



## Smoldering Myeloma

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt und Dr. Annemarie Angerer, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg. DLH info 69 II/2019. Aktualisierung 6/2020.

**[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]**

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung, welche durch die Vermehrung von bösartigen (malignen) Plasmazellen gekennzeichnet ist. Die meisten Patienten mit Multiplem Myelom (rund 80%) sind symptomatisch, d.h. sie haben bestimmte Krankheitszeichen, wie Knochenschmerzen, Blutarmut, Nierenfunktionsverschlechterung, gehäufte Infektionen und/oder Kalziumerhöhung im Blut (letztere bedingt durch den Knochenabbau).

Durch Prof. Kyle von der Mayo Clinic, Rochester/USA, wurde vom behandlungspflichtigen, symptomatischen Multiplem Myelom eine Vorform, das sog. Smoldering Myeloma, abgegrenzt [to smolder (engl.) = schwelen, glimmen, glühen].

Beim Smoldering Myeloma findet sich oft eine relativ große Menge von Myelomzellen im Knochenmark, welche ein monoklonales Eiweiß produzieren. Die Konzentration des monoklonalen Eiweißes ist bei dieser Vorform oft größer bzw. gleich 30 g/l. Da aber keine Organschäden aufgrund des Myeloms bestehen, war eine zwingende Notwendigkeit zur Behandlung bisher nicht gegeben.

Sorgfältige Untersuchungen des Patienten hinsichtlich Organschäden sind selbstverständlich notwendig. So werden bei diesen Patienten die Knochen mittels bildgebender Verfahren (CT oder Röntgen, ggf. Magnetresonanztomografie) untersucht. Die Nieren-, Leber- und Herz-Funktion sowie die Blutbildung werden analysiert. Nur wenn die Ergeb-

**Tab. 1: Neue Definition des Smoldering Myeloma und des therapiepflichtigen Multiples Myeloms**

<b>Definition Smoldering Myelom</b>
Monoklonales Protein im Serum $\geq 30$ g/l oder im Urin $\geq 500$ mg/Tag und/oder 10 bis $<60\%$ monoklonale Plasmazellen im Knochenmark
Keine CRAB- oder SLiM-Kriterien und keine Amyloidose
<b>Definition therapiepflichtiges Multiples Myelom</b>
Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ und/oder extramedulläre Herde und mindestens ein CRAB- oder SLiM-Kriterium

**Tab. 2: CRAB-Kriterien und SLiM-Kriterien**

<b>CRAB-Kriterien</b>
C = Hyperkalzämie (Konzentration im Serum $> 2,75$ mmol/l oder $> 0,25$ mmol/l über dem Normwert)
R = Nierenschwäche (Kreatinin $> 2$ mg/dl oder Kreatinin-Clearance $< 40$ ml/min)
A = Anämie (Hämoglobin $< 10$ g/dl oder $> 2$ g/dl unter dem Normwert)
B = Knochenerkrankung (eine oder mehrere Osteolysen)
<b>SLiM-Kriterien</b>
Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$
Verhältnis von beteiligten zu unbeteiligten freien Leichtketten im Serum $\geq 100$ und Konzentration der betroffenen freien Leichtketten $\geq 100$ mg/l
Mehr als eine fokale Läsion in der Magnetresonanztomografie $\geq 5$ mm

nisse dieser Untersuchungen unauffällig sind, kann die Diagnose eines Smoldering Myeloma gestellt werden.

Man weiß, dass diese Patienten oft viele Monate oder sogar Jahre ohne eine Therapie bei guter Lebensqualität leben können.

Im November 2014 wurde durch die neuen Festlegungen der International Myeloma Working Group IMWG (Publikation von S. Vincent Rajkumar et al.) der Übergang vom Smoldering Myeloma zum Multiplen Myelom neu definiert [siehe Tab. 1 und 2]. Dadurch ist es nun möglich, Patienten zu behandeln, die mit einer Wahrscheinlichkeit von >80% Symptome, bedingt durch Organschäden, in den kommenden zwei Jahren nach Diagnosestellung entwickeln werden. Diese Patienten gelten als Hochrisiko-Smoldering Myeloma-Patienten und sollten möglichst in Registern oder Therapiestudien erfasst bzw. behandelt werden.

Da zunehmend weitere Biomarker zur besseren Prognosevorhersage des Smoldering Myeloma verfügbar sind und diese mit hoher Wahrscheinlichkeit das Auftreten von Endorganschäden vorhersagen, wird gegenwärtig daran gearbeitet, beim Smoldering Myeloma Hochrisikokonstellationen noch besser abzugrenzen.

Um die bei der symptomatischen Myelomkrankheit auftretenden Organschäden schon im Vorfeld zu vermeiden, werden für Patienten mit Hochrisiko-Smoldering Myeloma in Studien neue Medikamente geprüft. Mittlerweile wurden erste Ergebnisse von Therapiestudien veröffentlicht, die eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Zeit ohne Fortschreiten der Krankheit) und des Gesamtüberlebens durch eine frühe Therapie zeigen. In diesem Zusammenhang ist über eine Phase-III-Studie aus Spanien zu berichten, in der mit dem Präparat Lenalidomid Patienten mit Hochrisiko-Smoldering Myeloma behandelt wurden. Die Auswertungen zeigen, dass die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung im Behandlungsarm länger war. Auch das Gesamtüberleben war für die frühzeitig behandelten Patienten verbessert.

Als gut wirksam und verträglich haben sich auch der Proteasomen-Hemmer Ixazomib und die monoklonalen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab oder Isatuximab erwiesen. Beispielsweise wurde in der Centaurus-Studie eine Daratumumab-Monotherapie von unterschiedlicher Dauer untersucht. Eine Therapie mit Daratumumab über zwei Jahre ist einer

kürzeren Therapiedauer in Bezug auf die Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung überlegen. Eine längere Nachbeobachtungszeit und weitere Studien für diese Patientengruppe sind erforderlich.

Ein Antikörper gegen Interleukin-6 (Siltuximab) reduziert die Aktivität dieses Zytokins, das für das Myelomwachstum wichtig ist, in Blut und Knochenmark. Eine erste Studie mit Siltuximab beim Hochrisiko-Smoldering Myeloma ist ausgewertet. Siltuximab scheint das Fortschreiten in ein therapiepflichtiges Multiples Myelom zu verzögern.

Interessenten können sich bei Rückfragen wenden an:

Dr. Jana Schlenzka,  
Prof. Dr. Marc-Steffen Raab,  
Myelomzentrum Heidelberg, Tel. 06221-56  
8198,  
E-Mail: [myelom.studien@med.uni-heidelberg.de](mailto:myelom.studien@med.uni-heidelberg.de)

### **Autorenkontakt**

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt und Dr. Annemarie Angerer, Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg,  
E-Mail: [annemarie.angerer@med.uni-heidelberg.de](mailto:annemarie.angerer@med.uni-heidelberg.de)

### **Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen**

#### **Amyloidose:**

Oberbegriff für Krankheiten mit Einlagerung von Amyloid, d.h. atypischen Eiweißkörpern im Gewebe und in Organen, z.B. Herz und Niere, mit entsprechenden Folgestörungen durch Beeinträchtigung der Organfunktionen

#### **Anämie:**

Blutarmut; Mangel an rotem Blutfarbstoff (Hämoglobin)

#### **Autologe Stammzelltransplantation:**

Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosis-Chemotherapie

#### **Biomarker:**

Biologische Merkmale, die diagnostische oder prognostische Bedeutung haben

#### **Extramedullär:**

außerhalb des Knochenmarks

**Hämoglobin:**  
roter Blutfarbstoff

**Hyperkalzämie:**  
erhöhtes Kalzium im Blut

**Maligne:**  
bösartig

**Monoklonal:**  
von einem einzigen, genetisch identischen Zellklon ausgehend oder gebildet.

**Osteolyse:**  
räumlich begrenzter Knochenherd, an dem Knochensubstanz abgebaut wird

**Proteasomen-Hemmer:**  
Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib

**Smoldering Myeloma:**  
[to smolder (engl.) = schwelen, glimmen, glühen]

**Zytokine:**  
vom menschlichen Körper produzierte regulatorische Eiweiße, die insbesondere der Steuerung der Immunantwort dienen