

Multiple Myelom

Stand Dezember 2017

Multiples Myelom: Diagnosesicherung

Verdachtsdiagnose Myelom

Klinische Untersuchung

Geriatrisches Assessment bei ≥ 70 J.

Labor-Untersuchung (Blut):

- Blutbild mit Differentialblutbild (Plasmazellen?)
- Gesamtprotein, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Calcium, Kalium, GOT/GPT (ASAT/ALAT), gamma-GT, Bilirubin, LDH, AP, Harnsäure, CRP, Beta2-Mikroglobulin
- Serum-Elektrophorese mit Immunfixation
- Freie Leichtketten im Serum
- eGFR (MDRD oder CKD-EPI)
- Quantitative Immunglobulin-Bestimmung

Labor-Untersuchung (Urin):

- Kreatinin-Clearance
- Gesamtproteinurie, Albuminurie
- Quantitative Leichtkettenausscheidung
- Immunfixation

Knochenmarkzytologie und -histologie

- Infiltrationsgrad, Resthämatopoese, Plasmazellmorphologie
- Zytogenetik: 17p13; t(4;14), t(14;16), t(14;20); 1p- u. 1q- Anomalien

Bildgebung

- Low-dose Ganzkörper-CT ohne Kontrastmittel
- Alternativ: Ganzkörper-MRT bzw. fokussierte MRT Untersuchung (z.B. MRT Wirbelsäule / Becken) zum Nachweis fokaler Läsionen oder bei V.a. extramedullären Befall bzw. SMM

SMM: smoldering myeloma

Multiples Myelom: Definitionskriterien und Behandlungsbedürftigkeit (IMWG)

Kein Myelom-definierender
Befund* vorhanden

MGUS (non-IgM, IgM, Leichtketten) => zunächst 6-
monatliche Kontrollen

Solitäres Plasmozytom (\pm minimale KM-Beteiligung) =>
lokale Bestrahlung mit oder ohne vorherige Vertebro-
/Osteoplastie

POEMS-Syndrom => interdisziplinäre
Einzelfallentscheidung

AL-Amyloidose => eigener Behandlungspfad

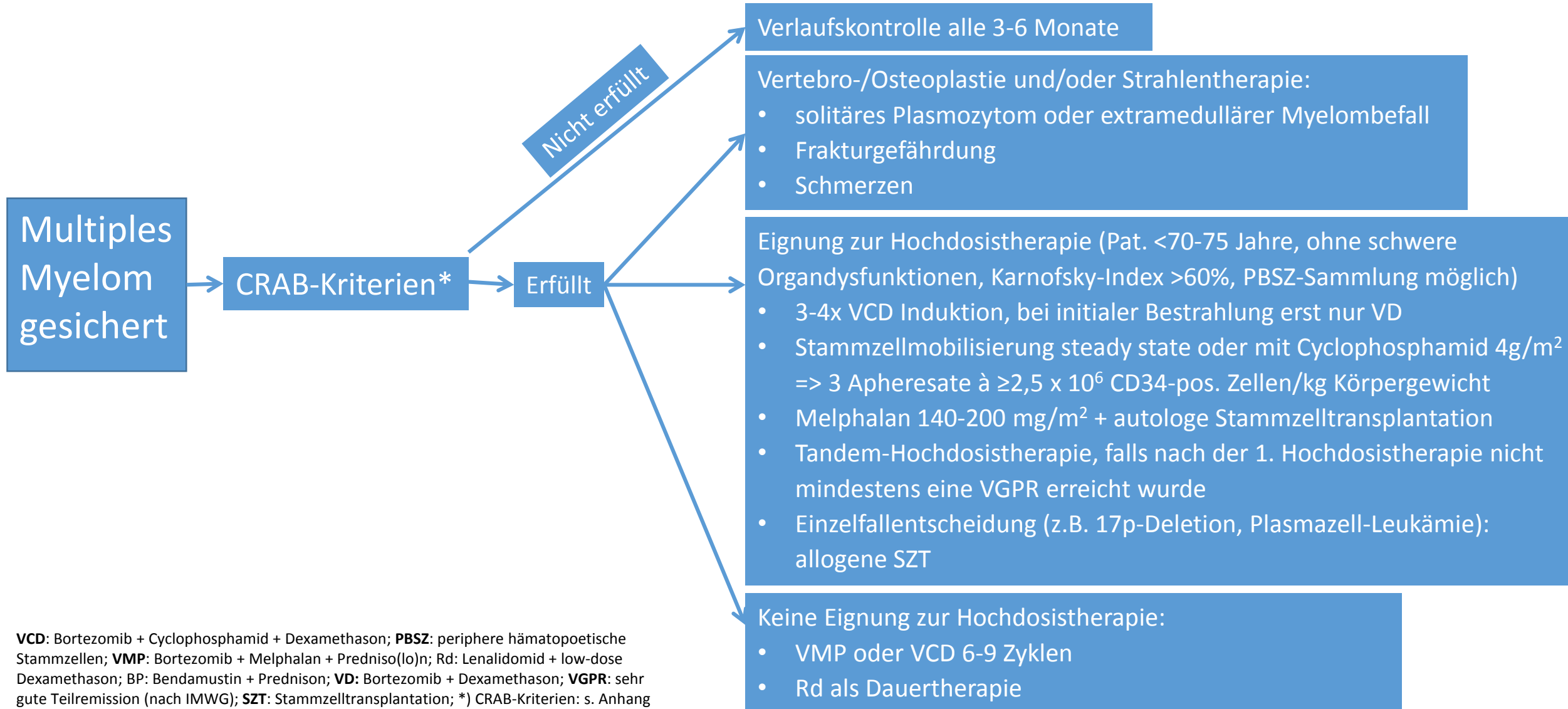
Smoldering Myeloma => zunächst 3-monatliche
Kontrollen

≥ 1 Myelom-definierender
Befund vorhanden

Multiples Myelom

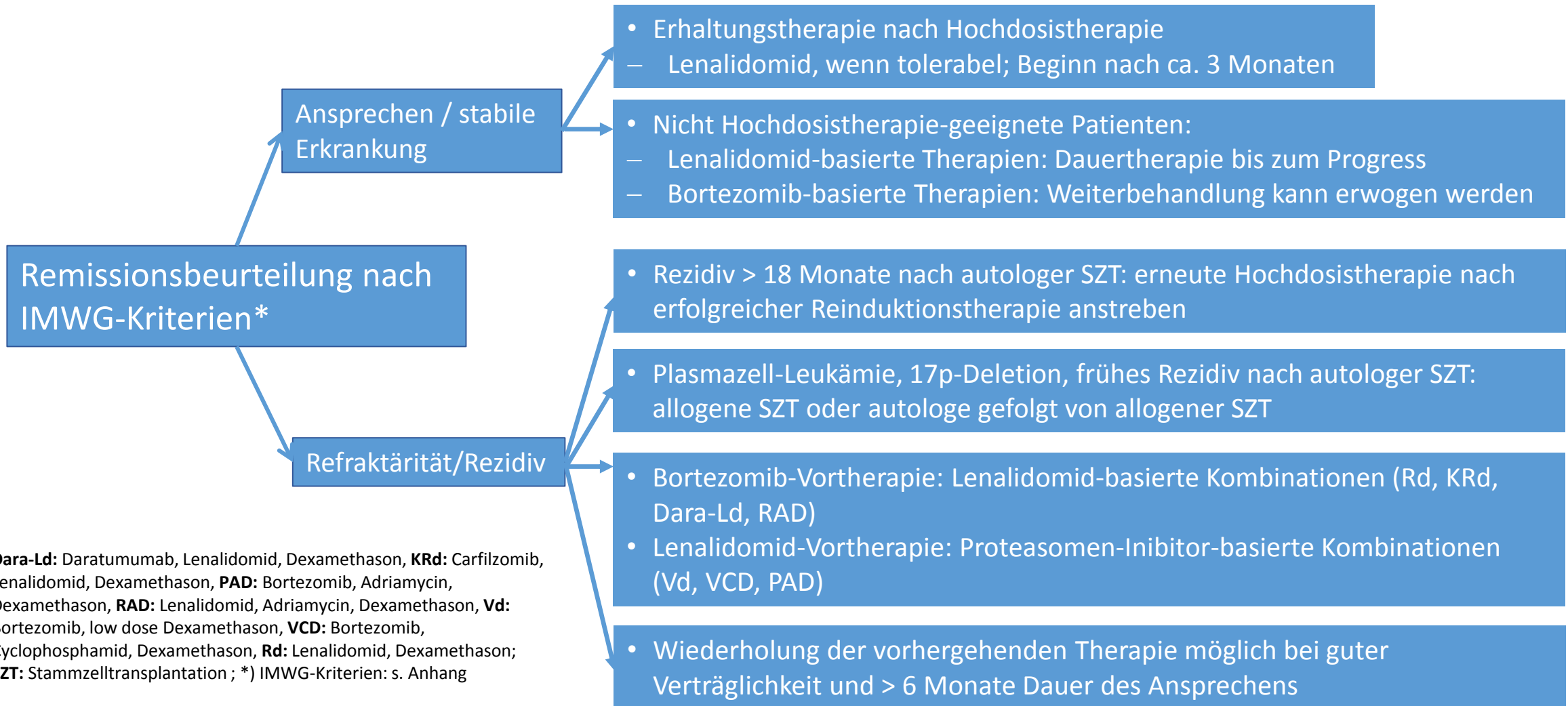
IMWG: International Myeloma Working Group; *) Myelom-definierender Befund: s. Anhang

Multiples Myelom: Primärtherapie bei Behandlungsbedürftigkeit



VCD: Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason; **PBSZ:** periphere hämatopoetische Stammzellen; **VMP:** Bortezomib + Melphalan + Predniso(lo)n; **Rd:** Lenalidomid + low-dose Dexamethason; **BP:** Bendamustin + Prednison; **VD:** Bortezomib + Dexamethason; **VGPR:** sehr gute Teilremission (nach IMWG); **SZT:** Stammzelltransplantation; *) CRAB-Kriterien: s. Anhang

Multiples Myelom: Therapie je nach Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung



Dara-Ld: Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason, **KRd:** Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason, **PAD:** Bortezomib, Adriamycin, Dexamethason, **RAD:** Lenalidomid, Adriamycin, Dexamethason, **Vd:** Bortezomib, low dose Dexamethason, **VCD:** Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason, **Rd:** Lenalidomid, Dexamethason; **SZT:** Stammzelltransplantation ; *) IMWG-Kriterien: s. Anhang

- **Osteoprotektion:**
 - Bisphosphonate (außer bei solitärem Plasmozytom, MGUS, SMM)
- **Schmerztherapie** (unter Berücksichtigung der Nierenfunktionseinschränkung)
- **Infektionsprophylaxe:**
 - Bei Bortezomib: 1 x 400 mg Aciclovir p.o. täglich
 - Impfungen: Influenza und Pneumokokken (PCV-13)
- **Thromboseprophylaxe:**
 - ASS-100 bei Imid-basierter Therapie und Standardrisiko
 - NM-Heparin bei erhöhtem Risiko und/oder vorheriger Thromboembolie
- **Ulcusprophylaxe** bei Glukokortikoiden:
 - PPI
- **Psychoonkologische Mitbetreuung**
- **Palliative Mitbetreuung**

PCV-13: Pneumokokken-Konjugatvakzine gegen 13 Serotypen
ASS: Acetylsalicylsäure
NM: niedermolekular
PPI: Protonenpumpeninhibitor

Multiple Myelom: Anhang

Multiples Myelom: Myelom-definierender Befund und „CRAB“-Kriterien

Myelom-definierender Befund (alle müssen erfüllt sein):

- Nachweis klonaler Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ und/oder histologische Bestätigung eines Plasmozytoms des Knochens oder extramedullär;
- Plasmazell-Leukämie: $>20\%$ Plasmazellen oder $>2 \times 10^6$ Plasmazellen/ μl im Differentialblutbild

SLiM-CRAB-Kriterien (mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein):

- Erhöhter Serum Kalzium Spiegel (C): $>0,25$ mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder $>2,75$ mmol/l
- Niereninsuffizienz (R): Kreatinin-Clearance < 40 ml/min oder Serum-Kreatinin-Wert $>2,0$ mg/dl
- Anämie (A): Hb-Wert $>2,0$ g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder <10 g/dl
- Skelettkomplikationen (B): Osteolysen, (myelombedingte Osteopenie oder Osteoporose)
- Klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$
- Freie Leichtketten-Ratio (betroffen/nicht-betroffen) ≥ 100
- > 1 fokale Läsion im Ganzkörper-MRT > 5 mm

Multiples Myelom: Stadieneinteilung (Salmon & Durie, ISS und rev. ISS)

HR-ZG: Hochrisiko-Zytogenetik
ISS: International Staging System (Greipp et al, JCO 2005)
Salmon & Durie Staging: Durie et al, Cancer 1975

Stadium I	<p>Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hb > 10 g/dl - Serum-Kalzium normal (≤ 12 mg/dl = $\leq 2,75$ mmo/l) - Bildgebung: maximal eine solitäre Läsion - IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl - Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24 h 	<p>$\beta 2$-MG > 3,5 mg/ml, Albumin $\geq 3,5$ g/dl</p>	<p>ISS I, Nicht-HR-ZG, wie del17, t(4;14), t(14;16), normale LDH</p>
Stadium II	<p>- Befunde weder denen in Stadium I noch III entsprechend</p>	<p>Nicht ISS I und III</p>	<p>Nicht ISS I und III</p>
Stadium III	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hb $\leq 8,5$ g/dl - Serum-Kalzium erhöht (> 12 mg/dl = $> 2,75$ mmo/l) - Bildgebung ≥ 2 Osteolysen - IgG < 7 g/dl; IgA < 5 g/dl - Bence-Jones-Proteinurie < 12 g/24 h 	<p>$\beta 2$-MG > 5,5 mg/ml</p>	<p>ISS III, HR-ZG oder/und erhöhte LDH</p>
Subklassifikation	<p>A) Serum-Kreatinin < 2 mg/dl B) Serum-Kreatinin ≥ 2 mg/dl</p>		

Multiple Myelom: Remissionskriterien nach IMWG (Kumar et al, Lancet Oncol 2016)

Kategorie	Kriterien des Ansprechens
mCR ^{PCR}	mCR ^{FACS} plus fehlender Nachweis detektierbarer klonaler Plasmazellen mittels ASO-PCR
mCR ^{FACS}	sCR und fehlender Nachweis detektierbarer maligner Plasmazellen im Knochenmark mittels Durchflusszytometrie
sCR	CR plus normales FLC-Verhältnis und fehlender Nachweis von klonalen Plasmazellen im Knochenmark mittels Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz
CR	Negative Immunfixation in Serum und Urin, Verschwinden von Weichteil-Plasmozytomen sowie $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark
nCR	Subkategorie der VGPR: fehlender Nachweis eines M-Proteins in Serum und Urin mittels Elektrophorese und/oder 24 h-Sammelurin und positive Immunfixation in Serum und/oder Urin
VGPR	M-Protein mittels Immunfixation in Serum und Urin nachweisbar, aber nicht mittels Elektrophorese oder $\geq 90\%$ Reduktion des Serum M-Proteins plus M-Protein im Urin < 100 mg pro 24 Stunden
PR	$\geq 50\%$ Reduktion des Serum M-Proteins $\geq 90\%$ Reduktion der Leichtketten-Ausscheidung im 24 h-Sammelurin oder bis auf weniger als 200 mg pro 24 Stunden $\geq 50\%$ Reduktion der Größe von Weichteil-Plasmozytomen
MR	25-49% Reduktion des monoklonalen Paraproteins im Serum 50-89% Reduktion der Leichtketten-Ausscheidung im 24 h-Sammelurin (aber weiterhin > 200 mg pro 24 Stunden) 25-49% Reduktion der Größe von Weichteil-Plasmozytomen (radiologische Diagnostik oder klinische Untersuchung)
SD	Kriterien für CR, VGPR, PR bzw. MR nicht erfüllt oder Krankheitsprogression

mCR: molekulare Vollremission; sCR: stringente Vollremission; nCR: nahezu vollständige Remission; VGPR: sehr gute Teilremission; MR: minimales Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; FACS: Durchflußzytometrie

Multiple Myelom

Stand April 2018

Autoren

G. Maschmeyer (federführend)

H. Badakhshi