche die Diagnose eines asekretorischen Multiplen Myeloms (MM) mit 70%iger Plasmazellinfiltration erbrachte. Zytogenetisch bestanden keine Hochrisiko-Aberrationen. Im Ganzkörper-MRT wurde eine diffuse Infiltration des gesamten Achsenskeletts, pathologische Wirbelkörper- und Rippenfrakturen sowie eine extramedulläre Manifestation beschrieben. Insgesamt konnte die Diagnose eines asekretorischen MM im Stadium II nach R-ISS gestellt werden. Es erfolgte eine Therapieeinleitung mit 4 Zyklen VRd mit primärem Hochdosiskonzept bei hochdosisfähigem Patienten; nach der Induktion zeigt sich aktuell eine komplette Remission (CR).

Fazit: Aufgrund des ungewöhnlich niedrigen Alters des Patienten in Kombination mit dem seltenen Fall eines asekretorischen Myeloms erfolgte die Diagnose-stellung zunächst verzögert, obwohl klinisch mit Knochenschmerzen, Infektneigung sowie laborchemischer Anämie typische Hinweise vorlagen. Dieser Fall verdeutlicht daher zum einen die Relevanz einer Knochenmarkdiagnostik, zum anderen das klinische Bewusstsein für das MM – auch bei zunächst nicht offensichtlichen Konstellationen.

So funktioniert unsere interaktive Kasuistik

- Sehen Sie sich Anamnese, Diagnose und medikamentöse Intervention beim Patient an.
- Insgesamt 2x werden Sie im Verlauf um Ihre Entscheidung gebeten; klicken Sie jeweils die Ihrer Ansicht gebotene Therapieentscheidung an.
- Sie erhalten zu Ihrer Antwort jeweils die prozentuale Verteilung aller gegebenen Antworten.

[Hier geht es zur Interaktiven Kasuistik "Junger Patient mit MM"](#)

Prof. Dr. med. Katja Weisel



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
(Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation
mit Abteilung für Pneumologie)
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Tel.: 040/7410-58787
Tel.: 040/7410-51410 (Sekretariat)
Fax: 040/741058581
E-Mail: k.weisel@uke.de

Dr. med. Lisa Leyboldt



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
(Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation
mit Abteilung für Pneumologie)
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Tel.: 040/7410-0
E-Mail: l.leyboldt@uke.de

Dr. med. Aneta Schieferdecker



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
(Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation
mit Abteilung für Pneumologie)
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Tel.: 040/7410-0

E-Mail: a.schieferdecker@uke.de

Dr. med. Anne Marie Asemissen



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
(Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation
mit Abteilung für Pneumologie)
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Tel.: 040/7410-0

E-Mail: a.asemissen@uke.de

ABSTRACT

L. Leypoldt, A. Schieferdecker, A. M. Asemissen, K. Weisel. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie)

Multiple Myeloma (MM) is the second most common hematologic malignancy of the elderly patient and is based on the expansion of plasma cells. The diagnosis is based on the presence of monoclonal protein in serum and/or urine and a bone marrow infiltration of > 10% monoclonal plasma cells or histologically confirmed plasmocytoma. Therapy is indicated when certain organ damages or specific biomarkers occur. In all therapy lines, new agents e.g. immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors and monoclonal antibodies are being used. This has resulted in marked prolonged progression-free and overall survival. New therapeutic strategies are being evaluated in clinical trials e.g. immunoconjugates, bispecific antibodies and cellular CAR T cells.

Keywords: *Multiple myeloma, diagnostics, risk stratification, first-line treatment*