

Tischatlas Multiples Myelom

Monika Engelhardt
Ralph Wäsch



Die Kunst des Erklärens und Verstehens

© Georg Thieme Verlag KG 2025

GSK

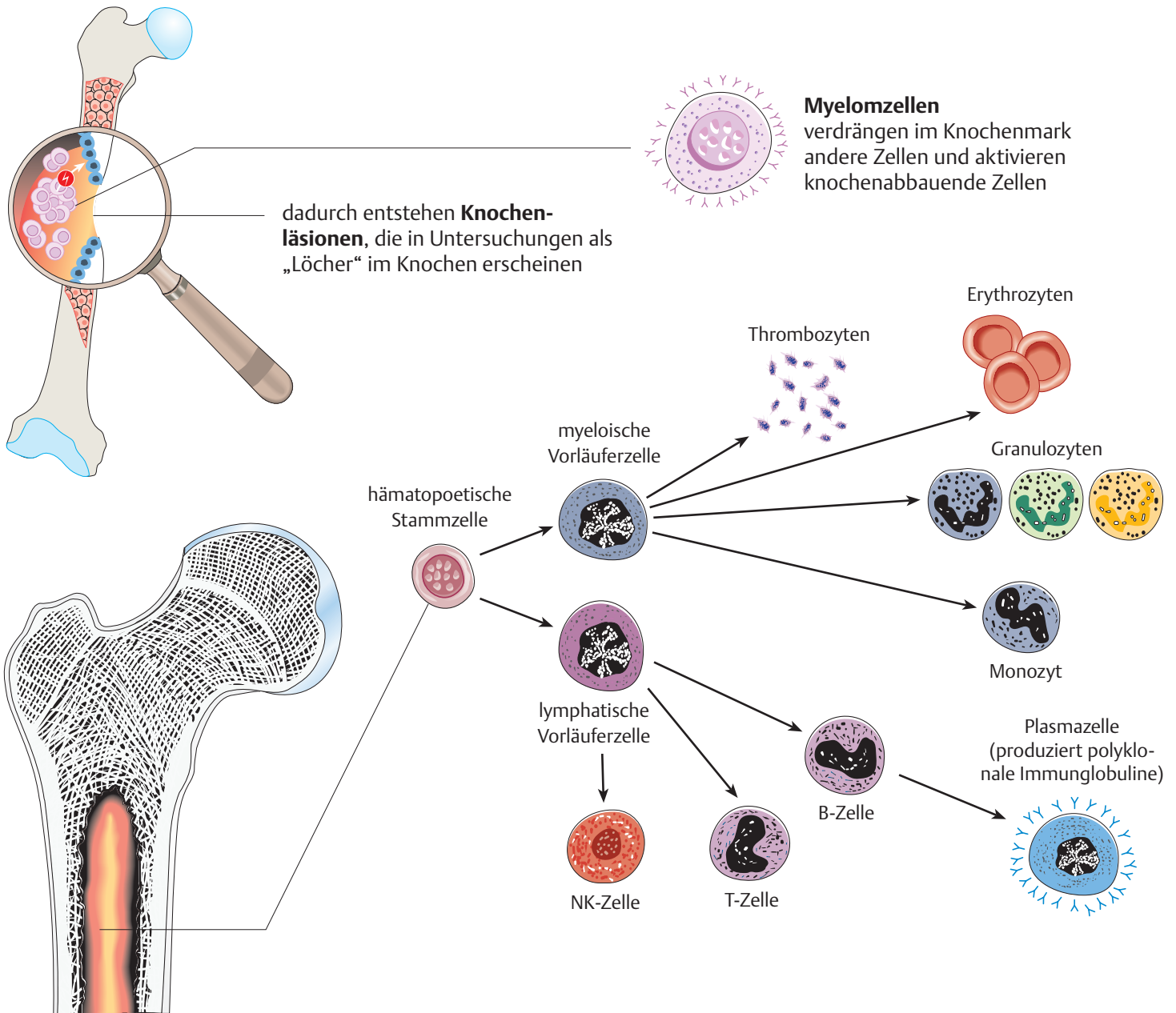
 Thieme

Was ist ein Multiples Myelom?

Definition

Multiples Myelom:

Das Multiple Myelom (MM) ist eine Krebserkrankung von Plasmazellen, die normalerweise Antikörper (polyklonale Immunglobuline) für die Infektabwehr produzieren. Myelomzellen produzieren monoklonales Protein (M-Protein, Paraprotein). Eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und ein schwelendes Myelom (SMM) gehen einem MM typischerweise voraus, ohne dass diese zwingend behandelt werden müssen.



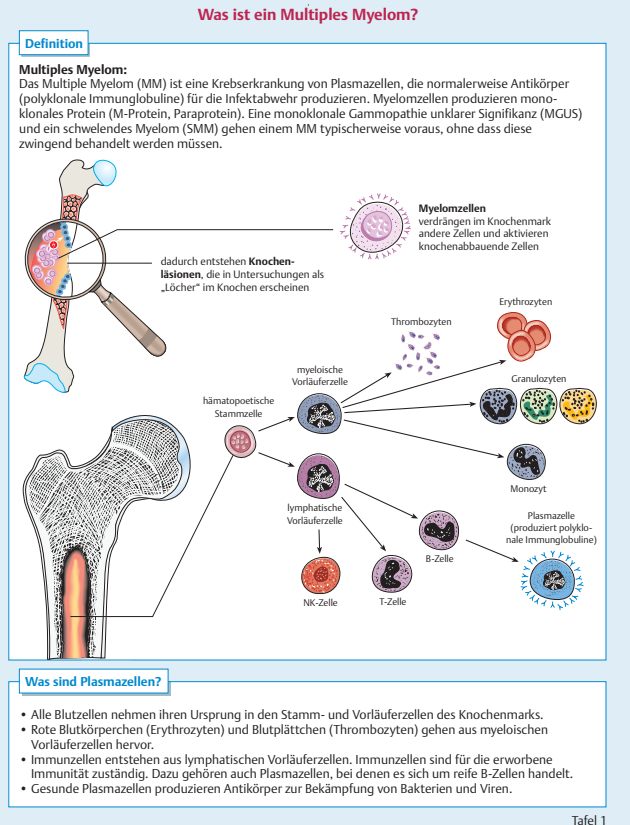
Was sind Plasmazellen?

- Alle Blutzellen nehmen ihren Ursprung in den Stamm- und Vorläuferzellen des Knochenmarks.
- Rote Blutkörperchen (Erythrozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) gehen aus myeloischen Vorläuferzellen hervor.
- Immunzellen entstehen aus lymphatischen Vorläuferzellen. Immunzellen sind für die erworbene Immunität zuständig. Dazu gehören auch Plasmazellen, bei denen es sich um reife B-Zellen handelt.
- Gesunde Plasmazellen produzieren Antikörper zur Bekämpfung von Bakterien und Viren.

Was ist ein Multiples Myelom?

■ Multiples Myelom

Wo entsteht es, wie häufig ist es und wie wird es verursacht?



Definition [1, 2]

- Das Multiple Myelom (MM) ist eine Krebserkrankung von weißen Blutkörperchen, die zur körpereigenen Immunabwehr gehören – den Plasmazellen. Normalerweise sind verschiedene Plasmazellen für die Produktion von Antikörpern (polyklonale Immunglobuline) verantwortlich, die das Immunsystem bei der Abwehr von Infektionserregern benötigt.
- Anders als gesunde Plasmazellen produzieren entartete Plasmazellen (Myelom-Zellen) abnormale Immunglobuline, die von einer einzelnen defekten Zelle ausgehen und damit monoklonal sind (monoklonales Eiweiß bzw. M-Protein). Myelom-Zellen vermehren sich unkontrolliert und können sich im Knochenmark zu mehreren „Myelom-Herden“ formieren (= Multiples Myelom [MM]).
- Das übermäßig produzierte M-Protein, das auch als Paraprotein bezeichnet wird, ist für den Körper funktionslos. Das M-Protein/Paraprotein lässt sich durch Untersuchungen im Blut und/oder Urin nachweisen und spielt daher für die Diagnose und Überwachung der Erkrankung eine Rolle.

Häufigkeit [2]

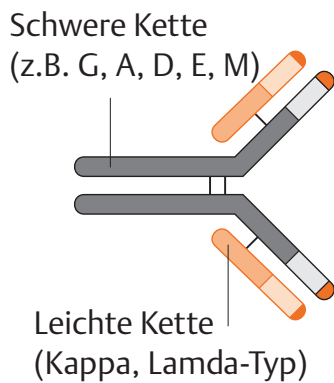
- Das MM ist eine relativ seltene Blutkrebserkrankung. In Deutschland trat es 2020 bei etwa 3010 Frauen und 3700 Männern neu auf. Dabei waren Frauen im Mittel 74 Jahre bzw. Männer 72 Jahre alt, wenn sie am MM erkrankten (Zahlen aus dem Jahr 2020) [2].

- Im Jahr 2021 starben 1836 Frauen und 2208 Männer infolge eines MM. Das mittlere Sterbealter lag bei 80 (Frauen) bzw. 77 Jahren (Männer). Die Prognose des MM verbessert sich derweilen stetig durch insbesondere immer wirksamere Anti-Myelom-Therapien.

Ursachen [1]

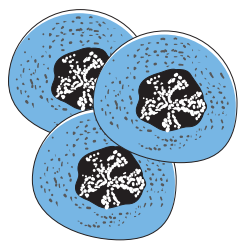
- Der Auslöser der Erkrankung ist beim MM weitgehend unbekannt, das Aufeinandertreffen von mehreren Faktoren gilt als wahrscheinlich. Bei der Mehrheit der Patienten bleibt die Herkunft der Erkrankung unklar.
- Als mögliche Risikofaktoren gelten
 - höheres Lebensalter (das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Lebensalter),
 - männliche Geschlechtszugehörigkeit,
 - afroamerikanische Abstammung,
 - genetische Risikofaktoren (zytogenetische/molekulargenetische Veränderungen)
- Es gibt bisher keine Vorsorgeuntersuchung (z. B. über eine Bestimmung des genetischen Erkrankungsrisikos), mit der sich eine MM-Erkrankung vorhersagen lässt.

Was heißt MGUS, SMM oder AL-Amyloidose?

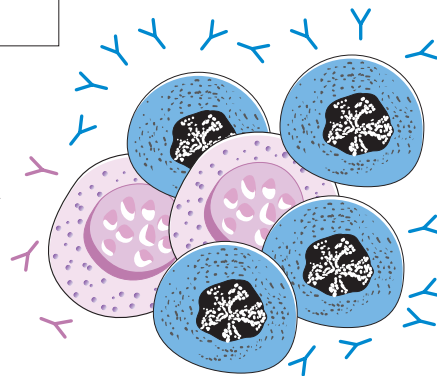


Aufbau eines normalen Antikörpers
(z.B. Immunglobulin G, IgG)

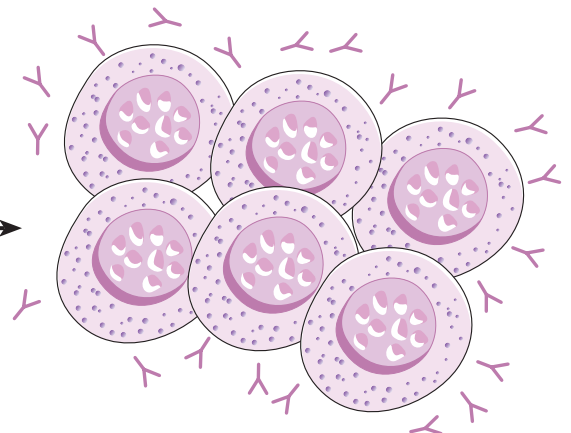
Das MM ist die häufigste maligne Plasmazellerkrankung.



**Monoklonale
Gammopathie
unklarer Signifikanz
MGUS**
(ohne Symptome)



**Smoldering MM
SMM**
„Schwelendes“ MM
(ohne Symptome)



**Multiples Myelom
MM**
(Symptome vorhanden)

obligate Vorstufen des MM

MGUS:
ca. 1% jährliches
Progressionsrisiko

Niedrigrisiko-SMM

Hochrisiko-SMM

SMM:
ca. 10% jährliches Progressionsrisiko

**Multiples
Myelom**

Wie unterscheidet sich die AL-Amyloidose vom MM?

- Das MM ist die häufigste maligne Plasmazellerkrankung.
- Bei der **AL**-Amyloidose handelt es sich um eine Protein-Fehlfaltungserkrankung. **Diese ist mit einer MGUS-, SMM- oder MM-Konstellation/Erkrankung assoziiert, d.h. beides tritt gemeinsam auf.**

Welche Vorstufen gibt es beim MM?

- MGUS und SMM sind obligate Vorstufen des MM.
- Bei der MGUS beträgt das jährliche Übergangsrisiko in ein MM nur etwa 1%, beim SMM ungefähr 10%.
- MGUS und das SMM werden in der Regel nicht behandelt.
- Beim Hochrisiko-SMM kommt die Teilnahme in klinischen Studien/Behandlung mit neuen Medikamenten in Frage.

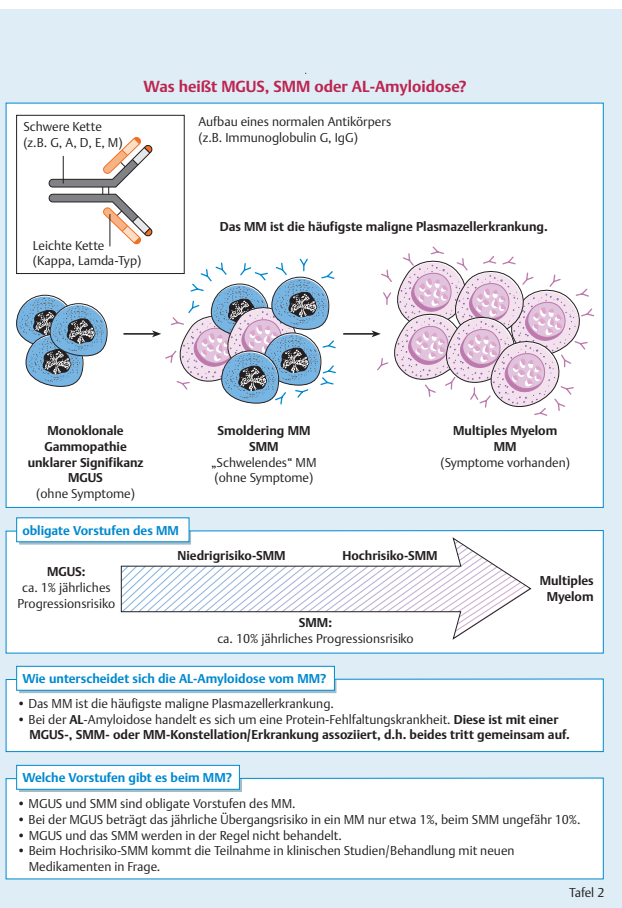
Was heißt MGUS, SMM oder AL-Amyloidose?

■ MM-Subtypen und andere Plasmazellerkrankungen

Welche Vorstufen gibt es? Welche Subtypen gibt es?

Vorstufe MGUS [1–3]

- Die MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) ist eine potenzielle Vorstufe (Präkanzerose) zu einer Blutkrebserkrankung.



- In der Laboruntersuchung werden klonale Plasmazellen und komplette/incomplete Immunglobuline (M-Protein) in niedriger Anzahl nachgewiesen. Ihre niedrige Anzahl reicht für die Entwicklung von Krankheitssymptomen nicht aus.

- Eine MGUS wird – üblicherweise – nicht behandelt.

- Da eine MGUS als Vorstufe in eine Blutkrebserkrankung übergehen kann, sind regelmäßige Kontrollen angezeigt, um ein Fortschreiten (Progression) nicht zu übersehen. Das Risiko für den Übergang in ein MM beträgt ungefähr 1 % pro Jahr – kann aber je nach Ausgangswert des M-Proteins höher sein.

Vorstufe SMM [1–3]

- Beim sogenannten „schwelenden“ (smoldering) MM (SMM) ist die Anzahl der monoklonalen Plasmazellen und deren Produkten nochmals höher als beim MGUS. Das Risiko des Übergangs in ein MM ist ebenfalls höher als beim MGUS (ca. 10 % pro Jahr).

- Eine SMM wird i. d. R. nicht behandelt.

- Durch eine Untersuchung des Knochenmarks und die Anwendung von Risikokriterien (IMWG-Kriterien) werden Patienten identifiziert, die ein hohes Progressionsrisiko haben (2 von 3 erfüllten Kriterien = Hochrisiko-SMM). Anhand der **IMWG-Kriterien** lassen sich Hochrisiko-SMM bei Patienten identifizieren, die 2 von 3 der folgenden Kriterien erfüllen: freie Leichtketten-Ratio im Blutserum > 20, monoklonales Protein im Blutserum > 2 g/dl, oder klonale Plasmazellen im Knochenmark > 20 %.

- Patienten mit Hochrisiko-SMM können mit einem CD38-Antikörper behandelt oder in klinische Studien eingeschlossen werden. Ein Niedrigrisiko-SMM wird regelmäßig hinsichtlich einer Verschlechterung in den IMWG-Kriterien überwacht.

Andere Plasmazellerkrankungen [1–3]

- Bei einer Amyloidose handelt es sich um eine Protein-Fehlfaltungskrankheit. Die strukturell veränderten Proteine unterscheiden sich im Aufbau und können Organe wie Herz, Niere, Nervensystem, Darm oder Leber schwer schädigen.
- MGUS, SMM oder MM können mit einer AL-Amyloidose einhergehen.
- Das solitäre Plasmazytom ist ein einzelner Tumor, der aus monoklonalen Plasmazellen besteht. Eine Heilung ist durch eine Operation oder Bestrahlung möglich. Aber in über 50 % der Fälle haben die Plasmazellen zu diesem Zeitpunkt bereits gestreut, sodass eine Progression zum MM möglich wird.
- Bei der Plasmazell-Leukämie finden sich im Blutausschrieb mind. 5 % Plasmazellen.

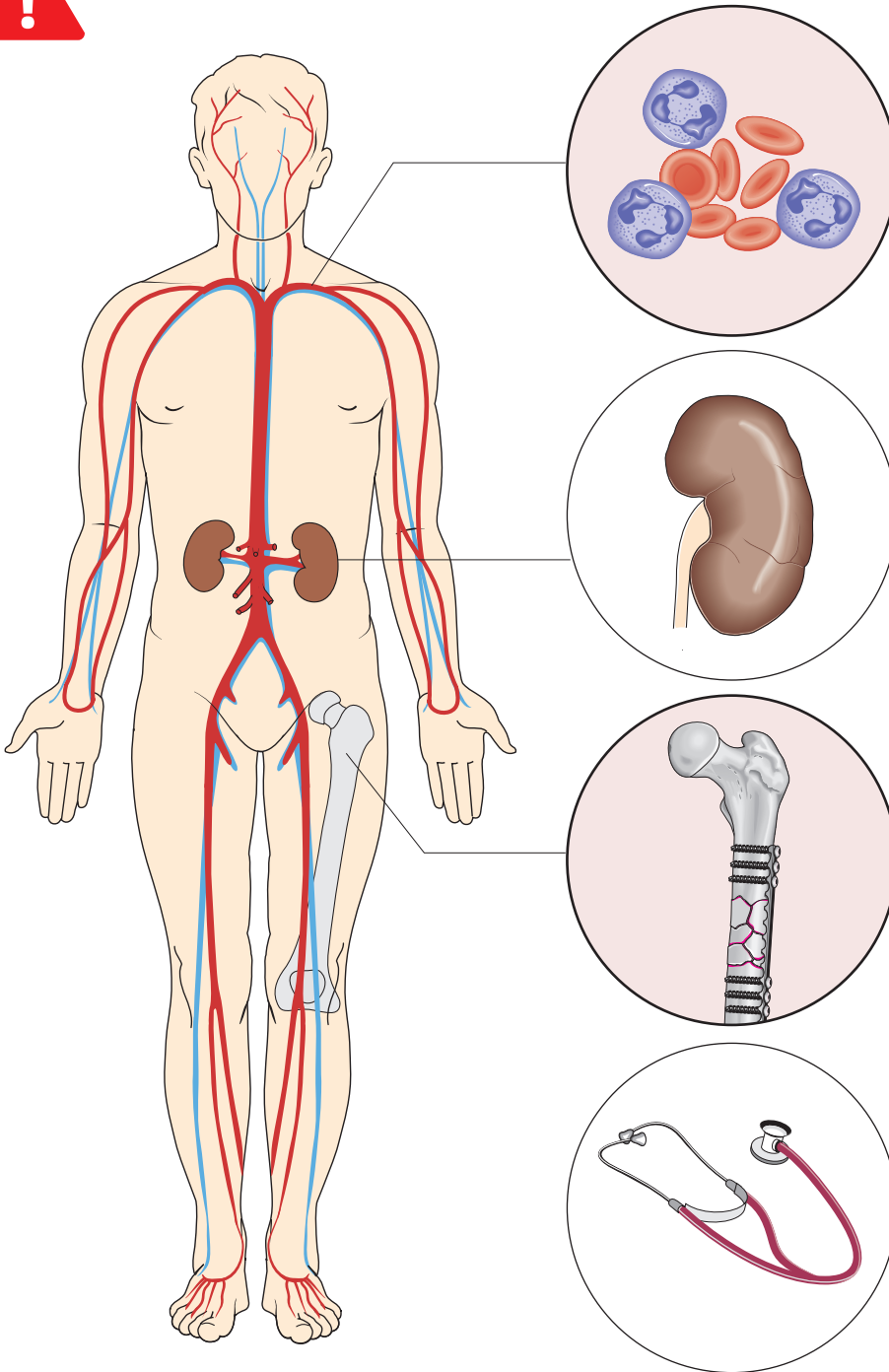
Verschiedene Befallsmuster beim MM [1, 4]

- Je nach Verteilungsmuster der Myelomzellen bzw. Myelom-Herde wird das MM als
 - fokal (einzelner Herd)
 - multifokal (mehrere fokale Herde)
 - diffus (Knochenskelett ist diffus infiltriert) und/oder als extramedullär (MM-Herde auch außerhalb des Knochenmarks) auftretend bezeichnet.

Welche Organe sind am häufigsten betroffen?



Wichtigste Symptome sind Knochenbefall/-schmerzen und Anämie → Erschöpfungssyndrom (Fatigue)



Blutarmut

- als Folge von erniedrigter Anzahl roter Blutkörperchen (sog. Anämie)
- Infektanfälligkeit

Nierenschäden

- Verminderte Urinausscheidung
- Wasseransammlungen in den Beinen und Gelenken
- Störungen des Bewusstseins, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit
- Übelkeit

Knochenbefall

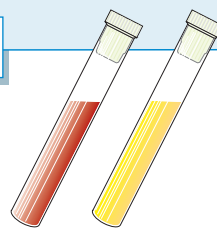
- In erster Linie Knochen-schmerzen
- unerwartete Knochenbrüche (ohne Ereignis)
- Müdigkeit, Durst, Erbrechen, Verwirrtheit (bedingt durch erhöhte Kalziumkonzentration im Blut – Hyperkalzämie)

allgemeine Symptome

- Abgeschlagenheit und Erschöpfung
- Gewichtsverlust

Welche Organe sind am häufigsten betroffen?

- Knochen (Knochenschmerzen, Knochenbrüche)
 - Blut
 - Nieren
- (Blut- oder Urinwerte auffällig)



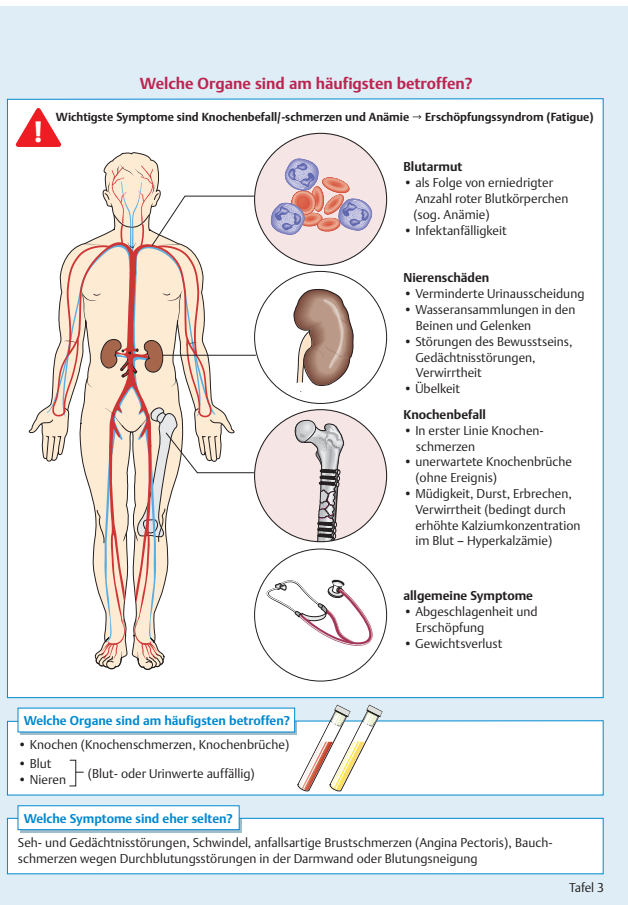
Welche Symptome sind eher selten?

Seh- und Gedächtnisstörungen, Schwindel, anfallsartige Brustschmerzen (Angina Pectoris), Bauchschmerzen wegen Durchblutungsstörungen in der Darmwand oder Blutungsneigung

Welche Symptome verursacht das MM?

■ Mögliche Symptome beim MM

Welche Symptome treten beim MM auf? Wie kommen sie zustande?



Häufige Symptome [1, 2, 4]

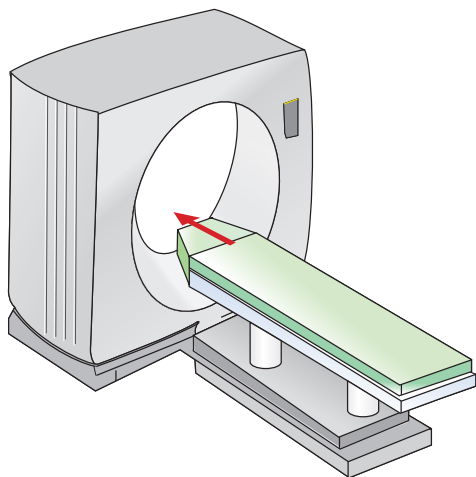
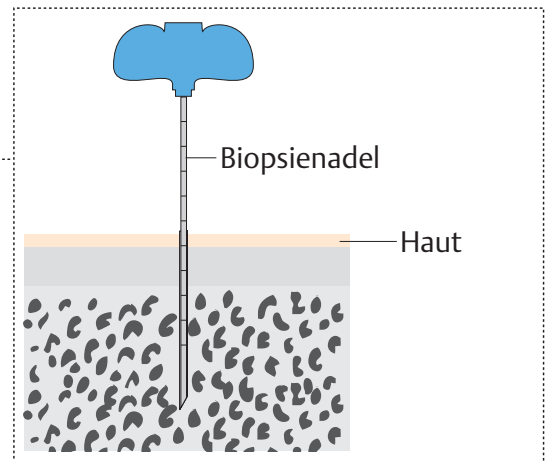
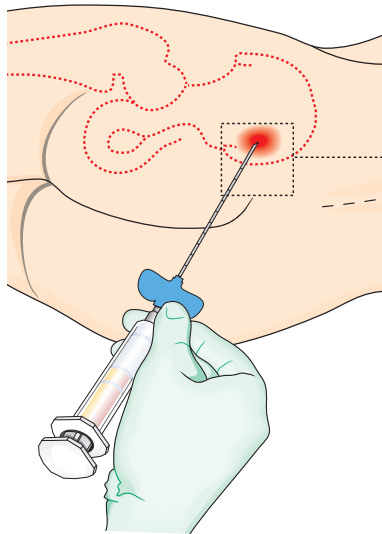
Symptome und Beschwerden sind beim MM sehr variabel und häufig unspezifisch. Ein Viertel der Patienten ist bei Diagnosestellung sogar symptomfrei.

- Da Myelomzellen im Knochenmark sitzen und wachsen, sind Knochenschmerzen und/oder unerwartete Knochenbrüche relativ typisch. Alle Knochen können betroffen sein.
- Myelomzellen wirken sich fördernd auf Knochenabbau-prozesse und hemmend auf Knochenaufbau aus: Es kann zu diffusem Knochenabbau oder lokalen Auflösungen des Knochens (Osteolysen) kommen, die in der Röntgen- oder CT-Aufnahme (Computertomografie) sichtbar werden.
- Aus der Verdrängung blutbildender Stammzellen im Knochenmark kann z. B. Blutarmut (Anämie) mit Abgeschlagenheit und Erschöpfung (Fatigue) oder ein Thrombozytenmangel mit vermehrter Blutungsneigung resultieren. Ein Rückgang der weißen Blutkörperchen (Beeinträchtigung der Immunsystems) führt zur Schwächung des Immunsystems und erhöhter Infektanfälligkeit.
- Die vermehrte Paraproteinproduktion kann indirekt auch Blutgerinnsel in den Gefäßen (venöse Thromboembolien, Schlaganfälle) begünstigen sowie Beeinträchtigungen der Nierenfunktion und Myelom-bedingtes Nierenversagen verursachen.
- Da beim MM Kalzium aus den Knochen freigesetzt wird, können erhöhte Kalziumspiegel (Hyperkalzämie) resultieren und z. B. zu Unwohlsein, Verwirrtheit, Magen-Darm-Beschwerden, Störungen der Nieren- und Herzfunktion sowie muskulären/ neurologischen Beeinträchtigungen führen.

Wie wird das MM diagnostiziert?

Knochenmarkuntersuchungen

- Knochenmarkaspiration
- Knochenmarkstanzbiopsie



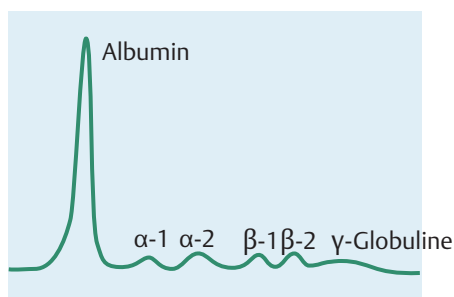
Bildgebende Untersuchungen

- Erkennung geschädigter Knochenbereiche
- Röntgen, CT, MRT
- Gelegentlich ist eine PET/CT sinnvoll

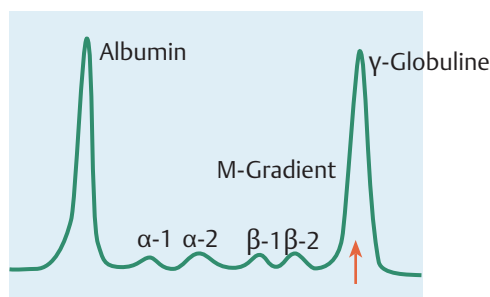
Laboruntersuchungen und Proteinelektrophorese

- großes Blutbild und Urintest
- Detektion freier Leichtketten (diese sind nicht wie normalerweise mit Schwereketten zu vollständigen Antikörpern verbunden und können beim MM z.B. im Serum/Urin zirkulieren)
- Protein-Elektrophorese zur Bestimmung der Menge des M-Proteins

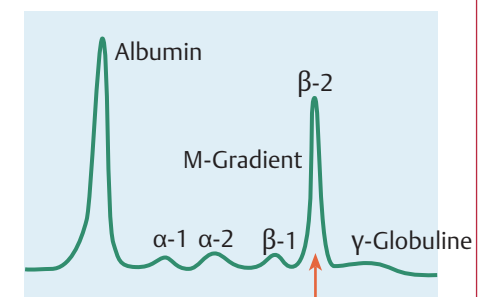
unauffällige Proteinelektrophorese



MM mit M-Gradient in der γ-Fraktion (MM vom IgG-Typ)



MM mit M-Gradient in der β-2-Fraktion



Elektrophorese-Grafiken: Unauffälliger Befund (links), auffällige Befunde mit Gradient in der γ-Globulin-Fraktion bzw. β-2-Mikroglobulin-Fraktion (Mitte und rechts, s. roter Kasten)

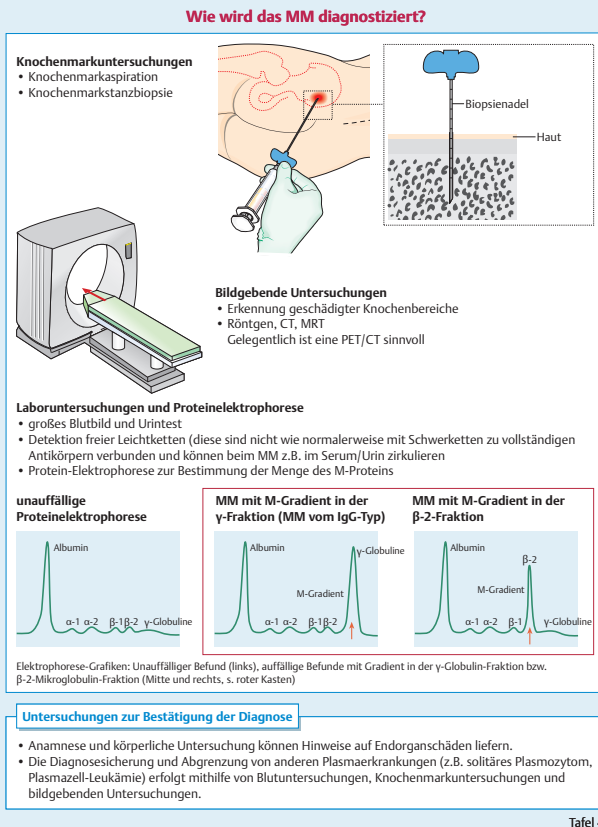
Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose

- Anamnese und körperliche Untersuchung können Hinweise auf Endorganschäden liefern.
- Die Diagnosesicherung und Abgrenzung von anderen Plasmaerkrankungen (z.B. solitäres Plasmozytom, Plasmazell-Leukämie) erfolgt mithilfe von Blutuntersuchungen, Knochenmarkuntersuchungen und bildgebenden Untersuchungen.

Wie wird das MM diagnostiziert?

■ Diagnostik und Untersuchungen des MM

Wie wird das MM nachgewiesen? Welche Untersuchungen sind erforderlich?



Hochrisiko-MM, wenn mind. 1 der folgenden Kriterien erfüllt:

- del(17p) Mutation und/oder TP53-Mutation
- Mindestens 1 der folgenden Translokationen: t(4;14) oder t(14;16) oder t(14;20) in Kombination mit einem Zugewinn 1q (1q+) und/oder del(1p32)
- Monoallelische Deletion del(1p32) zusammen mit 1q+, oder biallelische Deletion del(1p32)
- Hoher Beta2-Mikroglobulinwert (≥ 5 mg/l) bei normalem Kreatinin-Wert ($< 1,2$ mg/dl)

Diagnose [2, 5]

- Häufig erregen veränderte Blut- oder Urinwerte, Knochen-schmerzen oder Knochenbrüche den ersten Verdacht auf ein MM und führen zu weiteren Untersuchungen.
- Für die Diagnosestellung des MM werden die Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) herangezogen. Für die Diagnose muss das MM nachgewiesen werden. Dazu müssen mindestens 10 % monoklonale Plasmazellen in einer Knochenmarkprobe nachgewiesen werden. Oder es wird mithilfe einer Blut-/Urinprobe eine Elektrophorese im Labor durchgeführt, um verschiedene Immunglobuline genauer bestimmen zu können. Alternativ werden durch eine kernspintomografische Untersuchung (MRT) Myelomherde sichtbar gemacht.

Untersuchungen

- **Anamnese und körperliche Untersuchung:** z. B. Knochen-schmerzen/-brüche, Fatigue, Infektneigung/Infektion, Gewichtsverlust, schäumender Urin, Thromboembolien, Hinweise auf Blutungen/Blutarmut (Anämie), Beeinträchtigungen des Nervensystems (periphere Neuropathie)
- **Knochenmarksuntersuchungen (Beckenkamm/Brustbein):** klonale Plasmazellen (Aspirat/Biopsie), Zytogenetik/ Molekulargenetik (Aspirat)
- **Blut- und Urinuntersuchungen:** M-Protein (auch: M-Gradient) in der Protein-Elektrophorese (Blut), freie Leichtketten vom Typ Lambda oder Kappa (Blut/Urin), Bence-Jones-Proteine (Leichtketten im Urin), Hinweise auf Nierenschäden (24-Stunden-Sammelurin)
- **Bildgebung (CT/MRT):** Osteolysen, Knochenbrüche, diffuser Knochenabbau

Prognoseeinschätzung beim MM

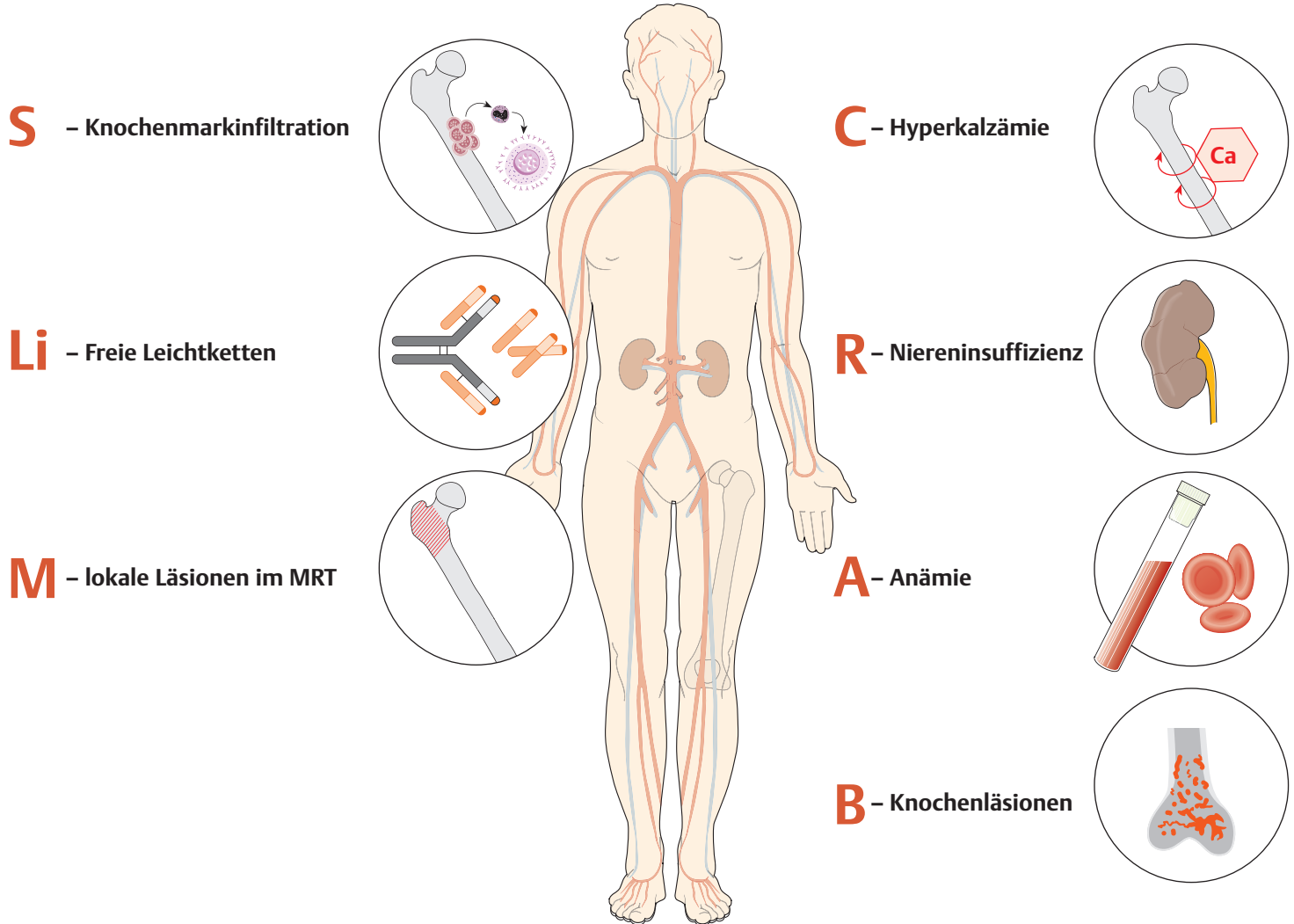
Die revidierte Stadieneinteilung nach dem International Staging System (R-ISS) dient weniger der Beschreibung von Krankheitsstadien, als vielmehr von Prognose-Subgruppen.

- Für die Einstufung in 3 Staging-Klassen werden das
 - Beta-2-Mikroglobulin und Albumin im Serum, die Laktatdehydrogenase (LDH) als Marker für Abbau und Neubildung von Myelomzellen herangezogen
 - und der zytogenetische Risikostatus berücksichtigt.
- Je höher das ISS-„Stadium“, desto ungünstiger ist die Prognose (5-Jahres-Überleben).
- Vor Kurzem wurden neue einheitliche Kriterien für das Hochrisiko-MM definiert (Konsensus-Definition 2024) [6].

Wann muss ein MM behandelt werden?

Symptomatisches MM: Wann ist ein MM therapiepflichtig?

- Beim MM mit bestätigter Diagnose besteht Therapiepflicht, wenn Symptome vorliegen.
- CRAB-Kriterien zeigen Organschäden an (= symptomatisches MM)
- SLiM-Kriterien sagen das Auftreten von Symptomen innerhalb der nächsten 2 Jahre vorher.



Risikoprognose beim MM

revidierte ISS-Stadieneinteilung	Stadium I-III	Laborwerte: beta-2-Mikroglobulin, Serum-Albumin, Zytogenetik, LDH
IMS/IMWG-Konsensus-Definition für ein Hochrisiko-MM	genetische Hochrisikosituation	mindestens ein Kriterium der Hochrisiko-Definition erfüllt

Was ist relevant für die Prognose beim MM?

- Die Einschätzung der Prognose ist beim MM aufgrund der großen Variabilität der Krankheitsverläufe schwierig.
- Am gebräuchlichsten ist die ISS-/R-ISS-Stadieneinteilung: Je höher das ISS-/R-ISS-Stadium, desto ungünstiger ist die Prognose.
- Eine neue Konsensus-Definition definiert zudem einheitliche Kriterien für eine Hochrisikoerkrankung.

Wann muss ein MM behandelt werden?

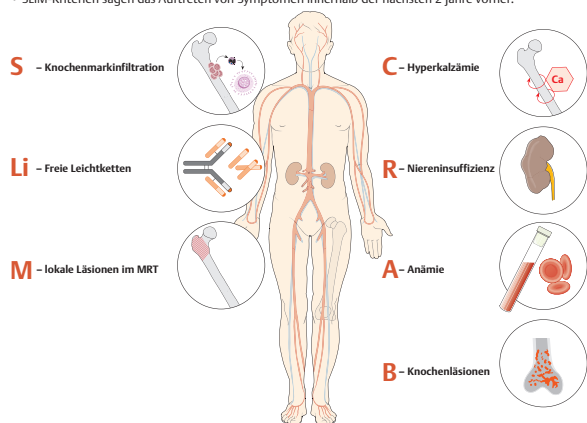
■ Therapiepflichtiges MM

Wann ist ein MM therapiepflichtig? Wie erfolgt die Einschätzung der Prognose beim MM?

Wann muss ein MM behandelt werden?

Symptomatisches MM: Wann ist ein MM therapiepflichtig?

- Beim MM mit bestätigter Diagnose besteht Therapiepflicht, wenn Symptome vorliegen.
- CRAB-Kriterien zeigen Organschäden an (= symptomatisches MM)
- SLiM-Kriterien sagen das Auftreten von Symptomen innerhalb der nächsten 2 Jahre vorher.



Risikoprognose beim MM

revidierte ISS-Stadieneinteilung	Stadium I-III	Laborwerte: beta-2-Mikroglobulin, Serum-Albumin, Zytogenetik, LDH
IMS/IMWG-Konsensus-Definition für ein Hochrisiko-MM	genetische Hochrisikosituation	mindestens ein Kriterium der Hochrisiko-Definition erfüllt

Was ist relevant für die Prognose beim MM?

- Die Einschätzung der Prognose ist beim MM aufgrund der großen Variabilität der Krankheitsverläufe schwierig.
- Am gebräuchlichsten ist die ISS-/R-ISS-Stadieneinteilung: Je höher das ISS-/R-ISS-Stadium, desto ungünstiger ist die Prognose.
- Eine neue Konsensus-Definition definiert zudem einheitliche Kriterien für eine Hochrisikoerkrankung.

Tafel 5

Symptomatisches MM [1, 2]

Ist die Diagnose nach IMWG-Kriterien bestätigt, werden die Therapiepflichtigkeit und der Allgemeinzustand überprüft.

- Die Therapienotwendigkeit hängt davon ab,
 - ob Symptome vorliegen (**CRAB-Kriterien** zeigen Organschäden entsprechend Symptomen an)
 - oder Biomarker vorliegen, die das Auftreten von Symptomen innerhalb der nächsten 2 Jahre vorhersagen (**SLiM-Kriterien**).
- Dabei reicht es, wenn zusätzlich zur gesicherten MM-Diagnose ($\geq 10\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark) mind. 1 SLiM-Kriterium zutrifft.
- Ist **keines** der SLiM-CRAB-Kriterien erfüllt, ist zunächst keine Therapie notwendig. Zur Überwachung werden aber engmaschige Kontrollen empfohlen.

CRAB-Kriterien (Endorganschäden)	Kriterien, die symptomatisches MM definieren
C – (Calcium elevation) Hyperkalzämie	Kalzium $> 2,75$ mmol/l ($> 10,5$ mg/dl) oder $> 0,25$ mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
R – (Renal impairment) Niereninsuffizienz	Kreatinin $> 2,0$ mg/dl (> 177 μ mol/l) oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min
A – (Anemia) Anämie	Hämoglobin $< 10,0$ g/dl oder $> 2,0$ g/dl unterhalb des Normwertes
B – (Bone disease) Knochenbeteiligung	> 1 Knochenläsion in der Bildgebung (Röntgen, CT, PET/CT)
SLiM-Kriterien	Biomarker, die MM-Symptome vorhersagen
S – Plasmazellen im Knochenmark	klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark $> 60\%$ (S ixty percent) (zytologisch und histologisch)
Li – Freie Leichtketten	freier Leichtketten (L ight chains) Quotient im Blutserum > 100 (Verhältnis der betroffenen/nicht-betroffenen Leichtketten)
M – Fokale Läsionen	> 1 fokale Läsion (≥ 5 mm) in der M RT-Bildgebung

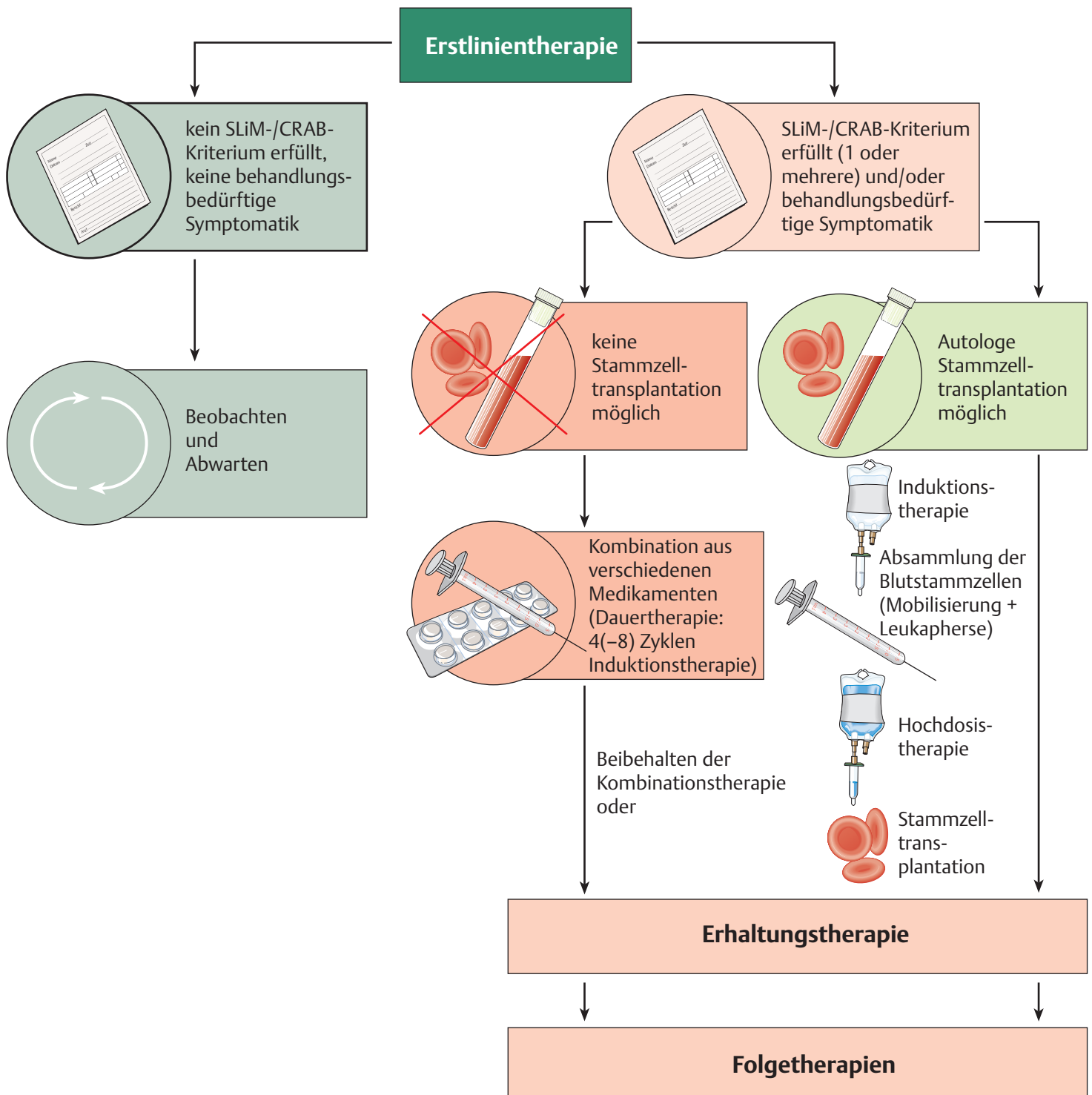
ISS-Stadium	Laborwerte	5-Jahres-überlebensrate
Stadium I	Beta-2-Mikroglobulin $< 3,5$ g/dl und Serum-Albumin ≥ 35 g/l und Zytogenetik mit Standardrisiko (= keine Hochrisiko-Genetik) und normale LDH	82 %
Stadium II	Weder ISS-Stadium I noch III	62 %
Stadium III	Beta-2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l und Hochrisiko-Genetik	40 %

R-ISS: Revidierte ISS-Stadieneinteilung = Mitberücksichtigung von LDH und Zytogenetik

Erstbehandlung des MM

Welche Ziele hat die Therapie?

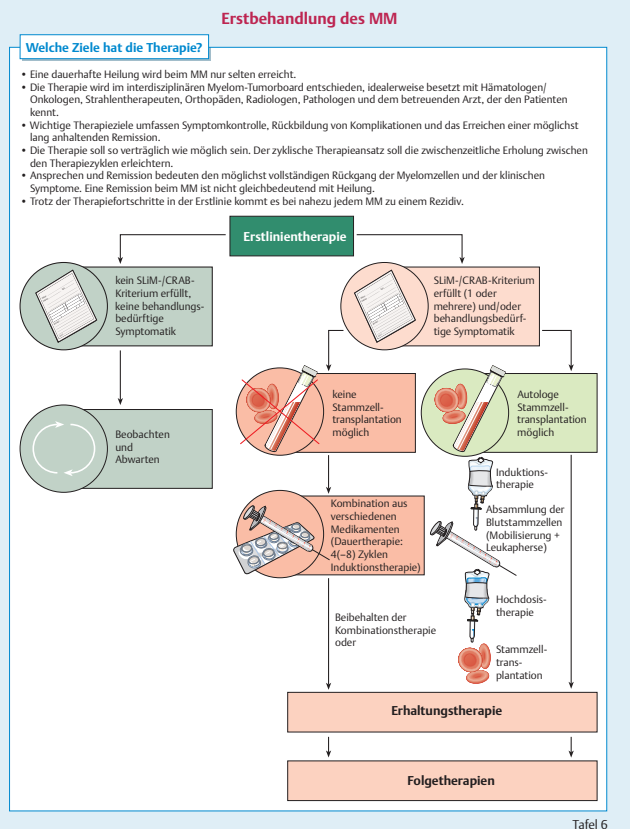
- Eine dauerhafte Heilung wird beim MM nur selten erreicht.
- Die Therapie wird im interdisziplinären Myelom-Tumorboard entschieden, idealerweise besetzt mit Hämatologen/Onkologen, Strahlentherapeuten, Orthopäden, Radiologen, Pathologen und dem betreuenden Arzt, der den Patienten kennt.
- Wichtige Therapieziele umfassen Symptomkontrolle, Rückbildung von Komplikationen und das Erreichen einer möglichst lang anhaltenden Remission.
- Die Therapie soll so verträglich wie möglich sein. Der zyklische Therapieansatz soll die zwischenzeitliche Erholung zwischen den Therapiezyklen erleichtern.
- Ansprechen und Remission bedeuten den möglichst vollständigen Rückgang der Myelomzellen und der klinischen Symptome. Eine Remission beim MM ist nicht gleichbedeutend mit Heilung.
- Trotz der Therapiefortschritte in der Erstlinie kommt es bei nahezu jedem MM zu einem Rezidiv.



Wie wird ein MM behandelt?

■ Erstbehandlung beim symptomatischen MM

Wie erfolgt die Ersttherapie nach der Diagnose? Was bedeutet Rezidiv, was Therapierefraktärität?



Erstlinientherapie [1, 2, 4]

Mittlerweile stehen verschiedene Therapieverfahren und Wirkstoffklassen für die Myelomtherapie zur Verfügung. Ziel ist das Erreichen einer schnellen Symptomkontrolle, die Reduktion von Komplikationen sowie eine langfristige Remission.

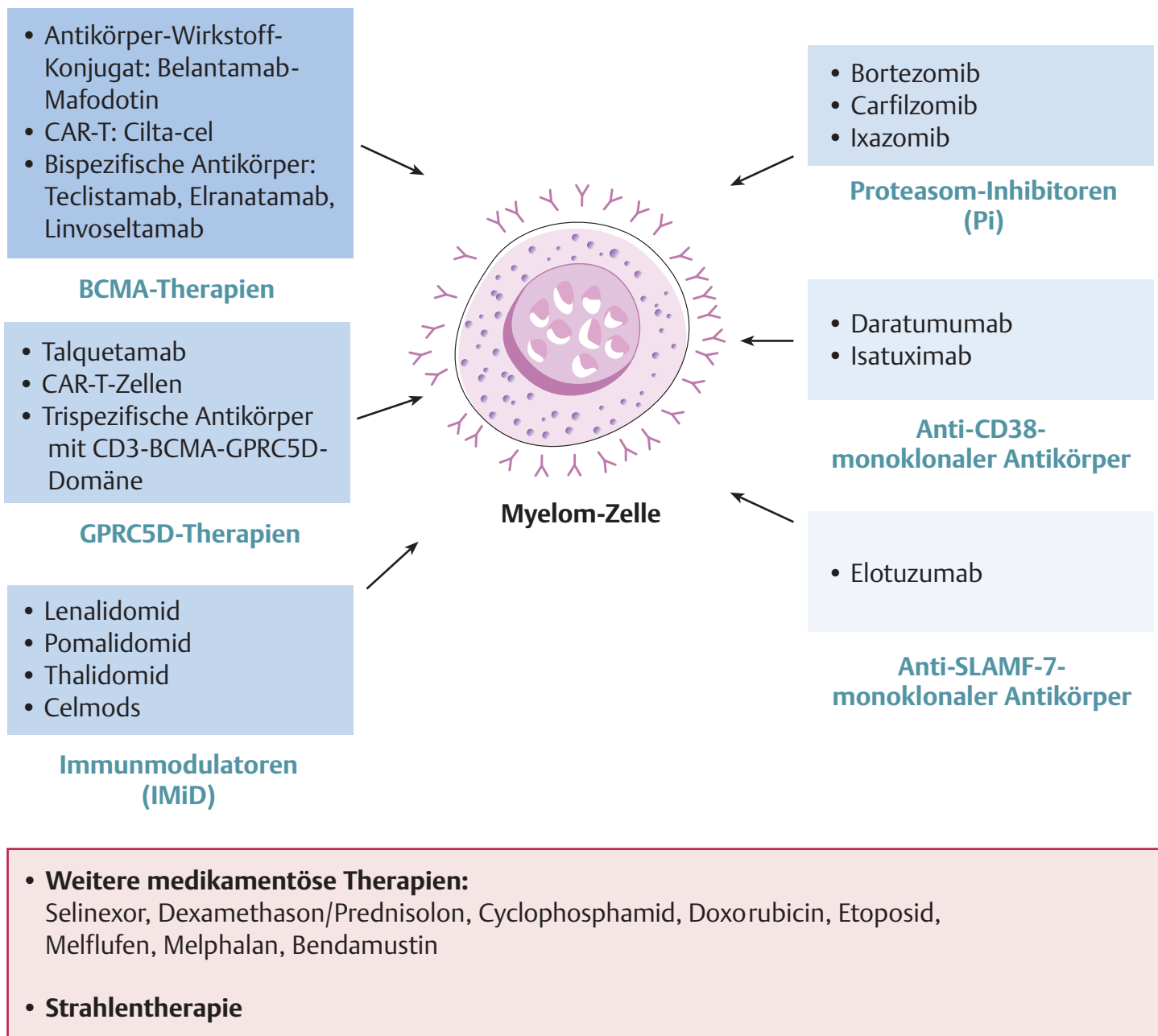
- Nach Diagnosestellung des symptomatischen MM und Feststellung der Therapiepflichtigkeit ist die Erstlinientherapie angezeigt: Die Wahl einer Erstlinientherapie richtet sich nach der Eignung für eine Hochdosistherapie (hochdosierte Chemotherapie, HDT). Die HDT nach der Gewinnung von patienteneigenen Blutstammzellen (autologe Stammzelltransplantation, SZT) angeschlossen.
- Therapieentscheidungen werden üblicherweise in prätherapeutischen Fallbesprechungen und im interdisziplinären MM-Tumorboard getroffen.
- Vor der HDT kommen verschiedene Kombinationstherapien als sogenannte Induktionstherapie zum Einsatz, gefolgt von der HDT mit autologer SZT und ggf. einer Konsolidierungstherapie. Daran schließt sich die Erhaltungstherapie an, um das erreichte Ansprechen möglichst lange zu erhalten.
- Für Patienten, für die eine HDT mit SZT aktuell nicht infrage kommt (z. B. wegen Begleiterkrankungen), stehen ebenfalls Kombinationstherapien analog zur Induktionstherapie beim transplantationsgeeigneten MM zur Verfügung. Im Verlauf wird geprüft, ob der Patient nach Ansprechen der Behandlung transplantationsfähig geworden ist und doch noch für eine SZT infrage kommt.

- In der Regel werden mehrere Wirkstoffklassen in der Kombinationstherapie miteinander kombiniert. Aktuell empfohlene Therapieschemata lassen sich in den deutschen bzw. europäischen Leitlinien nachvollziehen, wobei die Therapieentwicklung beim MM sehr dynamisch ist. Wann immer möglich, sollten MM-Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Rezidiv und Therapierefraktärität

- Trotz intensiver (Erstlinien-)Therapie können Myelomzellen im Körper zurückbleiben. Mit der Zeit können sie sich erneut vermehren und einen Krankheitsrückfall (Rezidiv) verursachen. Auch wenn z. B. eine Erstlinien- oder Erhaltungstherapie häufig über mehrere Monate oder Jahre fortgeführt werden kann, muss bei der Mehrheit im Verlauf mit einem Rezidiv gerechnet werden.
- Häufig spricht ein MM zunächst gut auf eine Behandlung an, bis die Wirkung noch während der Therapie nachlässt und die Erkrankung fortschreitet, oder mit der Zeit nachlässt (innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende). In beiden Fällen sind die Myelomzellen unempfindlich (refraktär) gegenüber der zuvor wirksamen Therapie geworden.
- Grundsätzlich kann mit jedem weiteren Rezidiv ein Verlust an Tiefe und Dauer beim Therapieansprechen gegenüber der Folgetherapie auftreten. Angestrebt wird daher von Beginn an das Erreichen einer möglichst tiefen und anhaltenden Remission, um die Dauer der rezidiv- und therapiefreien Zeit und die Lebensqualität für die Patienten zu maximieren.

Welche Therapiemöglichkeiten bestehen beim rezidierten/refraktären MM?



Wovon hängt die Therapiewahl im Rezidiv ab?

- Häufigkeit der Rezidive
- Remissionsdauer
- Wirkstoffklasse der Vortherapie(n) und deren Wirksamkeit und Verträglichkeit
- Allgemeinzustand
- Art der Therapieresistenz (z.B. Lenalidomid-bezogene oder Anti-CD38-Antikörper-bezogene Refraktärität und auch 3-Substanzklassen-vorbehandelt und ggf. -refraktär)

Hinweis: Zulassungsstatus

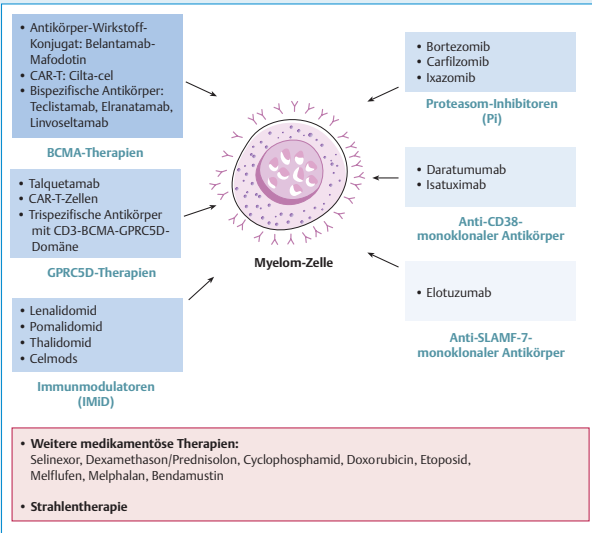
Nicht alle Therapien sind für alle Therapielinien zugelassen.

Welche Therapieaussichten bestehen beim rezidierten/refraktären MM?

■ Rezidivbehandlung

Auf welche Behandlungsprinzipien kommt es im Rezidiv bzw. bei Refraktärität an?

Welche Therapiemöglichkeiten bestehen beim rezidierten/refraktären MM?



Wovon hängt die Therapiewahl im Rezidiv ab?

- Häufigkeit der Rezidive
- Remissionsdauer
- Wirkstoffklasse der Vortherapie(n) und deren Wirksamkeit und Verträglichkeit
- Allgemeinzustand
- Art der Therapieresistenz (z.B. Lenalidomid-bezogene oder Anti-CD38-Antikörper-bezogene Refraktärität und auch 3-Substanzklassen-vorbehandelt und ggf. -refraktär)

Hinweis: Zulassungsstatus

Nicht alle Therapien sind für alle Therapielinien zugelassen.

Tafel 7

Rezidiertes/refraktäres MM [1, 2, 7]

- Patienten mit rezidiertem/refraktärem MM (r/rMM) bilden kein einheitliches Kollektiv: Spät rezidivierende Verläufe nach langjähriger Therapie mit älteren Medikamenten sind ebenso möglich wie früh rezidivierende Verläufe, wenn die Behandlung bereits in der Erstlinie mit einer modernen Vierfachkombination erfolgt ist.
- Wenn Myelomzellen Resistenzmechanismen gegen eine oder mehrere Therapien entwickeln und im Plasmazellklon genetische Veränderungen akkumulieren, die für eine Resistenzentwicklung relevant sein können, kann sich die Behandlung des r/rMM zunehmend schwierig gestalten. Überdies zeigt sich die Dauer bis zur nächsten Therapie typischerweise mit jedem weiteren Therapieversuch und Rezidiv verkürzt.
- Hat sich ein MM einer Therapie gegenüber als refraktär erwiesen, muss das zuvor bewährte Therapieschema nicht zwangsläufig dauerhaft unwirksam bleiben: In manchen Fällen lässt sich bei Reexposition zum späteren Zeitpunkt ein Wiederansprechen beobachten. Es werden daher Therapieoptionen für das r/rMM benötigt, die in frühen Therapielinien wirksam sind und das Überleben breiter Patientengruppen verbessern.
- Nicht jedes Rezidiv mit messbarer Krankheitsaktivität bedarf einer umgehenden Therapie: Eine z. B. langsam-progrediente, stabile Erkrankung kann ein abwartendes Vorgehen vertretbar machen.

Behandlungsstrategien im Rezidiv [1, 2, 7]

Auch im Rezidiv orientiert sich die Therapieeinleitung an der Feststellung des symptomatischen MM und der Therapienotwendigkeit (IMWG-Kriterien, CRAB-Kriterien).

- Die Therapiewahl orientiert sich neben der Anzahl der Rezidive und Remissionsdauer an Wirkstoffklasse der Vortherapie(n), deren Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie dem aktuellen Allgemeinzustand des Patienten. Die Anzahl der vorherigen Therapielinien scheint weniger ausschlaggebend zu sein. Dagegen rückt das Ansprechen auf zuvor eingesetzte Wirkstoffklasse(n) in den Vordergrund, wie das Vorliegen einer Zweifachresistenz (z. B. Immunmodulator- und Proteasom-inhibitor- Refraktärität [IMiD- und PI-Refraktärität]) oder Dreifachresistenz (z. B. Anti-CD38-Antikörper-, IMiD- und PI-Refraktärität).
- Bei transplantationsfähigen Patienten, die noch keine SZT erhalten haben, sollte eine autologe SZT in Betracht gezogen werden.
- Im späteren Rezidiv kann ein Wirkstoff mit einem Wirkmechanismus, der noch nicht eingesetzt wurde, beim zweiten oder einem nachfolgenden Rezidiv eine sehr gute Therapieoption darstellen.

EHA-EMN MM-Leitlinien 2025

Europäische Leitlinienempfehlungen [7]: Therapieempfehlungen bei der Erstbehandlung und beim Rezidiv des MM.

Letzter Zugriff am
05.09.2025



Was können Sie für sich tun?

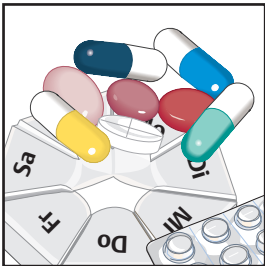
• Zögern Sie nicht, Fragen und Sorgen mitzuteilen:

Sie sind die wichtigste Informationsquelle für den behandelnden Arzt, der Ihnen mit Rat und Tat beiseite stehen wird. Sprechen Sie offen über Ihr Befinden.

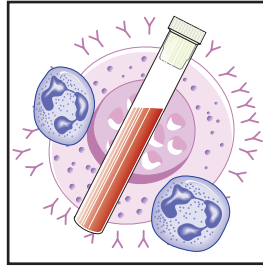
Melden Sie frühzeitig krankheits- wie therapieassoziierte Komplikationen:

Es gibt Möglichkeiten, diese zu behandeln und zu lindern. Schreiben Sie Stichpunkte auf, um nichts zu vergessen und/oder nehmen Sie eine Begleitperson beim Arztgespräch mit.

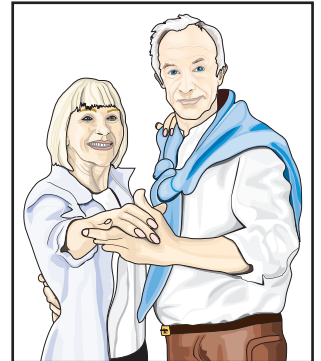
- Sollten Infektanzeichen und Fieber auftreten, suchen Sie bitte unverzüglich einen Arzt auf.
- Achten Sie vor der Therapie, u.a. mit Antikörpern, auf eine Vervollständigung des Impfschutzes und nach Abschluss einer Hochdosistherapie/Stammzelltransplantation auf Auffrischimpfungen, um den Impfschutz wiederzuerlangen.
- Teilen Sie Veränderungen des Sehvermögens sofort mit.
- Wenden Sie sich auch an örtliche Selbsthilfegruppen zum persönlichen Austausch und erhalten Sie weitere Unterstützungsangebote (Adressen z.B. unter <https://halt-bei-krebs.de/selbsthilfeundunterstuetzung/#selbsthilfe>).



Beachten Sie die exakte Anwendung der Medikamente



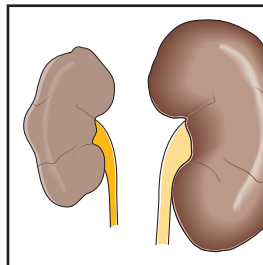
Blutbildveränderungen beachten



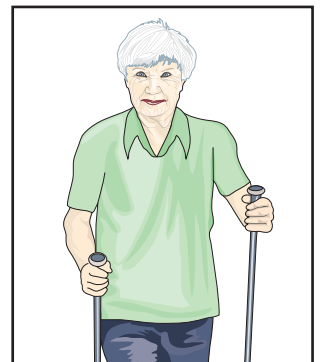
Treiben Sie regelmäßig Sport, wie z.B. Tanzen und/oder Walking



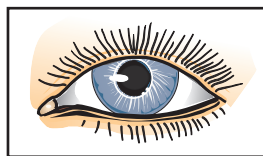
Melden Sie Nebenwirkungen frühzeitig



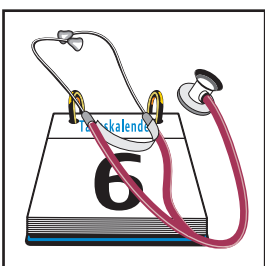
Trinken Sie ausreichend und achten Sie auf eine gesunde Ernährung



Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, wie z.B. Fieber, sofort die Notaufnahme aufsuchen



Verschlechterung des Sehvermögens sofort dem behandelnden Arzt mitteilen



Nehmen Sie Kontrolluntersuchungen regelmäßig wahr



Wenden Sie sich an örtliche Selbsthilfegruppen

Welche supportiven Therapien werden empfohlen?

■ Unterstützende Behandlungsmaßnahmen beim MM [2, 4, 8]

Welche Supportivtherapien sind wichtig? Was können Patienten für sich tun?

Knochenbeteiligung

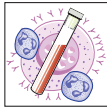
- Sowohl das MM selbst, als auch die Steroid-haltige Therapie im Rahmen der MM-Behandlung kann sich ungünstig auf die Knochengesundheit auswirken.

Was können Sie für sich tun?

- **Zögern Sie nicht, Fragen und Sorgen mitzuteilen:**
Sie sind die wichtigste Informationsquelle für den behandelnden Arzt, der Ihnen mit Rat und Tat beiseite stehen wird. Sprechen Sie offen über Ihr Befinden.
- **Melden Sie frühzeitig krankheits- wie therapieassoziierte Komplikationen:**
Es gibt Möglichkeiten, diese zu behandeln und zu lindern. Schreiben Sie Stichpunkte auf, um nichts zu vergessen und/oder nehmen Sie eine Begleitperson beim Arztgespräch mit.
- Sollten Infektanzeichen und Fieber auftreten, suchen Sie bitte unverzüglich einen Arzt auf.
- Achten Sie vor der Therapie, u.a. mit Antikörpern, auf eine Vervollständigung des Impfschutzes und nach Abschluss einer Hochdosis(therapie)Stammzelltransplantation auf Auffrischimpfungen, um den Impfschutz wiederzuerlangen.
- Teilen Sie Veränderungen des Sehvermögens sofort mit.
- Wenden Sie sich auch an örtliche Selbsthilfegruppen zum persönlichen Austausch und erhalten Sie weitere Unterstützungsangebote (Adressen z.B. unter <https://halt-bei-krebs.de/selbsthilfeundunterstuetzung/#selbsthilfe>).



Beachten Sie die exakte Anwendung der Medikamente



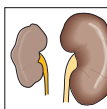
Blutbildveränderungen beachten



Treiben Sie regelmäßig Sport, wie z.B. Tanzen und/oder Walking



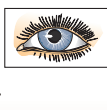
Melden Sie Nebenwirkungen frühzeitig



Trinken Sie ausreichend und achten Sie auf eine gesunde Ernährung



Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, wie z.B. Fieber, sofort die Notaufnahme aufsuchen



Verschlechterung des Sehvermögens sofort dem behandelnden Arzt mitteilen



Nehmen Sie Kontrolluntersuchungen regelmäßig wahr



Wenden Sie sich an örtliche Selbsthilfegruppen

Tafel 8

- Eine zusätzliche Therapie mit Medikamenten zum Knochenschutz (Osteoprotektion) wirkt dem Knochenabbau und Skelett-bezogenen Ereignissen beim MM entgegen (z. B. unerwartete Knochenbrüche, Kompression des Rückenmarks).

Infektionen

- Beim MM ist das Infektionsrisiko erhöht. Zudem können bestimmte Medikamente das Immunsystem schwächen und das Risiko für Infektionen erhöhen.
- Wichtige Schutzmaßnahmen umfassen im Vorfeld der Therapie ein Hepatitis-Screening für alle Patienten, die Herpeszoster-Prophylaxe (Gürtelrose-Impfung oder Einnahme eines Antivirus-Mittels) sowie die Auffrischung verschiedener Impfungen, wenn eine HDT durchgeführt wurde.
- MM-Therapien können mit dem erhöhten Risiko einer anhaltenden Immunsuppression (insbesondere Hypogammaglobulinämie) einhergehen und eine Immunglobulinsubstitution sinnvoll machen.

Thrombosen

- Das Risiko für eine Komplikation durch eine Thrombose (venöse Thromboembolie) ist beim MM 20-mal höher als in der Normalbevölkerung.
- Bestehen neben der MM-Therapie (u. a. IMiD und/oder Dexamethason-haltige Therapie) weitere Risikofaktoren (z. B. Immobilität, Vorgeschichte, Alter), kommt der Einsatz von antikoagulierenden Substanzen (z. B. mit einem niedermolekularen Heparin,

Acetylsalicylsäure Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen [NOAKs]) in Frage. Besonders hoch ist das Risiko während der ersten 6 Monate ab Therapiebeginn.

Polyneuropathie-Beschwerden

Die Polyneuropathie (PNP) als Erkrankung des peripheren Nervensystems (z. B. Missempfindungen, motorische Störungen, Muskelkrämpfe, Schmerzen) ist beim MM häufig. Zusätzlich können MM-Therapien wie Chemotherapeutika (v. a. Bortezomib, Thalidomid) eine PNP begünstigen. Entsprechende Beschwerden sollten möglichst frühzeitig erfragt werden, um einer dauerhaften Schädigung der Nerven rechtzeitig entgegenzuwirken. Bei anhaltenden Beschwerden können Medikamente (Antikonvulsiva und Antidepressiva) und Physiotherapie zu einer Linderung beitragen.

Ophthalmologischen Komplikationen durch Zusammenarbeit zwischen Onkologen & Augenärzten vorbeugen

Beim MM gehen Augen-bezogene Komplikationen z.B. auf eine erhöhte Viskosität des Blutes wegen exzessiv erhöhter Antikörperspiegel zurück und können u. a. zu Sehstörungen und Netzhautblutungen/ablösungen führen. Myelomzellen können auch sehr selten die Augenhöhle (Orbita) infiltrieren. Zur Vorbeugung therapieassoziiierter Nebenwirkungen der Augen (z. B. unter ADC die Hornhaut betreffend) können bestimmte Maßnahmen hilfreich sein (z. B. regelmäßige Anwendung von konservierungsfreien Tränenersatzmitteln, Verzicht auf das Tragen von Kontaktlinsen). Seltener sind Nebenwirkungen unter einer PI-Therapie (Bortezomib, Carfilzomib), die vom Gewebe der Orbita ausgehen. HDT und SZT können trockene Augen begünstigen. Längerfristig angewendete Steroide können das Risiko für Katarakte und Glaukome erhöhen.

Sportliche Betätigung

Sportliche Betätigung ist beim MM machbar, sicher und förderlich (z. B. verbesserte Erschöpfungs-/depressive Symptome, Begleiterkrankungen, Lebensqualität) [9].

Impressum

Prof. Dr. Monika Engelhardt

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin I
Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 53
79106 Freiburg



Prof. Dr. Ralph Wäsch

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin I
Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 53
79106 Freiburg



Literatur

- [1] Myelom.Online e.V. Patienten-Handbuch Multiples Myelom 2024 (07/2021). Im Internet: <https://myelom.online/multiples-myelom-aktuelles/patienten-handbuch-multiples-myelom-2024/>; Stand: 08.08.2025
- [2] DGHO. Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom (Stand Oktober 2024). Im Internet: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>; Stand: 08.08.2025
- [3] DGHO. Onkopedia-Leitlinie Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) (Stand Dezember 2023). Im Internet: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>; Stand: 08.08.2025
- [4] AWMF online. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 17.02.2022, AWMF-Registernummer #018/035OL
- [5] Palumbo A et al. J Clin Oncol 2015; 33: 2863–2869
- [6] Rajkumar SV. Am J Hematol 2024; 99: 1802–1824
- [7] Dimopoulos MA et al. Nat Rev Clin Oncol 2025; 22: 680–700
- [8] International Myeloma Foundation. Multiple Myeloma Complications. Im Internet: <https://www.myeloma.org/multiple-myeloma-complications>, <https://www.myeloma.org/managing-complications-side-effects/ocular-side-effects>; Stand: 30.07.2025
- [9] Dreyling E et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2025; 16: e13793. DOI: 10.1002/jcsm.13793

Wichtiger Hinweis

- Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht. Die genannten Behandlungen sollen eine Unterstützung bei der Wahl der richtigen Therapie geben. Sie stellen jedoch keine Behandlungsempfehlung dar. Die Therapie muss bei jeder Patientin/jedem Patienten individuell auf Basis des jeweiligen Falls durch die Ärztin/den Arzt entschieden werden.
- Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Werk abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind.
- Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.
- Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.
- Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar.
- Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
- Thieme unterstützt einen Sprachgebrauch, der darauf zielt, die Gleichstellung aller Geschlechter widerzuspiegeln. Aus Gründen der Lesbarkeit kann es vorkommen, dass nur das generische Maskulinum verwendet wird, damit sind aber alle Geschlechter gleichermaßen gemeint.

Medizinische Redaktion: Dr. Yuri Sankawa, Stuttgart
Für den Verlag: Dr. Christin Haehnel, Maren Kraus
© 2025. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart
Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart

Unsere Homepage: www.thieme.com

Printed in Germany

Grafiken: Christiane und Dr. Michael von Solodkoff, Neckargemünd
Titelbild: © Die Kunst des Erklärens und Verstehens,
Dr. Elisabeth Engelhardt
Satz: Fotosatz H. Buck, Kumhausen
Druck: Aktiv Druck & Verlag GmbH, Ebelsbach

