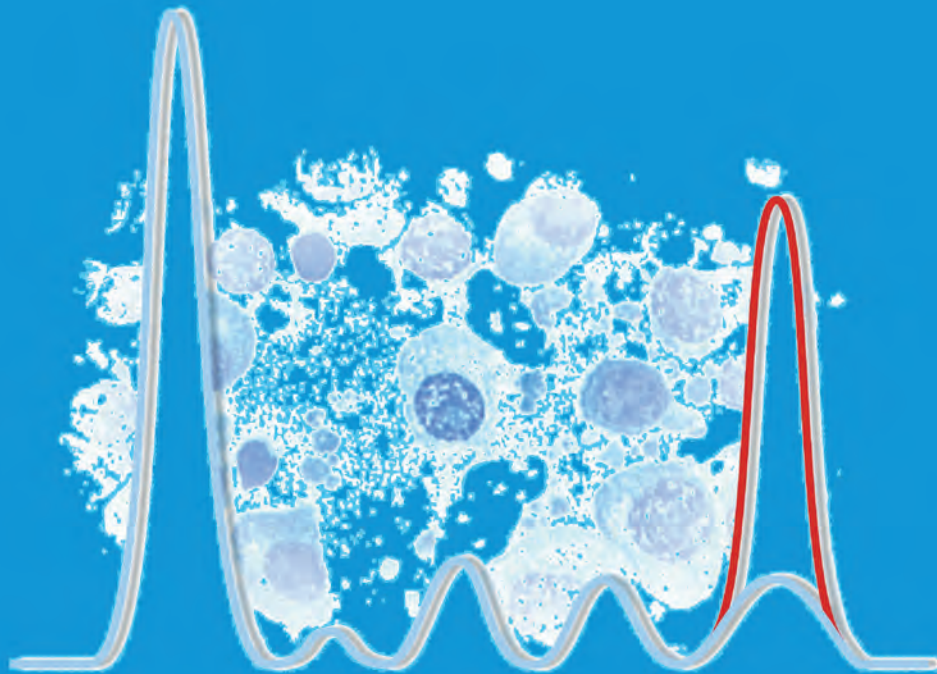


Patienten-Handbuch

Multiples Myelom

2026



Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Universität Heidelberg
Thoraxklinik Heidelberg



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



Die Sektion Multiples Myelom wurde und wird seit 2006 mehrfach in einzigartiger Weise durch die Dietmar Hopp Stiftung finanziell unterstützt

Überarbeitete und ergänzte Auflage September 2026 mit Unterstützung der Plasmozytom/Multiples Myelom Selbsthilfe Rhein-Main Wiesbaden sowie der Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Heidelberg, Selbsthilfegruppe Myelom.Online e. V., AMM-Online und der LHRM e. V.

Dieses Werk wurde in diesem Jahr überarbeitet unter Mithilfe von Herrn Michael Kalz, PD Dr. Niels Weinhold, Dr. Lukas John, Dr. Marc-Andrea Bärtsch, Dr. Sandra Sauer, Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, PD Dr. Iris Breitzkreutz, Prof. Dr. Ulrike Dapunt, Prof. Dr. Ute Hegenbart, Prof. Dr. Stefan Schönland, Dr. Felix Czernilofsky, Dr. Anja Kunze sowie Dr. Kaya Veelken.

Allen bisherigen Autorinnen und Autoren sei an dieser Stelle vielmals gedankt!

Heidelberger Myelomzentrum, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

AMM-Online
c/o Marion Polinski
Hultkamp 60
47807 Krefeld
polinski@myelom.org

LHRM e. V.
c/o Otmar Pfaff
Haßlocher Straße 118
65428 Rüsselsheim am Main
o.pfaff@lhrm.org

Myelom.Online e. V.
c/o Klaus Eisenbeisz
Sauer Moor 1e
23845 Oering
klaus.eisenbeisz@myelom.online

Plasmozytom/Multiples Myelom Selbsthilfe Rhein-Main
c/o Bernd W. Natusch
Bierstadter Höhe 34
65191 Wiesbaden

Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Heidelberg
c/o Ursula Jakob
Mobil: 0162 9110637
Multiples.myelom-hd@gmx.de



Kontakt bei Fragen oder Anregungen zum Patientenhandbuch:

Laura Schaaf

Telefon: 06221 56-8009

Mail: laura.schaaf@med.uni-heidelberg.de

Vorwort von Bernd Natusch, 1. Vorsitzender der Plasmozytom/Multiples Myelom Selbsthilfe Rhein-Main, Wiesbaden

► Zur ersten Auflage

Dieses Patienten-Handbuch ist sowohl den Plasmozytom-Erkrankten als auch ihren Angehörigen gewidmet. Es soll den Umgang mit der Krankheit erleichtern.

Der IMF (International Myeloma Foundation) insbesondere der Präsidentin, Ms. Susie Novis, möchte ich für die Erlaubnis der Übersetzung danken.

Besonderer Dank aber auch meinem Mitbetroffenen, Herrn Friedhelm Kramer, für die Übersetzung des 1. Teils und Frau Annette Roth für die Übersetzung des 2. Teils sowie Frau Ärztin Angelika Voss für die Überprüfung der medizinischen Richtigkeit.

Der Nassauischen Sparkasse sowie Familie Peschke ebenfalls vielen Dank für die finanzielle Hilfe.

Natürlich erhebt dieser Beitrag keinen Anspruch auf Vollständigkeit, zumal die medizinische Wissenschaft immer weiter fortschreitet. Ich glaube aber gerade darin liegen unsere Hoffnung und Chance.

Wiesbaden, August 1995

Bernd Natusch

► Zur fünfundzwanzigsten überarbeiteten Auflage

Man sagt "Optimisten leben länger".

Deshalb bin ich stolz darauf, Ihnen wieder eine neu überarbeitete Auflage des Patienten-Handbuchs in einem modernen Layout präsentieren zu können. Die Aktualisierung des Patientenhandbuchs wird auch dieses Jahr wieder durch Prof. Dr. Marc-Steffen Raab koordiniert, welcher die Leitung des Heidelberger Myelomzentrums im Oktober 2022 von Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt übernommen hat. Hervorheben möchte ich hier, dass Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt als Leiter des Heidelberger Myelomzentrums am Universitätsklinikum Heidelberg und Nationalen Centrum für Tumorerkrankung (NCT) schon in den 1990er Jahren gemeinsam mit mir entschieden hat, den Patienten einen stets aktuellen Überblick über die neuesten Behandlungsgrundsätze und Diagnostikmöglichkeiten zu geben und das Patientenhandbuch jährlich zu aktualisieren. Diese Arbeit wird durch Prof. Dr. Marc-Steffen Raab und seinem Team fortgeführt und ich freue mich sehr, dass diese wichtige Arbeit weiterhin einen großen Stellenwert hat!

Die Behandlung des Multiplen Myeloms/Plasmozytoms macht kontinuierlich Fortschritte. In diesem Patientenhandbuch finden Sie Einblicke in Weiterentwicklungen und zum neuesten Stand der Myelomforschung. Wir wollen dazu beitragen, dass Betroffene gut informiert sind und gemeinsam mit ihren behandelnden Ärzten die jeweils passende Therapieentscheidung treffen können. Bereits seit 1991 (Diagnosestellung Multiples Myelom) bin ich mit der Suche und Weitergabe von Informationen über diese Krebserkrankung beschäftigt. Damals ist es sehr schwer gewesen, über die doch relativ seltene Erkrankung Aufklärung zu bekommen. Altersbedingt, ich bin 85 Jahre alt, ziehe ich mich nun zurück.

Jetzt lade ich Sie ein, dieses Patienten-Handbuch in Ruhe nicht nur einmal zu lesen! Sie können mit Sicherheit Ihr Wissen vertiefen und vielleicht besser mit der Erkrankung umgehen. Es ist sowohl den am Multiplen Myelom- oder Plasmozytom-Erkrankten als auch ihren Angehörigen gewidmet. Dem Leser soll der Umgang mit der Krankheit erleichtert werden. Die ersten 21 Auflagen fanden mit über 50.300 Exemplaren eine große Resonanz und dankbare Leser (1995 erschien die 1. Auflage). Diese überarbeitete 25. Auflage dokumentiert auch wieder die fruchtbare Zusammenarbeit zwischen den **Patienten**, den **Selbsthilfegruppen** und den **Medizern**. Natürlich erhebt dieser Beitrag keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Wissenschaft und Forschung haben einen unendlich langen Weg vor sich. Aber gerade darin liegen Hoffnung und Chance für uns Erkrankte.

Wiesbaden, August 2026

Bernd Natusch

Vorwort von Ursula Jakob, Vorsitzende der regionalen Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Heidelberg

Liebe Patientinnen und Patienten,

die Selbsthilfegruppe Multiples Myelom Heidelberg hat sich seit der Neugründung 2025 gefestigt. Den Mitgliedern der Gruppe ist es weiterhin wichtig, dass Patientinnen und Patienten, die von dieser Krankheit neu betroffen sind, sich gerne jederzeit an uns wenden können. Selbstverständlich sind auch Langzeitpatienten oder an einem Rezidiv Erkrankte in der Gruppe herzlich willkommen.

Der regelmäßige Austausch an gemachten Erfahrungen sowie die Gespräche und Informationen mit den anwesenden Ärzten helfen, den Betroffenen und auch ihren Angehörigen mit dieser Erkrankung besser umzugehen und sie zu verstehen. Zu besonderen Themen werden auch Referenten von Außerhalb zu unseren Treffen eingeladen. Unser Anliegen ist es, Patienten zu informieren und Hilfestellung anzubieten, damit sie mit dieser Krankheit, den Auswirkungen und den Folgen besser zurecht kommen.

Unsere Treffen finden in der Regel jeden dritten Mittwoch eines Monats ab 18:00 Uhr in der Medizinischen Klinik V in Heidelberg im Raum 919 statt.

Wir sind mittlerweile mit anderen Selbsthilfegruppen vernetzt und sind auch als Gruppe bei der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. aufgenommen worden. Wir hoffen, dass wir dadurch die Möglichkeit erhalten, Patienten noch besser unterstützen und helfen zu können.

Wir sind froh darüber, dass jedes Jahr eine überarbeitete Ausgabe des Patienten-Handbuches Multiples Myelom erscheint und geben dieses gerne bei Bedarf an Betroffene weiter.

Heidelberg, August 2026

Ursula Jakob

Vorwort von Klaus Eisenbeisz, Vorsitzender der Selbsthilfegruppe Myelom.Online e.V.

Liebe Mitpatientinnen und Mitpatienten, liebe Angehörige,

herzlich willkommen zur neuen Auflage des Patienten-Handbuchs "Multiples Myelom" 2026.

Dieses Handbuch ist für viele Betroffene und Familien mehr als eine Informationssammlung: Es ist ein verlässlicher Begleiter – vom ersten Verdacht über Diagnostik und Behandlung bis hinein in den Alltag mit dem Multiplen Myelom. Denn gerade in einer Situation, in der vieles neu, komplex und manchmal überwältigend wirkt, ist eines besonders wichtig: Orientierung.

Das Patientenhandbuch soll Ihnen genau das geben:

- einen klaren Überblick, was hinter Begriffen, Untersuchungen und Therapieansätzen steckt,
- eine verständliche Einordnung neuer Entwicklungen,
- und einen roten Faden, der hilft, Schritt für Schritt den eigenen Weg zu finden.

Viele sagen uns: Die entscheidenden Fragen kommen nicht immer in der Sprechstunde – sondern später, zu Hause, in Ruhe. Dann ist es hilfreich, etwas zur Hand zu haben, das man wieder aufschlagen kann: zum **Nachlesen, Nachvollziehen und Vorbereiten**. Deshalb verstehen wir dieses Handbuch auch als Werkzeug, das Sie stärkt – damit Sie im Gespräch mit Ihrem Behandlungsteam selbstbewusst nachfragen, Entscheidungen besser abwägen und Ihren nächsten Schritt gut begründet gehen können.

Das Multiple Myelom ist mehr als Laborwerte und Therapiepläne – es berührt das ganze Leben: Gefühle, Familie, Arbeit, Erschöpfung und Hoffnung. Darum leben wir bei Myelom.Online e.V. das Motto "Gemeinsam sind wir stärker!": mit Informationen, aber genauso mit Austausch und gegenseitiger Unterstützung.

Auch digital sind wir für Sie da: Auf unserem Internetportal finden Sie aktuelle Informationen über neue Therapieoptionen sowie eine Vielzahl aktueller Broschüren zu den unterschiedlichsten Themen rund um das Multiple Myelom. Auch über unseren Newsletter sowie Social Media halten wir Sie auf dem neuesten Stand. Dazu kommen Webinare und Online-Vorträge (teils als Aufzeichnung) sowie ein geschützter Austausch in

unserer geschlossenen Facebook-Gruppe. Mit über 1.300 Mitgliedern zählt sie zu den größten virtuellen Selbsthilfegruppen im deutschsprachigen Raum.

Ich wünsche Ihnen von Herzen, dass Ihnen die Auflage 2026 **Sicherheit gibt, Mut macht und konkrete Hilfe bietet** – Seite für Seite, dann, wenn Sie sie brauchen.

Bleiben Sie zuversichtlich – und bleiben Sie nicht allein.

Oering, August 2026

Klaus Eisenbeisz

Vorwort von Marion Polinski, Stellvertretende Vorsitzende AMM-Online

Liebe Patientinnen und Patienten, liebe Angehörige, liebe Mitwirkende,

es ist mir eine besondere Freude und Ehre Sie in diesem so wertvollen Patienten-Handbuch in der Jubiläumsausgabe begrüßen zu dürfen.

Im Namen unserer Patientenorganisation Arbeitsgemeinschaft Multiples Myelom gratuliere ich Herrn Prof. Dr. Raab und dem gesamten Team der Uniklinik Heidelberg zur 25. Ausgabe dieses Patientenhandbuchs, 35 Jahre Myelom Heidelberg und 30 Jahre GMMG-Studiengruppe und danke Ihnen für die wertvolle Arbeit.

Als Vertreter einer Gemeinschaft von Betroffenen und Angehörigen und auch als Patientin weiß ich, wie herausfordernd das Leben mit einem Multiplen Myelom sein kann. Die Diagnose verändert vieles im Körper, im Alltag, in der Seele. Doch gerade deshalb ist es so wichtig, dass wir uns gegenseitig stärken, Wissen teilen und uns in unserer Selbstbestimmung unterstützen.

Unsere Aufgabe als Patientenorganisation ist es, Sie auf diesem Weg zu begleiten, Orientierung im Dschungel neuer Behandlungsoptionen zu bieten und Wege aufzuzeigen, wie Nebenwirkungen besser bewältigt werden können. Denn fundiertes Wissen gibt Sicherheit und stärkt die Eigenverantwortung. Bei all diesem Bemühen hilft uns nicht zuletzt dieses Patientenhandbuch.

Doch genauso wichtig wie medizinisches Wissen ist der Austausch. Im Forum, in Selbsthilfegruppen vor Ort und bei unseren virtuellen Stammtischen erleben wir täglich, wie wohltuend es ist verstanden zu werden, ohne viele Worte von selbst Betroffenen. Dieses gegenseitige Verständnis schafft Hoffnung und bringt manchmal auch neue Lebensperspektiven.

Die Fortschritte in der Myelom-Therapie geben uns Anlass zur Hoffnung. Immer mehr Menschen leben länger mit dieser Erkrankung. Unsere Vision für die Zukunft sind Therapien, die nicht nur wirksam, sondern auch verträglich und alltagstauglich sind und letztendlich auch eine Heilung bewirken. Eine Medizin, die den ganzen Menschen sieht, körperlich, seelisch und sozial.

Lassen Sie uns gemeinsam daran arbeiten, das Leben mit dem Myelom sicherer, planbarer und lebenswerter zu machen.

Herzliche Grüße

Marion Polinski

Vorwort von Simone Heuser und Dr. Otmar Pfaff, LHRM e. V.

Die LHRM e.V. setzt sich für erwachsene Patienten mit allen hämatologischen Erkrankungen und ihre Angehörigen ein. Wir vertreten Patienteninteressen sowohl regional, als auch überregional und auf europäischer und internationaler Ebene. Die meisten Anfragen und Mitglieder haben wir im Krankheitsbild des Multiplen Myeloms. Wir sind im Bereich Myelom eine Gruppe von Betroffenen, Angehörigen, Partnern und Freunden, die versucht, alltägliche persönliche Probleme und Ängste gemeinsam zu bewältigen. Viele Informationen finden Sie unter <https://www.LHRM.de>.

Wir wissen auch: Eine schwere Erkrankung betrifft nie nur den Patienten allein – sie erschüttert das gesamte soziale Umfeld. Oft bleiben jene auf der Strecke, die im Hintergrund die Fäden halten: die Angehörigen (Familie, Freunde, Bekannte). Deshalb haben wir als LHRM e. V. auch ein neues Angebot ins Leben gerufen, das ausschließlich Angehörigen gewidmet ist. Wir treffen uns online in einer ungezwungenen Atmosphäre, in der Sie Ihre Gefühle, Sorgen und Wege im Umgang mit der Krankheit mit Menschen teilen können, die Ähnliches durchmachen. Wir als LHRM e. V. möchten auch die Angehörigen auf diesem schweren Weg begleiten und unterstützen.

Das Patienten-Handbuch Multiples Myelom aus Heidelberg, das jedes Jahr aktualisiert erscheint, bietet für Patienten und Angehörige einen der besten Überblicke über Symptome, Diagnose, Therapien und weitere Informationen zum Multiplen Myelom und der Amyloidose und daher unserer Meinung nach sehr empfehlenswert. Um mit dieser Krankheit fertig zu werden, bedarf es nicht nur einen eigenen starken Willen, sondern auch ein verständnisvolles Umfeld. Jeder, der sich uns anschließen möchte, ist herzlich willkommen! Wir freuen uns über jede Unterstützung, auch von sogenannten "Nichtbetroffenen".

Rüsselsheim am Main, August 2026

Simone Heuser und Otmar Pfaff

Vorwort von Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab, Leiter des Heidelberger Myelomzentrums, Klinik für Innere Medizin V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

wie seit vielen Jahren möchten wir Ihnen eine aktualisierte Ausgabe unseres Patientenhandbuches zur Verfügung stellen. In der Behandlung des Multiplen Myeloms erleben wir derzeit große Fortschritte, die den Verlauf der Erkrankung und die Aussichten für Patienten entscheidend verbessern. Um Ihnen diese Entwicklungen im Kontext des bestehenden Wissens und der bewährten Informationen darzulegen, tragen immer regelmäßig viele Kolleginnen und Kollegen aus den verschiedenen Bereichen des Heidelberger Myelomzentrums in ihrer Freizeit zum Gelingen der jeweiligen Ausgabe bei. Hierfür können wir uns alle nur herzlich bedanken! Wie bereits in der letztjährigen Ausgabe ausgeführt, entsteht ein solches Werk nicht über Nacht, es reift vielmehr über Jahre hinweg, viele davon unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt. An dieser Stelle sei ihm für den unermüdlichen Einsatz und die großartige Arbeit in den letzten Jahrzehnten vielmals gedankt.

Weiterhin möchte ich in diesem Zusammenhang auch dieses Jahr wieder den großen Beitrag der Dietmar Hopp Stiftung herausheben, die seit vielen Jahren die Entwicklung unseres Zentrums großzügig unterstützt. Dieses Patientenhandbuch und dessen kostenlose Vergabe an alle interessierten Myelompatienten in Deutschland wäre aber nicht möglich ohne die großartige Unterstützung von Ihnen, liebe Patientinnen und Patienten! Ich möchte mich vielmals bedanken für Ihre positiven, aber auch konstruktiv-kritischen Rückmeldungen sowie, und das nicht zuletzt, für Ihre Spenden und Zuwendungen, die eine solche Informationsschrift und auch unsere regelmäßigen online-Patientenseminare ermöglichen.

Mein Dank gilt auch den Vorsitzenden und Mitgliedern der Selbsthilfegruppen und -vereinigungen für die gute Zusammenarbeit und für die vielfältigen Anregungen, die wir auch weiterhin immer mit einem offenen Ohr aufnehmen werden und uns deren Umsetzung verpflichtet fühlen.

Zum Schluss möchte ich mich im Namen des gesamten Heidelberger Myelomteams bei Ihnen, liebe Patientinnen und Patienten, für das uns entgegengebrachte Vertrauen, jetzt und in der Zukunft, vielmals bedanken und wir hoffen, Ihnen mit unserem Patientenhandbuch die Informationen geben zu können, die Sie benötigen.

Heidelberg, August 2026

Marc-Steffen Raab

Inhaltsverzeichnis

1.	Das Multiple Myelom und seine Entstehung	8
1.1.	Beschreibung des Krankheitsbildes	8
1.2.	Arten von Plasmazellerkrankungen.....	10
2.	Symptome	13
3.	Diagnose des Multiplen Myeloms	15
3.1.	Ziele der Diagnostik	15
3.2.	Diagnosekriterien	15
3.2.1.	Multiples Myelom	16
3.2.2.	Smoldering Multiples Myelom	17
3.2.3.	Solitäres Plasmozytom (einzelner Plasmazelltumor)	17
3.2.4.	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	17
3.3.	Untersuchungen zur Diagnosesicherung	17
3.4.	Untersuchungen zur Einschätzung der Prognose	18
3.4.1.	Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen)	18
3.4.2.	Molekulare Eigenschaften der Myelomzellen	19
3.5.	Erweiterte Untersuchungen	21
3.6.	Untersuchungen im Krankheitsverlauf	23
4.	Therapie	25
4.1.	Ab wann ist eine Therapie notwendig?	25
4.2.	Ziele der Behandlung des Multiplen Myeloms	26
4.3.	Behandlungsverfahren	27
4.3.1.	Systemische Therapie	28
4.3.2.	Hochdosistherapie und Blutstammzelltransplantation	38
4.3.3.	Ambulante autologe Blutstammzelltransplantation	40
4.3.4.	Bestrahlung	40
4.3.5.	Therapieprinzipien bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung	41
4.3.6.	Neue Substanzen.....	43
4.4.	Neuartige Immuntherapien: CAR-T-Zelltherapie & bispezifische Antikörper ...	43
4.5.	Behandlung in Studien.....	46
4.6.	Unterstützende Behandlung	47
4.6.1.	Behandlung der Multiples Myelom-assoziierten Knochenerkrankung	47
4.6.2.	Weitere unterstützende Maßnahmen	49
5.	AL-Amyloidose – Symptome, Diagnostik und Therapie	52
6.	Wichtige Fragen	54
7.	Begriffe und Definitionen	56
8.	Digitale Informationen für Myelompatienten	64
8.1.	Webseiten	64
8.2.	Digitale Apps.....	65
8.3.	Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) – Apps auf Rezept	66
8.4.	Elektronische Patientenakte (ePA) und E-Rezept.....	66
9.	Wichtige Adressen und Links	67

1. Das Multiple Myelom und seine Entstehung

1.1. Beschreibung des Krankheitsbildes

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung von Zellen der körpereigenen Immunabwehr, den Plasmazellen. Die malignen (bösartigen) Plasmazellen besiedeln in der Regel das Knochenmark, wobei die Besiedlung entweder diffus oder herdförmig sein kann. Das Multiple Myelom ist der häufigste Knochen(mark)krebs in den westlichen Ländern.

Das Multiple Myelom ist eine relativ seltene Krebserkrankung, die in Deutschland etwa 1,3 % aller Krebsneuerkrankungen ausmacht. Im Jahr 2022 gab es in Deutschland 6514 neue Fälle des Multiplen Myeloms – 3.786 Fälle bei Männern (rohe Rate von 9,1 pro 100.000) und 2.728 Fälle bei Frauen (rohe Rate von 6,4 pro 100.000). Die altersstandardisierten Inzidenzraten betrugen 5,6 pro 100.000 für Männer und 3,3 pro 100.000 für Frauen und nehmen mit dem Alter zu. Das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen ist 3:2. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ist ca. 70 Jahre.

Ursächlich für die Symptome des Multiplen Myeloms ist die Ausbreitung der malignen Plasmazellen (Myelomzellen) im Knochenmark (Abb. 1.1). Knochenmark ist im Körper der vorwiegende Aufenthaltsort für Plasmazellen und konzentriert sich im Becken, in der Wirbelsäule und in den Röhrenknochen der Oberarme und Oberschenkel. "Normale" Plasmazellen und Myelom-Plasmazellen (krebsartige Plasmazellen) weisen einige wesentliche Unterschiede auf. Normale Plasmazellen sind Teil des Immunsystems und produzieren Antikörper, um Infektionen zu bekämpfen, wobei sie für verschiedene Infektionen unterschiedliche Antikörper herstellen; dies sind große Zellen, etwa 2-3 Mal so groß wie ein Lymphozyt, mit einem einzelnen exzentrischen Kern, der von reichlich basophilem Zytoplasma verdrängt wird. Auf der anderen Seite sind Myelom-Plasmazellen abnormale (bösartige) Plasmazellen, die sich im Knochenmark ansammeln und Herde bilden. Sie können unreife Merkmale aufweisen wie ein hohes Kern-Zytoplasma-Verhältnis, größere Größe und lockeres Chromatin (Plasmablasten). Diese Zellen können bizarr, multinukleär oder als "Flammenzellen" mit feurig rotem Zytoplasma erscheinen. Abnormale Plasmazellen, im Gegensatz zu normalen Plasmazellen, produzieren Antikörper, die als Paraproteine oder monoklonale Proteine (M-Protein), also von einer einzigen defekten Zelle (griechisch "*mono*") ausgehend, bezeichnet werden und nicht ordnungsgemäß funktionieren. Ihr unkontrolliertes Wachstum im Knochenmark führt dazu, dass sie normale Blutzellen verdrängen und zu niedrigen Blutzellzahlen führen. Bei der Immunhistochemie zeigen sie typischerweise das Expressionsmuster von CD56, CD38, CD138, CD319 und fehlen CD19, CD45, was auf eine klonale Kappa- oder Lambda-Leichtketten-Restriktion hinweist. Ein Vergleich der gesunden und kranken Plasmazellausreifung ist in Abb. 1.2 dargestellt.

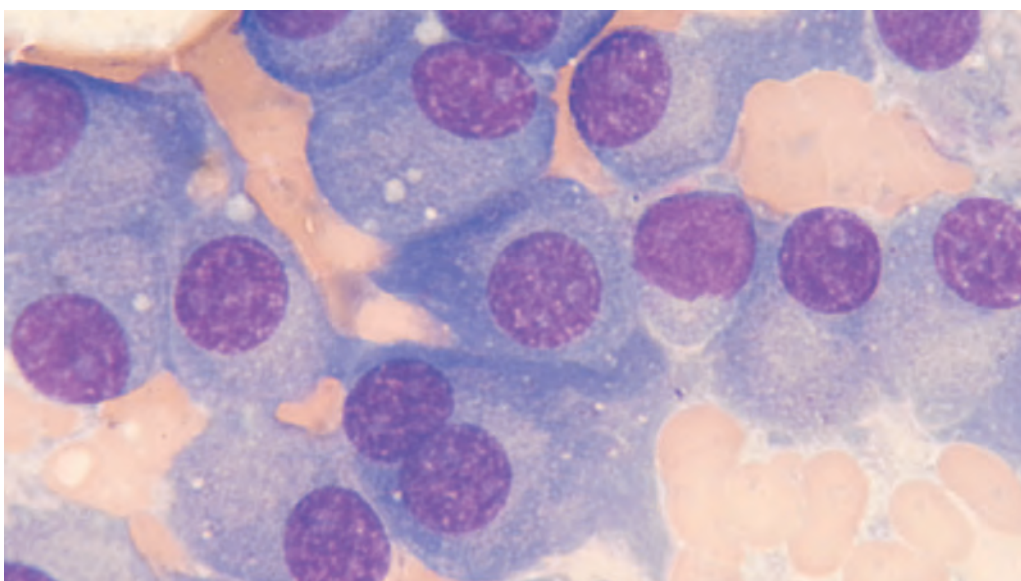


Abb. 1.1: Plasmazellen im Knochenmarkausstrich eines Myelompatienten. Die malignen (bösartigen) Plasmazellen sind bei Patienten mit Multiplem Myelom in der Regel im Knochenmark vermehrt. Die Plasmazellen sind nach einer Färbung bläulich im Mikroskop sichtbar. Der Zellkern liegt nicht in der Mitte der Zelle, sondern exzentrisch. Gesunde Menschen haben meist weniger als 5 % Plasmazellen im Knochenmark.

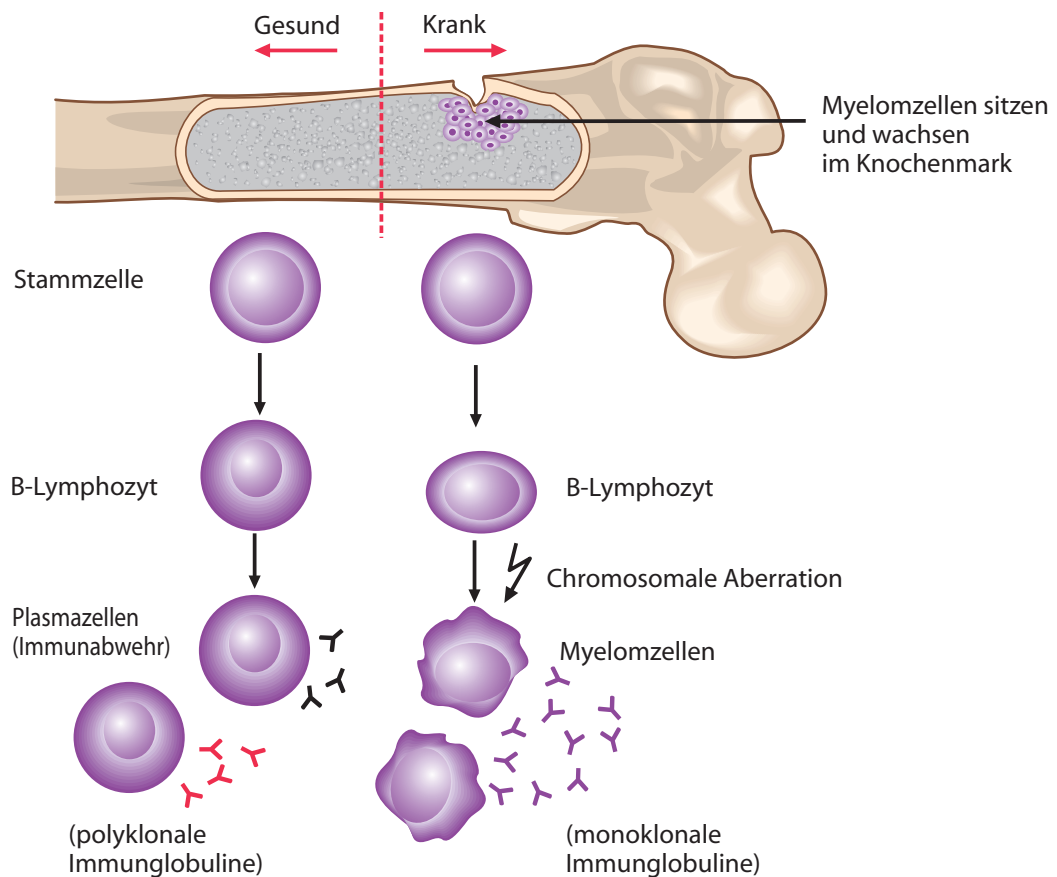


Abb. 1.2: Beim gesunden Menschen entstehen Plasmazellen aus Knochenmarkstammzellen und spezialisieren sich nach dem Kontakt mit potenziellen Krankheitserregern und deren Charakteristika (sog. Antigene). Ist diese Spezialisierung vollzogen, produzieren zahlreiche verschiedene Plasmazellen vielartige (sog. polyklonale) Abwehrkörper (sog. Antikörper oder Immunglobuline). Bei der Myelomerkrankung kommt es zu einer starken Veränderung genetischen Materials (chromosomale Veränderungen) von Plasmazellvorstufen (B-Lymphozyten). In der Folge entstehen die Myelomzellen, welche sich weitgehend unkontrolliert im Knochenmark vermehren und/oder nur ein vollständiges Immunglobulin oder ein Bruchstück von diesem Immunglobulin übermäßig produzieren.

Normalerweise machen Plasmazellen nur einen sehr kleinen Anteil ($< 5\%$) aller Zellen im Knochenmark aus. Menschen mit Multiplem Myelom weisen jedoch eine unkontrollierte Vermehrung von Plasmazellen und somit einen erhöhten Anteil auf. Deshalb zeigt sich in der Untersuchung des Knochenmarks eine hohe Anzahl maligner Plasmazellen (in der Regel $>10\%$, manchmal herdförmig bis zu 100%).

Die Ursachen für das Multiple Myelom sind noch weitgehend unbekannt. Jedoch scheinen folgende Faktoren eine Rolle zu spielen: Ein hohes Lebensalter, ein männliches Geschlecht und eine bestehende monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) sind Risikofaktoren für die Entstehung des Multiplen Myeloms. In asiatischen Ländern ist die Anzahl der Myelom-Neuerkrankungen pro Jahr (Inzidenz) niedriger als in Westeuropa oder Nordamerika.

Eine Häufung des Myeloms nach langjährigem Kontakt mit verschiedenen Umweltfaktoren, wie radioaktive Strahlung oder Pestizide, wird als möglicher Mit-Verursacher diskutiert, ist aber nicht abschließend geklärt. Chronische Infektionen, wie eine HIV-Infektion oder eine Hepatitis-C-Virusinfektion, werden mit einem erhöhten Risiko für ein multiples Myelom in Zusammenhang gebracht. Auch starkes Übergewicht ist neueren Studiendaten zufolge mit einem erhöhten Risiko verbunden, aber noch nicht sicher belegt.

Verwandte ersten Grades von Myelom-Patienten weisen ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko auf, ebenfalls am Myelom zu erkranken. Es wird angenommen, dass das erhöhte familiäre Risiko auf erblichen Keimbahn-Varianten beruht. Basierend auf dieser Annahme hat Dr. Weinhold vom Myelomzentrum Heidelberg in Zusammenarbeit mit Prof. Hemminki aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) und einer englischen Forscher-Gruppe die Erbinformation von ca. 10.000 Myelom-Patienten untersucht und konnte bisher 35 erbliche Varianten – sogenannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) – identifizieren,

die das Risiko erhöhen, am Myelom zu erkranken. Welche Rolle diese SNP-Varianten in der Entstehung des Myeloms spielen, konnte bisher noch nicht ausreichend geklärt werden. Die Beantwortung dieser Frage ist jedoch das Ziel aktueller, intensiver Untersuchungen. An dieser Stelle muss betont werden, dass es sich beim Multiplen Myelom nicht um eine Erbkrankheit im engeren/klassischen Sinne handelt und die bisher identifizierten Risiko-Varianten keine Vorhersage dazu ermöglichen, ob die Erkrankung in Zukunft auftreten wird. Daher werden "Myelomvorsorgeuntersuchungen" von Angehörigen und Kindern von Myelompatienten nicht empfohlen.

Insgesamt sind die Ursachen für die Entstehung eines Multiplen Myeloms sehr komplex. Weder eine einzelne genetische Veränderung noch ein spezifischer Umweltfaktor konnte bisher als alleinige Ursache identifiziert werden.

1.2. Arten von Plasmazellerkrankungen

Plasmazellen und von ihnen gebildete Eiweiße können verschiedene Erkrankungen verursachen. Die Abb. 1.3 zeigt schematisch die verschiedenen Plasmazellerkrankungen und deren relative Häufigkeit.

Die Myelomzellen zeigen im Körper des Patienten ganz unterschiedliche Verteilungsmuster. Meist sind sie diffus im Knochenmark verteilt, können aber auch an bestimmten Stellen konzentriert auftreten (sogenannte fokale Läsion bzw. Myelomherde). In seltenen Fällen ist keine diffuse Verteilung nachweisbar, lediglich eine oder viele fokale Läsionen. Ist nur eine fokale Läsion nachweisbar, bezeichnet man dies als solitäres Plasmozytom. Myelomherde treten in der Regel im Knochenmark auf, vereinzelt aber auch extramedullär (außerhalb des (Knochen-)markes, lat. "*medulla*"). Finden sich >5 % Plasmazellen im peripheren Blutausstrich, spricht man von einer Plasmazell-Leukämie.

■ MGUS

Eine Vorstufe des Multiplen Myeloms ist die sogenannte Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS). Hierbei lassen sich bereits monoklonale Plasmazellen nachweisen. Deren Anzahl ist jedoch so gering, dass keine klinischen Zeichen oder Krankheitssymptome hervorgerufen werden. Eine MGUS tritt bei ca. 3-5 % der über 50-Jährigen auf und ist zunächst als reine Laborwertauffälligkeit einzuordnen. Sie ist beobachtungsbedürftig, da die MGUS mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1 % pro Jahr in ein Multiples Myelom übergehen kann. Die MGUS ist assoziiert mit vermehrten Infektionen, Osteoporose, myeloischen Erkrankungen und einer gesteigerten Rate von Thrombosen. Insgesamt ist die MGUS zwar an sich keine behandlungsbedürftige Erkrankung, erfordert aber eine engmaschige Überwachung aufgrund des Progressionsrisikos zu malignen hämatologischen Neoplasien und assoziierten Komplikationen.

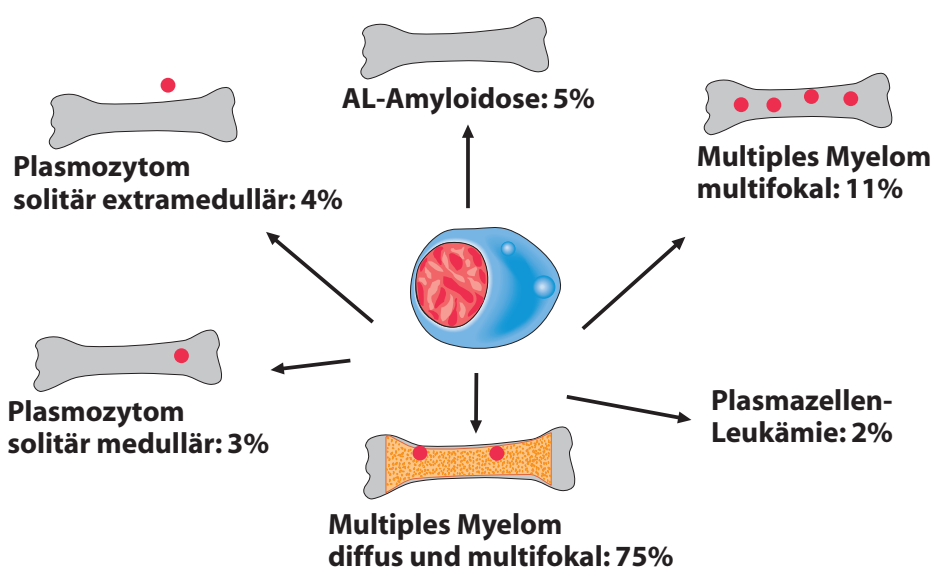


Abb. 1.3: Verschiedene Plasmazellerkrankungen und deren relative Häufigkeit. Obwohl all diesen Erkrankungen eine monoklonale Plasmazellerkrankung zu Grunde liegt, können sie sich ganz unterschiedlich beim Patienten zeigen. Am häufigsten ist das Multiple Myelom, welches für 80 % aller malignen Plasmazellerkrankungen verantwortlich ist. **Grau:** Knochen mit Knochenmark. **Rote Punkte beim Multiplen Myelom:** diffuse (gleichmäßige) Infiltration des Knochenmarks durch bösartige Plasmazellen. **Rot gefüllte Kreise:** Plasmozytome (Tumore der Plasmazellen). Modifiziert nach Bartl 1988 und Hastka 2001.

■ Smoldering Myelom

Das “*Smoldering*” Multiple Myelom ist im Vergleich zum MGUS durch eine größere Zahl von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark und deren Produkte gekennzeichnet. Im Gegensatz zum symptomatischen Multiplen Myelom (s.u.) sind bei Patienten mit Smoldering Myelom definitionsgemäß keine Endorganschäden und damit zusammenhängende Krankheitssymptome vorhanden. Bei Patienten mit Smoldering Myelom liegt jedoch im Vergleich zur MGUS ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines symptomatischen Multiplen Myeloms vor.

Die aktualisierten Kriterien zur Identifizierung von Patienten mit hochriskantem Smoldering Myelom (*High-Risk SMM*) sind die Mayo 2018 Kriterien, auch als 20-2-20 Kriterien bekannt:

- Freie Leichtketten-Ratio im Serum >20
- Monoklonales Protein im Serum >2 g/dl
- Klonale Plasmazellen im Knochenmark >20 %

Wenn 2 oder 3 dieser Kriterien erfüllt sind, liegt ein hohes Risiko für eine Progression zu einem multiplen Myelom innerhalb von ca. 2 Jahren vor. Diese Mayo 2018 Kriterien wurden in einer separaten Kohorte durch die International Myeloma Working Group (IMWG) validiert und stellen eine Vereinfachung zur Identifizierung von High-Risk SMM-Patienten dar. Die IMWG-Validierungsstudie liefert zusätzlich ein Scoring-System für eine noch präzisere Prognoseabschätzung. Wichtig ist, dass die Mayo 2018 High-Risk Kriterien auch während der Verlaufskontrollen angewendet werden sollten, wenn initial als niedrig-risikoeingestufte SMM-Patienten höhere Werte für M-Protein, freie Leichtketten-Ratio oder Knochenmarkinfiltration entwickeln. Patienten mit Hochrisiko-Smoldering Multiplem Myelom sollen wenn möglich in klinischen Studien überwacht oder mit neuen Medikamenten innerhalb von Studien behandelt werden. Die Ergebnisse der Phase-III-AQUILA-Studie (veröffentlicht im *New England Journal of Medicine*, 2024) zeigten, dass der Einsatz von Daratumumab beim High-Risk SMM das Fortschreiten der Erkrankung deutlich verzögern kann (Risiko-reduktion für Progression oder Tod: 51 %). Basierend auf diesen Daten wurde Daratumumab im Juli 2025 von der Europäischen Kommission und im November 2025 von der US-amerikanischen FDA als erste zugelassene Therapie für das Hochrisiko-Smoldering-Myelom genehmigt.

■ Solitäres Plasmozytom

Das solitäre Plasmozytom ist ein isolierter Tumor, der aus monoklonalen Plasmazellen besteht. Isolierte Tumoren können in Einzelfällen durch eine Operation und/oder Bestrahlung geheilt werden. Leider sind jedoch bei mehr als 50 % der Patienten mit Plasmozytom bösartige Plasmazellen bereits im Körper verteilt, so dass diese Patienten trotz Operation oder Bestrahlung später oft an einem Multiplen Myelom erkranken.

■ Symptomatisches Multiples Myelom

Das symptomatische Multiple Myelom manifestiert sich meist über Endorganschäden einhergehend mit Knochenschmerzen, Blutarmut (Anämie), Kalziumerhöhung im Blut oder Nierenfunktionsverschlechterung (sog. CRAB-Kriterien). Symptome der Erkrankung sind in Tab. 1.1 aufgeführt. Zudem wurden neue Biomarker für das behandlungspflichtige Multiple Myelom beschrieben. Diese Biomarker (SLiM-Kriterien) sind a) ein Anteil von klonalen Myelomzellen >60 % im Knochenmark, b) mehr als eine fokale Läsion (≥ 5 mm) in der Kernspintomographie (MRT) und/oder c) ein Verhältnis der betroffenen (erkrankten) zu nicht-betroffenen freien Leichtketten von >100 im Blutserum. Die Konzentration der “befallenen Leichtkette” muss hierbei >100 mg/l betragen. Allerdings deuten neue Daten darauf hin, dass bei Patienten mit einer Leichtketten-Ratio >100 möglicherweise zusätzliche Risikofaktoren wie hohe M-Protein-Werte oder Hochrisiko-Zytopenetik für die Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollten. Aufgrund der Behandlungsindikation für asymptomatische Myelompatienten wurde der Begriff therapiepflichtiges Multiples Myelom eingeführt. Seltene Behandlungsindikationen sind symptomatische Hyperviskosität (das Blut ist aufgrund sehr hoher Antikörperkonzentrationen zu dickflüssig), starke Infektneigung und eine krankhafte Eiweißablagerung, die “AL-Amyloidose”. Die Zeit vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosesicherung Multiples Myelom beträgt ca. drei bis sechs Monate. Die oft uncharakteristischen Symptome sind ursächlich für diese relativ lange Zeit bis zur Diagnosesicherung.

Klinisches Zeichen bzw. Symptom	Patienten (%)
Knochenschmerzen inkl. Frakturen	65 %
Anämie	48 %
Frakturen, die einer orthopädischen oder chirurgischen Therapie bedurften	10 %
Schwere bakterielle Infektionen	5 %
Zentralnervöse Symptome	3 %
Periphere Neuropathie	3 %
Diagnose infolge einer Routineuntersuchung	25 %

Tab. 1.1: Klinische Zeichen und Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von 1.700 konsekutiv untersuchten Patienten mit Multiplem Myelom an der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg im Zeitraum 1992-2008. Mehrfachnennungen möglich. Gegenwärtig steigt die relative Häufigkeit von asymptomatischen Myelompatienten.

■ AL-Amyloidose

Bei einer sogenannten AL-Amyloidose bestehen, zusätzlich zu einer (oft geringgradigen) Vermehrung von Myelomzellen, Eiweißablagerungen (AL-Amyloid) in Organen. Diese Eiweiße (Leichtketten der Immunglobuline) werden von Plasmazellen gebildet und sind meist im Blut und/oder Urin nachweisbar. Aufgrund besonderer physikalisch-chemischer Eigenschaften lagern sich diese Eiweiße in Organen (z.B. Niere, Herz, Leber und Darm) ab. Die Diagnose der AL-Amyloidose wird durch verbesserte Biomarker wie die Bestimmung der freien Leichtketten und deren Ratio im Serum erleichtert. Diese Fortschritte unterstützen auch die Risikostratifizierung der Erkrankung. Darüber hinaus ermöglichen neue bildgebende Verfahren wie die Cardiac Magnetic Resonance Imaging mit Gadolinium-Kontrastmittel eine präzisere Darstellung von Amyloidablagerungen im Herzen. Für eine genauere Prognoseabschätzung bei kardialer Beteiligung wurden die revidierten Mayo 2012 Kriterien eingeführt, die auf Biomarkern wie Troponin und NT-proBNP sowie der Leichtketten-Ratio basieren. In Kap. 5. erläutern wir diese Erkrankung ausführlicher.

■ Leichtkettenmyelom und Schwerekettenkrankheit

Plasmazellen sondern Eiweiße ab, sogenannte "Antikörper" (= Immunglobuline). Diese spielen eine Schlüsselrolle bei der körpereigenen Abwehr. Die Abb. 1.4 zeigt die Struktur eines Immunglobulins, das aus zwei schweren (H-"heavy"-) und 2 leichten (L-"light"-) Ketten besteht, die miteinander verbunden sind. Manche Myelomzellen produzieren aufgrund eines Defekts nur leichte Ketten. Diese Krankheitsform wird als Leichtketten- oder "Bence-Jones"-Myelom bezeichnet. Eine alleinige Produktion von schweren Ketten resultiert in einer sehr seltenen Erkrankung, der Schwerekettenkrankheit.

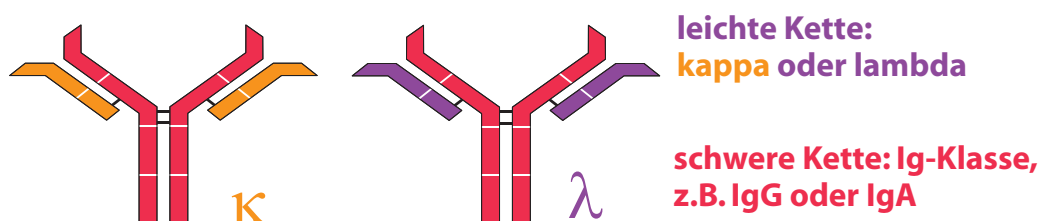


Abb. 1.4: Immunglobuline (Ig) bestehend aus leichten und schweren Ketten. Die schweren Ketten sind namensgebend für die Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Leichte und schwere Ketten werden im Verhältnis 1:1 gebildet. Bei Myelomen vom Bence-Jones-Typ (Leichtkettenmyelom) werden die Leichtketten im großen Überschuss gebildet und meist über die Niere ausgeschieden. Vollständige Immunglobuline sind für eine Ausscheidung durch die Nieren in der Regel zu groß.

2. Symptome

Das Multiple Myelom kann sich mit verschiedenen klinischen Beschwerden und laborchemischen Veränderungen manifestieren. Die Symptomatik kann z.T. sehr unspezifisch sein (z.B. Müdigkeit, Schwäche, Gewichtsverlust) und in einigen Fällen auch ganz fehlen, was ca. 25 % der Betroffenen bei Diagnosestellung betrifft.

Ein typisches Symptom des Multiplen Myeloms bei Erstmanifestation sind Knochenschmerzen und/oder Knochenbrüche – etwa 70-80 % der Betroffenen weisen bei Diagnose bereits Knochenschäden auf. Myelomzellen produzieren Stoffe, welche knochenabbauende Zellen, die Osteoklasten, stimulieren und die knochen-aufbauenden Zellen (Osteoblasten) hemmen. So verursachen sie bei vielen Patienten eine Resorption (Auflösung) der Knochensubstanz. Wenn mehr als 30 % des Knochens diffus abgebaut ist, dann besteht das Bild einer Knochenschwäche. Erfolgt eine lokale Knochenauflösung, erscheint der Schaden als lytische Läsion (dunkler Fleck, sog. Osteolyse) in einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomographie (CT) und vermittelt den Eindruck eines "Lochs" im Knochen (Abb. 2.1). Diese Löcher oder die diffuse Knochenschwäche verringern die Knochenstabilität und können zu Knochenbrüchen führen. Bei einer kernspintomographischen Untersuchung (MRT) können sich Myelomherde als sog. fokale Läsionen darstellen, welche der Entstehung einer Osteolyse oft vorausgehen.

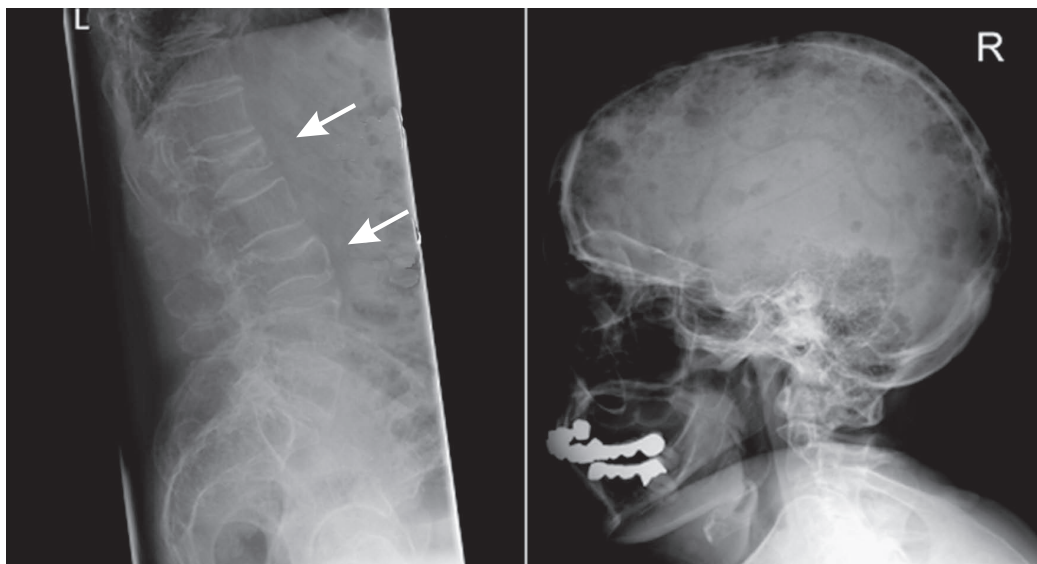


Abb. 2.1: Röntgenaufnahmen des Schädels (rechts) und der Wirbelsäule (links). Zu sehen sind multiple Knochendefekte (Osteolysen). Multiple Schädelosteolysen im Röntgenbild werden auch als Schrotschussschädel bezeichnet. Die dunklen Stellen im Schädel (rechts) entstehen aufgrund der aufgelösten Knochenstruktur. Wirbelkörper (links, Pfeile) können bei diffusen und/oder lokalen Knochenschäden einbrechen und starke Schmerzen auslösen.

Wenn Knochensubstanz aufgelöst wird und die sog. Osteolysen entstehen, kann vermehrt Kalzium aus dem Knochen freigesetzt werden. Daraus können hohe Kalziumkonzentrationen im Blut resultieren (sog. Hyperkalziämie). Eine ausgeprägte Hyperkalziämie ist lebensbedrohlich und kann sich mit generellem Unwohlsein, Verwirrtheit, gastrointestinalen Beschwerden, Nierenfunktionsstörungen, Herzrhythmusstörungen, neurologischen und muskulären Auffälligkeiten bemerkbar machen.

Durch die Vermehrung maligner Plasmazellen im Knochenmark können die blutbildenden Stammzellen, welche rote (Sauerstoffträger) und weiße Blutzellen (Immunzellen) sowie die Blutplättchen (Blutstillung) produzieren, gehemmt oder verdrängt werden. Dies kann zur Blutarmut (Anämie) führen, welche sich mit verstärkter Müdigkeit, reduzierter Belastbarkeit, Herzerkrankungen und Atemnot bemerkbar machen kann. Eine Verminderung von Blutplättchen (Thrombozytopenie) kann in schweren Fällen mit Blutungszeichen (z.B. Haut- und Schleimhautblutungen) und Blutungskomplikationen einhergehen. Das Immunsystem kann durch einen Mangel an gesunden weißen Blutkörperchen (Leukozyten) geschwächt sein (Leukopenie). Zusätzlich finden sich bei fast allen Erkrankten zu wenig gesunde Antikörper (Immunglobuline) im Blut. Dies führt zu einer Infektneigung und langwierigen sowie komplikationsreichen Infektverläufen. Letztendlich wird das Multiple Myelom lebensbedrohlich, wenn die Abwehrkräfte des Patienten so stark geschwächt wurden, dass der Körper

einer Infektion – wie z.B. einer Lungenentzündung – eventuell trotz Antibiotikatherapie erliegt. Daher gehören heute eine frühzeitige Infektionsprophylaxe und Impfungen zum Behandlungsstandard.

Die vermehrte Eiweißproduktion kann durch verschiedenste Mechanismen auch zu anderen lebensbedrohlichen Komplikationen und Folgeerkrankungen führen, beispielsweise zu Durchblutungsstörungen (sog. Hyperviskositätssyndrom, verursacht durch die erhöhte Viskosität des Blutes), Schlaganfällen, Störungen der Herzfunktion oder einem Nierenversagen. Darüber hinaus kann es durch die Erkrankung selbst oder auch durch bestimmte Medikamente (z.B. Bortezomib) zu Nervenstörungen (Polyneuropathie) kommen, die sich als Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schmerzen in Händen und Füßen äußern können. Dies sollte dem Behandlungsteam frühzeitig kommuniziert werden.

Die Abb. 2.2 gibt einen zusammenfassenden Überblick über häufige Symptome und ihre Entstehung im Körper.

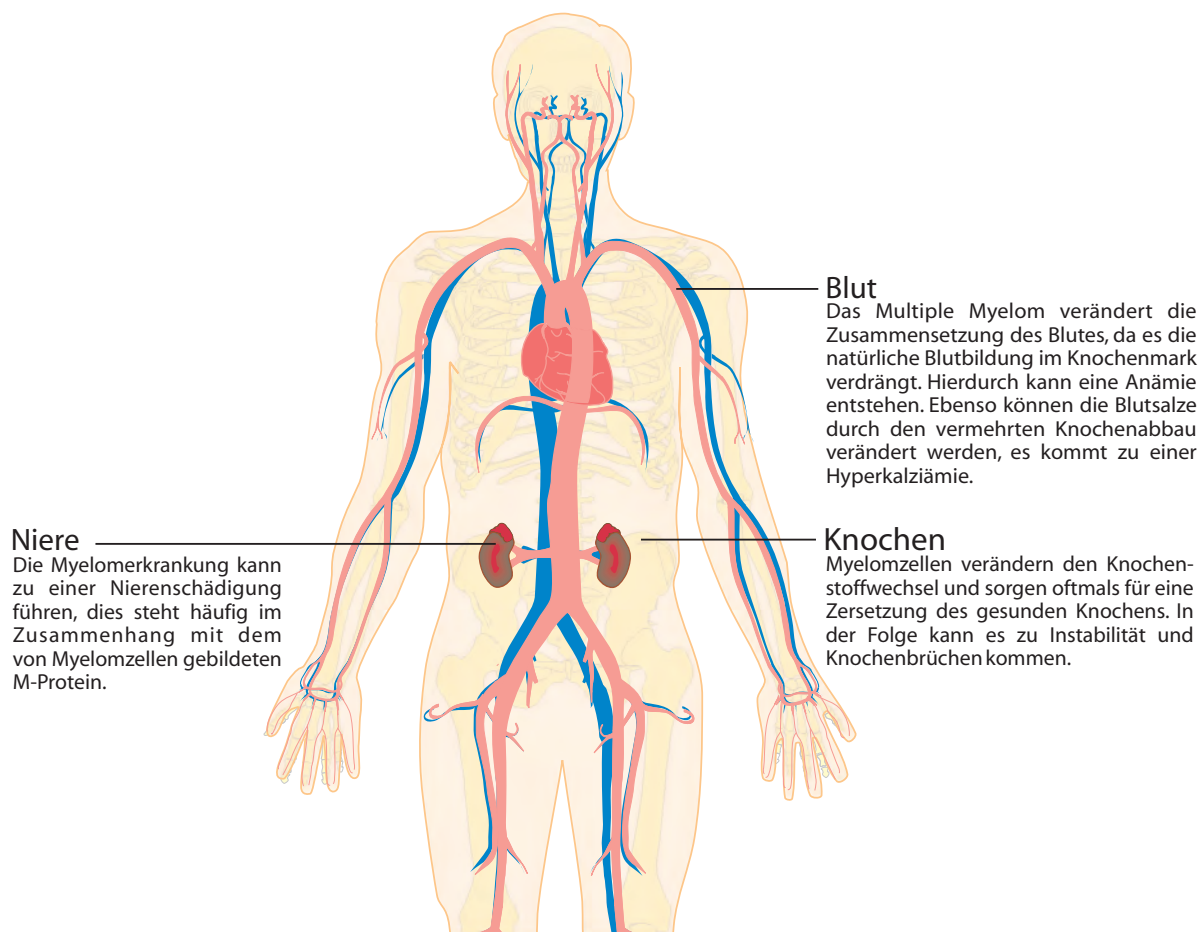


Abb. 2.2: Das Multiple Myelom verursacht an verschiedenen Organen des Körpers Krankheitszeichen. Häufig betroffen sind Blut, Nieren und insbesondere Knochen.

Abgesehen von der Erkrankung selbst, können auch die zur Behandlung eingesetzten Medikamente oder Bestrahlungen zu Nebenwirkungen und Komplikationen führen. Hierüber wird der Arzt vor einer Therapie umfassend und spezifisch aufklären. Insgesamt verbessert die Behandlung mit den heutigen Standardtherapien die klinische Situation bei etwa 80-95 % der Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom.

3. Diagnose des Multiplen Myeloms

3.1. Ziele der Diagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms sollte dieser direkt abgeklärt bzw. eine andere Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden.

3.2. Diagnosekriterien

Die häufigsten Gründe, die zur Diagnosestellung führen, sind krankhaft veränderte Blut- oder Urinwerte sowie Knochenschmerzen oder -brüche. Um die Diagnose eines Multiplen Myeloms zu stellen, müssen mindestens 10 % sogenannte monoklonale (gleichartige und den selben Antikörper oder dessen Teile produzierende) Plasmazellen in einer Knochenmark-Probe (☞ Abb. 3.1) nachgewiesen werden. Es kann auch ein Nachweis monoklonaler Plasmazellen in einem Operationspräparat oder eine Biopsie aus einer anderen Körperregion erfolgen.

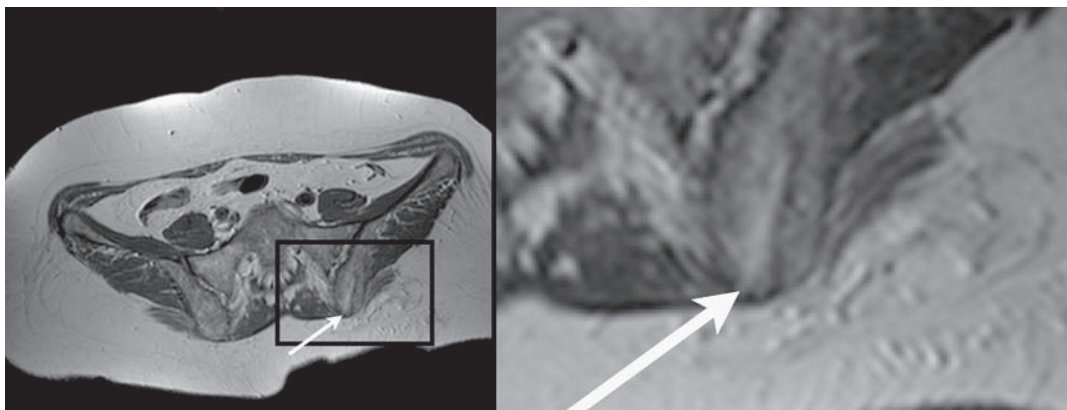


Abb. 3.1: Ausschnitt eines MRT-Bildes nach einer Knochenmarkpunktion des hinteren Beckenkammes. Rechts in starker Vergrößerung. Das entstehende Loch im Knochen ist tatsächlich nur sehr klein und heilt von selbst.

Meist zeigt sich darüber hinaus ein monoklonales Protein (M-Protein) in der Blutprobe oder Leichtketten (Bence-Jones-Proteine) in der Urinprobe. Beide Proteine werden von Myelomzellen gebildet. Das M-Protein ist dabei der Anteil von monoklonalem Immunglobulin an der Gesamtheit der Immunglobuline. Als Bence-Jones-Protein werden die sogenannten Leichtketten der Immunglobuline bezeichnet, wenn diese im Urin gefunden werden. Nachgewiesen wird das M-Protein durch ein spezielles Laborverfahren, die sogenannte "Immunfixationselektrophorese", quantifiziert wird es durch die "Protein-Elektrophorese" (☞ Abb. 3.2). Zusätzlich sollten bei der Erstdiagnose auch die freien Leichtketten im Serum gemessen werden. Es existieren auch Fälle, bei denen ausschließlich freie Leichtketten von den Myelomzellen produziert werden. Selten können bei Patienten solche monoklonalen Eiweiße nicht (weder schwere noch leichte Immunglobulinketten im Serum und/oder Urin) nachgewiesen werden, obwohl ein Multiples Myelom vorliegt. In diesem Fall wird die Erkrankung als asekretorisches (keine Antikörper oder deren Teile produzierendes) Multiples Myelom bezeichnet.

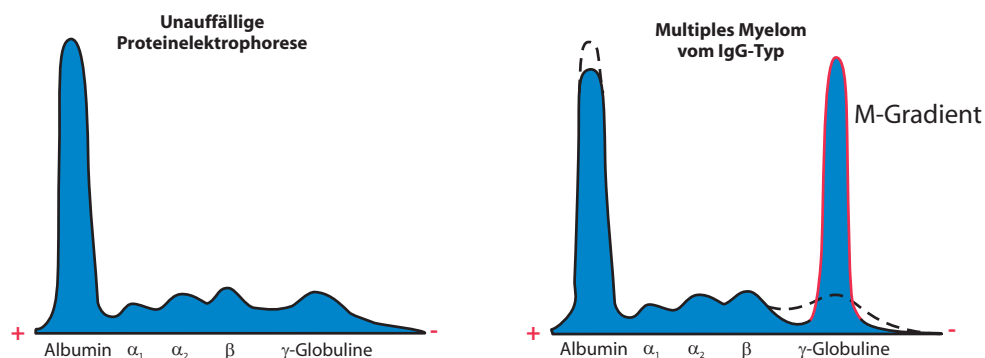


Abb. 3.2: "Protein-Elektrophorese" genanntes Laborverfahren. Links ist die Elektrophorese eines gesunden Menschen. Rechts die Elektrophorese, wenn ein M-Gradient vorhanden ist (krankhaft vermehrtes Eiweiß=Immunglobulin).

3.2.1. Multiples Myelom

Ist das oben genannte Kriterium (mindestens 10 % monoklonale Plasmazellen im Knochenmark) erfüllt oder liegt der Nachweis von monoklonalen Plasmazellen bei einer Operation oder einer Biopsie vor, ist anhand der sog. SLiM-CRAB-Kriterien zu unterscheiden, ob es sich um ein behandlungspflichtiges (symptomatisches) oder ein sogenanntes “*Smoldering Myeloma*” (definitionsgemäß asymptomatisches oder “frühes Myelom”) handelt. Als symptomatisch wird die Erkrankung bezeichnet, wenn sie zu Organschäden führt, d.h. mindestens eines der sog. CRAB-Kriterien (☞ Tab. 3.1) erfüllt ist oder man aufgrund sogenannter “*Biomarker*” (SLiM-Kriterien) davon ausgehen muss, dass “CRAB-Kriterien” innerhalb von zwei Jahren auftreten würden.

Hierzu werden insbesondere folgende Untersuchungen herangezogen:

- ▶ eine Computertomographie der Knochen, in denen sich lytische Läsionen (sog. Osteolysen, Knochenlöcher) oder krankheitsbedingte Frakturen (Brüche) des Skelettsystems nachweisen lassen oder der Knochen in seiner Struktur diffus reduziert ist (Osteopenie/Osteoporose mit reduziertem Kalksalzgehalt der Knochen) (☞ Abb. 2.1)
- ▶ Nachweis eines oder mehrerer Plasmazelltumoren innerhalb (medullär) oder außerhalb (extramedullär) der Knochen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronenemissionstomographie (PET)
- ▶ Nachweis einer Verdrängung der normalen Blutbildung, die sich häufig durch eine Blutarmut (Anämie, d.h. niedriger Hämoglobinwert im Blut) zeigt
- ▶ Erhöhung der Kalziumkonzentration im Blut infolge einer Überaktivierung der knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) durch die Myelomzellen
- ▶ Schädigung der Niere, meist durch die monoklonalen Leichtketten im Urin

Definition des behandlungspflichtigen Multiplen Myeloms:

Prozentualer Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder durch Biopsie nachgewiesenes Plasmozytom **und** mindestens eines der folgenden Myelom-definierenden Ereignisse:

- Endorganschäden (CRAB-Kriterien)
 - C = Hyperkalziämie (Kalzium-Konzentration im Serum $> 2,75\text{ mmol/l}$ ($> 11\text{ mg/dl}$) oder $> 0,25\text{ mmol/l}$ ($> 1\text{ mg/dl}$) über dem Normwert)
 - R = Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 177\text{ }\mu\text{mol/l}$ ($> 2\text{ mg/dl}$) oder Kreatinin-Clearance $< 40\text{ ml/min}$)
 - A = Anämie (Hämoglobinkonzentration $< 10\text{ g/dl}$ oder $> 2\text{ g/dl}$ unter dem Normwert)
 - B = Knochenerkrankung (eine oder mehrere Osteolysen nachgewiesen durch Projektionsradiographie, CT oder PET-CT)
- Biomarker (SLiM-Kriterien)
 - S (= *Sixty percent clonal bone marrow plasma cells*): $\geq 60\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark
 - Li (= *Light chains*): Ratio der freien Leichtketten im Serum ≥ 100 bei absolutem Wert der betroffenen freien Leichtkette $> 100\text{ mg/l}$
 - M (= *Magnetic resonance imaging*): > 1 fokale Plasmazellansammlung in der Magnetresonanztomographie (MRT)

Tab. 3.1: Aktualisierte Diagnosekriterien für das symptomatische behandlungspflichtige Multiple Myelom.

Nach den aktuellen Leitlinien sollten Patienten mit Multiplem Myelom nach obiger Definition (SLiM-CRAB-Kriterien) eine Therapie erhalten (☞ Kap. 3.2.2., Tab. 3.1 und Kap. 4.).

3.2.2. Smoldering Multiples Myelom

Patienten mit einem Smoldering Myelom (☞ Tab. 3.2) sollen engmaschig (in der Regel alle 3 Monate) durch einen Hämatologen/Onkologen verlaufskontrolliert werden.

Definition Smoldering Multiples Myelom
• Monoklonales Protein im Serum ≥ 30 g/l oder im Urin ≥ 500 mg/Tag <i>und/oder</i> $>10\%$ und $<60\%$ monoklonale Plasmazellen im Knochenmark • Keine SLiM-CRAB-Kriterien (☞ Tab. 3.1) • Keine Amyloidose

Tab. 3.2: Neue Definition des Smoldering Multiples Myelom.

3.2.3. Solitäres Plasmozytom (einzelner Plasmazelltumor)

Beim Plasmozytom handelt es sich, wie in Kap. 1. beschrieben, um eine auf einen Ort beschränkte (lokalisierte) Vermehrung von Plasmazellen. Dies liegt vor, wenn

- ▶ die Gewebeprobe einen Plasmazelltumor innerhalb oder außerhalb eines Knochens zeigt
- und
- ▶ keine Plasmazell-Vermehrung, keine lytischen Läsionen außerhalb des Sitzes des Tumors und keine für das Multiple Myelom typischen abnormen Blutbefunde (s.o.) feststellbar sind.

Patienten mit solitärem Plasmozytom können zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ebenfalls ein M-Protein im Blut oder Urin aufweisen. Wenn nach Entfernung und/oder Bestrahlung des Tumors kein M-Protein mehr nachweisbar ist, gilt die Diagnose eines solitären Plasmozytoms als gesichert. 50-70 % der Patienten mit einem solitären Plasmozytom erkranken später an einem Multiplen Myelom. Dabei ist das Risiko bei Patienten mit intraossärem Tumor (innerhalb eines Knochens) höher. Die Zeitspanne bis zum Übergang in ein Multiples Myelom ist dabei sehr variabel.

3.2.4. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Bei 3 % der über 60-Jährigen sind abnorme (monoklonale) Proteinanteile im Blut nachweisbar. Der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark beträgt jedoch $<10\%$ und Organschädigungen durch eine Plasmazellerkrankung (CRAB-Kriterien, ☞ Tab. 3.1) sind nicht nachweisbar. Auch die Myelom-definierenden Biomarker (SLiM-Kriterien, ☞ Tab. 3.1) liegen nicht vor. Dieser Zustand wird MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) genannt und ist nicht behandlungspflichtig. Es sollten aber regelmäßige (meist jährliche) Laborkontrollen erfolgen, weil Menschen mit MGUS ein Risiko von etwa 1 % pro Jahr haben ein Multiples Myelom oder eine andere bösartige Erkrankung weißer Blutkörperchen zu entwickeln.

3.3. Untersuchungen zur Diagnosesicherung

- ▶ Zum Nachweis der monoklonalen Plasmazellen erfolgt eine Knochenmarkstanzbiopsie und eine Knochenmarkaspiration aus dem Beckenkamm oder selten aus dem Brustbein.
- ▶ In manchen Fällen müssen Biopsien aus anderen verdächtigen Stellen (potenzielle Ansammlungen von Myelomzellen) durchgeführt werden. Diese erfolgen bildgebungsgesteuert (Sonographie/Computertomographie).
- ▶ Um den Grad der Knochenschädigung zu ermitteln, erfolgen Untersuchungen mittels Ganzkörper-Computertomographie (GK-CT). Um einen Eindruck über den Befall des Knochenmarks sowie der Weichteile zu erhalten, sollte eine Ganzkörper-MRT durchgeführt werden.
- ▶ Blutuntersuchungen erfolgen zum Nachweis einer erhöhten Konzentration von Kalzium, einer Anämie, einer Nierenschädigung, zur Messung des monoklonalen Proteins und der freien Leichtketten im Serum sowie zur Ermittlung von Parametern zur Prognoseeinschätzung.
- ▶ Im 24-Stunden-Sammelurin werden die Ausscheidung von monoklonalen Leichtketten sowie Laborwerte hinsichtlich einer Nierenschädigung untersucht.

3.4. Untersuchungen zur Einschätzung der Prognose

Die beiden wesentlichen myelomspezifischen Parameter, die die Prognose eines Patienten bezüglich des ereignisfreien Überlebens und Gesamtüberlebens bestimmen, sind die Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen) und die molekularen Eigenschaften der Myelomzellen. Beide Parameter sind bis zu einem gewissen Grad voneinander unabhängig.

3.4.1. Tumorlast (Gesamtzahl der Myelomzellen)

“Tumorlast” bezeichnet die Gesamtzahl der Myelomzellen im Körper. Da man die Myelomzellen im Patienten insgesamt nicht “zählen” kann, wird die Tumorlast auf verschiedene Weisen abgeschätzt:

- ▶ Direkt durch Knochenmarkpunktion und Bestimmung des Anteils der Plasmazellen im Verhältnis zu allen Zellen im Knochenmark (“Zählen” auf einem sogenannten Knochenmark-Ausstrich). Diese Zahl gilt jedoch nur an dem Ort, an dem die Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde. Aus bildgebenden Untersuchungen wie der MRT (☞ Kap. 3.5.) weiß man, dass Myelomzellen nicht gleichmäßig im Knochenmark verteilt sein müssen, sondern auch “gehäuft” in sogenannten fokalen Läsionen auftreten können.
- ▶ Indirekt über die Folgen, die die Myelomzell-Ansammlung verursacht:
 - Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark (→ Abfall des Hämoglobinwerts im Blut),
 - Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen (→ Anstieg des Kalziumwerts im Blut),
 - Knochenzerstörung (Osteolysen, d.h. Knochenlöcher),
 - Produktion des monoklonalen Proteins (vom Typ “IgG”, “IgA” oder “IgD”) bzw. von Teilen davon (Leichtketten vom Typ “kappa” bzw. “lambda”) durch Myelomzellen, welches im Blut oder Urin nachweisbar ist (☞ Kap. 3.2.). Hier gilt: Je mehr monoklonales Protein nachweisbar ist, desto mehr “produzierende Zellen”, sprich Myelomzellen, müssen vorhanden sein. Grundsätzlich wird das Auftreten der entsprechenden Folgen umso wahrscheinlicher, je mehr Myelomzellen sich angesammelt haben. Im Falle eines Myelomzellgehaltes des Knochenmarkes am Untersuchungsort von $\geq 60\%$ wird dies daher als Grund für die Einleitung einer Therapie gesehen (☞ SLiM-CRAB-Kriterien, Tab. 3.1). Umgekehrt kann über die Folgen der Myelomzellansammlung auch eine Abschätzung der Myelomzellzahl erfolgen, wie es die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie versucht. Dies ermöglicht eine indirekte Abschätzung der gesamten Tumormasse im Myelompatienten, ist allerdings im Gegensatz zur direkten Zählung der Plasmazellen auf dem Knochenmark-Ausstrich nicht quantitativ.

Während das Stadium nach Salmon und Durie früher zur Entscheidung über die Notwendigkeit einer Therapieeinleitung verwendet wurde, nutzt man hierfür heute einzelne Faktoren i.S. der so genannten CRAB-Kriterien (☞ Tab. 3.1) sowie Biomarker (SLiM-Kriterien).
- ▶ Indirekt durch Bildgebung (☞ Kap. 3.3.). Methoden wie insbesondere die Ganzkörper-Kernspintomographie und die Positronen-Emissionstomographie (PET) ermöglichen bis zu einem gewissen Maß eine qualitative Aussage über die Myelomzellzahl (im ganzen Körper).

Alle drei Methoden sollten gemeinsam angewendet werden, um ein vollständiges Bild der Gesamtzahl der Myelomzellen, also der Krankheitsaktivität, zu erhalten.

Früher wurde das Multiple Myelom in Stadien nach Salmon und Durie eingeteilt. Diese Klassifikation hat heute keine Relevanz mehr und wird nur noch aus historischen Gründen verwendet, da kein Zusammenhang mit der Prognose besteht.

Die heute gebräuchlichste Methode der Abschätzung der Tumormasse zu prognostischen Zwecken ist die Stadieneinteilung nach dem *International Staging System* (ISS) (☞ Tab. 3.3). Hierbei handelt es sich auch um eine indirekte Abschätzung. Die Höhe des $\beta 2$ -Mikroglobulins steht im Zusammenhang mit der Anzahl der Myelomzellen (je mehr, desto höher). Dieser Wert wird jedoch auch durch die Proliferationsrate der Tumorzellen und die Nierenfunktion des Patienten beeinflusst. Das Serum-Albumin ist indirekt ebenfalls von der Anzahl und Bösartigkeit der Myelomzellen abhängig: Die im Knochenmark angesammelten Myelomzellen produzieren Botenstoffe (vor allem das sogenannte Interleukin-6), die die Produktion des Albumins in der Leber reduzieren. In Abhängigkeit der molekularen Eigenschaften der Myelomzellen ist der Einfluss auf die Produktion des Albumins dabei unterschiedlich groß. Das ISS spiegelt somit neben der Tumormasse als wesentlichem Faktor auch (in geringerem Maße) molekulare Eigenschaften der Myelomzellen sowie die Nierenfunktion wider. Die Stadieneinteilung nach dem ISS-Stadium findet nur bei Patienten mit behandlungspflichtigem Multiplem Myelom Anwendung.

Das ISS-Stadium ist dabei weitgehend von molekularen prognostischen Faktoren (s.u.) unabhängig.

2015 wurde der *Revised ISS (R-ISS)* (☞ Tab. 3.4) veröffentlicht, wobei die *International Myeloma Working Group* (IMWG) den ISS um den Parameter Lactatdehydrogenase (LDH) und eine zytogenetische Risikoabschätzung ergänzte. Die LDH ist ein wichtiger prognostischer Parameter beim Multiplen Myelom und spiegelt die Geschwindigkeit von Abbau und Neubildung der Myelomzellen wider. Der R-ISS kombiniert daher im Blut bestimmbare Parameter (β 2-Mikroglobulin, Albumin, LDH) mit genetischen Untersuchungen der Myelomzellen (Zytogenetik) aus dem Knochenmark.

2022 wurde der Revised ISS wiederum ergänzt um einen weiteren genetischen Marker der Myelomzellen, für den eine ungünstige Prognose beschrieben wurde. Mit dieser zweiten Revision des ISS (R2-ISS) kann nun eine noch bessere Diskriminierung der Risikogruppen erfolgen und eine verbesserte Prognoseabschätzung wird ermöglicht.

Stadium	Laborwerte
Stadium I	β 2-Mikroglobulin $<3,5$ mg/l und Serum-Albumin ≥ 35 g/l
Stadium II	β 2-Mikroglobulin $<3,5$ mg/l und Serum-Albumin <35 g/l oder β 2-Mikroglobulin $3,5-5,5$ mg/l
Stadium III	β 2-Mikroglobulin $>5,5$ mg/l

Tab. 3.3: Stadieneinteilung nach dem "International Staging System" (ISS) (zur Erklärung siehe Text).

Stadium	Laborwerte
Stadium I	ISS Stadium I und keine Hoch-Risiko-iFISH-Zytogenetik und normale LDH
Stadium II	Weder ISS Stadium I noch III
Stadium III	ISS Stadium III und entweder Hoch-Risiko-iFISH-Zytogenetik oder hohe LDH

Tab. 3.4: Stadieneinteilung nach dem "Revised International Staging System" (R-ISS) (zur Erklärung siehe Text).

3.4.2. Molekulare Eigenschaften der Myelomzellen

■ Gewinnung, Aufreinigung und Verwendung von Myelomzellen aus dem Knochenmarkblut

Um Myelomzellen für molekulare Analysen zu gewinnen, wird in der Regel eine Knochenmarkpunktion durchgeführt. Hierbei wird mit einer Hohlnadel der Knochen punktiert und Knochenmark aspiriert ("herausgesaugt", ☞ Abb. 3.1). Diese Punktion ist zur Diagnose eines Multiplen Myeloms notwendig (☞ Kap. 3.2.). Das sogenannte Knochenmarkaspirat enthält neben Myelomzellen eine Vielzahl anderer Zellarten, weil das Knochenmark der Ort der normalen Blutbildung ist. Daher müssen die Myelomzellen vor einer molekularen Charakterisierung zunächst angereichert werden. Dies bezeichnet man auch als CD138-Aufreinigung und ist nach einem Oberflächenmolekül (einem sogenannten Oberflächenantigen) benannt, das im Knochenmark nur auf Plasmazellen vorkommt (☞ Abb. 3.3).

Für eine Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (iFISH) werden die aufgereinigten Myelomzellen auf einen Objektträger aufgebracht. Boten-RNA (mRNA) und DNA aus Myelomzellen werden z.B. für Sequenzierungen des Genoms und für die Erfassung von Genexpressionsprofilen und für Sequenzierungen des Genoms aufgereinigt.

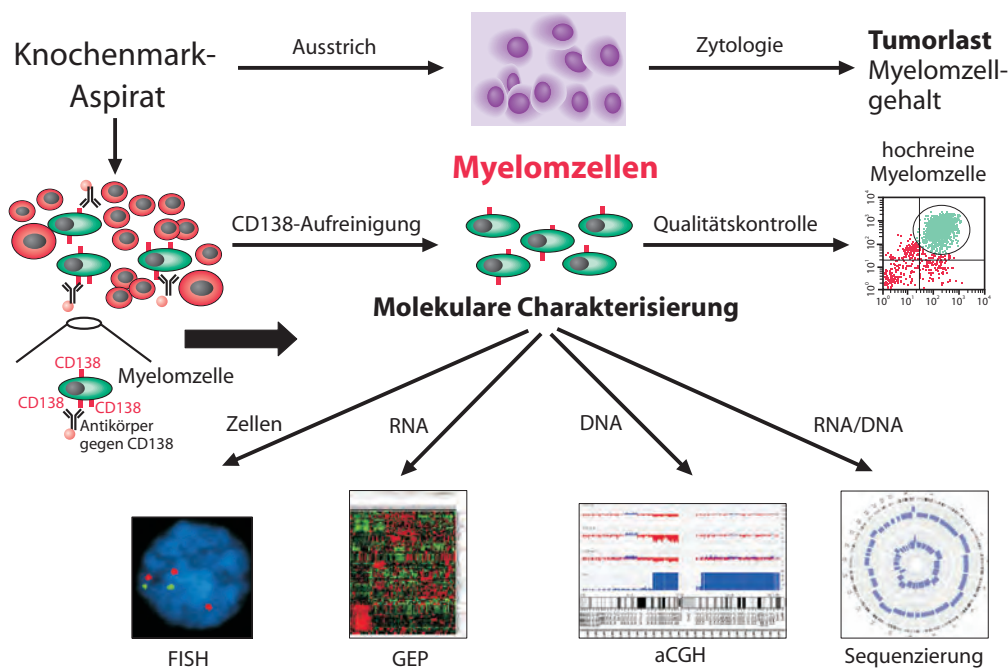


Abb. 3.3: Aufreinigung und Verwendung von gewonnenen Myelomzellen aus dem Knochenmarkblut. Da Myelomzellen i.d.R. nur ca. 1-5 % aller Zellen in der Knochenmarkblutprobe ausmachen, wird das Aspirat mittels "CD138-Sortierung" aufgereinigt und somit der Anteil an Myelomzellen erhöht. Aus dem Aspirat wird zunächst die mononukleäre Zellfraktion (einkernige Zellfraktionen) mittels Dichtegradientenzentrifugation (Ficoll) isoliert und aus dieser anschließend Myelomzellen mittels Magnet- (MACS) bzw. Fluoreszenz-aktivierter Zellsortierung (FACS) über das Oberflächenantigen CD138 aufgereinigt. Eine möglichst hohe Reinheit an Myelomzellen (>80 %) in der anschließenden Qualitätskontrolle (s. grün markierte Zellpopulation) ist Voraussetzung für weitere Untersuchungen zur molekularen Charakterisierung der Tumorzellen wie z.B. Zytogenetik (iFISH) oder Genom-Sequenzierung. Ein Teil des Aspirats wird außerdem auf Glasobjektträgern ausgestrichen (sog. Knochenmark-Ausstrich), die Zellen anschließend angefärbt und unter dem Mikroskop der Myelomzellgehalt bestimmt (Tumorstadium).

■ Welche molekularen Eigenschaften von Myelomzellen können erfasst werden?

Auf molekularer Ebene ist das Myelom sehr heterogen. Zwar führt bei allen Patienten die Ansammlung von Myelomzellen im Knochenmark zu einem ähnlichen klinischen Bild, die Geschwindigkeit, mit der sich Myelomzellen vermehren (Proliferation), und auch das Therapieansprechen sind jedoch unterschiedlich. Die molekulare Charakterisierung soll zunächst unterschiedliche Gruppen von Myelompatienten (molekulare Subgruppen) erkennen und abgrenzen. Einige dieser Gruppen sind mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Die wesentlichen Methoden zur Einteilung ist die iFISH, die routinemäßig angewendet wird (Abb. 3.4).

■ Standardmäßig untersuchte Eigenschaften von Myelomzellen

Die häufigste molekulare Charakterisierung, die in Deutschland standardmäßig durchgeführt wird, ist die iFISH. Diese dient der Analyse des Erbguts (DNA) der Tumorzellen, um Subgruppen des Multiplen Myeloms zu erfassen. Durch Sonden, die aus spezifischen, mit einem Farbstoff markierten DNA-Stücken bestehen, können Zugewinne und Verluste (Deletionen) sowie Verschiebungen (Translokationen) genetischen Materials festgestellt werden. Einige dieser Veränderungen korrelieren mit der Prognose. Als ungünstige chromosomale Veränderungen wurden bis 2025 das Vorliegen einer Deletion am kurzen Arm (franz. *petit* = klein) von Chromosom 17 (del17p) oder Chromosom 1 (1p32), ein Zugewinn der Chromosomenregion 1q21 sowie die Translokationen t(14;14), t(14;16) und t(14;20) angesehen (Abb. 3.4). Jedoch zeigten internationale Studien, dass mit Ausnahme von del(17p), die auch isoliert prognostisch ungünstig ist, diese Veränderungen nur dann ein Hochrisiko-Myelom anzeigen, wenn sie in Kombination auftreten. Diese Kombinationen und del(17p) sind auch beim Smoldering Myelom von Bedeutung. Liegen sie vor, tritt statistisch gesehen früher ein Progress in ein behandlungspflichtiges Multiples Myelom auf.

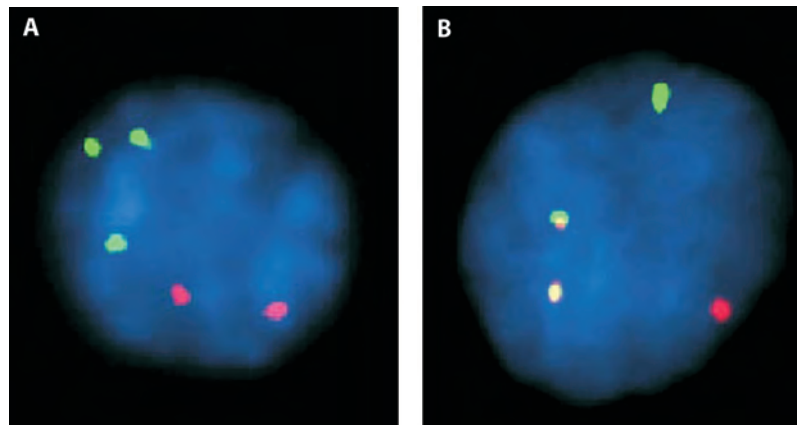


Abb. 3.4: Interphase-Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (iFISH). In normalen Körperzellen ist jedes Chromosom zweimal vorhanden, weshalb man durch den Einsatz spezifischer, farblich-markierter Gensonden zwei Signale erhält, die hier als grüne oder rote Punkte zu sehen sind. In malignen Plasmazellen (Myelomzellen) lassen sich mit Hilfe der iFISH-Technik typische chromosomale Veränderungen nachweisen. **(A)** Zusätzliche Kopien (Zugewinne; mehr als zwei Punkte) bzw. Verluste (Deletionen; nur ein Punkt) oder **(B)** Translokationen (Umlagerungen; gelbes Fusions-signal) von Chromosomen(-teilen) können damit nachgewiesen werden.

Zusammenfassend erlaubt die iFISH die Identifizierung von chromosomalen Veränderungen in Myelomzellen. Warum manche dieser genetischen Veränderungen die Prognose beeinflussen, ist bisher nur unzureichend verstanden. iFISH-Untersuchungen werden von den Krankenkassen in Deutschland erstattet.

3.5. Erweiterte Untersuchungen

Über die oben genannten Routineuntersuchungen hinaus werden an spezialisierten Zentren, wie dem Universitätsklinikum Heidelberg, zum Teil in Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum, weitere Untersuchungsmethoden eingesetzt. Diese ermöglichen eine bessere Charakterisierung der Erkrankung und Prognose.

■ Bildgebende Untersuchungen an spezialisierten Zentren

Da das Multiple Myelom das Knochenmark nicht immer gleichmäßig (diffus), sondern herdförmig infiltriert, ist eine Biopsie des Knochenmarks aus dem Beckenkamm nicht immer repräsentativ für das gesamte Knochenmark und damit für die Tumormasse. Eine effektive Methode zur Abschätzung der Tumormasse ist die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT), die durch die Darstellung nahezu des gesamten Organismus sowohl eine Aussage über das Verteilungsmuster der Erkrankung als auch über die Lokalisation und die Menge der Myelom-Läsionen ermöglicht (Abb. 3.5). Das Auftreten von mehr als einer fokalen Läsion wird als „Biomarker“ (vgl. SLiM-CRAB-Kriterien) für eine schnelle Progression (Fortschreiten) und damit als Grund für den Beginn einer Behandlung gesehen. Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein weiteres bildgebendes Verfahren, welches aufgrund der prognostischen Bedeutung sowie möglicher zusätzlicher Informationen zur Beurteilung der Tumormasse, insbesondere bei Patienten mit extramedullären Herden, sowohl initial als auch im Verlauf im Rahmen von Studien in Heidelberg eingesetzt wird. Dieses Verfahren kann insbesondere nach Abschluss der systemischen Behandlung wertvolle Informationen über residuelle (verbleibende) Tumorherde geben, die eventuell die Quelle für das Wiederauftreten der Erkrankung sein könnten.

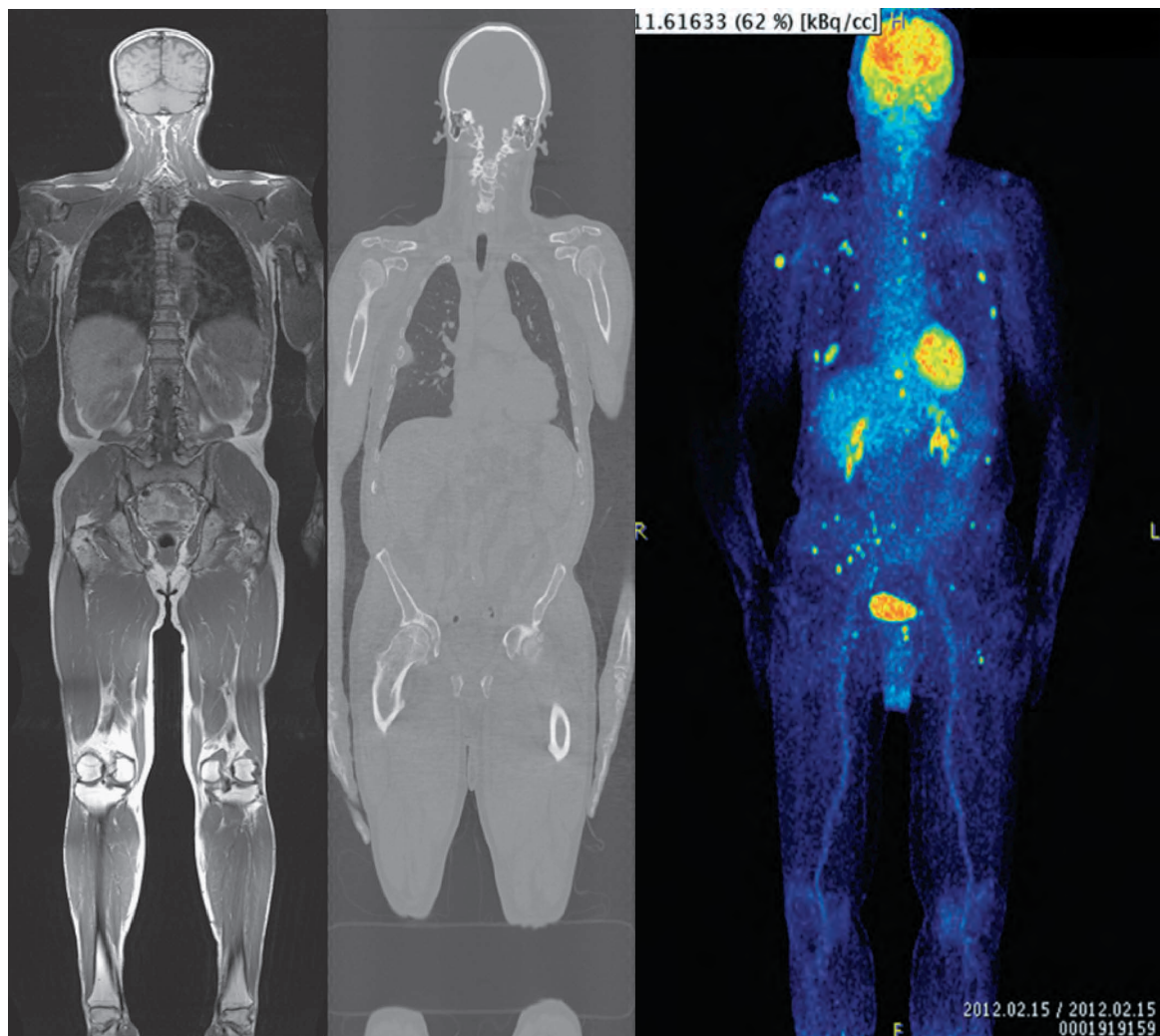


Abb. 3.5: Ganzkörper-Bildgebung zur Abschätzung der Krankheitsaktivität beim Multiplen Myelom: **Links:** Ganzkörper-MRT mit Darstellung vor allem des Knochenmarks und der Weichteile. **Mitte:** Ganzkörper-CT mit exzellenter Darstellung des Knochens. Die Beurteilung der Stabilität des Skelettsystems kann anhand der CT-Untersuchung erfolgen. **Rechts:** PET-CT mit zusätzlicher Information zur Tumorlast insbesondere bei extramedullären Herden sowie zur Beurteilung nach Abschluss der Behandlung.

■ Molekulargenetische Untersuchungen an spezialisierten Zentren

Neben der iFISH und der Untersuchung des Knochenmark-Ausstrichs besteht an spezialisierten Zentren wie der Universitätsklinik Heidelberg die Möglichkeit, aufgereinigte Myelomzellen mittels erweiterter Verfahren zu untersuchen. Diese Methoden ermöglichen eine bessere Charakterisierung der Erkrankung und des individuellen Risikoprofils.

► Gezielte Mutationssuche (NGS-Panel):

Mit Hilfe der sogenannten Next-Generation Sequencing (NGS)-Technologie kann das Erbgut (DNA) der Myelomzellen detailliert untersucht werden. Hierbei kommt ein spezielles “Gen-Panel” zum Einsatz, welches gezielt nach bestimmten, bekannten genetischen Veränderungen (Mutationen) sucht. Dies bietet drei wesentliche klinische Vorteile:

- **Risikostratifizierung:** Der aktuelle Konsens zur Risikostratifizierung beim Myelom umfasst auch Mutationen bzw. kleine Deletionen der Gene *TP53* und *CDKN2C*, die mittels FISH nicht nachgewiesen werden können. Es ist davon auszugehen, dass diese molekulargenetischen Verfahren die FISH künftig ablösen werden.
- **Zielgerichtete Therapien (*Targets*):** Es können Mutationen identifiziert werden, die eine Angriffsfläche für spezielle Medikamente bieten.
- **Vorhersage der Therapierefraktarität:** Zudem lassen sich genetische Marker nachweisen, die auf eine mögliche Widerstandsfähigkeit der Myelomzellen gegenüber bestimmten Medikamenten hinweisen. So können unwirksame Behandlungen vermieden und alternative Therapiestrategien gewählt werden.

Die Ergebnisse dieser NGS-Panel-Untersuchungen werden in einem sogenannten Molekularen Tumorboard interdisziplinär von verschiedenen Fachexperten besprochen, um eine passgenaue, personalisierte Therapieempfehlung für den Patienten zu erarbeiten.

► **RNA-Sequenzierung (Genexpressions-Analysen):**

Während die DNA den Bauplan der Zelle darstellt, gibt die Boten-RNA (mRNA) Aufschluss darüber, welche Teile dieses Bauplans von der Myelomzelle tatsächlich abgelesen werden. Durch eine RNA-Sequenzierung wird somit nicht nach Gen-Veränderungen gesucht, sondern ein Profil der Gen-Aktivität (Genexpressions-Profil) erstellt.

- **Risikostratifizierung:** Bestimmte Aktivitätsmuster, wie beispielsweise das “GEP70-Profil” (*Gene Expression Profiling* mit 70 Genen), tragen dazu bei, die Bösartigkeit der Zellen und das Rückfallrisiko wesentlich präziser einzuschätzen.

Die RNA-Sequenzierung wird nicht durch die Krankenkassen erstattet und findet daher nur im Rahmen sehr spezieller Fälle oder von klinischen Studien statt.

► **Whole Genome Sequencing:**

Eine weitere Methode, die gegenwärtig im Rahmen klinischer Studien durchgeführt wird, ist die Genom-Sequenzierung. Hierbei wird das gesamte Erbgut (Gesamtgenom-Sequenzierung, “*whole genome sequencing*”) oder die Gesamtheit der proteinkodierenden Bereiche (“*whole exome sequencing*”) entschlüsselt. Mit diesen Methoden können neben allen Veränderungen, die auch in der iFISH erfasst werden noch wesentlich feinere Veränderungen (sogenannte Punktmutationen) erfasst werden, die beispielsweise die Entwicklung von Resistenzen tiefgehend erklären könnten. Da die Auswertung extrem aufwendig ist, ist sie noch nicht in der klinischen Routine einsetzbar und wird, ebenso wie weitreichende RNA-Analysen, in der Regel nicht von den Krankenkassen erstattet.

Alle oben genannten Methoden dienen dazu, weitere Einsichten in die Eigenschaften des Multiplen Myeloms des einzelnen Patienten zu bekommen, um eine bessere prognostische Abschätzung zu ermöglichen, aber gleichzeitig auch mehr über das Multiple Myelom zu lernen, um es so besser bekämpfen zu können. Aus diesem Grund bitten wir unsere Patienten, in entsprechende Untersuchungen einzuwilligen.

3.6. Untersuchungen im Krankheitsverlauf

■ Ansprechen auf die systemische Therapie

Die Tumormasse kann bei der überwiegenden Anzahl der Patienten durch eine systemische Therapie reduziert werden. Durch den Einsatz hochsensitiver Methoden zur Quantifizierung der Tumorzellen konnten beim Multiplen Myelom neue Remissionskriterien definiert werden. Diese dienen zur Beurteilung der Remission, d.h. des Rückgangs der Erkrankung. Die neu definierten Remissionskriterien korrelieren mit der Prognose. Da die modernen Verfahren jedoch mit hohen Kosten verbunden sind, werden sie nur eingesetzt, wenn mittels herkömmlicher Verfahren keine Tumorzellen bzw. Tumorzellprodukte mehr nachweisbar sind.

Der Therapieerfolg wird zunächst anhand des M-Gradienten in der Elektrophorese und der 24-Stunden-Ausscheidung von Antikörper-Leichtketten im Sammelurin zahlenmäßig erfasst. Ist kein M-Gradient mehr vorhanden oder keine Leichtkettenausscheidung im Urin nachweisbar, so ist die Immunfixation die nächst sensitivere Methode zum Nachweis persistierender monoklonaler Antikörper und somit Myelomzellen. Falls auch die Immunfixation in Serum und Urin negativ ist und eine Knochenmarkpunktion weniger als 5 % Plasmazellen im Knochenmark zeigt, so spricht man von einer kompletten Remission. Von einer stringenten kompletten Remission spricht man, wenn sich zusätzlich im freien Leichtkettentest das Verhältnis von betroffener zu nicht betroffener Leichtkette innerhalb eines bestimmten (normalen) Schwankungsbereiches befindet. Eine Abweichung weist auf verbliebene Tumorzellen hin, die monoklonale Leichtketten produzieren. Eine detaillierte Auflistung der Remissionskriterien und -tiefen findet sich in Kap. 7. (“Remission und Ansprechen”).

Ein noch empfindlicherer Nachweis von verbleibenden Myelomzellen gelingt mit der Durchflusszytometrie (FACS). Myelomzellen unterscheiden sich von normalen Plasmazellen und anderen Zellen des Knochenmarks durch bestimmte Eigenschaften auf ihrer Zell-Oberfläche (→ Kap. 3.4.2). Mit Hilfe der Durchflusszytometrie können diese Unterschiede detektiert und somit auch wenige verbleibende bösartige Zellen identifiziert werden (Minimale Resterkrankung = MRD). So kann mit durchflusszytometrischen Untersuchungen

der neuen Generation an spezialisierten Zentren eine bösartige Zelle in 100.000-1.000.000 gesunden Zellen erkannt werden (Nachweisgrenze). Falls mittels Durchflusszytometrie keine Myelomzellen mehr nachweisbar sind, kann man eine FACS-negative komplette Remission definieren (MRD negative komplette Remission). Die aktuell sensitivste, aber auch teuerste Methode zum Nachweis persistierender Myelomzellen einer minimalen Resterkrankung beruht auf dem *Next Generation Sequencing* (NGS). Der Bereich der Erbinformation, der die von Myelomzellen produzierten Antikörper kodiert, unterscheidet die Myelomzellen von allen normalen Zellen. Das NGS-Verfahren, das diesen Bereich untersucht, kann 1 bösartige Zelle unter 1.000.000 normalen Zellen im Knochenmark oder peripheren Blut detektieren. Alle empfindlichen Verfahren zur Bestimmung der Anzahl an Myelomzellen im Knochenmark wie Durchflusszytometrie oder NGS bestimmen diese jedoch nur an der Stelle der Knochenmarkpunktion. Die Untersuchungen sollten also durch entsprechende Verfahren der Bildgebung wie MRT und PET-CT ergänzt werden.

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine starke Reduktion der Tumorzellmasse, die nur noch mittels Durchflusszytometrie oder NGS überprüft werden kann, mit einer signifikanten Prognoseverbesserung einhergeht (Abb. 3.6). In Zukunft könnten die Ergebnisse der vorgestellten Verfahren auch zur Entscheidung beitragen, ob der Patient eine weitere Therapie erhalten muss und wenn ja, welche.

■ Wiederauftreten bzw. Zunahme der Krankheitsaktivität

Wird nach erfolgreicher Therapie eine erneute Krankheitsaktivität beobachtet, so ist nicht immer sofort die Notwendigkeit für eine erneute Behandlung gegeben. Der Arzt wird mit Ihnen besprechen, inwieweit die Zunahme der Krankheitsaktivität eine Gefahr für Endorgane darstellt (Kap. 4.1). Je nach Symptomen oder klinischen Zeichen kann eine erneute bildgebende Untersuchung mittels CT, MRT und ggf. PET notwendig sein. Bei Zunahme der Krankheitsaktivität wird in der Regel auch das Knochenmark erneut punktiert. Die malignen Zellen können während der Therapie weitere Veränderungen ihrer Erbinformation ansammeln, die zu einer erhöhten Bösartigkeit oder Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika führen, jedoch auch neue Therapiemöglichkeiten eröffnen können. Ein Beispiel stellt die BRAF-Mutation dar, die bei ca. 4 % der Myelompatienten vorliegt und gegen die eine gezielte Therapie eingesetzt werden kann. Insbesondere bei Patienten, bei denen die Erkrankung weiter fortschreitet und die bereits alle standardmäßigen Therapien erhalten haben (Therapierefraktarität), gewinnt diese erweiterte Diagnostik entscheidend an Bedeutung. In einer solchen Situation kann die Untersuchung des Tumormaterials mittels des zuvor erwähnten NGS-Panels auf Kosten der Krankenkasse durchgeführt werden. Die identifizierten Mutationen werden anschließend im Molekularen Tumorboard diskutiert, um auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien noch zielgerichtete, individuelle Therapieoptionen abseits der Standardverfahren identifizieren zu können.

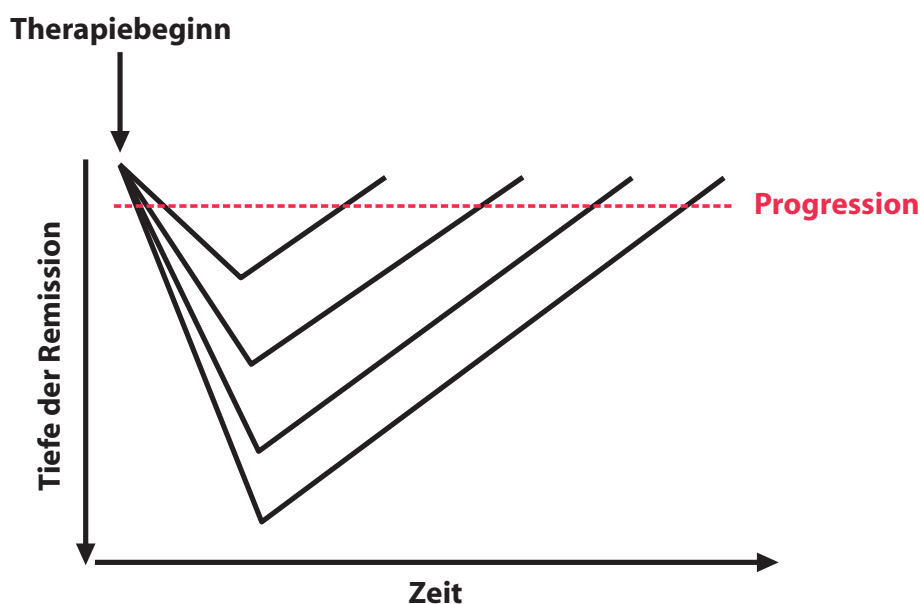


Abb. 3.6: Welche Remissionstiefe ist notwendig? Tiefere Remissionen ermöglichen einen längeren Zeitraum bis zum Wiederauftreten der Erkrankung und führen zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben.

4. Therapie

4.1. Ab wann ist eine Therapie notwendig?

Wenn bei einem Patienten die Diagnose eines Multiplen Myeloms gestellt wird, ist es wichtig zu entscheiden, ob und wann mit einer Therapie begonnen werden muss. Von der “*International Myeloma Working Group* (IMWG)” wird empfohlen, Patienten zu behandeln, bei denen durch das Multiple Myelom bedingte Organschädigungen eingetreten sind. Diese sogenannte sekundäre Endorganschädigung wird von der IMWG durch die CRAB-Kriterien (☞ Tab. 4.1) definiert. Eine Therapieindikation ergibt sich demnach beim Auftreten folgender klinischer Zeichen: Knochenschädigungen (sog. Osteolysen), die sich in bildgebenden Untersuchungen nachweisen lassen, eine Erhöhung des Serumkalziumwertes (Hyperkalziämie), eine Blutarmut (Anämie) oder eine verschlechterte Nierenfunktion. Ergänzend werden drei Risikofaktoren (sog. SLiM-Kriterien; ☞ Tab. 4.1) definiert, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit verbunden sind, dass Organschäden innerhalb weniger Jahre entstehen. Ist mindestens ein SLiM-Kriterium erfüllt, so wird dies ebenfalls als Indikation zur Therapieeinleitung gewertet. Die drei Risikofaktoren gemäß SLiM-Kriterien sind (1) eine Erhöhung des Quotienten der im Serum gemessenen freien Leichtketten auf ≥ 100 , (2) ein Anteil kranker Plasmazellen im Knochenmark von $\geq 60\%$ sowie (3) das Vorhandensein von mehr als einer abgrenzbaren (fokalen) Plasmazellansammlung in der Magnetresonanztomographie.

Hier sei auch auf die ausführliche Behandlung dieses Themas in Kap. 3.2.1. verwiesen.

Das Multiple Myelom ist behandlungspflichtig wenn:
• der prozentuale Anteil der monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ beträgt und/oder ein klonaler Plasmazelltumor dokumentiert ist und • eine Endorganschädigung (CRAB-Kriterien) oder eine aktive biologische Myelomerkkrankung (SLiM) vorliegt
CRAB-Kriterien:
C (=Calcium elevation): Kalziumkonzentration im Serum $> 2,75$ mmol/l oder $0,25$ mmol/l über dem Normwert R (=Renal impairment): Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) A (=Anemia): Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert) B (=Bone disease): Knochenerkrankung (Osteolysen)
SLiM-Kriterien:
S (=Sixty percent clonal bone marrow plasma cells): $\geq 60\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark Li (=Light chains): Ratio der freien Leichtketten im Serum ≥ 100 bei absolutem Wert der betroffenen freien Leichtkette > 100 mg/l M (=Magnetic resonance imaging): > 1 fokale Plasmazellansammlung in der Magnetresonanztomographie (MRT)

Tab. 4.1: Kriterien für das behandlungspflichtige Multiple Myelom.

Um die Behandlungsnotwendigkeit zu definieren, sind folgende Begriffe eingeführt worden:

- ▶ **“Smoldering” Myelom:** Monoklonales Protein ≥ 30 g/l im Serum und/oder ≥ 500 mg monoklonales Protein im 24-Stunden-Sammelurin und/oder mehr als 10% Plasmazellen in der Knochenmarkdiagnostik, keine Endorganschäden nach den CRAB-Kriterien und keine myelomdefinierenden Veränderungen nach den SLiM-Kriterien. Bei Patienten mit “Smoldering” Multiplem Myelom besteht nach aktuellen Leitlinien keine Notwendigkeit zur Therapie. Eine Therapie mit Daratumumab kann auf Datengrundlage der Ergebnisse der AQUILA-Studie beim Hochrisiko “Smoldering” Multiplen Myelom gegebenenfalls in Erwägung gezogen werden.
- ▶ **Multiples Myelom:** Monoklonales Protein im Serum und/oder Urin, im Knochenmark mindestens 10% Plasmazellen sowie mindestens eine Schädigung eines Endorgans (Anämie, Nierenfunktionsverschlechterung, Kalziumspiegelerhöhung im Blut oder Knochenveränderungen) und/oder mindestens eine myelomdefinierende Veränderung entsprechend der SLiM-Kriterien (Leichtkettenratio im Serum ≥ 100 , $\geq 60\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark, fokale Veränderungen in der MRT).

Patienten mit Multiplem Myelom mit Nachweis von Endorganschäden sollten frühzeitig nach Diagnosesicherung therapiert werden. Nur in Ausnahmefällen liegt allerdings zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine so lebensbedrohliche Situation vor, dass sofortige Entscheidungen notwendig sind. In der Regel gibt es die Möglichkeit, die ausgesprochene Therapieempfehlung zu überdenken, mit Angehörigen zu besprechen und gegebenenfalls auch eine ärztliche Zweitmeinung einzuholen. Bei jeder Therapieentscheidung gilt es, Risiken und Nutzen gegeneinander abzuwägen und auch mögliche Folgen der Therapie zu bedenken, die spätere Therapiestrategien möglicherweise beeinträchtigen. Grundsätzlich sollte immer über die individuelle Zielsetzung der empfohlenen Therapie gesprochen werden.

4.2. Ziele der Behandlung des Multiplen Myeloms

Die Behandlung eines Patienten mit Multiplem Myelom hat grundsätzlich drei Zielsetzungen (☞ Tab. 4.2):

► Stabilisierung

Wie bereits erwähnt, kann es im Zuge eines Multiplen Myeloms zu lebensgefährlichen Komplikationen kommen, die einer umgehenden Behandlung bedürfen. Situationen, die ein schnelles Handeln zur Stabilisierung des Patienten verlangen, sind dabei vor allem eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion (akutes Nierenversagen), eine Erhöhung des Serumkalziumwertes (Hyperkalziämie) sowie Blutungen oder Infektionen, die durch die eingeschränkte Funktion des Knochenmarks begünstigt werden.

► Symptomlinderung

Patienten mit Multiplem Myelom leiden oft unter vielfältigen Symptomen, wie Knochenschmerzen, Müdigkeit oder einer Infektneigung, die durch ihre Grunderkrankung ausgelöst werden. Ein wichtiges Ziel der Behandlung ist daher die Linderung der Krankheitssymptomatik und eine Verbesserung der Lebensqualität.

► Remission (☞ Abb. 4.1)

Einhergehend mit den ersten beiden Zielen dient die veranlasste Therapie dem Erreichen einer Remission, d.h. einer Verringerung der Krankheitsaktivität. Dieses Ziel kann mittlerweile bei fast allen Patienten für eine gewisse Zeit erreicht werden. Durch die Kombination neuer Medikamente mit z.B. der Hochdosis-Chemotherapie kann diese Remission bei immer mehr Patienten sehr lange anhalten. Inwiefern bei Patienten in dieser sog. Langzeitremission von einer Heilung gesprochen werden kann, ist allerdings nach wie vor umstritten.

Zielsetzung		Beispiele
Stabilisierung	Bekämpfung lebensbedrohlicher Komplikationen	• Dialyse bei Nierenversagen • Behandlung der Hyperkalziämie • Behandlung von Infektionen und Blutungen
Linderung	Erleichterung von Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität	• Bestrahlung zur Vermeidung weiterer Knochenzerstörung und Linderung von Schmerzen • Erythropoetintherapie zur Reduktion der Blutarmut (Anämie) • Orthopädische Eingriffe zur Wiedererlangung der Stabilität und Beweglichkeit • Bisphosphonattherapie zur Knochenstabilisierung • Schmerzmedikation
Remission	Zurückdrängen oder Aufhalten des Voranschreitens der Krankheit und der daraus resultierenden Symptome	• Medikamentöse Therapie zur Zerstörung der bösartigen Zellen im Körper • Bestrahlung zur Zerstörung einzelner Myelomherde im Körper

Tab. 4.2: Ziele der Behandlung beim Multiplen Myelom.

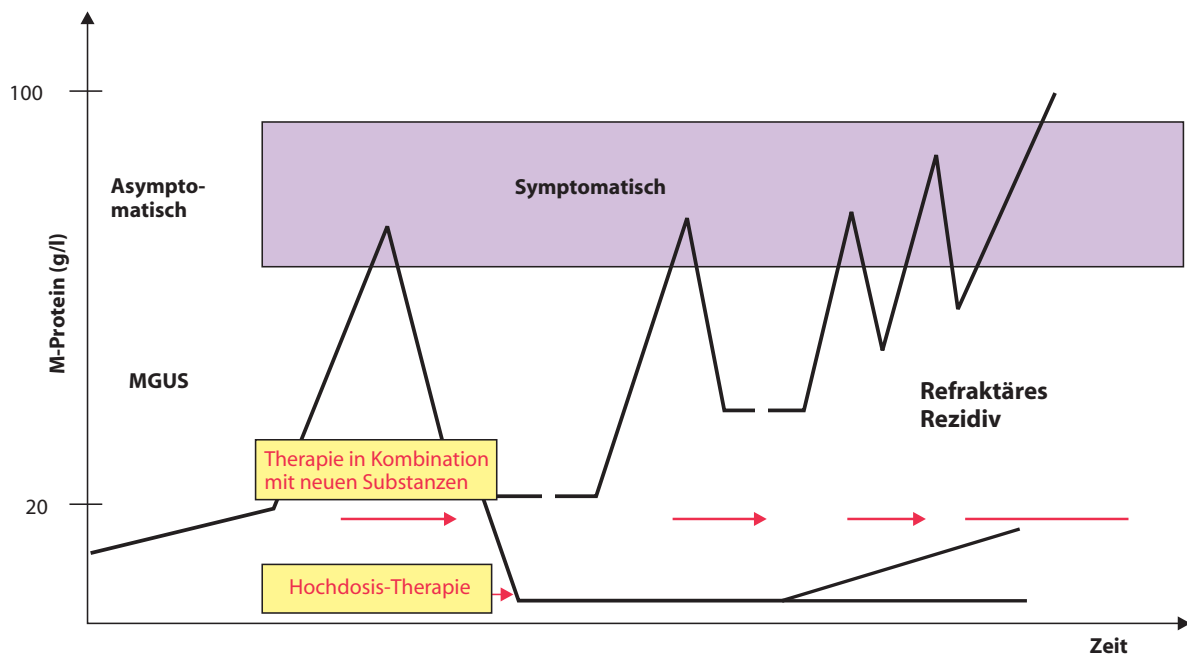


Abb. 4.1: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms.

Wird eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) diagnostiziert, hat der Patient per Definition keine Krankheitssymptome. Infolge der Aktivitätszunahme des Plasmazellklons können sich im Verlauf Symptome entwickeln und der Patient erhält die Diagnose Multiples Myelom. Typische Symptome sind z.B. Knochenschmerzen, Anämie, Hyperkalziämie oder Verschlechterung der Nierenfunktion. Durch die medikamentöse Therapie wird im überwiegenden Teil der Fälle die Tumormasse reduziert und eine Remission erreicht, wodurch die Krankheitssymptome im Idealfall verschwinden. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine chronische Erkrankung, die in aller Regel wieder behandelt werden muss. Da der maligne Plasmazellklon oft Resistenzmechanismen gegen die verwendeten Medikamente entwickelt, werden die Abstände zwischen den einzelnen Therapien im Verlauf oft kürzer. Eine besonders gute Remission lässt sich mit Hilfe einer Kombination verschiedener Medikamente und ggf. dem Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgender Blutstammzelltransplantation erzielen. Durch den Einsatz der modernen Substanzen wie Bortezomib, Carfilzomib sowie Lenalidomid, Pomalidomid, Daratumumab, Isatuximab und Elotuzumab sowie den in letzter Zeit hinzukommenden Immuntherapien wie Teclistamab, Elranatamab, Talquetamab und den CAR-T-Zellverfahren konnte die Prognose der Patienten mit neu diagnostiziertem und rezidiertem (d.h. wieder aufgetretenem) Multiplem Myelom entscheidend verbessert werden. Die Erreichbarkeit einer Heilung wird in Fachkreisen kontrovers diskutiert.

4.3. Behandlungsverfahren

Um die oben genannten Ziele zu erreichen, stehen mittlerweile verschiedene Substanzklassen und Ansätze zur Verfügung. Der folgende Abschnitt über die möglichen Behandlungsverfahren wird jährlich überarbeitet, erhebt aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Aktualität, da er sich stetig im Wandel befindet. Wir bitten Patienten und Angehörige, bei Fragen den behandelnden Arzt zu konsultieren.

Bei den Behandlungsverfahren unterscheidet man:

- ▶ “Chemo”-therapie (heutzutage besser “medikamentöse Therapie” oder auch “systemische Therapie” genannt, da die sogenannten “neuen Substanzen” streng genommen keine Chemotherapeutika = Zytostatika sind), d.h. Behandlungen mit Medikamenten, die Krebszellen abtöten oder deren Vermehrung hemmen
- ▶ Hochdosis-Chemotherapie mit autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (s.u.)
- ▶ Bestrahlung
- ▶ Immuntherapien, wie bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapie
- ▶ Supportive Therapien zur Knochenstärkung, Schmerzbehandlung, Infektvermeidung etc.

■ Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens

Eine wichtige Rolle bei der Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens (Abb. 4.2) spielen zum einen die Eigenschaften der Myelomkrankung, sodass Krankheiten mit aggressivem Verlauf in Einzelfällen anders behandelt werden als weniger aggressive Varianten. Zum anderen spielen die Voraussetzungen der Patienten selbst eine große Rolle bei der Therapieentscheidung. So entscheiden zum Beispiel das Alter und die Begleiterkrankungen der Patienten über die Durchführbarkeit einer Hochdosischemotherapie. Am Heidelberger Myelomzentrum wird ferner das Ziel verfolgt, eine personalisierte Behandlung des Multiplen Myeloms zu ermöglichen. Daher werden bei jedem Patienten zu Beginn der Therapie krankheitsspezifische Risikofaktoren, wie z.B. genetische Veränderungen in den Myelomzellen erhoben. In Zukunft wird es voraussichtlich möglich sein, durch Erbgutanalysen oder Untersuchungen der Immunzellen des Patienten Risikofaktoren zu bestimmen, die z.B. das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorhersagen oder das Auftreten einer bestimmten Medikamentennebenwirkung begünstigen.

Nach der Entscheidung für ein geeignetes Therapieverfahren dienen die medikamentösen oder auch systemischen Therapien mit oder ohne Stammzelltransplantation dem Zurückdrängen der Erkrankung (Abtötung von Myelomzellen) im ganzen Körper (systemisch), d.h. dem Erreichen einer Remission. Eine Bestrahlung hingegen wird in der Regel immer nur an bestimmten Teilen des Körpers durchgeführt (lokal).

Für ältere Patienten, für die eine Hochdosischemotherapie nicht infrage kommt, ist seit 2025 eine Therapie nach dem Isa- oder Dara-VRd (Isatuximab oder Daraumumab in Kombination mit Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason) Schema zugelassen. Eine Therapie nach dem Dara-RD (Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason)-Schema stellt eine Möglichkeit mit geringeren Nebenwirkungen für weniger fitte Patienten dar. Für den individuellen Patienten kann auch der Verzicht auf weitere Anteile dieser Kombinationen, die Reduktion der Medikamentendosierungen oder die Anwendung älterer Therapieformen sinnvoll sein.

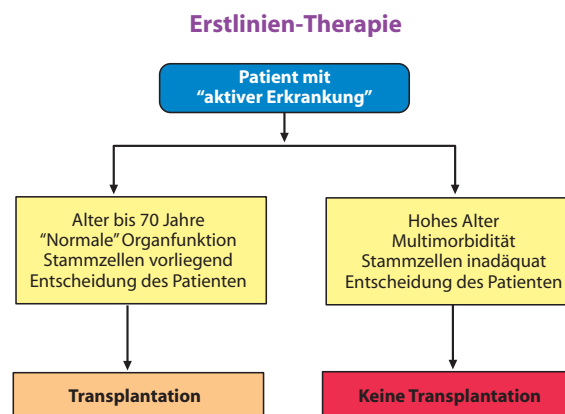


Abb. 4.2: Wahl des Therapieziels beim Multiplen Myelom.

4.3.1. Systemische Therapie

Eine systemische Therapie (auch medikamentöse Therapie genannt) tötet bösartige Plasmazellen mit dem Ziel, die Myelomkrankheit zurückzudrängen. Dies geschieht unabhängig davon, wo sich diese Myelomzellen im Körper ausbreiten. Sie beinhaltet wirksame Medikamente gegen Krebszellen (Myelomzellen), die über den Mund (oral, p.o.) oder über eine Infusion in die Vene (intravenös, i.v.) oder eine Spritze unter die Haut (subkutan, s.c.) angewendet werden. In aller Regel werden mehrere Medikamente verschiedener Substanzklassen miteinander kombiniert. Die Behandlungen erstrecken sich normalerweise über mehrere Monate bis Jahre. Meistens werden sie ambulant durchgeführt. Die Medikamente werden in sich wiederholenden Zyklen gegeben, um dem Immunsystem und der Blutbildung des Patienten, welche durch die Therapie angegriffen werden können, zwischenzeitlich eine Erholung zu ermöglichen. Durch das Abtöten der bösartigen Zellen kann die Kombinationstherapie viele der Krankheitssymptome verringern, einschließlich Blutarmut, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Hyperkalzämie und Knochenzerstörung. Eine solche Therapie wird als wirksam angesehen, wenn sie die erhöhten Blut-/Urin-Immunglobulinspiegel und/oder den Prozentsatz der Plasmazellen im Knochenmark absenkt bzw. zu einer Verkleinerung der Plasmazell-Weichteiltumoren führt. Sie wird unter Umständen auch dann als erfolgreich erachtet, wenn zumindest eine Stabilisierung auf niedrige-

rem Niveau (z.B. partielle Remission) erreicht wird. Das Ziel ist jedoch der vollständige Rückgang auf Normalwerte (komplette Remission).

Es gibt zahlreiche chemotherapeutische Therapieansätze, welche verschiedene Kombinationen und Dosierungen der Stoffe beinhalten und nach verschiedenen Plänen verabreicht werden. Tabelle 4.3 zeigt häufig angewandte Kombinationen von systemischen Therapien in der Erstlinien-Therapie nach Diagnose.

Kombination	Namen der Medikamente	Bemerkungen
Dara-VRd	= Darzalex®, Bortezomib = Velcade®, Lenalidomid = Revlimid®, Dexamethason	Seit 2025 Standard für die Initialbehandlung unabhängig von der Eignung für eine Stammzelltransplantation
Isa-VRd	Isatumximab = Sarclesa®, Bortezomib = Velcade®, Lenalidomid = Revlimid®, Dexamethason	Alternative zu Dara-VRd
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason	Effektiv zur Stammzellsammlung
HD-Cy	Hochdosis-Cyclophosphamid	Effektiv zur Stammzellsammlung
D	Dexamethason	Initiale Notfalltherapie. Schneller Wirkungseintritt, aber nicht lange anhaltend
Dara-RD	Daratumumab = Darzalex®, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Erstlinientherapie für nicht transplantationsfähige Patienten bei eingeschränktem Allgemeinzustand oder Vorliegen von relevanten Begleiterkrankungen

Tab. 4.3: Mögliche Therapieprotokolle beim neudiagnostizierten Multiplen Myelom in der Erstlinien-Therapie.

■ Zytostatika

Als Zytostatika werden Substanzen bezeichnet, die für die klassische Chemotherapie entwickelt wurden. Diese Medikamente treffen alle Körperzellen, die ihr Erbgut verdoppeln, um sich zu teilen. Dies erklärt zum einen ihre Wirksamkeit gegen bösartige Zellen, die in der Regel ein rasches Wachstum und somit eine hohe Rate an Zellteilung aufweisen. Zum anderen führt ihr Einsatz zu typischen Nebenwirkungen, da auch gesunde Zellen mit hoher Teilungsaktivität betroffen sind. Dies sind z.B. Haarwurzelzellen (Haarverlust), Schleimhautzellen (Mundschleimhautentzündung oder Durchfall), Zellen des Blutbildenden Systems und des Immunsystems (Blutarmut und Abwehrschwäche). Das früher gefürchtete Auftreten von Übelkeit und Erbrechen kann mittlerweile durch Begleitmedikation weitgehend vermieden werden.

Trotz der Einführung modernerer Substanzen bei der Therapie des Multiplen Myeloms bildet diese Substanzklasse auch weiterhin einen relevanten Baustein und ist Bestandteil vieler etablierter Therapieprotokolle.

Klassische Zytostatika	
Wirkstoffe:	Melphalan, Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin
Allg. Nebenwirkungen (dosisabhängig!)	Blutarmut, Abwehrschwäche, Haarverlust, Mundschleimhautentzündung, Durchfall
Melphalan (Alkeran®)	• Applikation: oral oder intravenös (i.v.) • Spez. Nebenwirkungen: Blutarmut, Geschmacksveränderungen
Bendamustin (Levact®)	• Applikation: i.v. • Spez. Nebenwirkungen: allergische Reaktion
Cyclophosphamid (Endoxan®)	• Applikation: oral oder i.v. • Spez. Nebenwirkungen: in höheren Dosen Entzündung der Harnblase
Doxorubicin (Adriamycin®)	• Applikation: als (Kurz-)Infusion, i.v. • Spez. Nebenwirkungen: - Gewebeschäden: Muss streng intravenös verabreicht werden, da die Substanz Gewebeschäden außerhalb von Gefäßen bewirkt. Grundsätzlich wird die Gabe über ein venöses Port-System empfohlen. - Herzmuskel: Kann die Herzmuskelleistung herabsetzen bei höherer, kumulativer Dosierung

■ Proteasom-Inhibitoren

Proteasomen sind Funktionseinheiten der Zellen, die Proteine in Körper- und Tumorzellen abbauen. Bei Proteasom-Inhibitoren handelt es sich um eine moderne Klasse von Medikamenten, die die Proteasomen hemmen und somit zum Absterben von Tumor-/Myelomzellen führen. Durch die Blockierung des Proteinabbaus werden Signalwege in der Zelle, die u.a. für Tumorstadium, Interaktion mit anderen Zellen und Ausbildung der Blutgefäße verantwortlich sind, unterdrückt. Dies resultiert in einem programmierten Zelltod (Apoptose).

Proteasom-Inhibitoren	
Wirkstoffe:	Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
Bortezomib (Velcade®)	• Indikation: Zugelassen u. a. in der Erstlinientherapie in Kombination mit Isatuximab oder Daratumumab, jeweils mit Lenalidomid und Dexamethason, sowie in Kombination mit verschiedenen Substanzen (z.B. Belantamab-Mafodotin, Pomalidomid) in der Rezidivtherapie • Applikation: s.c. (i.v. sollte aufgrund stärkerer Nebenwirkungen vermieden werden) • Nebenwirkungen: Verminderung der Blutplättchen, Durchfall, Nervenschäden
Carfilzomib (Kyprolis®)	• Indikation: Zulassung zur Behandlung der refraktären/rezidierten Myelomkrankung nach mindestens einer Vortherapie u.a. in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab/Isatuximab und Dexamethason • Applikation: i.v. • Nebenwirkungen: Blutarmut, Durchfall, Abgeschlagenheit, selten Einschränkung der Herz- oder Nierenfunktion
Ixazomib (Ninlaro®)	• Indikation: Zulassung zur Behandlung der refraktären/rezidierten Myelomkrankung nach mindestens einer Vortherapie, Behandlung in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Applikation: p.o. • Nebenwirkungen: Thrombozytopenie, Durchfall, Verstopfung, Nervenschädigung, Übelkeit, Hautreaktionen, Wasseransammlungen (Ödeme)

► Bortezomib (Velcade®)

Bortezomib ist der erste Proteasom-Inhibitor, der zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen wurde.

► Bortezomib in der Kombinationstherapie

Bortezomib kann mit mehreren anderen Therapeutika kombiniert werden. Aufgrund der Eigenschaften von Bortezomib werden von der Kombinationstherapie additive Effekte der Einzelsubstanzen erwartet.

Im Januar 2020 wurde mit der Kombination von Bortezomib mit Daratumumab, Thalidomid und Dexamethason (Dara-VTd) auf Basis der CASSIOPEIA-Daten erstmals eine Vierfach-Induktions- und Konsolidierungstherapie für transplantationsfite Patienten in der Erstlinie zugelassen. Dara-VTd zeigte ein deutlich verbessertes Ansprechen und Überleben gegenüber einemdamaligen Standard,VTd. Seit November 2024 ist die Kombination von Bortezomib mit Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason (Dara-VRd) analog der PERSEUS-Studie zugelassen und wird aufgrund der verbesserten Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lenalidomid (gegenüber Thalidomid) bevorzugt eingesetzt. Eine Alternative hierzu stellt die Verwendung von Isatuximab statt Daratumumab im sogenannten Isa-VRd-Schema basierend auf den Ergebnissen der GMMG HD7-Studie dar. Sowohl das Dara-VRd- als auch das Isa-VRd-Schema ist mittlerweile ebenfalls für die Behandlung von Patienten ohne Transplantationseignung zugelassen.

Für die Rezidivtherapie ist Bortezomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason nach mindestens einer Vortherapie seit 2017 zugelassen. Der Grund für die Zulassung waren Ergebnisse der CASTOR-Studie, in der sich die o.g. Dreifachkombination der Therapie mit Bortezomib und Dexamethason als überlegen zeigte. Neu ist in dieser Situation seit 2026 auch die Kombination aus Bortezomib mit Belantamab-Mafodotin und Dexamethason zugelassen, die in der DREAMM-7-Studie wiederum einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason zeigen konnte. Weitere Kombinationsmöglichkeiten im Rezidiv sind Pomalidomid und Selinexor.

► Hauptnebenwirkungen von Bortezomib

Die Daten der ersten Phase-II-Studie mit stark vorbehandelten Patienten zeigten, dass bei der Dosierung von 1,3 mg/m² Körperoberfläche mit 65 % die Hauptnebenwirkung das Auftreten einer Fatigue/Schwäche war. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit (64 %), Durchfall (51 %), Verstopfung (43 %) und Erbrechen (36 %) traten am zweithäufigsten auf, waren in der Regel aber nur leicht ausgeprägt. Als hämatologische Nebenwirkung präsentierte sich am häufigsten ein Abfall der Blutplättchenwerte (43 %). Eine therapie-limitierende Nebenwirkung war die Nervenschädigung (Polyneuropathie, PNP), die nach Absetzen von Bortezomib im Vergleich zu Thalidomid jedoch eher reversibel war. Der Wechsel auf die subkutane Gabe von Bortezomib (im Vergleich zur intravenösen Gabe) konnte die Häufigkeit einer schweren PNP (=Grad 3) von 16 % auf 6 % reduzieren.

► Zusammenfassung Bortezomib

Bortezomib ist ein sogenannter “Proteasom-Inhibitor” mit hohen Ansprechraten in der Erstlinien- und Rezidivtherapie. Die Nebenwirkungen sind beherrschbar, allerdings treten schwere Nervenschädigungen bei 10-20 % aller Patienten im Therapieverlauf auf, was zu Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen führt. Die Umstellung auf subkutane Injektionen und die Änderung der Dosierungsintervalle konnte diese Nebenwirkung signifikant reduzieren. Die Kombination insbesondere mit Glukokortikoiden, Immunmodulatoren und/oder monoklonalen Antikörpern steigert die Wirksamkeit.

► Carfilzomib (Kyprolis®)

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor der sogenannten zweiten Generation. Er ist chemisch nicht direkt verwandt mit Bortezomib und hemmt das Proteasom im Gegensatz zu diesem irreversibel. Der größte Unterschied zu Bortezomib ist, dass durch Carfilzomib in der Regel keine oder nur sehr milde Nervenschädigungen, sog. Polyneuropathien, auftreten. Weiterhin zeigte die ENDEAVOR-Studie, dass die Therapie mit Carfilzomib und Dexamethason wirksamer ist als Bortezomib/Dexamethason bei Patienten mit rezidiertem Multiplen Myelom. In einer weiteren Studie (ASPIRE) wurde eine Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason nachgewiesen. Vor wenigen Jahren wurden auf Basis der CANDOR- und der IKEMA-Daten weitere Therapien im Rezidiv in Kombination mit Daratumumab bzw. Isatuximab und Dexamethason zugelassen.

► Hauptnebenwirkungen von Carfilzomib

Nebenwirkungen betreffen überwiegend die Blutbildung und das Allgemeinbefinden, ähnlich wie bei den meisten anderen Therapieformen auch. Als stärker einschränkende aber selten auftretende Nebenwirkungen wurden Atemnot und Herzschwäche sowie Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet.

► Ixazomib (Ninlaro®)

Ixazomib ist ein oraler Proteasom-Inhibitor, der seit 2017 für die Rezidivtherapie in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zugelassen ist. In der TOURMALINE-MM1-Studie wurde eine Überlegenheit der Dreifachkombination gegenüber einer Therapie mit Lenalidomid, Dexamethason und Placebo gezeigt. Es treten nur sehr selten schwere Nervenschäden auf.

■ Immunmodulatoren

Immunmodulatoren	
Wirkstoffe:	
Thalidomid (Thalidomide®)	• Indikation: Zugelassen für die Erstlinientherapie in Kombination mit Melphalan und Prednison sowie mit Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason sowie für die Rezidivtherapie • Applikation: oral • Nebenwirkungen: Nervenschädigungen (periphere Polyneuropathie), Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Thrombose (in Kombination mit Dexamethason oder Chemotherapie), fruchtschädigend für ungeborenes Leben (Teratogenität), Verstopfung, Ödeme
Lenalidomid (Revlimid®)	• Indikation: Zugelassen für die Erstlinientherapie in Kombination mit Isatuximab oder Daratumumab, und Bortezomib sowie Dexamethason bei transplantationsfähigen und nicht transplantationsfähigen Patienten. Für Letztere ist auch die Kombination mit Daratumumab und Dexamethason eine Option. Zudem ist Lenalidomid Standard in der Erhaltungstherapie nach einer Stammzelltransplantation, ggf. in Kombination mit Daratumumab. In der Rezidivtherapie sind Kombinationen mit Dexamethason sowie Carfilzomib oder Daratumumab oder Ixazomib zugelassen. • Applikation: oral • Nebenwirkungen: Blutarmut, allergische Reaktion, Abgeschlagenheit, Thrombose, Müdigkeit, Durchfall, Verstopfung, Teratogenität (Schädigung des ungeborenen Lebens)
Pomalidomid (Imnovid®)	• Indikation: Zugelassen für die refraktäre/rezidierte Myelomerkrankung in Kombination mit Dexamethason und ggf. Bortezomib oder Elotuzumab oder Daratumumab oder Isatuximab oder Belantamab-Mafodotin • Applikation: oral • Nebenwirkungen: Blutarmut, allergische Reaktion, Abgeschlagenheit, Thrombose, Müdigkeit, Teratogenität

► Thalidomid

Thalidomid gehört zu der Gruppe der Immunmodulatoren (immunomodulatory drugs, IMiDs). Es bindet an und verändert die Funktion des Proteins Cereblon. Cereblon aktiviert normalerweise zwei andere Eiweiße in der Zelle, die unter anderem für Gefäßneubildung und Zellstoffwechsel verantwortlich sind. Durch die Cereblon-Verdrängung werden diese Prozesse verhindert, was zum Absterben von Tumorzellen (Apoptose) führt.

► Thalidomid in der Kombinationstherapie

In der Kombination mit Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason steht eine Kombination zur Induktionstherapie vor Stammzellsammlung und Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation sowie anschließender Konsolidierungstherapie zur Verfügung. In dieser Kombination wurde Thalidomid jedoch aufgrund der besseren Verträglichkeit (weniger Polyneuropathien) und Wirksamkeit weitestgehend durch Lenalidomid ersetzt.

► Nebenwirkungen

Hauptnebenwirkungen des Thalidomids können Schädigungen der Nerven (periphere Polyneuropathien, PNP), Müdigkeit, Verstopfung und Blutgerinnsel (Thrombosen) sein. Die dosislimitierende Nebenwirkung von Thalidomid ist in ca. 40 % der Patienten die Polyneuropathie. Weitere Nebenwirkungen sind das Auftreten von Thrombosen mit den Folgen einer Lungenarterienembolie und die schädigende Wirkung auf ungeborenes Leben, wie aus den Ereignissen um das Medikament Contergan® bekannt ist, welches wirkstoffgleich mit Thalidomid ist.

► Zusammenfassung Thalidomid

Der Einsatz von Thalidomid zur Therapie des Multiplen Myeloms ist aufgrund des besseren Nutzen-Risiko-Profiles der Nachfolgesubstanz Lenalidomid weitgehend verlassen. Insbesondere ist das Polyneuropathie-Risiko unter Thalidomid deutlich höher.

► Lenalidomid (Revlimid®)

Das Medikament mit dem Handelsnamen Revlimid® ist eine Weiterentwicklung des Thalidomids und diesem strukturell ähnlich. Lenalidomid hat jedoch eine stärkere Wirksamkeit und eine veränderte Nebenwirkungsrate, was im Jahr 2024 zu einigen Zulassungserweiterungen führte. Das Medikament verhindert unter anderem die Stimulierung der Myelomzellen durch die sie umgebenden Zellen im Knochenmark (Knochenmarkstroma). Nicht zuletzt verhindert es die Neubildung von Gefäßen in Tumoren und stimuliert das Immunsystem zur Abtötung der Krebszellen.

► Lenalidomid bei transplantationsfähigen Patienten in der Erstlinientherapie

Seit 2024 bzw. 2025 ist Lenalidomid auf Grundlage der Ergebnisse der PERSEUS-Studie und der GMMG HD7-Studie in der Kombination mit Daratumumab oder Isatuximab und Bortezomib, sowie Dexamethason, in der Induktionstherapie bei transplantationsgeeigneten Patienten zugelassen und zählt somit zum Therapiestandard.

Bereits seit 2017 ist auch eine Monotherapie mit Lenalidomid sowie seit 2025 die Kombination von Lenalidomid und Daratumumab als Erhaltungstherapie nach der Stammzelltransplantation zugelassen. Diese Behandlung verzögert das Wiederauftreten des Multiplen Myeloms. Derzeit wird eine Erhaltungstherapie bis zum Wiederauftreten der Erkrankung empfohlen, wobei die genaue Therapiedauer abhängig vom Krankheitsansprechen noch Gegenstand laufender Studien ist.

► Lenalidomid bei nicht-transplantationsfähigen Patienten in der Erstlinientherapie

In der internationalen FIRST-Studie wurde die dauerhafte Kombination von Lenalidomid und Dexamethason mit einer Therapie aus Melphalan, Prednison und Thalidomid verglichen. Hierbei zeigte sich ein deutlich längeres Ansprechen der Erkrankung unter der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason, sodass diese Kombination zur Primärtherapie zugelassen wurde.

Aufbauend auf das Lenalidomid/Dexamethason-Schema wurden in der Folge verschiedene Drei- und Vierfach-Kombinationsschemata entwickelt.

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason und Daratumumab wurde auf Basis der MAIA-Studie eingeführt. Hierbei waren die Ergebnisse dieser dreifachen Kombination einer Behandlung mit lediglich Lenalidomid und Dexamethason klar überlegen.

Seit 2025 sind die oben genannten, Lenalidomid-haltigen Vierfachkombinationsschemata mit Isatuximab oder Daratumumab und Bortezomib/Dexamethason nun auch für die Erstlinienbehandlung von nicht-transplantationsgeeigneten Patienten zugelassen. Hier konnten die IMROZ-Studie und die CEPHEUS-Studie jeweils einen deutlichen Vorteil in der Tiefe und Dauer des Therapieansprechens gegenüber der Dreifachkombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zeigen. Die BENEFIT-Studie belegt zudem auch die überlegene Wirksamkeit der Vierfachkombination gegenüber einem MAIA-ähnlichen Schema (Isatuximab, Lenalidomid und Dexamethason), wobei sich auch eine erhöhte Nebenwirkungsrate zeigte, insbesondere was die Häufigkeit von Polyneuropathien angeht.

► Lenalidomid in der Rezidivtherapie

• Kombination Lenalidomid/Carfilzomib/Dexamethason:

Diese Kombination ist derzeit als Rezidivtherapie zugelassen. In einer Studie für Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom wurde eine Überlegenheit der Dreifachkombination gegenüber der Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason gezeigt (ASPIRE-Studie). Zudem zeigen Daten der GMMG CONCEPT-Studie eine mögliche Indikation für die Kombination von Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason in der Erstlinientherapie beim Multiplen Myelom mit Nachweis von zytogenetischen Hochrisikomarkern, die aber aufgrund der fehlenden Zulassung im Einzelfall bei der Krankenkasse beantragt werden muss.

• Kombination Lenalidomid/Daratumumab/Dexamethason:

Dieses Therapieschema ist ebenfalls für Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom zugelassen. In einer Studie (POLLUX) zeigte sich diese Therapie deutlich wirksamer als Lenalidomid/Dexamethason.

- Kombination von Lenalidomid mit Ixazomib und Dexamethason:

Ein anderes Rezidivtherapieschema wurde zugelassen, nachdem seine Überlegenheit gegenüber einer Therapie mit Lenalidomid, Dexamethason und Placebo nachgewiesen wurde (TOURMALINE-MM1-Studie). Dies ist eine orale Therapie (alle drei Medikamente werden als Tabletten/Kapseln oral eingenommen).

- ▶ Nebenwirkungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass es durch die Kombination Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu einer Monotherapie mit Dexamethason zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommt. Die Nebenwirkungen umfassten Anämie, tiefe Beinvenenthrombosen (5-12 %), Lungenarterienembolien (2-4 %), Thrombozytopenie, Neutrozytopenie, Müdigkeit, Durchfall, Obstipation, allergische Reaktionen (z.B. Hautausschlag) und seltener Polyneuropathie. Wegen der hohen Rate an Thrombosen erhalten alle Patienten, insofern keine Kontraindikationen vorliegen, eine Thromboseprophylaxe mit Heparin oder Aspirin®.

- ▶ Zusammenfassung Lenalidomid

Lenalidomid zeigt eine höhere Wirksamkeit als Thalidomid bei einem veränderten Nebenwirkungsspektrum. Im Rahmen einer Lenalidomid-Therapie in Kombination mit Dexamethason ist unbedingt auf eine Thromboseprophylaxe zu achten. Diese Prophylaxe wird in der Regel mit niedermolekularen Heparinen (z.B. Clexane®), aber auch mit oralen Antikoagulanzen (Xarelto® etc.) oder Aspirin® durchgeführt. Lenalidomid wird derzeit im Rahmen der Erstlinientherapie in Kombination mit Dexamethason, Bortezomib (Velcade®) und Daratumumab (Darzalex®) eingesetzt, sowie für die Erhaltung nach der Stammzelltransplantation als Monotherapie bzw. in Kombination mit Daratumumab. In der Rezidivtherapie kommt Lenalidomid vorwiegend in Kombination mit Dexamethason und Carfilzomib oder Daratumumab zum Einsatz. Der Stellenwert Lenalidomid-basierter Therapien in der Rezidivtherapie hat in den letzten Jahren jedoch aufgrund der zunehmenden Lenalidomid-Refrakterität bereits nach der ersten Therapielinie, sowie der Einführung neuer Therapie-substanzen deutlich abgenommen.

- ▶ **Pomalidomid (Imnovid®)**

Pomalidomid ist ein weiterer Abkömmling von Thalidomid und dem Lenalidomid verwandt. Es zeigt eine nochmalige Steigerung der Wirksamkeit und kann bei ca. 1/3 aller Patienten, die gegenüber Lenalidomid resistent sind, ein erneutes Ansprechen bewirken. Eine Kombination mit Dexamethason hat sich der alleinigen Gabe von Pomalidomid als überlegen erwiesen. Im direkten Vergleich zwischen Pomalidomid/Dexamethason und Dexamethason alleine zeigte sich ein klarer Vorteil für die Kombination bei Patienten, die sowohl gegenüber Lenalidomid als auch Bortezomib resistent waren. Imnovid® ist in Deutschland für die Rezidivtherapie in Kombination mit Dexamethason zugelassen. Weitere zugelassene Kombinationen sind Pomalidomid mit Dexamethason und Bortezomib (PvD) und mit den Antikörpern Elotuzumab (Elo-Pd) bzw. Isatuximab (Isa-Pd) oder Daratumumab (Dara-Pd).

- ▶ Nebenwirkungen der Therapie mit Pomalidomid

Die häufigsten Nebenwirkungen von Pomalidomid sind Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Müdigkeit, Polyneuropathie, Thrombosen sowie Teratogenität.

Polyneuropathie (PNP)
Nervenschädigungen in Form einer Polyneuropathie sind ein häufiges Symptom bei Patienten mit Plasmazellerkrankungen. Bis zu 20 % aller Myelompatienten weisen bereits bei der Diagnosestellung Symptome einer PNP auf. Ferner verursachen einige der am häufigsten verwendeten Chemotherapien PNP-Beschwerden, sodass im Zuge einer Behandlung bis zu 80 % aller Myelompatienten neuropathische Beschwerden äußern. Daher ist es sehr wichtig, dass Patienten, die unten aufgeführte Symptome bei sich bemerken, sofort ihre Beschwerden mitteilen und der betreuende Arzt aktiv nach einer PNP fragt.
Ursachen der PNP
• bei unbehandelten Patienten sind dies z.B. Immunglobulin (Eiweiß)-Ablagerung um Nerven, eine Amyloidose, Antikörper gegen Nervenstrukturen, Durchblutungsstörungen durch Eiweißvermehrung (Hyperviskosität) oder das sehr seltene POEMS-Syndrom (Akronym für Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen (<i>Skin</i>)) • Chemotherapeutika, die eine PNP verursachen, sind v.a. Bortezomib und Thalidomid
Klinische Zeichen/Symptome
• Sensibilitätsstörungen, z.B. Taubheitsgefühl, Bitzeln, Kribbeln, Ameisenlaufen, Brennen, Stechen • Motorikstörungen, z.B. Kraftminderung, Beeinträchtigung der Feinmotorik (Hemd zuknöpfen) • Muskelkrämpfe (v.a. in den Fingern/Zehen und Waden) • Allgemeinsymptome: Herzrasen, Schwindel, Durchfälle, bei männlichen Patienten auch Potenzstörungen
Diagnostik der PNP
• Anamnese: die wichtigste Maßnahme ist, den Patienten gezielt nach den genannten Beschwerden zu fragen • Fragebögen ermöglichen eine strukturierte und objektivierbare Erhebung der Beschwerden • Eine neurologische Untersuchung inklusive einer Prüfung von Sensibilität, Kraft, Reflexe und Vibrationsempfinden (Stimmgabeltest) • Elektrophysiologie: die apparative Messung der Nervenleitgeschwindigkeit ist der Goldstandard zur Diagnostik der PNP
Therapie der PNP
• Anpassung der Chemotherapie: um die Entwicklung und das Voranschreiten einer PNP zu verhindern, kann die Dosis des auslösenden Medikaments angepasst oder das Medikament ganz gewechselt werden. Im Fall von Bortezomib konnten das Auftreten und die Schwere einer PNP durch die Umstellung von intravenöser (Infusion) auf die subkutane Applikation (Bauchspritze) gelindert werden • Medikamente zur Behandlung neuropathischer Schmerzen können insbesondere elektrisierende und brennende Schmerzen lindern. Die Standardmedikamente zur Schmerzbehandlung sind nicht sehr wirksam bei neuropathischen Schmerzen. Gute Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen zeigen hingegen Medikamente, die auch zur Behandlung von Epilepsien (z.B. Pregabalin, Gabapentin, etc.) oder Depressionen (z.B. Amitriptylin, Duloxetin, etc.) eingesetzt werden • Physiotherapie kann insbesondere bei Störungen der Sensorik und Motorik einen positiven Effekt haben. Am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg besteht daher die Möglichkeit an einer PNP-Sport- und Physiotherapiegruppe teilzunehmen. In Kleingruppen werden hier unter Anleitung von medizinischem Fachpersonal Übungen durchgeführt (Kontakt unter 06221 56 5918 oder unter krebssport@nct-heidelberg.de)
Prognose der PNP
• Wird die PNP zum Beispiel im Rahmen einer Bortezomib-Therapie früh erkannt und die Chemotherapie angepasst, zeigen über 50 % der Patienten eine Besserung der Symptome, bei vielen sind diese sogar ganz rückläufig • Bei anhaltenden Beschwerden können Medikamente und Physiotherapie ebenfalls eine Linderung der Symptomatik bewirken • Bei Patienten, die bereits über Jahre viele nervenschädigende Substanzen erhalten haben, ist leider nur selten eine Verbesserung der Symptomatik zu erwarten • Besonderes Augenmerk bei allen Patienten liegt darauf, eine Verschlechterung der Symptomatik durch den Einsatz weniger nervenschädigender Substanzen zu verhindern

■ Monoklonale Antikörper

Die Substanzgruppe der therapeutischen, monoklonalen Antikörper wird in der Therapie bösartiger Erkrankungen seit Jahren erfolgreich eingesetzt. Beispiele hierfür sind insbesondere die Lymphome oder auch Darmtumoren, bei denen jeweils diese Art der Immuntherapie mit klassischer Chemotherapie kombiniert wird. Das Wirkprinzip solcher Antikörper beruht auf dem spezifischen Anheften an Strukturen der Krebszellen oder Immunzellen, was verschiedene Reaktionen zur Bekämpfung der Krebszellen auslösen kann. Zum einen kann hierdurch die körpereigene Abwehr gezielt gegen diese bösartigen Zellen gerichtet werden, zum anderen können auch Reaktionen der Krebszelle selbst, wie Wachstumshemmung oder Zelltod, ausgelöst werden, abhängig von der Zielstruktur des jeweiligen Antikörpers.

Beim Multiplen Myelom ist diese Klasse von Immuntherapeutika nun ebenfalls Therapiestandard.

Monoklonale Antikörper	
Wirkstoffe:	Elotuzumab, Daratumumab, Isatuximab, Belantamab-Mafodotin
Elotuzumab (Empliciti®)	• Zielstruktur: CS1/SLAMF7, Oberflächenmolekül auf Immunzellen, die die Myelomzellen angreifen • Indikation: In Kombination mit Lenalidomid bzw. Pomalidomid/Dexamethason nach mindestens einer bzw. zwei Vortherapie(n) • Applikation: als Infusion • Nebenwirkungen: Infusionsreaktion, daher Begleitmedikation erforderlich. Verminderung der Lymphozytenzahlen im Blut, Durchfall, Gürtelrose, Pneumonie
Daratumumab (Darzalex®)	• Zielstruktur: CD38, Oberflächenmolekül auf Myelomzellen • Indikation: Als Erstlinientherapie in Kombination mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason, sowie als Rezidivtherapie in Kombination mit Bortezomib bzw. Carfilzomib und Dexamethason oder Lenalidomid bzw. Pomalidomid und Dexamethason • Applikation: als Infusion oder Injektion unter die Haut • Nebenwirkungen: ausgeprägte Infusionsreaktion bei Erstgabe möglich, daher Begleitmedikation erforderlich. Allergische Reaktion mit Atemnot, insbesondere bei Asthma-/COPD-Patienten, Störungen der Blutgruppenserologie
Isatuximab (Sarclisa®)	• Zielstruktur: CD38, Oberflächenmolekül auf Myelomzellen • Indikation: sehr ähnlich wie Daratumumab • Applikation: als Infusion • Nebenwirkungen: ausgeprägte Infusionsreaktion bei Erstgabe, daher Begleitmedikation erforderlich. Allergische Reaktion mit Atemnot, insbesondere bei Asthma-/COPD-Patienten, Störungen der Blutgruppenserologie
Belantamab-Mafodotin (Blenrep®)	• Zielstruktur: BCMA, Oberflächenmolekül auf Myelomzellen; Belantamab-Mafodotin enthält im Gegensatz zu den anderen Antikörpern als weiteren wirksamen Anteil das Chemotherapeutikum MMAF • Indikation: Als Rezidivtherapie in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib oder Pomalidomid • Applikation: als Infusion • Nebenwirkungen: Vorübergehendes verschwommenes Sehen durch Ablagerungen in der Hornhaut des Auges

► Elotuzumab

Elotuzumab bindet an einer Oberflächenstruktur (SLAMF7, oder auch CS1 genannt) von Plasmazellen und zudem auch von speziellen Immunzellen (sog. NK-Zellen). NK-Zellen werden durch Elotuzumab – anders als Myelomzellen – aktiviert, woraufhin sie die Immunantwort gegen das Multiple Myelom verstärken. Dadurch kann dieses Medikament das Immunsystem im Kampf gegen den Tumor unterstützen. Das Medikament ist in Kombination sowohl mit Lenalidomid und Dexamethason als auch mit Pomalidomid und Dexamethason beim rezidierten Myelom zugelassen. Eine Studie (ELOQUENT-2) hat eine Überlegenheit dieser Kombination gegenüber der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason gezeigt. Eine weitere Studie (ELOQUENT-

3) hat bei Lenalidomid-resistenten Patienten eine sehr gute Wirksamkeit in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason nachweisen können.

► Daratumumab

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Anti-CD38-Antikörper. Er bindet an das CD38-Molekül und führt darüber zu einer Zerstörung der Myelomzellen. Es handelt sich um eine Antikörper-vermittelte und Komplement-abhängige Zytotoxizität. Myelomzellen besitzen überdurchschnittlich viel CD38, aber auch verschiedene Zellen des Immunsystems tragen CD38 auf ihrer Oberfläche, was für die Wirksamkeit von Daratumumab eine Rolle spielt. Daratumumab ist als Monotherapie für Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom mit mehr als 2 Vortherapielinien zugelassen, spielt aber eine weitaus wichtigere Rolle als Kombinationspartner in verschiedenen Drei- und Vierfachkombinationstherapien. Rezidivtherapie-Studien in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (POLLUX) bzw. Bortezomib/Dexamethason (CASTOR) und Carfilzomib/Dexamethason (CANDOR) konnten jeweils ein erheblich besseres Krankheitsansprechen im Vergleich zu diesen Kombinationen ohne Daratumumab zeigen, was zur Zulassung dieser Kombinationen führte. In der Erstbehandlung des Multiplen Myeloms nach Diagnosestellung zeigte die Hinzunahme von Daratumumab zu den Kombinationen Lenalidomid/Dexamethason (MAIA-Studie) sowie Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (CASSIOPEIA-Studie) eine überlegene Wirksamkeit. Die Zulassung dieser Kombinationen zur Erstbehandlung des Multiplen Myeloms ist in den letzten Jahren erfolgt. Zuletzt wurde im Rahmen der PERSEUS-Studie nun auch die Überlegenheit der Kombination mit Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason vor und nach der autologen Stammzelltransplantation gezeigt und im Rahmen der Erstlinientherapie bei transplantationsfähigen Patienten zugelassen. Daratumumab (bzw. das ähnliche Isatuximab) ist heute Erstlinienstandard über alle Patientengruppen hinweg.

► Isatuximab

Isatuximab ist ebenfalls ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper mit ähnlichem Wirkmechanismus wie Daratumumab. In einer klinischen Studie konnte er in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason eine deutliche bessere Wirksamkeit in Lenalidomid-vorbehandelten Patienten zeigen als Pomalidomid/Dexamethason alleine. Dies führte zur Zulassung in dieser Patientengruppe Mitte 2020. Auf Basis der Daten der IKEMA-Studie wurde eine weitere Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason bei rezidivierten/refraktären Patienten mit mindestens einer Vorlinientherapie im April 2021 zugelassen. Zuletzt konnten die IMROZ- und die GMMG HD7-Studie zeigen, dass auch die Kombination mit Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason vorteilhaft gegenüber den bisherigen Standards ist in der Erstlinientherapie von Patienten mit und ohne Eignung zur Stammzelltransplantation. Entsprechend wurde diese Vierfachkombination 2025 zugelassen.

► Belantamab-Mafodotin

Belantamab-Mafodotin ist eine Sonderform eines monoklonalen Anti-BCMA-Antikörpers, da an diesen Antikörper zusätzlich ein Medikament (Mafodotin) angeheftet ist, das nach spezifischer Bindung und Aufnahme des Antikörpers in den Myelomzellen freigesetzt wird. Dadurch wird die Teilung der Myelomzellen gehemmt und der Zelltod eingeleitet. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Lenalidomid- und Daratumumab-Refraktärität bereits nach der Erstlinientherapie konnten die DREAMM-7- bzw. -8-Studie den Stellenwert einer Belantamab-Mafodotin-haltigen Therapie in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib bzw. Pomalidomid etablieren. Im Direktvergleich der Dreifachkombinationen auf der Basis von Bortezomib/Dexamethason ergab sich für Belantamab-Mafodotin ein deutlich längeres Therapieansprechen als für Daratumumab. Belantamab-Mafodotin wurde daher 2026 in oben genannten Kombinationen für die Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms zugelassen. Die wichtigste Nebenwirkung ist eine mögliche Verschlechterung des Sehvermögens durch eine Trübung der Hornhaut des Auges (Cornea). Diese tritt bei etwa jedem dritten Patienten relevant auf und bildet sich nach längerer Pause wieder zurück, kann aber vorübergehend Aktivitäten des täglichen Lebens wie Lesen, Bildschirmarbeit und Autofahren beeinträchtigen. Eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle wird empfohlen und ist vorgesehen.

► Weitere monoklonale Antikörper

Zahlreiche weitere therapeutische Antikörper befinden sich in verschiedenen Entwicklungsphasen.

Es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren eine Reihe weiterer monoklonaler Antikörper Einzug in die Myelomtherapie halten wird.

■ T-Zell-basierte Therapien

Hier sind insbesondere sog. bispezifische Antikörper und die CAR-T-Zelltherapie zu erwähnen. Beide Verfahren ermöglichen dem körpereigenen Immunsystem eine zielgerichtete und spezifische Vernichtung von Myelomzellen. Diese werden in Kap. 4.6. gesondert behandelt.

■ Andere therapeutische Ansätze

Es werden laufend zahlreiche weitere Medikamente gegen das Multiple Myelom entwickelt.

Ein Beispiel hierfür ist Selinexor, ein XPO1-Inhibitor, der mittlerweile für stark vorbehandelte Patienten und auch in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ab dem ersten Rezidiv zur Verfügung steht.

Mit Melflufen steht zudem eine Weiterentwicklung des Chemotherapeutikums Melphalan für die Therapie stark vorbehandelter Patienten zur Verfügung.

Venetoclax ist ein selektiver BCL-2-Inhibitor, der insbesondere bei Patienten, die eine genetische Veränderung in ihren Myelomzellen aufweisen (Translokation t(11;14)), effektiv ist. Eine Zulassung liegt bislang nicht vor, sodass Venetoclax ggf. bei der Krankenkasse beantragt werden muss.

4.3.2. Hochdosistherapie und Blutstammzelltransplantation

Die Hochdosistherapie gefolgt von der Transplantation von Blutstammzellen wird mit dem Ziel eingesetzt, die bestmögliche Remissionstiefe und die längstmögliche Remissionsdauer zu erreichen. Sie beinhaltet zuerst eine Hochdosis-Chemotherapie, typischerweise mit dem klassischen Zytostatikum Melphalan. Die Behandlung ist so aggressiv, dass nahezu das gesamte Knochenmark des Patienten zerstört wird. Daher ist nach Infusion dieses hochdosierten Medikaments in die Vene eine Unterstützung der normalen Blutbildung durch eine Transplantation von Blutstammzellen notwendig. Diese fördert die Regeneration des gesunden Knochenmarks und verkürzt die Zeit, in welcher der Körper keine eigenen Blut- und Abwehrzellen bilden kann (sogenannte Aplasiephase) erheblich. Das Prinzip besteht darin, dass durch die Zerstörung des Knochenmarks möglichst auch alle bösartigen Myelomzellen vernichtet werden. Die transplantierten Blutstammzellen werden zuvor dem Patienten selbst (autologe Transplantation) oder – in Ausnahmefällen – einem Familien/Fremd-Donator (allogene Transplantation) entnommen.

Die Vorteile und Nachteile dieser Transplantationstechniken sind in Tab. 4.4 zusammengefasst. Durch die Hochdosis-Chemotherapie werden im Vergleich zur konventionellen Behandlung deutlich mehr Myelomzellen abgetötet und so kann bei der Mehrzahl der Patienten eine länger andauernde Remission erreicht werden. Sie ist das aggressivste der heute eingesetzten Behandlungsverfahren und ist mit einem größeren Risiko an Nebenwirkungen, aber auch dem besten Ansprechen verbunden.

Die Transplantation von eigenen Stammzellen aus dem Blut erfordert in Deutschland in der Regel einen Krankenhausaufenthalt (ca. 2-3 Wochen), gefolgt von einer Zeit verminderter Aktivität. Am Universitätsklinikum Heidelberg wird dieses Therapieverfahren in der Regel ambulant, d.h. zunächst ohne Krankenhausaufenthalt, durchgeführt (→ Kap. 4.3.3.).

■ Autologe periphere Blutstammzelltransplantation (auto-PBSCT)

Die auto-PBSCT ist als Erstlinientherapie etabliert (→ Abb. 4.3). Dieses Verfahren hat sich als Standardtherapie für Patienten bis zum 70. Lebensjahr bewährt.

Die Hochdosistherapie, gefolgt von der Transplantation autologer Blutstammzellen, erhöht die Rate und festigt die Tiefe der Remission. Die therapieassoziierte Sterblichkeit der Hochdosistherapie beträgt in größeren Zentren je nach Patientenselektion zwischen 1-3 %.

In den Auswertungen der französischen IFM-Studiengruppe (*Intergroupe Francophone du Myélome*) verbessert eine Doppel (Tandem)transplantation die Prognose bei Patienten, die nach der ersten Transplantation eine VGPR ("very good partial remission") erreicht haben. Die Gruppe des "Myeloma Institute for Research and Therapy" in Little Rock, Arkansas, beschreibt bei 25 % der Patienten Langzeitremissionen nach 8 Jahren innerhalb des "Total Therapy"-Programmes. Ein wesentliches Element dieser Therapie ist die Doppeltransplantation.

Die GMMG-Studiengruppe konnte im Rahmen der GMMG-HD4-Studie zeigen, dass durch den Einsatz von Bortezomib im Rahmen der Induktionstherapie vor Hochdosistherapie die Behandlungsergebnisse weiter verbessert werden können. Aufbauend auf Ergebnissen internationaler Studien und den Ergebnissen der

GMMG-HD4-Studie und der Nachfolgestudie -MM5 gilt in Deutschland eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie als Standard vor einer autologen Transplantation. Interessanterweise zeigen die Ergebnisse der GMMG-HD-4-Studie auch, dass durch die Bortezomib-haltige Chemotherapie bis zu einem gewissen Grad die ungünstige Prognose von bestimmten zytogenetischen Veränderungen verbessert werden kann.

Auf Basis der französischen CASSIOPEIA-Studie ist zum einen eine Induktionstherapie mit Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason (Dara-VTd) zugelassen. Seit Ende 2024 ist außerdem auf Grundlage der Ergebnisse der PERSEUS-Studie die Kombination von Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason bei erwartbarer verbesserter Effektivität und geringerem Nebenwirkungsprofil zugelassen. Hierbei ist zu beachten, dass jeweils 4 Zyklen vor (Induktionstherapie) und 2 Zyklen nach (Konsolidierungstherapie) der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation gegeben werden.

Die Ergebnisse der beiden Studien FORTE und DETERMINATION haben den Stellenwert der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bestätigt, zumindest in Bezug auf die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung.

Aktuell wird eine Tandemtransplantation (zweifache Hochdosistherapie mit autologer Transplantation innerhalb von 3-6 Monaten) bei allen Patienten empfohlen, die eine zytogenetische Hochrisikokonstellation aufweisen. Im Anschluss ist eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid als Monotherapie oder auch in Kombination mit Daratumumab zugelassen, um dem Fortschreiten der Erkrankung vorzubeugen.

Grundsätzlich muss im Rahmen der Erstlinientherapie entschieden werden, ob eine intensive Behandlung im Rahmen eines Hochdosischemotherapie-Konzeptes indiziert ist (☞ Abb. 4.3).

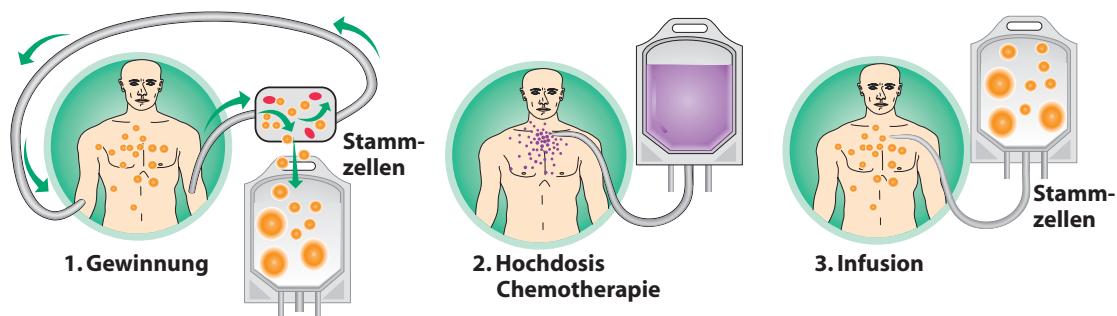


Abb. 4.3: Ablauf einer Stammzelltransplantation mit den Schritten. 1) Stammzellsammlung (Leukapherese), 2) Hochdosischemotherapie, 3) Stammzellrückgabe.

■ Allogene periphere Blutstammzelltransplantation (allo-PBSCT)

Die allogene periphere Blutstammzelltransplantation (allo-PBSCT) hat ebenfalls die allogene Knochenmarktransplantation verdrängt. Die Komplikationsrate der allogenen Transplantation kann durch eine Dosisreduktion der vorangehenden Chemotherapie (reduzierte Konditionierung) verringert werden.

Der Stellenwert der allogenen Transplantation ist beim Multiplen Myelom umstritten. Allogene Transplantationen nach reduzierter Konditionierung haben eine geringere transplantationsassoziierte Sterblichkeit und haben in einer Studie zu einer Lebensverlängerung bei neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom geführt. In einer französischen Studie konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Zusammenfassend ist die allogene Transplantation von Blutstammzellen oder Knochenmark nach reduzierter Konditionierung keine bisher einheitlich bewertete Therapie. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der allogenen Transplantation findet sich unter www.iqwig.de (N05-03C – Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom).

Autologe Transplantation		
Typ	Vorteile	Nachteile
Einmalig	• bis zu 80 % komplette Remissionen • besser als Standardtherapie in Hinsicht auf das Wiederauftreten der Erkrankung bis zum 70. Lebensjahr • langfristige Remissionen möglich	• Rezidivhäufigkeit ähnlich wie bei Standardtherapie • womöglich toxischer als Standardtherapie
Doppelt	• Rate der kompletten Remissionen weiter gesteigert • bei Hochrisiko-Multiplem Myelom effektiver • wahrscheinlich bessere Prognose für Patienten mit Verbesserung des Ansprechens nach der ersten Transplantation	• toxischer und teurer als Einmaltransplantation
Allogene Transplantation		
	Vorteile	Nachteile
	• kein Risiko der Kontamination von gesunden Knochenmark- oder Stammzellen mit Myelomzellen • mögliche Graft-versus-Myelom-Reaktion ermöglicht Verlängerung der Remission oder ggf. eine Heilung	• sogar bei HLA-identischen Geschwistern hohes Risiko für frühe Komplikationen und sogar Tod (mind. 10-15 %) • chronische Abstoßungsreaktion kann viel Lebensqualität kosten • nur für Patienten <65 Jahren und gutem Allgemeinzustand geeignet

Tab. 4.4: Autologe (= eigene) und allogene (= fremde) Transplantation von Knochenmark- oder Blutstammzellen.

4.3.3. Ambulante autologe Blutstammzelltransplantation

Die Durchführung von autologen Blutstammzelltransplantationen ist ein Schwerpunkt an der Medizinischen Klinik V des Universitätsklinikums Heidelberg. Mit über 200 autologen Transplantationen im Jahr ist Heidelberg eines der größten Transplantationszentren Europas.

Normalerweise erfordert eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation einen stationären Aufenthalt von ca. 3 Wochen. In dieser Zeit wird zuerst die Hochdosis-Chemotherapie verabreicht. Nach einem Pausentag werden dann die meist einige Wochen zuvor gesammelten Blutstammzellen des Patienten als Transfusion zurückgegeben. Diesen Vorgang bezeichnet man als autologe Blutstammzelltransplantation. Die Stammzellen sind in der Lage, die komplette Blutbildung des Patienten, die durch die hochdosierte Chemotherapie fast gänzlich zum Erliegen kommt, wieder neu aufzubauen. Es dauert ca. 10-14 Tage vom Zeitpunkt der Stammzellrückgabe bis zu dem Tag, an dem die Leukozyten den kritischen Wert von 1.000/μl wieder übersteigen. Den Zeitraum dazwischen nennt man "Aplasiephase".

Seit mehreren Jahren bieten wir die autologe Stammzelltransplantation auch als ambulantes Verfahren an. Die Patienten werden in unserer Tagesklinik stundenweise betreut und können einen Großteil des Tages über ihre Zeit verfügen. So müssen sie sich keiner Krankenhausroutine anpassen und verbleiben mit ihren Angehörigen oder Freunden. Die ambulante Versorgung steht sowohl für Patienten aus Heidelberg und Umgebung zur Verfügung als auch für Patienten, die unser Gästehaus nutzen.

Eine Voraussetzung für die ambulante Behandlung ist eine durchgehend verfügbare Begleitperson sowie ein intensiver Austausch mit uns, der eine enge Begleitung durch unser Behandlungsteam erst ermöglicht. Für unser erfahrenes Ärzte- und Pflegeteam steht die Sicherheit unserer Patienten an erster Stelle.

Der Ablauf wird, insoweit möglich, individuell auf Sie und Ihre Lebenssituation abgestimmt. Es liegt uns am Herzen jederzeit für Sie ansprechbar zu sein, um den Heilungsprozess so engmaschig wie möglich zu begleiten.

4.3.4. Bestrahlung

Beim Multiplen Myelom handelt es sich um eine "strahlensensible" Krebserkrankung, d.h. Myelomzellen sterben ab, wenn sie radioaktiver Strahlung ausgesetzt werden. Die Bestrahlung wird örtlich dort vorgenommen, wo das Wachstum der Myelomzellen starke Knochenzerstörungen und Knochenschmerzen auslöst bzw.

lokale Schmerzen oder neurologische Ausfälle durch Weichteiltumore aufgetreten sind. Bestrahlung wird auch zur Nachbehandlung eines Bereiches eingesetzt, aus dem ein Plasmozytomherd operativ entfernt wurde. Durch die Bestrahlung werden bösartige Zellen lokal schneller und in der Regel mit weniger systemischen Nebenwirkungen als bei der Chemotherapie zerstört.

Unter großer Vorsicht kann eine Bestrahlung auch in Verbindung mit Chemotherapie angewendet werden. Hierbei ist jedoch auf eine Schädigung des gesunden Knochenmarks zu achten, da sowohl die Strahlen- als auch die Chemotherapie die Blutbildung beeinträchtigen können. Im klinischen Alltag wird daher eine Bestrahlung meist vor Beginn einer Chemotherapie oder zwischen 2 Zyklen einer laufenden systemischen Behandlung durchgeführt.

Normalerweise wird fünfmal pro Woche über einen Zeitraum von mehreren Wochen bestrahlt. Die Behandlung erfolgt üblicherweise ambulant. Variationen bei einer Bestrahlungstherapie sind in der Dosierung, beim Bestrahlungsbereich und bei der Dauer möglich. Die Strahlentherapie ist limitiert durch die Größe des Bestrahlungsfeldes. Bei ausgedehnter Knochenschädigung, insbesondere der Wirbelsäule, kann ein großes Bestrahlungsfeld zu einer Unterdrückung der Blutbildung führen.

4.3.5. Therapieprinzipien bei rezidivierter/refraktärer Erkrankung

Trotz intensiver Therapie des neudiagnostizierten Multiplen Myeloms kommt es bei den meisten Patienten im Laufe der folgenden Jahre zu einer erneuten Krankheitsaktivierung. Wann dieses Ereignis eintritt, lässt sich für den einzelnen Patienten trotz moderner Verfahren zur Prognoseeinschätzung (iFISH, GEP) nur eingeschränkt vorhersagen. Während manche Patienten nur wenige Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie bereits erneute Krankheitsaktivität zeigen (Progress/Rezidiv), sind andere nach 15 Jahren weiterhin in einer stabilen Remission. Auch bedeutet nicht jedes Wiederauftreten einer messbaren Krankheitsaktivität automatisch eine Notwendigkeit zur umgehenden Therapie. Diese hängt von vielen Faktoren ab, insbesondere von der Dynamik der Krankheitsaktivität und den Begleitumständen.

Sollte jedoch eine erneute Therapie notwendig sein, so steht heutzutage eine Vielzahl an Behandlungsoptionen zur Verfügung. Welche Therapievariante für den individuellen Patienten empfohlen werden kann, hängt wiederum von verschiedenen Faktoren ab. So ist grundsätzlich der Einsatz von Substanzen, die in den Vortherapien nicht oder nur kurz Verwendung fanden, zu bevorzugen. Dies gilt insbesondere, wenn seit der letzten Therapie nur wenig Zeit vergangen ist. Sollten jedoch mehrere Jahre seit der letzten Therapie vergangen sein, ist durchaus der erneute Einsatz eines zuletzt erfolgreichen Therapieschemas aussichtsreich. Grundsätzlich sollte immer geprüft werden, ob die Therapie im Rahmen eines Studienprotokolls erfolgen kann, da nur so der medizinische Fortschritt gewährleistet ist (☞ Kap. 4.4.).

Die Tab. 4.5 zeigt häufig angewandte Kombinationen von Medikamenten bei Wiederauftreten der Erkrankung.

Stellenwert der autologen Transplantation in der Rezidivsituation: Die GMMG ReLAPsE-Studie konnte keinen Überlebensvorteil durch eine erneute Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation gegenüber einer Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason nachweisen. Die Diskussion hinsichtlich des Stellenwerts einer autologen Blutstammzelltransplantation (auto-PBSCT) in der Rezidivsituation hat auch durch die neuen Medikamente und die damit verbesserten Therapieoptionen für Rezidivpatienten, insbesondere mit CAR-T-Zellen eine neue Grundlage erhalten. Eine Rezidivtransplantation sollte nur noch in Ausnahmefällen erwogen werden.

Kombination	Namen der Medikamente	Bemerkungen
VD	Velcade® = Bortezomib, Dexamethason	Effektives Schema in der Rezidivtherapie
RD	Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Effektives orales Schema in der Rezidivtherapie
VCD	Velcade® = Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason	Rezidivtherapie, auch als Erstlinientherapie
RCD	Revlimid® = Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason	Rezidivtherapie
Benda-Pred	Bendamustin, Prednison	Rezidivtherapie
VBP	Velcade® = Bortezomib, Bendamustin, Prednison	Rezidivtherapie. Keine Anpassung an die Nierenfunktion erforderlich
CED	Cyclophosphamid, Etoposid, Dexamethason	Rezidivtherapie
RVD	Revlimid® = Lenalidomid, Velcade® = Bortezomib, Dexamethason	Mögliche Rezidivtherapie. In Deutschland nicht zugelassen
D	Dexamethason	Schneller Wirkungseintritt, jedoch nicht lange anhaltend. Notfalltherapie
PomDex	Pomalidomid (Imnovid®), Dexamethason	Rezidivtherapie. Einsetzbar nach Bortezomib- und Revlimid-Therapie
PVD	Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason	Rezidivtherapie. Einsetzbar bei Lenalidomid-Resistenz
CFZ/Dex	Carfilzomib, Dexamethason	Rezidivtherapie. Einsetzbar nach Bortezomib- und Revlimid-Therapie
FVD	Farydak® = Panobinostat, Velcade® = Bortezomib, Dexamethason	Rezidivtherapie. Einsetzbar nach Bortezomib- und Revlimid-Therapie; kaum noch eingesetzt
KRD	Kyprolis® = Carfilzomib, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie
I-RD	Ninlaro® = Ixazomib, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
E-RD	Empliciti® = Elotuzumab, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie
E-PD	Empliciti® = Elotuzumab, Imnovid® = Pomalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach Vortherapie mit Lenalidomid
Dara	Darzalex® = Daratumumab	Rezidivtherapie. Einsetzbar nach Bortezomib- und Revlimid-Therapie
DVd	Darzalex® = Daratumumab, Velcade® = Bortezomib, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
DKd	Darzalex® = Daratumumab, Kyprolis® = Carfilzomib, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
DRd	Darzalex® = Daratumumab, Revlimid® = Lenalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
DPd	Darzalex® = Daratumumab, Imnovid® = Pomalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach Vortherapie mit Lenalidomid
Isa-Pd	Sarclisa® = Isatuximab, Imnovid® = Pomalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach Vortherapie mit Lenalidomid
Isa-Kd	Sarclisa® = Isatuximab, Kyprolis® = Carfilzomib, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
TEC	Tecvaily® = Teclistamab	Rezidivtherapie nach mindestens drei Vortherapien
TAL	Talvey® = Talquetamab	Rezidivtherapie nach mindestens drei Vortherapien
ELRA	Elrexio® = Elranatamab	Rezidivtherapie nach mindestens drei Vortherapien
LINVO	Lynsojic® = Linvoseltamab	Rezidivtherapie nach mindestens drei Vortherapien
Ide-Cel	Abecma® = Idecabtagene vicleucel	Rezidivtherapie nach mindestens zwei Vortherapien
Cilta-Cel	Carvykti® = Ciltacabtagene autoleucel	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
BVd	Blenrep® = Belantamab-Mafodotin, Velcade® = Bortezomib, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie
BPd	Blenrep® = Belantamab-Mafodotin, Pomalidomid, Dexamethason	Rezidivtherapie nach mindestens einer Vortherapie

Tab. 4.5: Therapieprotokolle beim rezidierten Multiplen Myelom.

4.3.6. Neue Substanzen

Studien ermöglichen es, dass neue Medikamente und neuartige Behandlungsverfahren nach sorgfältigen Labor- und Tierversuchen an Patienten geprüft werden. Die wissenschaftlichen Studienplanungen, die Zustimmung von Ethikkommissionen und die ständige Kontrolle der Studiendurchführung durch Behörden ermöglichen eine sichere Teilnahme an Studien. Nur durch die Prüfung neuer Medikamente oder Therapieverfahren in klinischen Studien kann ein Fortschritt bei der Therapie des Multiplen Myeloms erreicht werden.

Neue Substanzen in frühen Entwicklungsstadien: Beim Multiplen Myelom werden neue Substanzen umfassend hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung geprüft. Das Myelomzentrum Heidelberg (www.multiplesmyelom.com) nimmt hierbei eine führende Rolle ein. Übersichten über die laufenden Studien werden über die Homepage von AMM-Online (<http://www.myelom.org/studien/>) und die Homepage der International Myeloma Foundation (<http://myeloma.org>) angeboten.

4.4. Neuartige Immuntherapien: CAR-T-Zelltherapie & bispezifische Antikörper

■ Immuntherapien im Allgemeinen

Immuntherapien nutzen die Zellen der eigenen Immunabwehr, um Krebszellen zu zerstören. Verschiedene Formen der Immuntherapie haben in den letzten Jahren bemerkenswerte Ansprechraten und -tiefen bei ausgewählten soliden und hämatologischen Krebserkrankungen gezeigt. Im Bereich der neuartigen, immuntherapeutischen Behandlungsansätze stehen weiterhin die Zelltherapien und bispezifischen Antikörper im Vordergrund. Diese nutzen häufig die patienteneigenen T-Zellen, um eine Immunantwort gegen die Tumorzellen hervorzurufen. T-Zellen werden auch als T-Lymphozyten bezeichnet und sind Bestandteil des sog. adaptiven (erworbenen) Immunsystems. Die Zellen werden im Knochenmark gebildet und reifen in der Thymusdrüse aus, um im Anschluss im peripheren Blut und in lymphatischen Organen (z. B. Lymphknoten) anhand von spezifischen Oberflächeneiweißen ("Antigene") virusinfizierte oder entartete Zellen zu identifizieren.

■ Ablauf und Funktionsweise der CAR-T-Zelltherapie

Die CAR-T-Zelltherapie ist eine der modernsten Formen der Immuntherapie. Hierzu werden dem Patienten zunächst mittels Apherese T-Zellen entnommen. Diese werden anschließend im Labor genetisch verändert und mit einem sog. chimären Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet. Der äußere Anteil der Rezeptoren ist meist von einem hochspezifischen, monoklonalen Antikörper abgeleitet und ermöglicht eine Bindung an definierte Antigene auf den Tumorzellen, wie beispielsweise das *B-Cell Maturation Antigen* (BCMA) auf Myelomzellen. Im Zellinneren besitzt der Rezeptor eine stimulatorische Signaldomäne. Durch die Bindung des CARs an das Antigen wird der Signalweg ausgelöst. Dies führt zur Aktivierung der modifizierten T-Zelle (Stimulation) und zur Eliminierung der Tumorzelle (Abb. 4.4).

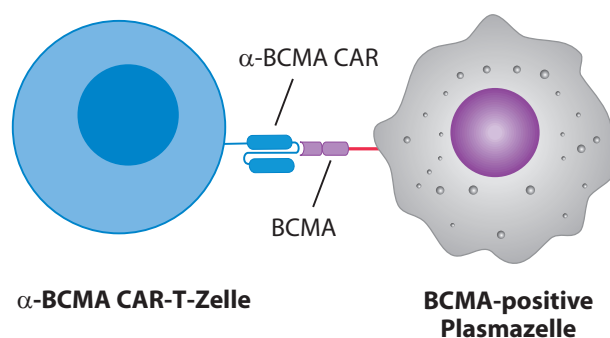


Abb. 4.4: Erkennung und Bindung einer BCMA-positiven Plasmazelle (Tumor) durch eine anti-BCMA CAR-T-Zelle. Nach der Bindung an die T-Zelle wird die Tumorzelle durch die eigene Immunantwort zerstört.

Während die CAR-T-Zellen hergestellt werden, erhalten die Patienten häufig eine Überbrückungstherapie ("Bridging-Therapie"), um die Krankheitsaktivität einzudämmen. Wenige Tage vor der Rückgabe der CAR-T-Zellen erfolgt zudem eine sog. lymphodepletierende Chemotherapie (meist eine Kombination aus Fludarabin und Cyclophosphamid). Dies geschieht, um durch eine vorübergehende Schwächung der eigenen Immunabwehr geeignete Bedingungen für die Expansion, das Überleben und die Aktivität der CAR-T-Zellen zu schaffen. Nach der CAR-T-Zelltherapie sind engmaschige Verlaufskontrollen notwendig, um frühzeitig Ne-

benwirkungen und Komplikationen erkennen zu können. Diese sind oft Folge von Störungen des Blutbildes und der geschwächten Immunabwehr.

■ Aktuelle Lage der CAR-T-Zelltherapie beim Multiplen Myelom

Die beiden in Europa zugelassenen CAR-T-Konstrukte Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel; Abecma®) und Ciltacabtagen autoleucel (Cilta-Cel; Carvykti®) sind gegen BCMA gerichtet und stellen eine etablierte Behandlungsoption bei Myelom-Patienten dar.

Cilta-Cel ist seit April 2024 für die Behandlung von Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom zugelassen, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten sowie gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Ide-Cel ist in der Behandlung von Myelom-Patienten zugelassen, die zuvor mindestens zwei Therapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors sowie eines Anti-CD38-Antikörpers, und deren Erkrankung sich seit der letzten Behandlung verschlechtert hat. Allerdings ist Ide-Cel seit Ende 2024 in Deutschland nicht mehr erhältlich.

Für Cilta-Cel konnte in der Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 eine Gesamtansprechrate von 98 % nachgewiesen werden. Es zeigte sich in über 80 % der Fälle ein vollständiges Ansprechen im Sinne einer kompletten Remission. Das CAR-T-Konstrukt Cilta-Cel wird daher in Abwesenheit direkter vergleichender Studien gegenüber Ide-Cel als überlegen angesehen.

In der Phase-III-Studie CARTITUDE-4 wurde Cilta-Cel als experimenteller Arm mit verschiedenen Standardtherapien bei Lenalidomid-refraktären Myelom-Patienten mit 1-3 vorangegangenen Therapielinien verglichen. Im Cilta-Cel-Arm konnte das progressionsfreie Überleben signifikant gebessert werden. Dies zeigte sich für alle Patientengruppen, auch für jene mit besonders ungünstigem Krankheitsprofil aufgrund nachgewiesener Hochrisiko-Zytogenetik, extramedullärer Manifestationen und einem hohen R-ISS-Stadium. Die Ergebnisse verdeutlichen die Effektivität dieses Therapieansatzes und belegen den Nutzen von Cilta-Cel bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie gehören Neutropenie und Fieber, sowie das Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS), welches ebenfalls mit hohem Fieber und einem Sepsis-ähnlichem Krankheitsbild einhergeht. Ebenso sind neurologische Ereignisse im Anschluss an die CAR-T-Zelltherapie bekannt, insbesondere das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS). Es ist daher notwendig, Patienten insbesondere auf neurologische Symptome zu sensibilisieren und darauf hinzuweisen, dass in den ersten acht Wochen nach der Therapie keine Kraftfahrzeuge bedient werden dürfen.

■ Entwicklungen im Bereich der CAR-T-Zelltherapie

Während die beiden erwähnten CAR-T-Zellkonstrukte, Ide-Cel und Cilta-Cel, gegen das BCMA-Antigen gerichtet sind, werden derzeit auch weitere Varianten gegen andere Oberflächenmoleküle, wie beispielsweise *G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D* (GPCR5D), entwickelt und klinisch untersucht. Die bisher veröffentlichten Phase-I-Studiendaten von gegen GPCR5D-gerichteten CAR-T-Zellkonstrukten belegen die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Therapieansatzes bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem Myelom. Wichtig zu erwähnen ist der hohe Anteil von Patienten, die nach einer Anti-BCMA CAR-T-Zelltherapie einen Rückfall der Myelomerkrankung erlitten hatten und bei denen mittels GPCR5D-gerichteter CAR-T-Zelltherapie ein Ansprechen erzielt werden konnte. Darüber hinaus werden auch CAR-T-Zellkonstrukte entwickelt, die gleichzeitig verschiedene Zielstrukturen binden können, was mit einer gesteigerten Spezifität und Effektivität einhergehen könnte. Zudem finden Untersuchungen zur sequentiellen CAR-T-Zelltherapie statt, d.h. zu aufeinanderfolgenden CAR-T-Zellinfusionen, teilweise auch mit verschiedenen Konstrukten. Die Produktionsverfahren werden ebenfalls weiterentwickelt. Es besteht somit die Hoffnung, dass der Zeitraum zwischen T-Zell-Apherese und der Rückgabe der CAR-T-Zellen in Zukunft deutlich verkürzt werden kann. Derzeit beträgt dieser Zeitraum noch ca. 6-8 Wochen, was häufig eine überbrückende Therapie notwendig macht. In der Zukunft könnte die CAR-T-Zelltherapie zudem nicht nur bei Patienten mit mehreren vorangegangenen Therapielinien zur Verfügung stehen, sondern auch in früheren Stadien der Erkrankung bzw. sogar bereits als Option bei neudiagnostiziertem Myelom. Aktuell werden diesbezügliche Studien durchgeführt.

Eine ganz neue Entwicklung stellt die sogenannte *in vivo* CAR-T-Zell-Therapie dar, bei der die CAR-T-Zellen im Körper des Patienten hergestellt werden. Zu diesem Zwecke werden Viruspartikel intravenös verabreicht, die die genetische Information für den CAR-Rezeptor in die T-Zellen des Patienten tragen. So lässt sich die aufwändige und zeitraubende Herstellungsphase gegenwärtiger CAR-T-Zell-Produkte stark verkürzen und preiswerter gestalten. Erste, vielversprechende Studiendaten an 4 Patienten wurden auf der Jahrestagung der amerikanischen Hämatologie-Gesellschaft (*American Society of Hematology*, ASH) im Dezember 2025 präsentiert. Daneben stellt auch die Entwicklung von CAR-T-Zellen auf Basis von Fremdspender T-Zellen ein Gebiet der aktiven Forschung dar.

■ Funktionsweise von bispezifischen Antikörpern

Die zweite große Gruppe der neuartigen Immuntherapien beim Multiplen Myelom sind die bispezifischen Antikörper (bsAb). Im Gegensatz zu CAR-T-Zellprodukten ist hier kein individueller Herstellungsprozess notwendig, es handelt sich um ein sog. „*off-the-shelf*“ Produkt. Bispezifische Antikörper können über eine Bindungsdomäne an ausgewählte Antigene auf Myelomzellen andocken, wie beispielsweise BCMA, und über eine weitere Bindungsdomäne an Immunzellen, wie beispielsweise T-Zellen anhand von CD3. Durch die starke Bindung beider Zellen soll ein bispezifischer Antikörper zum einen T-Zellen „einfangen“ und damit zur Anreicherung von T-Zellen führen, zum anderen durch die räumliche Nähe zur Tumorzelle und die Bindung an den T-Zell-aktivierenden Rezeptor eine Antwort dieser T-Zelle auslösen. Wenn eine sogenannte zytotoxische T-Zelle dabei aktiviert wird, schüttet sie spezielle Moleküle aus, die zur Auflösung der Tumorzelle führen (Abb. 4.5).

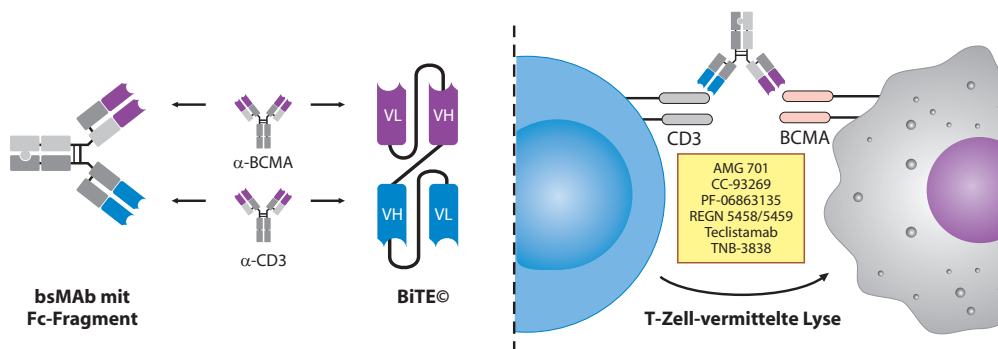


Abb. 4.5: Aufbau und Funktionsweise von bispezifischen Antikörpern. Bispezifische Antikörper verbinden die Antigen-erkennenden Fragmente zweier unterschiedlicher monoklonaler Antikörper miteinander und führen so zu einer Bindung von T-Zellen an Zielstruktur-exprimierende Zellen (hier BCMA-positive Zelle). Die zurzeit klinisch untersuchten anti-BCMA bsAbs sind in der Box aufgelistet. BCMA: *B-cell maturation antigen*.

■ Aktuelle Lage der Therapie mit bispezifischen Antikörpern beim Multiplen Myelom

Zugelassene bispezifische Antikörper mit der Zielstruktur BCMA auf Myelomzellen und CD3 auf T-Zellen sind Teclistamab, Elranatamab und Linvoseltamab. Zudem ist derzeit eine große Zahl an bispezifischen Antikörpern in der klinischen Entwicklung. Der Stellenwert dieser Therapieoption ist vergleichbar mit der CAR-T-Zelltherapie.

In der Phase-I/II-Studie MajesTEC-1 konnte mit Teclistamab ein Therapieansprechen von 63 % trotz intensiver Vorbehandlung (mind. 3 Therapielinien) erzielt werden. Die Gesamtansprechrates lag bei über 60 %, in mehr als der Hälfte der Fälle konnte mindestens eine sehr gute partielle Remission (VGPR) oder besser erreicht werden. In der Phase-II-Studie MagnetisMM-3 konnte bei intensiv vorbehandelten Patienten für den Einsatz von Elranatamab nach 15 Monaten eine Ansprechrates von 61 % gezeigt werden. Ähnliche Daten liegen für Linvoseltamab aus der Linker-MM1-Studie vor.

Analog der CAR-T-Zelltherapie kommen auch im Bereich der bispezifischen Antikörper alternative Zielstrukturen zum Einsatz. Talquetamab beispielsweise bindet GPRC5D auf Myelomzellen und CD3 auf T-Zellen. In der entsprechenden Phase-I-Studie MonumenTAL-1 wurde von Gesamtansprechrates um die 70 % berichtet. Auch Talquetamab ist in Europa bereits zugelassen.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen der bispezifischen Antikörper zählen Veränderungen des Blutbildes sowie ähnlich zum Einsatz der CAR-T-Zellen inflammatorische oder neurotoxische Phänomene wie das CRS

oder ICANS. Eine graduelle Aufdosierung bis zum Erreichen der Zieldosis (sogenannte *Step-up*-Phase) kann helfen die Verträglichkeit zu steigern. Daneben stellen Infektionen, zum Teil schwerwiegende, ein Risiko dieser Therapieformen dar. Auf einen konsequenten Infektionsschutz durch vorbeugende Medikamente (Antinfektiva), Immunglobulinsubstitution und Impfungen muss unbedingt geachtet werden.

■ Entwicklungen im Bereich der bispezifischen Antikörper

Neben BCMA und GPRC5D wurden bereits weitere potentielle Zielstrukturen identifiziert und getestet. Als Beispiel kann in diesem Zusammenhang Cevostamab, ein gegen *Fc Receptor-Homolog 5* (FcRH5) und CD3-gerichteter bispezifischer Antikörper aufgeführt werden. Zunehmend werden bispezifische Antikörper nun auch in Kombination mit anderen, gegen das Myelom häufig eingesetzte Medikamente, beispielsweise Daratumumab, in klinischen Studien geprüft.

Ebenso wird die Kombination zweier bispezifischer Antikörper wie Teclistamab und Talquetamab untersucht. Hier zeigt sich insbesondere bei Patienten mit sogenannten extramedullären Myelomherden, also Weichteiltumoren außerhalb des Knochenmarks ein Vorteil. Solche Herde sind mit einem schlechteren Ansprechen unter (Immun-)Therapie verbunden; die Kombination verschiedener bispezifischer Antikörper zeigt hier erhöhte Ansprechraten und eine längere Ansprechdauer. Auch befinden sich bereits trispezifische Antikörper in der klinischen Entwicklung, die die verschiedenen Bindungsdomänen mehrerer bispezifischer Antikörper kombinieren (z.B. Ramantamig gegen BCMA, GPRC5D und CD3). Hier ist die Hoffnung, die bereits sehr gute Effektivität der verschiedenen Therapieansätze zusammenzuführen und potenzieren zu können, insbesondere im Hinblick auf die Dauer des Therapieansprechens.

Weitere Studien sollen dazu dienen, den Stellenwert von bispezifischen Antikörpern als Teil einer Kombinationstherapie auch in früheren Therapielinien oder sogar bei neudiagnostizierten Myelom-Patienten zu untersuchen. Als Beispiel sei die GMMG-HD10-Studie erwähnt, die eine Kombinationstherapie bispezifischer Antikörper während der Induktions- und Erhaltungsphase beinhaltet. Die HD10-Studie zeigt ein exzellentes Therapieansprechen; so sind bei allen untersuchbaren Patienten bereits nach der Induktionsphase und noch vor der Hochdosischemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation mit den empfindlichsten Methoden bereits keine Tumorzellen mehr nachweisbar. Auf Basis der HD10-Studie wird aktuell die GMMG-HD11-Studie vorbereitet, die ab Mitte 2026 mit dem Einsatz des trispezifischen Antikörpers Ramantamig den Standard der Hochdosischemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation in der Erstlinientherapie herausfordern wird.

Auch stark vorbehandelte Patienten, die beispielsweise nach einer CAR-T-Zelltherapie einen Rückfall erleiden, können immer noch gute Ergebnisse erreichen, wenn sie nacheinander mit anderen immunologischen/T-Zell-gerichteten Therapeutika, wie unterschiedlichen bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zellen, behandelt werden. Die Frage der geeigneten Abfolge dieser Behandlungen ist von großer Bedeutung, da beide Therapieformen wie bereits erwähnt etablierte Optionen bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom darstellen. Auch die Vorhersage des Ansprechens von Patienten auf bispezifische Antikörper mittels modernster molekularbiologischer Methoden stellt ein aktives Gebiet der gegenwärtigen Forschung dar.

4.5. Behandlung in Studien

In klinischen Studien wird untersucht, ob bestimmte, zumeist neue Verfahren oder Medikamente zur Behandlung einer Erkrankung – seltener auch zur Vorbeugung, Früherkennung oder Diagnostik – verträglich und wirksam sind.

Hierzu werden Studien der klinischen Phase I bis IV unterschieden. Die Ziele und Merkmale der verschiedenen Studienphasen sind in Tab. 4.6 zusammengefasst.

Studien können “kontrolliert”, “randomisiert” und “verblindet” sein. Bei einer kontrollierten Studie wird ein neues Medikament mit einer Kontrollbehandlung verglichen. Dies kann ein Scheinmedikament (Placebo) oder die bewährte Standardtherapie sein. Bei einer randomisierten Studie entscheidet der Zufall, welche der möglichen Behandlungen ein Patient im Falle der Studienteilnahme erhält. Durch die zufällige Einteilung wird eine Vergleichbarkeit der Gruppen sichergestellt. Von Verblindung spricht man, wenn der Studienteilnehmer und/oder der Arzt nicht wissen, welche der in der Studie untersuchten Behandlungen bei dem einzelnen Patienten zum Einsatz kommt.

Jede klinische Studie ist mit möglichen Vorteilen aber auch möglichen Risiken verbunden. Mögliche Vorteile können sein:

- ▶ es besteht ein früher Zugang zu neuen Behandlungsmöglichkeiten oder diagnostischen Neuerungen, welche außerhalb klinischer Prüfungen noch nicht verfügbar sind.
- ▶ sollte sich die in der Studie geprüfte Therapie als vorteilhaft erweisen, gehören Studienpatienten unter Umständen zu den Ersten, die davon profitieren.
- ▶ es erfolgt eine engmaschige und intensive Überwachung und ärztliche Betreuung, meist intensiver als in der normalen medizinischen Versorgung.
- ▶ es erfolgt oftmals eine bessere, höher standardisierte Diagnostik und Kontrolle des Behandlungserfolges in Studien
- ▶ selbst wenn Patienten keinen direkten Vorteil von der Studienteilnahme haben sollten, helfen sie anderen, indem sie die Krebsforschung unterstützen.

Mögliche Risiken und Nachteile können sein:

- ▶ neue Methoden können unbekannte Risiken beinhalten.
- ▶ neue Methoden können weniger wirksam sein als die übliche Vorgehensweise.
- ▶ häufigere und umfangreichere Untersuchungen können eine gewisse Belastung darstellen.

Vor Studienbeginn prüft eine Ethikkommission aus unabhängigen Gutachtern, ob eine Studie nach medizinischen, rechtlichen und ethischen Gesichtspunkten vertretbar ist.

Die Teilnahme an klinischen Studien ist immer freiwillig. Vor einer Studienteilnahme erfolgt eine umfassende Aufklärung des Patienten durch einen Arzt und durch schriftliche Informationsunterlagen. Studienteilnehmer können ihre Einwilligung zur Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne dass ihnen hierdurch irgendwelche Nachteile entstehen, insbesondere in Bezug auf ihre weitere Behandlung.

Phase	Ziele der Studie	Merkmale der Studie
Phase I	• Erkenntnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit • Verabreichungsform und Dosierung • Wirkstoffverteilung im Körper • Aufnahme, Abbau und Ausscheidung des Medikaments	• meist geringe Anzahl an Studienteilnehmern (ca. 10-40 Patienten bzw. Probanden) • bei Krebserkrankungen in der Regel Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung
Phase II	• Dosisfindung • Wirkung und Verträglichkeit	• ca. 30-150 Patienten
Phase III	• Wirksamkeitsnachweis einer neuen Substanz/eines neuen Verfahrens • Vergleich mit Standardtherapie (die nach aktuellem Kenntnisstand beste Therapie)	• mehrere Hundert bis wenige Tausend Patienten • oft randomisiert (Erklärung s.o.) und multizentrisch (Durchführung an mehreren Kliniken) • bei Studien mit neuen Medikamenten meist Grundlage für die Zulassung
Phase IV	• Suche nach seltenen Nebenwirkungen	• einige Tausend Patienten • nach der Zulassung

Tab. 4.6: Die Ziele und Merkmale der verschiedenen Studienphasen.

4.6. Unterstützende Behandlung

4.6.1. Behandlung der Multiples Myelom-assoziierten Knochenerkrankung

Unterstützende Maßnahmen beinhalten insbesondere Medikamente zur Therapie der Hyperkalzämie und Hemmung der Knochenzerstörung.

Hierbei ist vor allem für Pamidronat (Aredia®), Zoledronat (Zometa®) und Ibandronat (Bondronat®) aus der Substanzgruppe der Bisphosphonate sowie für Denosumab (Xgeva®) die positive Wirkung auf den Knochenaufbau beim Multiplen Myelom belegt. Beim Multiplen Myelom sind die knochenabbauenden Zellen (Osteo-

klasten) verstärkt aktiviert und zerstören den Knochen (Abb. 4.6). Bisphosphonate sind eine Klasse chemischer Stoffe, die an die Oberfläche des geschädigten Knochens binden. Diese Bindung hemmt die fortdauernde Knochenzerstörung und kann die Chancen für die Knochenheilung und Wiederherstellung der Knochendichte und -stärke verbessern. Darüber hinaus konnte eine Reduktion skelettaler Ereignisse (insbesondere von Knochenbrüchen (Frakturen), welche Schmerzen verursachen und die Lebensqualität vermindern) belegt werden. Eine große Studie, die die Anwendung von Zoledronat mit einem älteren Bisphosphonat parallel zur Chemotherapie verglich, zeigte sogar einen Überlebensvorteil für Patienten, die mit Zoledronat behandelt wurden. Da diesem Medikament die höchste Wirksamkeit gegen die Knochenschädigung unter den Bisphosphonaten zugeschrieben wird, gehen die Autoren der Studie unter anderem davon aus, dass durch Zoledronat die Interaktion zwischen Myelomzellen und Osteoklasten gehemmt und dadurch indirekt auch das Multiple Myelom "therapiert" wird. Bisphosphonate sind daher als Begleittherapie bei fehlenden Gegenanzeigen bei allen Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom indiziert.

Der Wirkungsmechanismus eines Bisphosphonats der neuen Generation ist in Abb. 4.6 dargestellt. Bisphosphonate können die Nierenfunktion beeinträchtigen, sodass auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme (mehr als 2–3 Liter pro Tag) an den Behandlungstagen besonders zu achten ist. Bereits ab Diagnosestellung einer therapiepflichtigen Erkrankung, und insbesondere bei Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität, mit oder ohne sichtbare Knochenschädigung (Osteolysen, Frakturen), oder bei Nachweis eines erhöhten Kalziumwertes sollte eine Therapie mit Bisphosphonaten begonnen werden. Besondere Nebenwirkungen sind Knochennekrosen im Kieferbereich. Als Risikofaktor für das Auftreten von Kieferosteonekrosen gelten zahnärztliche Eingriffe während einer Bisphosphonat-Therapie oder ein schlechter Zahnstatus. Es wird daher empfohlen, dass Patienten sich vor Beginn einer Bisphosphonat-Therapie und im Verlauf alle 6 Monate beim Zahnarzt vorstellen und dass vor und nach größeren zahnärztlichen Eingriffen die Bisphosphonat-Therapie ausreichend lange pausiert wird. Sollte ein größerer Zahneingriff erforderlich sein, so wird außerdem empfohlen, eine antibiotische Therapie mit z.B. Amoxicillin oder Clindamycin zu veranlassen.

Seit Anfang 2018 ist ferner der Antikörper Denosumab (Xgeva®) für die Behandlung der Knochenkrankung beim Multiplen Myelom zugelassen. Auch Denosumab hemmt die Interaktion zwischen Myelomzellen und Osteoklasten durch Blockade eines Wachstumsfaktors für die Osteoklasten. In einer großen Studie, die Zoledronat mit Denosumab beim Multiplen Myelom verglichen hat, konnte gezeigt werden, dass beide Medikamente gleich effektiv darin sind, die Knochenzerstörung zu verhindern. Erstmals zeigte sich sogar eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, im Vergleich zur mit Zoledronat behandelten Gruppe. Dennoch wurde bislang noch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine Therapie mit Denosumab gezeigt. Die Rate an Kieferosteonekrosen ist vergleichbar zu den Bisphosphonaten. Patienten mit vorgeschädigter Niere erhalten häufig Denosumab statt Zoledronat, da hierfür keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei regelmäßiger Gabe von Zoledronat und Denosumab muss die Einnahme eines Kalzium- und Vitamin-D-Präparates erfolgen. Insbesondere bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder Dialysepflicht wurden häufiger schwere, behandlungsbedürftige Kalziummangelzustände beobachtet, sodass der Kalziumspiegel zwingend regelmäßig kontrolliert werden muss. Nach ersatzlosem Absetzen von Denosumab kommt es häufiger zu einem Knochensubstanzverlust durch eine Aktivierung aller bis dahin noch ruhenden knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten).

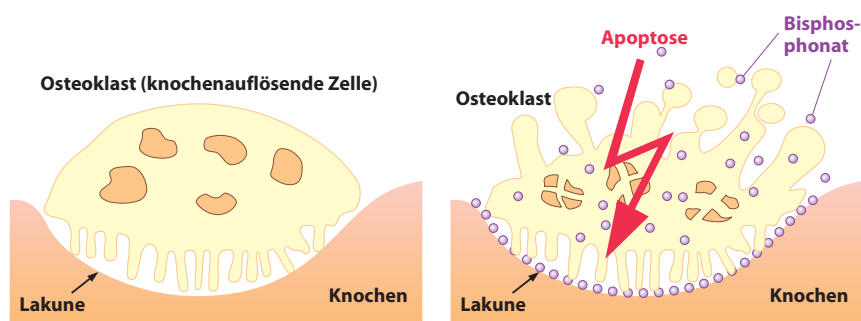


Abb. 4.6: Bisphosphonate bilden eine "Schutzschicht" auf dem Knochen und hemmen die Resorptionsaktivität der Osteoklasten. Die Osteoklasten sterben teilweise durch Apoptose (programmierter Zelltod). Beim Multiplen Myelom werden Bisphosphonate zur Behandlung einer Hyperkalzämie, zur Verringerung des Risikos der Entstehung von Skelettkomplikationen (Frakturen, Osteolysen) und zur Schmerzbehandlung eingesetzt (modifiziert nach Diehl).

4.6.2. Weitere unterstützende Maßnahmen

Da sowohl die Erkrankung selbst als auch die Therapie zu einer Schwächung des Immunsystems führen, sollten Patienten insbesondere während intensiver Therapiephasen regelmäßig ihre Blutwerte kontrollieren lassen. Bei Auftreten von Infektzeichen und besonders Fieber sollte unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden, da die Gefahr einer lebensbedrohlichen infektiösen Komplikation (Sepsis) besteht. In bestimmten Behandlungsphasen werden zum Schutz vor Infektionen prophylaktische Gaben eines oder mehrerer Antibiotika sowie eine antivirale Prophylaxe empfohlen. Da inzwischen die meisten Chemotherapien beim Multiplen Myelom ambulant gegeben werden können, wird allen Patienten empfohlen, sich wohnortnah einen behandelnden Hämatologen/Onkologen als Ansprechpartner zu suchen.

Bis auf seltene Ausnahmefälle ist eine Isolation von Patienten mit Multiplem Myelom selbst nach einer Chemotherapie nicht notwendig. Allgemeine Hygienemaßnahmen sollten zwar eingehalten werden, aber eine völlige Einschränkung der sozialen Kontakte ist nicht erforderlich. Es sollte jedoch der Kontakt mit offensichtlich infektiösen Menschen (z.B. bei florider Erkältung oder kranken Kindern), der enge Kontakt mit Tieren, der Verzehr von nicht mehr haltbaren oder rohen Lebensmitteln sowie Arbeit mit keimbelastetem Material (Haus- und Biomüll, Gartenerde, Staub usw.) vermieden werden. Dies gilt für ca. 3 Monate nach Hochdosischemotherapie und direkt nach einer Behandlung mit konventioneller Chemotherapie bis zur Normalisierung des Blutbildes.

Die Gürtelrose (Herpes Zoster) tritt bei Myelompatienten gehäuft auf. Insbesondere bei einer Behandlung mit Proteasom-Inhibitoren oder Antikörpern treten bei fehlender Prophylaxe gehäuft Reaktivierungen des Windpockenvirus (Varizella-Zoster-Virus) auf, die sich dann als Gürtelrose mit meist bandförmigem juckendem oder schmerzhaftem Ausschlag mit Bläschen und Krustenbildung an der Haut manifestieren. Daher wird empfohlen während und noch eine gewisse Zeit nach der Therapie prophylaktisch ein Antivirus-Mittel einzunehmen. Weiterhin gibt es die Möglichkeit einer Impfung (Shingrix®) zur zusätzlichen Prophylaxe.

Vor allem nach Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation ist davon auszugehen, dass der bisherige Impfschutz seine Wirkung verloren hat. Wir empfehlen daher (im Arztbrief wird ein ausführlicher Impfplan eingefügt) eine Auffrischung verschiedener Impfungen ab ca. 3 Monate nach Abschluss der Hochdosistherapie.

Durch das Multiple Myelom können Knochenveränderungen (Osteolysen, Osteoporose) auftreten, welche die Stabilität des Skelettsystems beeinträchtigen. Das Ausmaß der Knochenveränderungen unterscheidet sich stark zwischen betroffenen Patienten, sodass die Stabilität des Knochens individuell geprüft werden muss. Im Falle von Instabilitäten des Knochens und dabei vor allem der Wirbelsäule kann es notwendig sein, Bereiche lokaler Schädigung durch eine Bestrahlung zu behandeln oder vorübergehend mittels einer äußeren Stütze, die durch die Kollegen der orthopädischen Klinik bzw. ein Sanitätshaus angepasst werden, zu stabilisieren. Beispiele dieser Methoden sind das sog. T-FLEX Korsett und ein „*Stiff Neck*“ zur Stabilisierung bei Befall der Halswirbelsäule (☞ Abb. 4.7). In bestimmten Fällen kann nach Maßgabe der Kollegen der Orthopädie durch eine minimal-invasive Auffüllung von geschädigten und schmerzhaften Wirbelkörpern mittels einer sogenannten Kyphoplastie (☞ Abb. 4.8) eine Schmerzlinderung erreicht werden.

Da die medikamentösen Therapieverfahren des Multiplen Myeloms mittlerweile sehr effektiv und schnell wirksam sind, wird die Indikation zur Durchführung einer operativen Stabilisierung zurückhaltend gestellt und beschränkt sich in der Regel auf Notfallsituationen.



Abb. 4.7: Eine weitere Möglichkeit zur vorübergehenden Stabilisierung ermöglicht ein Stützkorsett/Mieder. Es wird individuell angepasst.

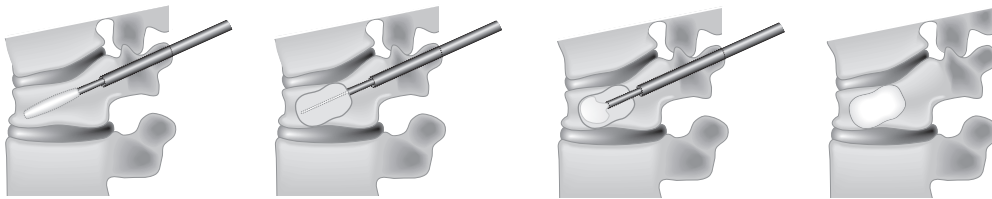


Abb. 4.8: Schematische Darstellung einer Kyphoplastie mit Einbringen eines Ballonkatheters in den geschädigten Wirbelkörper, Schaffung eines Hohlraumes und Ausfüllen des Hohlraumes mit Knochenzement.

Die Bedeutung einer regelmäßigen Sport- und Bewegungstherapie als eine effektive supportive Therapiemaßnahme für onkologische Patienten konnte mittlerweile in einer Vielzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen demonstriert werden. Eine Bewegungstherapie verbessert allgemein das Wohlbefinden, die Körperwahrnehmung, Koordination und Muskelkraft. Insbesondere können auch Nebenwirkungen einer Chemotherapie bzw. systemischen Therapie durch eine Bewegungstherapie abgemildert werden. Patienten berichten beispielsweise sehr häufig über eine Tumor-assoziierte *Fatigue* (starke Erschöpfung) und es konnte gezeigt werden, dass Bewegung einen signifikant höheren, positiven Effekt auf die *Fatigue* im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie hat. Weitere Beispiele von Nebenwirkungen, die durch eine sportliche Betätigung wirksam adressiert werden können, sind die Therapie-bedingte Schädigung von Nerven (Polyneuropathie) und von Herzmuskelzellen (Kardiotoxizität), sowie der Verlust von Muskelkraft und aerober Kapazität. All diese Trainingseffekte führen insgesamt zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Neben diesen vielen positiven Effekten gibt es auch Untersuchungen dazu, dass eine regelmäßige sportliche Aktivität das Gesamtüberleben verbessert, sowie das Risiko eines Wiederauftretens einer Tumorerkrankung reduzieren kann.

Für Patienten mit einem Multiplen Myelom im Speziellen ist es wichtig, dass vor Beginn der Sport- und Bewegungstherapie eine orthopädische Einschätzung der Knochenstabilität erfolgt und Trainingsempfehlungen der aktuellen orthopädischen und onkologischen Situation angepasst werden, um das Risiko von Frakturen zu minimieren. Da sich im Verlauf der Therapie eine zwar nicht vollständige, aber nachweisbare Knochenregeneration zeigt (Abb. 4.9), muss die Belastung zu Beginn der Erkrankung meist reduziert werden und kann dann aber im weiteren Verlauf wieder schrittweise gesteigert werden. Es ist wichtig, dass diese Belastungssteigerung orthopädisch geplant und unter den beteiligten Fachdisziplinen abgestimmt wird, um Verletzungen zu vermeiden. Ein kontrollierter Muskelaufbau kann für Patienten mit einem Multiplen Myelom besonders effektiv sein, um persistierende Schmerzen des Bewegungsapparates zu reduzieren und einen möglichst uneingeschränkten aktiven Lebensstil zu ermöglichen.



Abb. 4.9: Dargestellt ist die gleiche Osteolyse (rot markiert) am Beckenkamm bei Erstdiagnose (**A**) und nach Abschluss der Induktionstherapie und autologen Blutstammzelltransplantation (**B**). Im Therapieverlauf zeigt sich nun ein weißer Ring um die Osteolyse (Sklerose), welcher ein positives Zeichen für ein Therapieansprechen und eine gewisse Knochenregeneration ist.

Wir empfehlen eine ausgeglichene, sogenannte mediterrane Kost mit viel Obst und Gemüse (Achtung: direkt nach Hochdosischemotherapie nur schälbares Obst oder Gemüse und durchgekochte Speisen) sowie eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme von 2-3 Litern pro Tag (sofern keine schweren Herz-/Nierenerkrankungen bestehen, die eine andere Flüssigkeitsmenge erfordern). Einseitige Diäten sollten unbedingt vermieden werden. Nahrungsergänzungsmittel sind nach derzeitigem Stand nicht erforderlich und insbesondere im Falle von immunstimulierenden Substanzen potenziell schädlich. Daneben sollte insbesondere bei einer Behandlung mit Bortezomib kein gehäufter Konsum von Vitamin C und grünem Tee erfolgen, da hierdurch nachgewiesenermaßen die Wirkung des Medikaments abgeschwächt wird.

Die Diagnose und die Therapie des Multiplen Myeloms können sowohl den Patienten als auch die Angehörigen seelisch belasten. Auf Wunsch empfehlen wir den Patienten daher den Kontakt zu psychoonkologisch geschulten Therapeuten oder Seelsorgern. Dabei sollte hier keine falsche Scheu oder ein Stigmatisierungsgedanke vom Kontakt zu diesen Hilfsangeboten abhalten. Häufig bringen regelmäßige Gespräche mit Dritten viel Entlastung und offenbaren neue Ansätze zur Verarbeitung und Hilfe im Umgang mit einer schwierigen Situation oder Therapie für Angehörige und Patienten.

5. AL-Amyloidose – Symptome, Diagnostik und Therapie

Die systemische Leichtketten (AL)-Amyloidose ist eine sehr seltene Eiweißablagerungskrankheit. Sie tritt bei ca. 3-10 % der Patienten infolge einer monoklonalen Gammopathie, eines Multiplen Myeloms oder Non-Hodgkin-Lymphoms auf.

Unter den systemischen Amyloidosen ist die AL-Amyloidose in Deutschland die häufigste Form bei Patienten unter 70 Jahren. Sie hat eine ungünstige Prognose, wenn eine fortgeschrittene Herzbeteiligung besteht. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 65 Jahre. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, da sie häufiger an monoklonaler Gammopathie erkranken. Wir rechnen damit, dass in Deutschland ca. 800 Menschen jährlich neu diagnostiziert werden; diese Zahl wird aktuell im Rahmen eines Amyloidose-Registers überprüft.

Bei AL-Amyloidose produzieren krankhafte Plasmazellen im Knochenmark strukturell veränderte Antikörper-Leichtketten. Diese zirkulieren im Blut und werden im Verlauf von Monaten bis Jahren in Form von "Amyloid"-Fibrillen im Körper abgelagert, was zu schweren Organschädigungen führen kann. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Niere, Herz, Darm, Leber und Nervensystem.

Prognosefaktoren der AL-Amyloidose bei Diagnosestellung sind Alter, Schwere der Herzbeteiligung und Höhe der freien Leichtketten im Blut. Im Verlauf spielen das Ansprechen auf die Therapie und die Funktionsverbesserung der Organe eine wesentliche Rolle. Wichtigster Faktor ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR; d.h. die Plasmazell-Erkrankung und die Amyloid-bildenden Leichtketten im Blut sind nicht mehr nachweisbar) oder einer sehr guten partiellen Remission (VGPR). Um den Remissionsstatus zu erheben, müssen die "freien Leichtketten im Serum" mittels eines speziellen Tests gemessen werden.

Die **Diagnostik** der AL-Amyloidose umfasst einerseits die Abklärung der zugrunde liegenden Knochenmark-Erkrankung und andererseits die Untersuchung der von der Amyloidose betroffenen Organe. Der Verdacht auf eine Amyloidose muss durch eine Gewebeprobe (z.B. Fettgewebs-Probe am Bauch) mittels der für die Amyloidose typischen "Kongorot-Probe" bestätigt werden. Es ist nicht notwendig, aus mehreren Organen Gewebeproben zu entnehmen; der Befall weiterer Organe wird anhand typischer Symptome, technischer Untersuchungen (z.B. Ultraschall von Herz und Bauch, EKG, Lungenfunktion, Elektroneurografie) und von Laboruntersuchungen (Leberwerte, Eiweißverlust der Niere, Herz-Marker) festgestellt.

■ Bei welchen Symptomen sollte man an eine Amyloidose denken?

- ▶ Wasseransammlung in den Beinen, die entweder durch Ausscheidung von gesundem Eiweiß (Albumin) im Urin oder durch eine Herzschwäche bedingt ist
- ▶ Kribbeln und Taubheitsgefühl der Füße (Polyneuropathie) oder der Finger (Karpaltunnelsyndrom), die schon vor Chemotherapie aufgetreten sind
- ▶ Schwindel bei Lagewechsel und sehr niedriger Blutdruck, ohne dass man blutdrucksenkende Medikamente einnimmt
- ▶ Luftnot bei Belastung, obwohl keine Herz- oder Lungenkrankheit bekannt ist
- ▶ Wechsel von Durchfall und Verstopfung, Appetitverlust, Gewichtsabnahme
- ▶ Einblutungen der Haut, insbesondere um die Augen, ohne Einnahme blutverdünnender Medikamente
- ▶ Neu aufgetretene Heiserkeit
- ▶ Kloßige Sprache, Zahnabdrücke an der Zunge

Die **Therapie** der AL-Amyloidose wird größtenteils von der des Multiplen Myeloms abgeleitet. Die Chemotherapie ist die einzige Behandlung, mit der ein Rückgang der freien Leichtketten im Blut (Remission, s.o.) erreicht werden kann. Abhängig vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten wird mit normal-dosierter Chemotherapie + monoklonalen Antikörpern oder seltener mit Hochdosis-Chemotherapie mit Transplantation eigener (autologer) Stammzellen behandelt.

▶ Hochdosis-Chemotherapie

In Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Hochdosischemotherapie mit Melphalan bei bis zu 50 % der Patienten ein sehr gutes Ansprechen erreicht werden kann. Patienten mit diesem Behandlungsergebnis haben sehr gute Langzeitergebnisse. Die Möglichkeit der Behandlung mit Hochdosis-Melphalan sollte bei jedem Patienten mit systemischer AL-Amyloidose, der jünger als 65-70 Jahre ist, geprüft werden. Allerdings kommen nach unserer Erfahrung nur 10 % der Patienten für diese intensive Therapie in Frage. Falls Patienten auf

die Therapie mit Daratumumab-haltiger Chemotherapie in der Primärtherapie eine komplette Remission erreichen, kann auf die Hochdosistherapie verzichtet werden.

► Normal-dosierte Chemotherapie

Für ältere Patienten und/oder Patienten mit stark beeinträchtigten Organfunktionen stehen verschiedene normal-dosierte Chemotherapien und monoklonale Antikörper zur Verfügung. Höheres Alter *per se* ist kein Grund, auf eine erfolgversprechende Chemotherapie zu verzichten.

► Gezieltere Therapien

Mit Daratumumab (Darzalex®) wurde ein neues Medikament für die Behandlung der Patienten mit Amyloidose in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Daratumumab ist ein Antikörper, der direkt gegen Plasmazellen gerichtet ist und die Bildung von fehlerhaften Eiweißablagerungen verhindert. Durch diese Therapie kann bei 60-80 % der Patienten ein sehr gutes Ansprechen erreicht werden. Venetoclax (Venclyxto®) wird mit großem Erfolg bei Patienten mit der zytogenetischen Aberration Translokation t(11;14) im Rezidiv eingesetzt, allerdings ist dies nur nach Kostenübernahmebestätigung durch die Krankenkasse möglich. Neue Therapieansätze wie bispezifische Antikörper und die CAR-T-Zelltherapie werden derzeit in klinischen Studien eingesetzt.

► Supportive (unterstützende) Therapie

Die Behandlung der eingeschränkten Organfunktion hat einen großen Stellenwert in der Amyloidose-Behandlung. Daher ist eine enge Zusammenarbeit der Hämatologen mit Herz- und Nierenspezialisten, Neurologen, Schmerztherapeuten und ggf. weiteren Fachärzten erforderlich.

► Medikamente zum Abbau des Amyloids

Die aktuelle Forschung zielt darauf hin, die Amyloid-Bildung und -Ablagerung sowie den Abbau von Amyloid aus dem Gewebe zu beeinflussen.

■ Fazit

In den letzten 25 Jahren ist es zu einer Zunahme der Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit AL-Amyloidose gekommen. Eine frühe Diagnose der Amyloidose ist nach wie vor die wichtigste Voraussetzung für die Anwendung einer effektiven Therapie. Die Chance der Früherkennung besteht insbesondere bei Patienten, bei denen eine monoklonale Gammopathie oder ein Smoldering Myelom bereits bekannt ist und die sich deswegen regelmäßig beim Hämatologen vorstellen.

■ Das Amyloidose-Zentrum Heidelberg

Im Oktober 2008 wurde am Universitätsklinikum Heidelberg ein Interdisziplinäres Amyloidose-Zentrum gegründet. In diesem Zentrum arbeiten Vertreter der unterschiedlichen Fachrichtungen eng bei der Diagnose und Therapie der Patienten zusammen. Kontakt über Email an Prof. Dr. Stefan Schönland (stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de) und an Prof. Dr. Ute Hegenbart (ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de) sowie telefonisch (06221 56 8030 oder 06221 56 8611). Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage: www.amyloidose-zentrum.de und bei der Amyloidose-Selbsthilfegruppe: www.amyloidose-selbsthilfe.de.

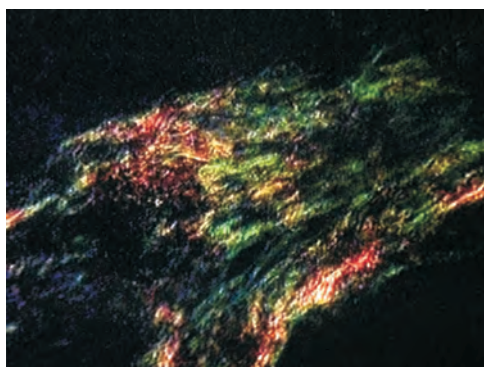


Abb. 5.1: Amyloidnachweis mittels Kongorotfärbung und Nachweis apfelgrüner Doppelbrechung an einem Fettaspirat aus der Bauchhaut (Amyloidose-Ambulanz, Univ. HD).

6. Wichtige Fragen

Liebe Patientinnen und Patienten, liebe Angehörige und Interessierte, in diesem Kapitel möchten wir Ihnen häufig gestellte Fragen rund um das Multiple Myelom anschaulich beantworten.

■ Ist das Multiple Myelom erblich?

Wie bereits im ersten Kapitel dieses Heftes beschrieben, handelt es sich beim Multiplen Myelom keinesfalls um eine klassische Erbkrankheit. Man kann also keinen einzelnen Gendefekt an Nachkommen weitervererben, der verantwortlich für das Entstehen der Erkrankung ist. Studien haben jedoch gezeigt, dass das Risiko an einem Multiplen Myelom zu erkranken für Verwandte ersten Grades leicht erhöht ist. In diesem Zusammenhang wurden erbliche Varianten im Erbmateriale identifiziert, die das Risiko erhöhen, an einem Myelom zu erkranken. Welche Rolle diese Varianten bei der Entstehung des Multiplen Myeloms spielen, werden zukünftige Untersuchungen zeigen. Eine genetische Testung bzw. Vorsorgeuntersuchungen von Angehörigen wird ausdrücklich nicht empfohlen, da die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, sehr gering ist.

■ Wie soll man zwischen den Behandlungsmöglichkeiten wählen?

Ihr Arzt kann Ihnen am besten die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten und deren Vor- und Nachteile erörtern. Oft gibt es verschiedene Möglichkeiten, die sehr abhängig vom Patientenwunsch, seinem Alter, seinem Befinden und seinen Vorerkrankungen sind. Häufig haben Ärzte mehrere Behandlungsvorschläge, für eine fundierte Entscheidung benötigen Patienten jedoch vor allem Informationen.

Es ist die Aufgabe der behandelnden Ärzte, die Patienten an das Thema heranzuführen und wissenschaftliche Erkenntnisse in nachvollziehbarer Weise zu erklären. Dabei gilt es, die Signale der Patienten und der Angehörigen aufzunehmen, um den Umfang der gewünschten Information abzuschätzen und den Patienten weder zu überfordern noch im Unklaren zu lassen.

Einigen Patienten hilft eine umfassende Aufklärung über alle Aspekte der Behandlung und der Prognose. Andere verarbeiten die Auseinandersetzung mit der Erkrankung, der Therapie und den Folgen schrittweise.

Die meisten Ärzte sind sensibel hierfür und variieren ihre Vorgehensweise gemäß den Wünschen, die sie bei ihren Patienten wahrnehmen. Patienten können den Prozess sehr erleichtern, wenn sie deutlich äußern, wie weit sie in die Details der Therapie-Entscheidungsfindung einbezogen werden möchten.

Weil die Krankheit relativ selten ist, gibt es nur eine begrenzte Anzahl von Ärzten und Forschungs-/Therapiezentren, die auf das Multiple Myelom spezialisiert sind. Ärzte wissen das und helfen dabei, entsprechende Spezialisten ausfindig zu machen. Unabhängig davon, wie zufrieden der Patient mit seinem Arzt ist, ist es gängige Praxis, eine zweite Stellungnahme (Zweitmeinung) eines Spezialisten aus einem Forschungszentrum einzuholen und dennoch zur Unterstützung und Überwachung der Therapie beim örtlichen Arzt (Onkologen) zu verbleiben.

Eine Therapieentscheidung zu treffen, erfordert eine Auseinandersetzung mit der gegenwärtigen Krankheits- und der sozialen/familiären Situation des Patienten, das Abwägen der vorgeschlagenen Therapie hinsichtlich Nutzen und Nebenwirkungen, und nicht zuletzt erfordert es von Seiten des Patienten Mut und Vertrauen in die behandelnden Ärzte. Dabei ist die Unterstützung durch Angehörige und andere Betroffene von unschätzbarem Wert.

■ Warum eine Behandlung in klinischen Studien?

Behandlungen in klinischen Studien haben für eine stetige Verbesserung der Behandlung des Multiplen Myeloms in den letzten Jahren gesorgt und konnten somit das Überleben mit der Erkrankung verlängern. Patienten in Studien bekommen oftmals die Möglichkeit mit neuen, eventuell besser wirksamen Therapien behandelt zu werden. Sollte sich die in der Studie geprüfte Therapie als vorteilhaft erweisen, gehören Studienpatienten somit zu den Ersten, die davon profitieren. Selbst wenn Patienten keinen direkten Vorteil von der Studienteilnahme haben sollten, helfen sie anderen, indem sie den Fortschritt in der Behandlung des Multiplen Myeloms unterstützen. Alle aktuell zugelassenen Medikamente zur Therapie des Multiplen Myeloms, von denen Patienten heutzutage profitieren, mussten ihre Wirksamkeit zunächst in klinischen Studien unter Beweis stellen. Ohne die Teilnahme von Patienten an klinischen Studien sind somit weitere Fortschritte in der Behandlung des Multiplen Myeloms nicht möglich. Darüber hinaus ist die Betreuung in klinischen Studien oft viel intensiver als bei einer normalen Behandlung, was dem Patienten zusätzliche Sicherheit geben kann.

■ Kommt eine Blutstammzelltransplantation für mich in Frage?

Diese Frage sollten Sie mit Ihrem behandelnden Arzt klären. Grundsätzlich kann man eine Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation bis zu einem Alter von 75 Jahren durchführen. Die Entscheidung hängt aber wesentlich vom allgemeinen Gesundheitszustand (weitere Erkrankungen, Belastbarkeit, etc.) ab.

■ Wie lange dauert die Behandlung?

Das ist sehr unterschiedlich und hängt davon ab, wie gut das Multiple Myelom zurückgedrängt werden kann und welche Therapie verabreicht wird. Grundsätzlich dauert eine Behandlung mehrere Monate bis Jahre. In fast allen Fällen werden im Krankheitsverlauf jedoch weitere Therapien notwendig. Im Vergleich zu den klassischen Chemotherapien, die in der Vergangenheit durchgeführt wurden, sind die heute üblichen Therapien oftmals mit geringeren Nebenwirkungen verbunden. Nebenwirkungen können meist durch zusätzliche Medikamente kontrolliert werden, sodass häufig während und nach den Therapiephasen eine gute Lebensqualität besteht.

■ Ist das Multiple Myelom heilbar?

Über diese Frage diskutieren die Wissenschaftler momentan sehr intensiv. Letztendlich können moderne Therapien die Erkrankung oft weit zurückdrängen, sprich eine möglichst tiefe und anhaltende Remission erreichen. So ergeben sich oft Zeiträume, in denen keine Symptome der Erkrankung auftreten und keine Therapie notwendig ist.

■ Was soll ich essen – gibt es eine besondere Ernährung?

Eine spezielle „Myelom-Diät“ gibt es nicht. Wichtig ist eine ausgewogene Ernährung mit ausreichend Kalorien, Eiweiß und Flüssigkeit. Das im Blut messbare Myelomprotein bedeutet nicht, dass man sich eiweißarm ernähren sollte. Während intensiver Behandlungsphasen sollte man besonders auf Hygiene achten und rohe oder nicht mehr haltbare Lebensmittel meiden. Welche Vorsichtsmaßnahmen für Sie sinnvoll sind, besprechen Sie am besten mit Ihrem Behandlungsteam.

■ Kann ich reisen, arbeiten oder am sozialen Leben teilnehmen?

In vielen Fällen ist trotz Multiplem Myelom weiterhin viel Alltag möglich. Da die meisten Therapien heute ambulant durchgeführt werden, können viele Patientinnen und Patienten am sozialen Leben teilnehmen. Eine völlige Isolation ist in der Regel nicht notwendig. In intensiven Therapiephasen sollte man jedoch auf Infektionsschutz achten und den Kontakt zu offensichtlich erkrankten Menschen meiden. Wie belastbar Sie im Alltag, bei Reisen oder bei der Arbeit sind, hängt von Ihrer aktuellen Therapie, Ihrem Blutbild und Ihrem Befinden ab.

■ Welche sozialen Hilfen gibt es? Wo finde ich Unterstützung – auch seelisch?

Niemand muss mit der Erkrankung allein bleiben. Selbsthilfegruppen, Patiententage, Online-Angebote und der Austausch mit anderen Betroffenen und Angehörigen können im Alltag entlasten, Orientierung geben und auch seelisch stützen. Auch psychoonkologische Gespräche, psychosoziale Beratungsangebote oder unterstützende Programme können helfen, mit seelischen Belastungen, Sorgen und Veränderungen im Alltag besser umzugehen. Darüber hinaus können Sozialdienste und Beratungsstellen bei praktischen Fragen unterstützen, zum Beispiel zu Reha, Pflegegrad, Schwerbehindertenausweis oder beruflichen und finanziellen Belastungen. Sprechen Sie Ihr Behandlungsteam darauf an und bitten Sie gezielt um weiterführende Unterstützung.

7. Begriffe und Definitionen

ADC (*Antibody-Drug-Conjugate*, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat): Ein Antikörper, der zielgerichtet an ein Tumorantigen bindet und eine chemisch gekoppelte Zelltgift-Komponente gezielt in die Tumorzelle einschleust. Im Multiplen Myelom ist Belantamab-Mafodotin (Blenrep®) der wichtigste Vertreter.

Alkylantien: Eine Gruppe chemotherapeutischer Wirkstoffe, die häufig zur Behandlung des Multiplen Myeloms verwendet werden. Hierzu gehören u.a. Melphalan (Alkeran®) und Cyclophosphamid (Endoxan®) sowie Bendamustin (Ribomustin®, Levact®). „Alkylierend“ bezeichnet die Art und Weise, in der diese Wirkstoffe die Erbsubstanz (DNA) bösartiger Zellen vernetzen und die Zellteilung blockieren.

Allogene Stammzelltransplantation (von griech. „*allos*“, fremd; von Mensch zu Mensch): Begriff zur Beschreibung einer Transplantationsart, bei der die Blutstammzellen eines Familienmitgliedes oder nicht verwandten Spenders verwendet werden. Der Haupteffect dieser Transplantationsart besteht in der Reaktion des Abwehrsystems (Immunsystem) des Spenders gegen das Multiple Myelom des Empfängers. Dabei kann es aber auch zu Reaktionen gegen gesunde Organe des Empfängers kommen (*Graft-versus-Host disease*), was die Lebensqualität unter Umständen erheblich einschränken bzw. in ausgeprägten Fällen tödlich sein kann.

AL-Amyloidose: Erkrankung, bei der die Leichtketten, die von den Plasmazellen der MGUS oder des Multiplen Myeloms abgesondert werden, in Organen des Körpers, z.B. Herz und Nieren, abgelagert werden und diese schädigen.

Anämie: Eine Verminderung der roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die i.d.R. mit einem niedrigen Gehalt an rotem Blutfarbstoff (Hämoglobin unter 12 g/dl) einhergeht und sich in Leistungsmangel und Müdigkeit äußert. Die Ausbreitung von Myelomzellen im Knochenmark, von diesen produzierte Botenstoffe (Zytokine), aber auch zur Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzte Medikamente können dabei eine ausreichende Produktion von Erythrozyten verhindern.

Angiogenese/Antiangiogenese: Die neue Bildung von Blutgefäßen wird als „Angiogenese“ bezeichnet. Substanzen wie beispielsweise Thalidomid können diesen Vorgang hemmen. Wachsende Tumoren benötigen für ihre Versorgung mit Nährstoffen neue Blutgefäße. Daher kann durch die Hemmung der Angiogenese eine Verlangsamung oder ein Stillstand des Tumorwachstums erreicht werden.

Autologe Stammzelltransplantation (von griech. „*autos*“ selbst): Begriff zur Beschreibung einer Transplantationsart, bei der Blutstammzellen des Patienten selbst verwendet werden. Diese Zellen ermöglichen die Wiederherstellung der Blutbildung nach Gabe hoher Dosen an Chemotherapie, welche ohne die Transplantation für den Patienten nicht tolerabel wären. Die transplantierten Knochenmark- oder Blutstammzellen selbst haben dabei keinen therapeutischen Nutzen gegen das Multiple Myelom.

BCMA (B-Zell-Reifungsantigen, *B-Cell Maturation Antigen*): Ein Eiweiß, das auf der Oberfläche reifer B-Zellen und von Plasmazellen/Myelomzellen stark vorkommt. BCMA ist die zentrale Zielstruktur vieler moderner Myelom-Immuntherapien: der CAR-T-Zell-Therapien Idecabtagen-Vicleucel und Ciltacabtagen-Autoleucel, der bispezifischen Antikörper Teclistamab, Elranatamab und Linvoseltamab sowie des *Antibody-Drug-Conjugates* Belantamab-Mafodotin.

Belantamab-Mafodotin (Blenrep®): Erstes zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassenes *Antibody-Drug-Conjugate* (ADC; Antikörper-Medikamenten-Verbindung), gerichtet gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) auf Myelomzellen. Nach einer zwischenzeitlichen Rücknahme der Zulassung 2022 wurde Belantamab-Mafodotin im Juli 2025 durch die EMA in zwei neuen Kombinationen wieder zugelassen: mit Bortezomib und Dexamethason (BvD) oder mit Pomalidomid und Dexamethason (BPd), jeweils für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom ab der zweiten Therapielinie. Wichtigste Nebenwirkung ist eine Hornhautschädigung (Keratopathie), weshalb regelmäßige augenärztliche Kontrollen notwendig sind (☞ Kap. 4.3.1. „Monoklonale Antikörper“).

Bence-Jones-Protein: Der Begriff bezeichnet den Nachweis von Kappa- oder Lambda-Leichtketten im Urin. Die Menge der Bence-Jones-Eiweiße wird in Milligramm (mg) pro 24 Stunden bzw. pro Tag (d) ausgedrückt. Jedes Vorkommen von Bence-Jones-Eiweißen ist abnorm, hohe Konzentrationen im Urin weisen auf ein aktives Myelom hin.

Beta2-Mikroglobulin: Ein kleines, im Blut und Urin messbares Protein, das Bestandteil des Immunsystems (der HLA-Moleküle) ist. Große Mengen kommen bei Patienten mit aktivem Multiplem Myelom vor, gehen mit hoher Krankheitsaktivität (Tumorlast) einher und sind mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Geringe oder normale Mengen sind bei Patienten mit Multiplem Myelom im Frühstadium und/oder weniger aktiver Krankheit vorhanden. Eine reduzierte Nierenleistung kann die Konzentration des Beta2-Mikroglobulin ebenfalls erhöhen.

Bispezifische Antikörper: Neue Form der Immuntherapie. Bispezifische Antikörper sind künstliche Eiweißmoleküle, die – ähnlich einem Adapter – einen Kontakt zwischen Zellen des körpereigenen Abwehrsystems (sog. T-Zellen) und Myelomzellen herstellen. Dieser Kontakt ist ausreichend, um ein Abtöten der Myelomzellen durch die T-Zellen zu erwirken. Im Gegensatz zu CAR-T-Zellen (vgl. dort) ist jedoch keine aufwändige Entnahme und genetische Veränderung der T-Zellen im Labor notwendig, was die Anwendbarkeit vereinfacht (☞ auch Kap. 4.5. “Behandlung in Studien”).

Bisphosphonate: z.B. Pamidronat (Aredia®), Ibandronat (Bondronat®), Zoledronat (Zometa®), Clodronat (Bonefos®). Substanzgruppe zum “Knochenschutz”. Diese Medikamente reduzieren die Aktivität der knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten). Die Osteoklasten werden durch Myelomzellen stimuliert und bewirken daraufhin Knochenschmerzen, Knochenbrüche und die vermehrte Freisetzung von Kalzium. In der britischen MRC 10-Studie verlängerte Zoledronat gegenüber Clodronat signifikant das Gesamtüberleben, sodass zusätzlich auch ein Antimyelomeffekt des Zoledronats wahrscheinlich ist. Die positiven Effekte (Reduktion von Knochenschmerzen und -frakturen sowie Lebensverlängerung) sind über viele Jahre (bis zu 6 Jahre) nachweisbar. Demgegenüber steht das Risiko der Schädigung des Kieferknochens durch Entzündung unter Bisphosphonaten.

Blutplättchen (Thrombozyten): Einer der drei wichtigsten zellulären Blutbestandteile (neben weißen [Leukozyten] und roten [Erythrozyten] Blutkörperchen). Blutplättchen verschließen Risse der Blutgefäßwände und stimulieren die Blutgerinnung. Sie verhindern so Blutungen.

Bortezomib (Velcade®): Bortezomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Proteasomen sind Eiweißkomplexe (Proteine) im Inneren der Zelle, die für den Abbau anderer, nicht mehr benötigter Eiweiße zuständig sind. Tumorzellen mit ihrer erhöhten Wachstums- und Stoffwechselrate sind auf diese Proteasomen besonders angewiesen (☞ Kap. 4.3.1. “Proteasom-Inhibitoren”).

Carfilzomib (Kyprolis®): Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation (☞ Kap. 4.3.1. “Proteasom-Inhibitoren”).

CAR-T-Zellen (“chimeric antigen receptor T cells”): Genetisch veränderte (=chimäre) Abwehrzellen des Patienten, die zur Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt werden. Hierzu werden dem Patienten Abwehrzellen (sog. T-Zellen) entnommen, in einer Prozedur ähnlich der Stammzellsammlung. Diese T-Zellen werden anschließend im Labor mit einem zusätzlichen Eiweißmolekül (hier: Rezeptor oder “antigen receptor”) ausgestattet, welches ihnen die Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen erlaubt. Nach Vorbereitung des Patienten mit einer Chemotherapie werden die so veränderten T-Zellen dem Patienten in großer Anzahl über eine Vene zurückgegeben (☞ auch Kap. 4.5. “Behandlung in Studien”).

CD138-Sortierung: Ein Laborverfahren zur diagnostischen Aufreinigung von Knochenmarkblutproben, das “reine” Myelomzellen für weitergehende Analysen (z.B. iFISH, GEP, Sequenzierungen) liefert. Hintergrund ist, dass in der Knochenmarkblutprobe neben Myelomzellen zahlreiche andere Zelltypen vorkommen. Diese erschweren die Charakterisierung der Myelomzellen. CD138 ist ein Bestandteil der Myelomzellmembran und unterscheidet diese von anderen Zellen. CD138 kann daher zur Aufreinigung von Myelomzellen verwendet werden kann.

CRS (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Cytokine Release Syndrome): Überschießende Immunreaktion nach Aktivierung der T-Zellen durch Immuntherapien (CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper). Äußert sich typischerweise in Fieber, Blutdruckabfall, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen und ggf. Übelkeit. Wird durch sorgfältiges einschleichendes Dosieren (“step-up dosing”) und ggf. Gabe von Tocilizumab (ein gegen Interleukin-6 gerichteter Antikörper) und Kortikosteroiden behandelt. Tritt in aller Regel in den ersten 24 Stunden bis wenigen Tagen nach Therapiegabe auf.

Ciltacabtagene-Autoleucel (Cilta-Cel, Carvykti®): Chimäre (genetisch modifizierte) Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Immuntherapie, die sich gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) auf der Oberfläche von Plasmazellen richtet (☞ auch Kap. 4.5. “Behandlung in Studien”).

CRAB-Kriterien: siehe SLiM-CRAB-Kriterien.

Daratumumab (Darzalex®): Therapeutischer monoklonaler Antikörper (siehe unten), der gegen das Oberflächenmolekül CD38 gerichtet ist (☞ Kap. 4.3.1. “Monoklonale Antikörper”).

Denosumab (Xgeva®): Monoklonaler Antikörper gegen den Knochenabbau-fördernden Botenstoff RANKL (☞ Kap. 4.6.1.).

Elektrophorese: Ein Labortest, bei dem die Eiweiße (Proteine) im Patientenserum einer Trennungstechnik durch Bewegung in einem elektrischen Feld unterzogen werden. Die Wanderungsgeschwindigkeit wird durch die Größe und die elektrische Ladung des jeweiligen, im Serum vorhandenen Proteins bestimmt. Diese Technik ermöglicht sowohl die Berechnung der monoklonalen Proteinmenge als auch den Nachweis des speziellen Charakteristikums der M-Spitze (monoklonales Immunglobulin) des Patienten.

Elotuzumab (Empliciti®): Therapeutischer monoklonaler Antikörper (siehe unten), der gegen das Oberflächenmolekül SLAMF7 (CS1) gerichtet ist (☞ Kap. 4.3.1. “Monoklonale Antikörper”).

Elranatamab (Elrexio®): Bispezifischer Antikörper gegen BCMA (Myelomzelle) und CD3 (T-Zelle), in der EU seit Dezember 2023 als Monotherapie für Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom nach mindestens drei Vorthapien (einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers) zugelassen. Subkutane Verabreichung als Fertigdosis. Typische Nebenwirkungen: Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), neurologische Toxizität (ICANS), Infektionen, Abfall der Blutzellen (☞ Kap. 4.5. “Behandlung in Studien”).

Ereignisfreies Überleben: Dauer des Überlebens nach Behandlung des Multiplen Myeloms ohne Rückfall (Rezidiv).

Erhaltungstherapie: Die Behandlungsphase, die eine erreichte Remission erhalten soll. Standardmäßig wird hierfür Lenalidomid (Revlimid®) eingesetzt, zunehmend auch in Kombination mit Daratumumab. Thalidomid wird heute praktisch nicht mehr eingesetzt. Aktuelle Studien untersuchen, ob die Erhaltungstherapie bei anhaltender MRD-Negativität (siehe dort) sicher beendet werden kann.

Extramedulläre Erkrankung (extramedulläres Myelom): Ausbreitung des Multiplen Myeloms außerhalb des Knochenmarks, z.B. in Weichteilen, Lymphknoten oder Organen. Geht mit einer ungünstigeren Prognose einher und erfordert häufig intensivere Therapien. Der Nachweis erfolgt meist mittels Ganzkörper-MRT oder PET/CT.

FISH-Untersuchung (und iFISH): Ein Verfahren, bei dem durch verschiedene, mit einem Farbstoff markierte “Sonden”, Zugewinne, Verluste (Deletionen) oder Verschiebungen (Translokationen) genetischen Materials nachgewiesen werden können. Bestimmte Veränderungen (z.B. Translokation t(4;14) oder Deletion 17p, Zugewinn 1q21 von mehr als 3 Kopien) gehen dabei mit einer ungünstigen Prognose einher.

Frailty (Gebrechlichkeit): International genutztes Konzept zur Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit älterer Patienten vor Beginn einer Myelomtherapie. Der *IMWG Frailty Score* berücksichtigt Alter, Begleiterkrankungen und Selbstständigkeit bei Alltagsaktivitäten und unterscheidet zwischen “fit”, “intermediär fit” und “frail”. Die Einstufung beeinflusst Wahl und Dosierung der Therapie.

Genexpressionsanalysen (GEP): Ein Verfahren, bei dem die Aktivität (Expression) verschiedener Gene in einer Myelomzelle gemessen werden kann. Das Verfahren ermöglicht die Charakterisierung von Subgruppen des Multiplen Myeloms und hilft Rückschlüsse auf den Mechanismus der Entstehung des Multiplen Myeloms zu ziehen. Ferner liefert die GEP prognostische Informationen. Für diese Untersuchung muss eine CD138-Aufreinigung der Myelomzellen erfolgen.

GPRC5D: Abkürzung für “G-Protein-gekoppelter Rezeptor Klasse C Gruppe 5 Mitglied D”. Ein Oberflächen-eiweiß, das auf Myelomzellen stark vorkommt, auf normalen Immunzellen hingegen kaum. GPRC5D ist – neben BCMA – eine neue, wichtige Zielstruktur für Immuntherapien des Multiplen Myeloms (z.B. Talquetamab).

HLA: HLA (*human leucocyte antigen*) bezeichnet die bei der Gewebeabgleichung verwendeten Gewebe-verträglichkeitsantigene (= Oberflächenantigene). Eine Übereinstimmung von Spender und Empfänger in bestimmten HLA-Antigenen ist Voraussetzung für die allogene Stammzelltransplantation.

Hochdosischemotherapie (HDT): Eine Therapieform, bei der hochdosiert ein Chemotherapeutikum (Mittel zur Krebsbehandlung, hier: Melphalan) eingesetzt wird. Dabei werden sowohl Myelomzellen als auch Zellen der normalen Blutbildung abgetötet. Einer HDT folgt immer eine autologe Stammzelltransplantation (vgl. dort), um wieder eine normale Blutbildung zu gewährleisten (§ auch Kap. 4.3.2. “Hochdosistherapie und Blutstammzelltransplantation”).

Hyperkalziämie (Hyperkalziämische Krise): Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut (Serum). Sie kann bei Patienten mit Multiplem Myelom auftreten und entsteht hier gewöhnlich durch Knochenabbau, wobei Kalzium in die Blutbahn gelangt. Sie äußert sich durch Müdigkeit, Durst, Erbrechen und Verwirrtheit. Die Hyperkalziämie kann ein Nierenversagen unterstützen, da erhöhte Kalziumspiegel für die Nieren schädlich sind. Des Weiteren können gefährliche Herzrhythmusstörungen auftreten. Aus diesen Gründen wird die Hyperkalziämie als Notfall behandelt, indem Flüssigkeit und Medikamente zur Reduktion des Knochenabbaus (z.B. Bisphosphonate, Dexamethason) verabreicht werden. Diese Behandlung erfolgt parallel zur direkten Behandlung des Multiplen Myeloms.

ICANS (Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitäts-Syndrom): Neurologische Nebenwirkung von T-Zell-aktivierenden Immuntherapien (CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper). Kann sich in Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Konzentrationsstörungen, selten in Krampfanfällen äußern. Meist frühzeitig und gut beherrschbar durch klinische Überwachung und – bei Bedarf – Gabe von Kortikosteroiden. Patienten erhalten vor Therapiebeginn in der Regel einen Notfallausweis.

Idecabtagen-Vicleucel (Ide-Cel, Abecma®): Chimäre (genetisch modifizierte) Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Immuntherapie, die sich gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) auf der Oberfläche von Plasmazellen richtet (§ auch Kap. 4.5. “Behandlung in Studien”).

iFISH: siehe FISH.

Immunglobuline: Von Plasmazellen gebildete Eiweiße (Antikörper), die im Blut zirkulieren und als Abwehrmoleküle des Immunsystems Krankheitserreger erkennen. Beim Multiplen Myelom stammen die meisten Immunglobuline von monoklonalen Myelomzellen und haben keine umfassende Abwehrfunktion.

Immunmodulatoren (IMiDs): Medikamentenklasse, die zur Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt wird. Vertreter: Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid (§ Kap. 4.3.1. “Immunmodulatoren”).

Immuntherapie: Überbegriff für Therapieformen, die das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) zur Therapie von Tumoren nutzen. Beim Multiplen Myelom zählen hierzu neben den Immunmodulatoren, monoklonalen und bispezifischen Antikörpern sowie CAR-T-Zellen auch die – allerdings nur selten zum Einsatz kommende – Fremdstammzelltransplantation (allogene Transplantation) (§ Kap. 4.5. “Behandlung in Studien”).

IgG, IgA: Antikörper (Eiweiße), die normalerweise für das Immunsystem wichtig sind. Die zwei häufigsten Typen des Multiplen Myeloms “G” und “A” beziehen sich auf den von den Plasmazellen produzierten Immunglobulintyp. IgG und IgA bestehen jeweils aus zwei schweren Ketten (vom Typ “G” bzw. “A”) und zwei leichten Ketten (lambda oder kappa). Bei einigen Patienten stellen die Myelomzellen ausschließlich Leichtketten her, was zu einem Bence-Jones- oder Leichtketten-Multiplen Myelom führt. Die Bezeichnungen “schwer” oder “leicht” beziehen sich auf das Gewicht der Proteine. Da die leichten Ketten auch kleiner sind, gelangen sie in den Urin, was zu Bence-Jones-Protein im Urin führt. Diese Proteine unterscheiden sich deutlich von Nahrungsproteinen, die als Teil der Ernährung erforderlich sind, um normales Körpergewebe wie Muskeln, Haut oder sonstige Körperorgane aufzubauen. Daher bedeutet ein Überschuss an Myelomprotein nicht, dass man eine eiweißarme Ernährung beginnen sollte.

IgD, IgE, IgM: Weitere Arten von Antikörpern, die IgG und IgA ähnlich sind, jedoch sehr selten als Myelomprotein auftreten.

Immunfixation: Sensitive Methode zur Erkennung des M-Proteintyps (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, Kappa- und Lambdaleichtketten) und zum Nachweis auch kleinerer M-Proteinmengen.

Induktionstherapie: Bei neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom angewandte Anfangsbehandlung mit dem Ziel einer Krankheitsremission.

Isatuximab (Sarclisa®): Therapeutischer monoklonaler Antikörper gegen CD38. Zugelassen in Kombination mit Pomalidomid/Dexamethason sowie Carfilzomib/Dexamethason im Rezidiv; seit Januar 2025 zusätzlich in der Erstlinie (Vierfachkombination Isa-VRd mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) für Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen (§ Kap. 4.3.1. “Monoklonale Antikörper”).

ISS-Stadium: (“*Internationales Staging-System*”; internationales System zur Stadieneinteilung; 3 Stadien: 1, 2, 3). Trotz des Namens eigentlich ein prognostischer Faktor, der aus einer Kombination von Serum-Albumin (einem Bluteiweiß) und Beta-2-Mikroglobulin (als Maß für die Tumormasse) berechnet wird. Ein höheres ISS-Stadium geht mit einer ungünstigeren Prognose einher. Eine Weiterentwicklung (Revised ISS, R-ISS) bezieht zusätzlich die Zytogenetik und die Laktatdehydrogenase (LDH) in die Risikobeurteilung ein. Die zweite Revision (R2-ISS, 2022) berücksichtigt darüber hinaus den Zugewinn/die Amplifikation von Chromosom 1q und erlaubt eine feinere, vierstufige Risikoeinteilung (Stadien I bis IV).

Ixazomib (Ninlaro®): Orale (als Tablette einzunehmender) Proteasom-Inhibitor (§ Kap. 4.3.1. “Proteasom-Inhibitoren”).

Konsolidierungstherapie: Behandlungsphase, in der man sich bemüht, eine erreichte Remission zu vertiefen. Eine Konsolidierungstherapie erfolgt in Studien nach Hochdosistherapie.

Kreatinin: Ein Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels, das normalerweise von den Nieren ausgeschieden wird. Wenn die Nieren geschädigt sind, steigt der Kreatinin-Serumspiegel. Der Kreatinin-Serumtest ist der am häufigsten verwendete, einfache Test zur Messung der Nierenfunktion.

Leichtketten: Bestandteil der Immunglobuline. Sie können beim Multiplen Myelom im Überschuss gebildet werden und treten dann als erhöhte freie Leichtketten im Serum sowie als Leichtkettenausscheidung im Urin in Erscheinung. Es wird zwischen Lambda- und Kappa-Leichtketten unterschieden.

Lenalidomid (Revlimid®): Immunmodulator, der in Kombination mit den meisten anderen Substanzen zur Therapie des Multiplen Myeloms in Erstlinien- und Rezidivtherapie eingesetzt wird. Lenalidomid muss auf einem besonderen Rezept (T-Rezept) verschrieben werden (§ Kap. 4.3.1. “Immunmodulatoren”).

Leukapherese: Verfahren zur Gewinnung von blutbildenden Stammzellen nach geeigneter Stimulation (meist Chemotherapie plus G-CSF) aus dem Blut.

Linvoseltamab (Lynozyfic®): Bispezifischer Antikörper gegen BCMA und CD3, in der EU seit April 2025 (bedingte Zulassung) als Monotherapie für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Besonderheit: ansprechadaptiertes Dosierschema – nach ausreichend tiefem Ansprechen kann der Abstand zwischen den Gaben auf bis zu vier Wochen verlängert werden (§ Kap. 4.5. “Behandlung in Studien”).

MGUS: Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz. Nachweis einer monoklonalen Eiweißfraktion meist im Serum, geringe oder keine Plasmazellvermehrung im Knochenmark, keine Organschädigung und keine Krankheitssymptome. Dieser Befund (keine Krankheit) geht mit einer erhöhten Gefahr einher, an einem Multiplen Myelom zu erkranken.

Monoklonal: Ein Begriff zur Beschreibung des charakteristischen Merkmals eines Myelomproteins. Da sich das Multiple Myelom aus einer einzigen malignen Plasmazelle (einem Klon) entwickelt, ist auch der produzierte Myelomproteintyp einheitlich, d.h. monoklonal. Das Gegenteil hiervon ist ein polyklonales (von griech. “*polus*” viel) Protein, d.h. viele verschiedene Immunglobuline, wie sie normalerweise vorkommen. Der wichtige praktische Aspekt eines monoklonalen Proteins ist, dass es bei der Elektrophorese, die häufig zur Diagnose oder Überwachung des Multiplen Myeloms verwendet wird, als scharfe Spitze (M-Spitze) erkennbar ist.

Monoklonale Antikörper (therapeutische): Künstlich hergestellte monoklonale Antikörper werden seit Jahren erfolgreich zur Therapie verschiedener Krebserkrankungen eingesetzt. Diese therapeutischen Antikörper binden an Oberflächenmerkmale von Tumorzellen und markieren diese; Immunzellen des Patienten können die so markierten Tumorzellen besser erkennen und zerstören (§ Kap. 4.3.1. “Monoklonale Antikörper”).

M-Protein/M-Gradient/M-Spitze/M-Peak: Diese Begriffe sind gleichbedeutend mit dem monoklonalen Protein und beziehen sich auf die Antikörper, die von den Myelomzellen produziert werden. Spitze (engl.: *peak*) bezieht sich auf das scharfe oder spitze Muster, das in der Protein-Elektrophorese erscheint, wenn ein monoklonaler Antikörper vorliegt.

Melflufen (Melphalan-Flufenamid, Pepaxti®): Peptid-Wirkstoff-Konjugat, das durch Aminopeptidasen in Tumorzellen angereichert wird und dort Melphalan (siehe Alkylantien) freisetzt. In der EU seit 2022 in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des stark vorbehandelten, rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms zugelassen.

Minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD): Bei Patienten in tiefer Remission nach einer Myelomtherapie kann mit verschiedenen Methoden nach “Krankheitsresten” gesucht werden. Da immer empfindlichere Methoden (Durchflusszytometrie, Sequenzierung mittels *Next-Generation Sequencing*/NGS, PET-CT, MRT) verfügbar werden, mit denen auch bei vielen Patienten in kompletter Remission (CR) noch Myelomzellen nachgewiesen werden können, wurde der Begriff der Minimalen Resterkrankung eingeführt. Die Standard-Nachweisgrenze liegt heute bei 10^{-5} (eine Myelomzelle unter 100.000 Zellen), neuere Verfahren erreichen sogar 10^{-6} . Patienten, die in einer kompletten Remission (CR) sind und bei denen sich keine minimale Resterkrankung nachweisen lässt (MRD-Negativität), zeigen statistisch ein längeres Überleben. Der Stellenwert der MRD-Bestimmung für Therapieentscheidungen wird zunehmend klarer: Die US-Arzneimittelbehörde FDA hat 2024 die MRD-Negativität als gültigen Surrogat-Endpunkt für die beschleunigte Zulassung neuer Myelom-Medikamente anerkannt. Aktuelle Studien untersuchen zudem, ob eine Erhaltungstherapie nach anhaltender MRD-Negativität (z.B. über 3 Jahre) sicher beendet werden kann.

Myelomzelle (maligne [= bösartige] Plasmazelle): Die Tumorzelle (Krebszelle) beim Multiplen Myelom. Normale Plasmazellen produzieren Antikörper zur Abwehr von Infektionen. Beim Multiplen Myelom produzieren die bösartigen Plasmazellen große Mengen von Antikörpern, denen die Fähigkeit, verschiedene Infektionen zu bekämpfen, fehlt. Diese monoklonalen Antikörper stellen das monoklonale Protein oder M-Protein dar.

Nephelometrie: Die am häufigsten verwendete Labormethode zur Bestimmung der Myelomproteinmenge im Blut (vgl. Immunfixation, die den Myelomproteintyp bestimmt). Im Gegensatz zur Elektrophorese wird hierbei eine Lichtstreuungstechnik verwendet. Sie wird häufig eingesetzt, da es sich um eine automatisierte Methode handelt und das Analyseergebnis schnell zur Verfügung steht. Die Bestimmung des Myelomproteins mittels Nephelometrie ergänzt die Elektrophorese und die Bestimmung des Gesamteiweißes.

Neutro(zyto)penie: Eine reduzierte Anzahl sog. “neutrophiler Granulozyten”, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten). Diese “weißen Abwehrzellen” sind zur Bekämpfung bakterieller Infektionen besonders wichtig. Chemotherapien erzeugen oft eine Neutropenie und gehen daher mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Im Gegensatz dazu werden Lymphozyten, die zur Bekämpfung von Virusinfektionen wichtiger sind, nicht so stark von Chemotherapien beeinflusst. Die Neutropenie kann durch Anwendung eines synthetischen Hormons (G-CSF) verhindert oder abgeschwächt werden.

Osteoblast: Eine Zellart, die den Knochen aufbaut. Beim Multiplen Myelom reduzieren von den Myelomzellen produzierte Botenstoffe Aktivität und Anzahl der Osteoblasten.

Osteoklast: Eine Zellart, die Knochen abbaut. Botenstoffe von Myelomzellen stimulieren diese Osteoklasten und damit den Knochenabbau (die Knochenresorption). Bei gesunden Menschen wird die Knochenresorption durch die Aktivität der Osteoblasten, die neuen Knochen bilden, ausgeglichen. Beim Multiplen Myelom ist die Aktivität der Osteoblasten reduziert. Die Kombination aus beschleunigter Knochenresorption und blockiertem Neubau führt zu osteolytischer Skelettschädigung beim Multiplen Myelom, die auf Röntgen- und Computertomographieaufnahmen zumeist als Knochenlöcher (Osteolysen) erkennbar ist.

Panobinostat (Farydak®): Medikament, das zur Therapie im Rezidiv des Multiplen Myeloms in Kombination mit Bortezomib (Velcade®) und Dexamethason als FVd zugelassen ist. Es handelt sich um einen sog. Histon-Deacetylase-Hemmer (HDACi). Diese Substanzen greifen in die Umsetzung der genetischen Information (DNA) und den Eiweißabbau in der Myelomzelle ein. Hinweis: In den USA wurde die Zulassung 2022 zurückgenommen; in der EU besteht die Zulassung weiter, in der Praxis wird der Wirkstoff aufgrund neuer Behandlungsoptionen jedoch kaum noch eingesetzt.

Plasmazelle: Das normale Gegenstück zur Myelomzelle. Diese Zellen produzieren Antikörper zur Bekämpfung von Infektionen.

Plasmozytom (isoliertes Plasmozytom): Dieser Begriff beschreibt eine Ansammlung von malignen Plasmazellen an einer umschriebenen Stelle, im Gegensatz zur Streuung über verschiedene Stellen (diffuse Verteilung wie beim Multiplen Myelom) in Knochenmark bzw. Gewebe. Das isolierte Plasmozytom ist durch Operation oder Bestrahlung in Einzelfällen heilbar.

Pomalidomid (Imnovid®): Immunmodulator (☞ Kap. 4.3.1. “Immunmodulatoren”).

R-ISS, revised ISS: siehe ISS.

R2-ISS (Second Revision of the International Staging System): 2022 vom *European Myeloma Network* eingeführte Weiterentwicklung des R-ISS. Berücksichtigt additiv ISS-Stadium, Deletion 17p (del(17p)), Laktatdehydrogenase (LDH), Translokation t(4;14) sowie den Zugewinn/die Amplifikation von Chromosom 1q und teilt Patienten in vier Risikogruppen ein (I niedrig, II niedrig-intermediär, III intermediär-hoch, IV hoch). Ziel ist insbesondere eine bessere Differenzierung der bisher sehr großen R-ISS-II-Gruppe (siehe auch ISS).

Remission und Ansprechen (engl. “response”):

MRD-Negativität (siehe Minimale Resterkrankung): Die Bestimmung der Minimalen Resterkrankung als empfindlichster Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt bisher nur im Rahmen von Studien.

Stringente Komplette Remission (sCR): Setzt das Vorhandensein einer CR voraus (s.u.), zusätzlich dürfen weder ein monoklonales Protein im Freien Leichtkettentest noch monoklonale Plasmazellen in der Untersuchung des Knochenmarks nachweisbar sein. Die Erhebung der sCR hat sich in der klinischen Routine nicht durchgesetzt.

Komplette Remission/Response, Vollremission (CR): Bei einer CR ist kein M-Protein in Serum oder Urin mehr nachweisbar. Die Immunfixation im Serum und Urin muss negativ sein (d.h. keine Multiples-Myelom-Aktivität im Blut und Urin mehr nachweisbar). Darüber hinaus darf im Knochenmark keine Myelomzellvermehrung (>5 % Plasmazellen) mehr nachweisbar sein. Das Erreichen einer CR bedeutet leider nicht, dass nicht noch restliche Myelomzellen im Körper verbleiben können. Diese sind mit noch sensitiveren Testmethoden oft nachweisbar. Diese zurückbleibenden (persistierenden) Myelomzellen sind die Ursache eines Rezidivs. Erhaltungstherapien oder Konsolidierungstherapien (in Studien) können hier den Wiederanstieg der Krankheitsaktivität verlangsamen.

Nahezu komplette Remission/Response (nCR): Bei einer nCR ist kein M-Protein in Serum oder Urin mehr nachweisbar, jedoch kann die Immunfixation weiterhin positiv sein. Ist die Immunfixation negativ, sollte eine Knochenmarkpunktion erfolgen, um herauszufinden, ob dort noch eine Myelomzellvermehrung (>5 % Plasmazellen) nachweisbar ist. Ist dies der Fall besteht weiterhin eine nCR, falls nicht, liegt eine CR vor.

Partielle Response, Teilremission (PR): Teilremission bedeutet ein niedrigeres Ansprechen als CR, nämlich eine Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum von >50 % bzw. im Urin von >90 %. Eine weitere Abstufung (der Qualität der Remission zwischen CR und PR) ist die **sehr gute partielle Remission (very good partial response, VGPR)**. Hier liegt eine Reduktion des M-Proteins im Serum auf >90 % bzw. im Urin auf <100 mg/d vor, aber die Kriterien der CR sind nicht erfüllt.

Minimale Remission/Response (MR): Therapieansprechen zwischen partieller Remission (PR) und stabiler Krankheit (SD).

Stabile Krankheit (stable disease, SD): Dieser Begriff wird bei Patienten verwendet, die zwar eine Reaktion auf die Behandlung zeigen, aber nur eine Reduzierung des M-Proteins von <25 % aufweisen. Eine Stabilisierung kann manchmal viele Jahre anhalten.

Rote Blutkörperchen (Erythrozyten): Der Hauptbestandteil an Zellen des Blutes. Rote Blutkörperchen enthalten Sauerstoff-bindendes Hämoglobin und befördern damit Sauerstoff von der Lunge in alle Teile des Körpers. Einen niedrigen Spiegel roter Blutkörperchen nennt man Anämie. Die Produktion roter Blutkörperchen wird u.a. durch das Hormon Erythropoetin (Epo) stimuliert. Dieses wird von den Nieren gebildet. Myelompatienten mit geschädigten Nieren bilden ggf. nicht genug Erythropoetin und können aus diesem Grund eine Anämie entwickeln. In dieser Situation können Injektionen synthetischen Erythropoetins hilfreich sein. Eine weitere Ursache der Anämie ist eine Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks durch Myelomzellen. Eine häufige Behandlung neben der Myelomtherapie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, besonders in Notfällen.

Schwere Ketten: Bestandteil der Immunglobuline.

Selinexor (Nexpovio®): Erster Vertreter der Medikamentenklasse der selektiven nukleären Export-Inhibitoren. Selinexor verhindert, dass Moleküle, die das Tumorstadium fördern, den Zellkern verlassen und ihre Wirkung entfalten können (☞ Kap. 4.3.1. “Andere therapeutische Ansätze”).

SLiM-CRAB-Kriterien: Kriterien, bei deren Erreichen eine Myelomtherapie begonnen wird (☞ Tab. 3.1).

Smoldering Multiples Myelom: Das Smoldering Multiple Myelom ist die asymptomatische, also den Körper noch nicht schädigende Vorstufe des Multiplen Myeloms; „*smoldering*“ bedeutet „schwelend“. Im Gegensatz zur Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) sind beim Smoldering Multiplen Myelom der Anteil der Myelomzellen im Knochenmark und/oder das M-Protein im Serum höher. Das Risiko eines Übergangs des Smoldering Multiplen Myeloms in ein behandlungspflichtiges Multiples Myelom beträgt je nach Risikokategorie 25 % bis 75 % innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose.

Solitäres Plasmozytom: siehe Plasmozytom.

Stammzellen der Blutbildung (hämatopoetische Stammzellen): Normale blutbildende (hämatopoetische) Stammzellen sind Blutvorläufer-Zellen, aus denen die normalen Blutkomponenten entstehen, einschließlich roter und weißer Blutkörperchen sowie Blutplättchen. Diese Stammzellen befinden sich im Knochenmark und können für eine Transplantation (nach geeigneter Stimulation) in das Blut mobilisiert und gesammelt werden.

Talquetamab (Talvey®): Bispezifischer Antikörper, der an GPRC5D auf Myelomzellen und an CD3 auf T-Zellen bindet. In der EU seit August 2023 (bedingte Zulassung) als Monotherapie für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Besonderheit: erster bispezifischer Antikörper im Myelom, der nicht gegen BCMA, sondern gegen GPRC5D (siehe dort) gerichtet ist. Verabreichung als subkutane Injektion. Typische Nebenwirkungen: Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS), Geschmacksstörungen, Haut- und Nagelveränderungen, Mundtrockenheit (☞ Kap. 4.5. „Behandlung in Studien“).

Teclistamab (Tecvayli®): Bispezifischer Antikörper gegen BCMA (Myelomzelle) und CD3 (T-Zelle). Zugelassen seit 2022. Nach ausreichendem Ansprechen kann das Dosierungsintervall auf alle zwei Wochen verlängert werden (☞ Kap. 4.5. „Behandlung in Studien“).

Thalidomid: Immunmodulator (☞ Kap. 4.3.1. „Immunmodulatoren“).

Thrombopenie: Ein verminderter Blutplättchenspiegel. Der normale Spiegel beträgt 150-400/nl. Blutungsprobleme treten i.d.R. erst bei weniger als 10/nl, selten bei weniger als 50/nl, auf.

Transplantation: siehe autologe und allogene Stammzelltransplantation.

Überlebensrate: Anzahl der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt am Leben sind (Gesamtüberleben, „*overall survival*“) bzw. ohne Rückkehr (Rezidiv) der Erkrankung überlebt haben (ereignisfreies und progressionsfreies Überleben, „*event free*“ und „*progression free survival*“).

Weißer Blutkörperchen (Leukozyten, von griech. „leukos“ weiß): Einer der drei wichtigsten Zelltypen des Blutes. Es gibt viele verschiedene Arten von weißen Blutkörperchen, wobei Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten die häufigsten sind. Neutrophile Granulozyten (Kurzform: Neutrophile) sind zur Bekämpfung bakterieller Infektionen erforderlich. Als Folge von Chemotherapien treten häufig Neutropenien auf (siehe dort).

■ Gebräuchliche Tests zur Bewertung des Multiplen Myeloms

Blut/Serum: Blutbild; Nieren- und Leberfunktionstests; Elektrophorese; M-Proteinspiegel; freier Leichtketten-test; LDH (Laktatdehydrogenase); Albumin, Beta2-Mikroglobulin; CRP (C-reaktives Protein).

Urin: 24-Stunden-Sammlung zur Messung der Bence-Jones-Proteine, der gesamten Eiweißausscheidung und der Albumin- und Kreatininausscheidung (zur Berechnung der Nierenfunktion).

Bildgebung: Knochenstatus zur Erfassung von Osteolysen und Knochenbrüchen (mit Ganzkörper-CT; nur noch selten Röntgenaufnahmen). Der Grad der Plasmazellinfiltration und fokale Herde als Vorläufer der Osteolysen können mittels Ganzkörper-Kernspintomographie (MRT) erfasst werden.

Knochenmarkdiagnostik: Knochenmark wird zur Diagnose und Überwachung der Krankheitsaktivität und zur Durchführung von iFISH und GEP (nach CD138-Aufreinigung) zur Prognoseabschätzung gewonnen.

■ Sonstige Tests

Verschiedene weitere Tests können für Patienten mit besonderen Gegebenheiten erforderlich sein, z.B. Untersuchungen von Herz-, Lungen- und Nervenfunktion.

8. Digitale Informationen für Myelompatienten

Außerhalb des Patientenhandbuches und weiterer Printliteratur bietet das Internet Patienten und Angehörigen viele Möglichkeiten sich weiter zu informieren. Hierbei ist es teilweise schwierig einzuschätzen, welche Webseiten qualitativ wertvolle Informationen anbieten und welche verborgenen Interessen (z.B. kommerzielle, paramedizinische) diese verfolgen. Ein Blick in das Impressum kann helfen, dies besser einschätzen zu können, um sich neutral digital beraten zu lassen. In diesem Kapitel möchten wir Sie gerne auf ausgewählte Webseiten aufmerksam machen.

Das Gesundheitswesen wird zunehmend digitalisiert, und “*Digital Health*” ist längst nicht mehr nur ein Schlagwort: Videosprechstunden, die elektronische Patientenakte (ePA), das E-Rezept und Apps auf Rezept (sogenannte Digitale Gesundheitsanwendungen, DiGA) sind in Deutschland mittlerweile Teil der Regelversorgung. Auch in der Hämatologie und Onkologie kommen Methoden der Künstlichen Intelligenz zunehmend in der klinischen Praxis an – etwa in der Bildgebung, der Pathologie oder der Unterstützung von Tumorkonferenzen. Für Patientinnen und Patienten mit einem Multiplen Myelom bedeutet dies: Es gibt eine wachsende Zahl an digitalen Angeboten, die bei der Information, der Organisation des Alltags mit der Erkrankung und im Kontakt mit dem Behandlungsteam unterstützen können. Gleichzeitig bleibt es wichtig, Angebote kritisch auf ihre Qualität, ihre Finanzierung und ihren Umgang mit sensiblen Gesundheitsdaten zu prüfen.

8.1. Webseiten

Eine der umfassendsten und qualitativ hochwertigsten deutschsprachigen Informationsquellen zum Multiplen Myelom ist der Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg. Unter www.krebsinformationsdienst.de/multiples-myelom finden Sie verständlich aufbereitete und wissenschaftlich geprüfte Informationen zu Krankheitsbild, Diagnostik, Therapie und Leben mit der Erkrankung. Ergänzend können Sie sich kostenfrei und individuell von Ärztinnen und Ärzten beraten lassen – telefonisch täglich von 8 bis 20 Uhr unter 0800 420 30 40 oder per E-Mail an krebsinformationsdienst@dkfz.de. Medizinische Leitlinien, die auch die Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidungen bilden, finden Sie in einer Patienten- und einer Fachversion auf der Seite der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) unter www.onkopedia.com.

Im Verein Myelom Heilen e.V. (www.myelom-heilen.de) arbeiten Patientenvertreter, Angehörige, Ärzte und Wissenschaftler gemeinsam an dem Ziel, die Myelomerkrankung zu heilen. Er fördert wissenschaftliche Projekte und innovative Therapien bzw. unterstützt Infrastrukturen, die den Zugang von Patienten zu innovativen klinischen Studien verbessern. Ein großes Anliegen ist es auch die Lebensqualität der Patienten, die am Multiplen Myelom erkrankt sind, zu verbessern. Die Förderung von Sportprojekten steht derzeit im Mittelpunkt von Bestrebungen des Vereins. Wie wichtig eine sportliche Aktivität unter fachkundiger Anleitung für Myelompatienten ist, wurde bereits im Kapitel 4. des Patientenhandbuches vorgestellt: Sport hat sich als wichtiger Hebel herausgestellt, um Störungen der Sensorik und Motorik zu mildern. Gerne können Sie sich auf der Webseite des Vereins über die neuesten Projekte informieren. Darüber hinaus betreibt der Verein einen YouTube-Kanal mit Vorträgen zu aktuellen Themen rund um das Multiple Myelom, der sich zu einem der größten deutschsprachigen Informationsangebote dieser Art entwickelt hat.

Große Errungenschaften bei der Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten, Betreuung und Information von Lymphompatienten können dem Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML, <https://lymphome.de/>), ein gemeinnütziger Forschungsverbund, zugeschrieben werden. Der Verein verfolgt seit über 20 Jahren die Vision Lymphomgruppen zu vernetzen, Synergien in Bezug auf klinische Studien und die Forschung zu schaffen, Ärzte fortzubilden und Patienten Informationsbroschüren (auch zum Multiplen Myelom) zur Verfügung zu stellen. Eine Übersicht zu den klinischen Studien, auch der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der *German Speaking Myeloma Multicenter Group* (GMMG) zum Multiplen Myelom wird hier veröffentlicht und stets aktuell gehalten. Darüber hinaus stellt das KML auf seiner Webseite und seinem Videoportal regelmäßig Kongressberichte und Podcasts bereit, in denen ausgewiesene Expertinnen und Experten die wichtigsten Neuerungen von internationalen Hämatologiekongressen – etwa der Jahrestagung der *American Society of Hematology* (ASH) – zusammenfassen, einschließlich eigener Beiträge zum Multiplen Myelom.

Auch das Myelomzentrum der Uniklinik Heidelberg leistet richtungsweisende Arbeit auf dem Gebiet der Myelomerkrankung. Von zentraler Bedeutung ist hier die Einbindung der Patienten in alle Abläufe: Die Forschung kann in enger Abstimmung mit den sich wandelnden Bedürfnissen der Patienten unter innovativen Therapien erfolgen. Die Erkenntnisse und Ergebnisse der Forschung können aber wiederum direkt in neue Studiendesigns einfließen und die Patienten unmittelbar von den Forschungs- und Behandlungskreisläufen profitieren. Der Informationstransfer zu den Patienten wird hier großgeschrieben. Gerne können Sie sich über die Aktivitäten und Events wie Patiententage des Myelomzentrums auf der Homepage der Uniklinik Heidelberg informieren: www.multiples-myelom.com.

Für viele Myelompatienten ist der Austausch mit anderen Betroffenen von großer Wichtigkeit. Auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft Multiples Myelom (AMM) finden Sie wertvolle Informationen sowie ein Online-Netzwerk, in dem sich Betroffene und Angehörige über ihre Erkrankung austauschen können: www.myelom.org.

Auch der gemeinnützige Verein Myelom.Online e.V. (www.myelom.online) bietet umfangreiche Unterstützung für Patientinnen, Patienten und Angehörige – mit dem Schwerpunkt auf verständlicher Information, persönlichem Austausch und emotionaler Begleitung. Hierfür bietet Myelom.Online e.V. eine virtuelle Selbsthilfegruppe speziell für Menschen mit Multiplem Myelom und ihre Angehörigen an. Aber auch lokale Selbsthilfegruppen sind auf dem Internetportal von Myelom.Online e.V. zu finden.

Für Patienten, die die englische Literatur nicht scheuen, sind folgende Seiten auch einen Besuch wert:

Die Homepage der International Myeloma Foundation: www.myeloma.org. Hier besteht die Möglichkeit die “Myeloma Minute” zu abonnieren und auf diese Weise Neuigkeiten aus der Forschung und Entwicklung direkt ins E-Mail-Postfach zu erhalten. Des Weiteren findet man hier zahlreiche Videos und einen Blog zu Fokusthemen, die die Myelomwelt derzeit bewegen.

Die Webseite Myeloma Beacon (www.myelomabeacon.org) war seit 2008 eine vielgelesene Quelle für Neuigkeiten aus der Myelomforschung und Erfahrungsberichte Betroffener. Seit Ende 2020 werden dort allerdings keine neuen Beiträge mehr veröffentlicht; die vorhandenen Inhalte sind jedoch weiterhin als Archiv abrufbar. Als aktuelle, international ausgerichtete Informationsquelle empfehlenswert ist die Patientenorganisation *Myeloma Patients Europe* (MPE, www.mpeurope.org), die als europäischer Dachverband nationale Myelom-Patientenorganisationen vernetzt und aktuelle Informationen zu Therapien, klinischen Studien und gesundheitspolitischen Entwicklungen bereitstellt.

Wie in Kapitel 4.4. bereits erwähnt, besteht die Möglichkeit für Patienten an klinischen Studien teilzunehmen. Die German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) ist eine akademisch ausgerichtete Studiengruppe, die stets die neuesten Entwicklungen in der Forschung des Multiplen Myeloms verfolgt bzw. aktiv mitgestaltet und seit 1996 innovative, akademische Phase-II- und Phase-III-Studien entwickelt und initiiert. Die Studiengruppe konnte so stark zum Erkenntnisgewinn bei der Erforschung und Therapieoptimierung des Multiplen Myeloms beitragen. Auf der Webseite www.gmmg.info finden Sie eine Übersicht zu den aktuellen Studienkonzepten. Die Neuigkeiten der GMMG-Studiengruppe (Latest News) werden auf der Home-Seite bzw. im Newsroom aktuell vorgestellt. Die Beiträge der Studiengruppe bei den großen, weltweiten Hämatologiekongressen und die aktuellen Publikationen werden hier dargestellt. Weitere Informationskanäle sind auf dieser Webseite geplant, so dass sich regelmäßige Besuche lohnen.

8.2. Digitale Apps

Im Gesundheitssektor und auch im Bereich Multiples Myelom gibt es derzeit einige Apps, die über die jeweiligen App-Stores verfügbar sind. Hier ist allerdings auch Vorsicht geboten, da diese häufig keinerlei Prüfsiegel besitzen und teilweise völlig unklar ist, wer die App vertreibt, welche Interessen dahinterstehen und wie die Sicherheit der Daten gewährleistet wird. Häufig fehlen einsehbare Datenschutzerklärungen und auf den umsichtigen Umgang mit solchen Apps soll hier aufmerksam gemacht werden. Bei einigen Multiplen Myelom Apps ist völlig unklar, ob diese Daten in irgendeiner Form weitergegeben werden oder unbeteiligte Dritte Zugriff auf Ihre persönlichen medizinischen Daten haben.

Die App “*MyTherapy*” unterstützt Patienten bei der Medikamenteneinnahme und bietet ein integriertes Symptomtagebuch an. “*MyTherapy*” erinnert zuverlässig an die Medikamenteneinnahme, anstehende Messungen, Arzttermine oder geplante Gesundheitsanwendungen. Die App ist ein nützliches Hilfstool, das bei regelmäßigen Eingaben sehr gute Gesundheitsübersichten und Grafiken erstellen kann, die eine gute Grund-

lage für Arztgespräche sein können bzw. der eigenen Kontrolle des Therapieverlaufs und Monitoring des Wohlbefindens dienen können. Es ist sicher auch ein gutes Mittel, die Einnahmetreue von Medikamenten, die entscheidend zum Therapieerfolg mit beiträgt, zu verbessern. Die Anwendung wurde nach den Normen ISO 13485 (Qualitätsmanagement für Medizinprodukte) und ISO 27001 (Informationssicherheit) zertifiziert und wird regelmäßig auditiert und wurde von Forschungspartnern aus den bekannten Gesundheitsinstitutionen wie der Berliner Charité und dem Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München im Rahmen von Studien schon genutzt.

Sie können „MyTherapy“ mit oder ohne Registrierung eines Benutzerkontos nutzen. Wenn Sie kein Konto registrieren, müssen Sie keine personenbezogenen Daten angeben und es werden dementsprechend auch keine personenbezogenen Daten von Ihnen verarbeitet (Stand 02.01.2022). Bitte beachten Sie, dass sich die Datenschutzrichtlinien des Anbieters der App jederzeit ändern können und dieser Artikel im Patientenhandbuch nicht tagesaktuell ist. Bitte studieren Sie daher die Datenschutpassage sicherheitshalber vor Anmeldung noch einmal.

8.3. Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) – Apps auf Rezept

Seit Oktober 2020 gibt es in Deutschland sogenannte Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA), die üblicherweise als „Apps auf Rezept“ bezeichnet werden. DiGA sind medizinische Apps oder Webanwendungen, deren Sicherheit, Datenschutz, Funktionstauglichkeit und medizinischer Nutzen vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einem gesetzlich geregelten Prüfverfahren bewertet wurden. Ärztinnen, Ärzte und Psychotherapeutinnen und -therapeuten können eine DiGA verordnen – ähnlich wie ein Medikament. Die Kosten übernimmt anschließend die gesetzliche Krankenkasse, die Ihnen einen Freischaltcode zur Verfügung stellt. Eine aktuelle Übersicht aller erstattungsfähigen DiGA finden Sie im DiGA-Verzeichnis des BfArM unter <https://diga.bfarm.de>.

Für das Multiple Myelom selbst ist derzeit noch keine erkrankungsspezifische DiGA verfügbar. Es gibt jedoch DiGA für Krebspatientinnen und -patienten über verschiedene Tumorerkrankungen hinweg, die auch bei einem Multiplen Myelom hilfreich sein können. Dazu zählen beispielsweise Anwendungen zur psychoonkologischen Begleitung oder zur Linderung der krebisbedingten Erschöpfung (Fatigue). Darüber hinaus existieren zugelassene DiGA für Beschwerden, die bei Myelompatienten als Begleiterkrankungen häufig auftreten – etwa Depressionen, Schlafstörungen oder chronische Schmerzen. Sprechen Sie Ihr Behandlungsteam gezielt auf diese Möglichkeit an, wenn Sie sich eine ergänzende digitale Unterstützung wünschen.

8.4. Elektronische Patientenakte (ePA) und E-Rezept

Seit dem 15. Januar 2025 haben alle gesetzlich Versicherten in Deutschland automatisch eine elektronische Patientenakte (ePA), sofern sie ihrer Einrichtung nicht ausdrücklich widersprochen haben. Seit dem 1. Oktober 2025 sind Arztpraxen, Krankenhäuser und Apotheken bundesweit verpflichtet, relevante Gesundheitsdaten – zum Beispiel Arztbriefe, Befunde und eine Medikationsliste – in die ePA einzuspielen. Privatversicherte können eine ePA nutzen, sofern ihre Krankenversicherung dies anbietet.

Gerade für Patientinnen und Patienten mit einem Multiplen Myelom kann die ePA hilfreich sein: Die Behandlung erstreckt sich häufig über viele Jahre, involviert mehrere Fachärztinnen und Fachärzte, Kliniken und Apotheken und geht mit einer Vielzahl von Befunden einher – etwa Laborwerten, bildgebender Diagnostik, Knochenmarkbefunden oder genetischen Analysen. Über die ePA haben Sie diese Informationen zentral im Blick, können Sie bei Bedarf neuen Behandlern zur Verfügung stellen und behalten einen Überblick über Ihre Medikation, insbesondere in Verbindung mit dem E-Rezept. Sie entscheiden dabei jederzeit selbst, welche Daten gespeichert werden und wer darauf zugreifen darf. Den Zugang erhalten Sie über die ePA-App Ihrer Krankenkasse. Sowohl der Nutzung der ePA als auch der Speicherung einzelner Dokumente können Sie jederzeit widersprechen.

9. Wichtige Adressen und Links

Myelomzentrum Heidelberg

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

www.klinikum.uni-heidelberg.de/Multiples-Myelom.131759.0.html

“Heidelberger Myelomtage” mit Ärztefortbildung und Patiententag

ausgerichtet durch das Myelomzentrum Heidelberg

Aktuelle Informationen zur Veranstaltung finden Sie unter www.myelomtage.de

Online-Patientenforum

ausgerichtet durch das Myelomzentrum Heidelberg

Monatlich stattfindende Veranstaltungsreihe im Online-Format. Bei Interesse melden Sie sich gerne bei Frau Laura Schaaf (Tel.: 06221 568009, E-Mail: laura.schaaf@med.uni-heidelberg.de)

X Channel des Heidelberger Myelomzentrums (ehemals Twitter)

Bekanntmachungen zu Informationsveranstaltungen, Forschungsergebnissen etc.

@HDMyeloma

German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Mannheimer Straße 1

69115 Heidelberg

www.gmmg.info

Studiensekretariat des Heidelberger Myelomzentrums

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 130

Marsilius-Arkaden, Turm West

69120 Heidelberg

Universitätsklinikum Heidelberg: Myelom Studienzentrale / myelom.studien@med.uni-heidelberg.de

Krebsinformationsdienst Heidelberg (KID)

Deutsches Krebsforschungszentrum

Im Neuenheimer Feld 280

69120 Heidelberg

www.krebsinformationsdienst.de

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Kuno-Fischer-Straße 8

14057 Berlin

www.krebsgesellschaft.de

Stiftung Deutsche Krebshilfe

Buschstr. 32

53113 Bonn

www.krebshilfe.de**Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.**

Thomas-Mann-Straße 40

53111 Bonn

www.leukaemie-hilfe.de**Myelom.Online e.V.**

Sauer Moor 1e

23845 Oering

<https://myelom.online/>**AMM-Online**

Hulterkamp 60

47807 Krefeld

Deutschland

<https://www.myelom.org/>**Leukämiehilfe RHEIN-MAIN e. V.**

Haßlocher Straße 118

65428 Rüsselsheim am Main

<https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/>**Myeloma Patients Europe, MPE**www.mpeurope.org**International Myeloma Foundation, IMF**www.myeloma.org**Multiple Myeloma Research Foundation, MMRF**www.themmr.org**Leitlinie der DGHO**www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines

(→ Hämatologische Erkrankungen → Multiples Myelom)

