



Multiplres Myelom

Leitlinie

ICD10: C90.0

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen.....	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	5
2.4 Risikofaktoren	5
3 Vorbeugung und Früherkennung	6
3.1 Vorbeugung	6
3.2 Früherkennung.....	6
4 Klinisches Bild	6
4.1 Symptome	6
5 Diagnose	7
5.1 Diagnose-Kriterien	7
5.2 Diagnostik.....	9
5.2.1 Erstdiagnose	9
5.2.2 Verlauf - Remissionskriterien	10
5.3 Klassifikation.....	11
5.3.2 Stadieneinteilung.....	11
5.4 Prognostische Faktoren.....	12
5.4.1 Internationales Staging System (ISS).....	12
5.4.2 Minimal Residual Disease (MRD)	12
5.4.3 Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft.....	12
6 Therapie	13
6.1 Therapiestruktur - Kriterien	13
6.1.1 Erstlinientherapie	14
6.1.1.1 Für Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet.....	15
6.1.1.1.1 Induktion - für Hochdosistherapie.....	15
6.1.1.1.2 Autologe Stammzelltransplantation.....	16
6.1.1.1.3 Konsolidierung	17
6.1.1.1.4 Erhaltung	17
6.1.1.2 Nicht für Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet.....	18

6.1.1.2.1	Induktion - nicht für Hochdosistherapie	18
6.1.1.2.3	Therapiedauer	19
6.1.1.2.4	Erhaltungstherapie	19
6.1.1.3	Osteoprotektion	20
6.1.1.3.1	Bisphosphonate	20
6.1.1.3.2	Denosumab	21
6.1.1.3.3	Kieferosteonekrosen	21
6.1.2	Zweitlinientherapie	21
6.1.2.1	Medikamentöse Therapie.....	22
6.1.2.2	Allogene Stammzelltransplantation	24
6.1.3	Drittlinien- und spätere Therapie	24
6.2	Therapie.....	25
6.2.1	Arzneimittel	25
6.2.2	Strahlentherapie und Operation	28
6.3	Besondere Situationen.....	28
6.3.1	Myelom-bedingtes akutes Nierenversagen (ANV).....	28
6.3.2	Solitäres Plasmozytom.....	29
6.3.3	POEMS-Syndrom	29
6.3.4	Weitere Formen	30
7	Rehabilitation.....	30
8	Verlaufskontrolle	30
9	Literatur	30
11	Systemtherapie - Protokolle	39
12	Studienergebnisse	39
13	Zulassungsstatus	39
14	Links	39
15	Anschriften der Verfasser	40
16	Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten.....	42

Multiples Myelom

ICD10: C90.0

Stand: April 2018

Autoren: Bernhard Wörmann, Christoph Driessen, Hermann Einsele, Hartmut Goldschmidt, Eberhard Gunsilius, Martin Kortüm, Nicolaus Kröger, Heinz Ludwig, Lars-Olof Mügge, Ralph Naumann, Ron Pritzkuleit, Christoph Röllig, Christof Scheid, Christian Taverna, Florian Weißinger, Katja Weisel

Autoren früherer Versionen: Martin Kropff, Peter Liebisch, Dietrich Peest

1 Zusammenfassung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patienten. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet werden. Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Erstlinientherapie bei jüngeren und älteren Patienten, zur Erhaltungstherapie sowie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung. Die Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

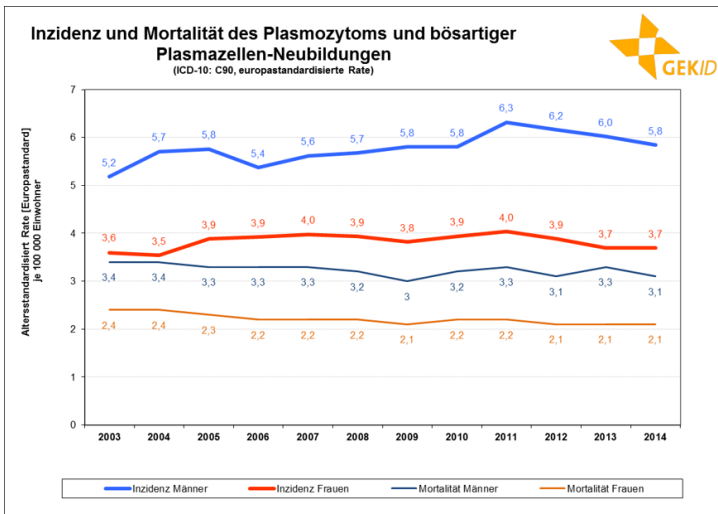
Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline. Diese sind als sogenanntes „Paraprotein“ (=monoklonales Protein) bzw. M-Gradient oder in Form klonal vermehrter Leichtketten in Serum und/oder Urin nachweisbar. Symptome werden vor allem durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese, die Zerstörung der Knochen, die hohen Immunglobulinkonzentrationen und den sekundären Immundefekt verursacht.

2.2 Epidemiologie

Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 41% (Männer) bzw. 40% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 48% (Männer) bzw. 45% (Frauen). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 31% (Männer) bzw. 30% (Frauen) [1].

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind, ebenso wie Sterberaten, seit Jahren weitgehend konstant, siehe [Abbildung 1](#). Diese epidemiologischen Daten aus Deutschland stimmen mit jenen aus Österreich [2] und der Schweiz [3] weitgehend überein.

Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberaten (altersstandardisiert, Europastandard) des Multiplen Myeloms in Deutschland im zeitlichen Verlauf



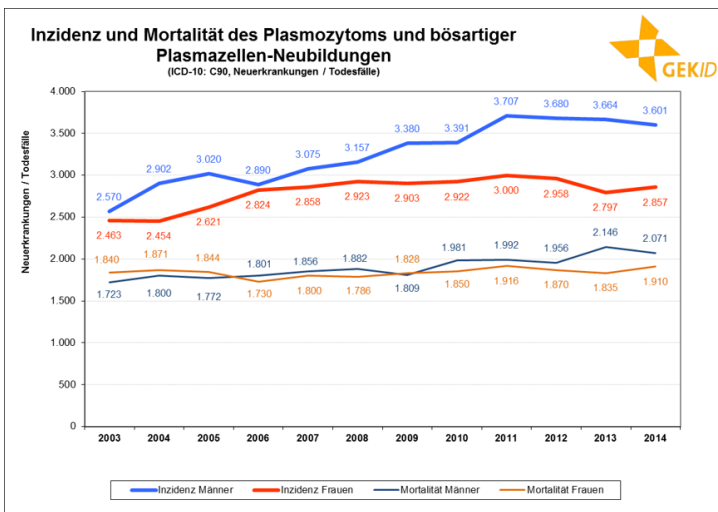
Legende:

Inzidenz und Mortalität des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen – Altersstandardisierte Raten

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Die Zahl der Neuerkrankungen und Todesfälle ist in den letzten 10 Jahren etwas angestiegen (Erkrankungsfälle: Männer: +2,8%/Jahr, Frauen: +0,8%/Jahr; Todesfälle: Männer: +1,9%/Jahr, Frauen: 0,7%/Jahr im Durchschnitt). Diese Zunahme beruht auf der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren Alter, siehe [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Multiplen Myeloms in Deutschland im zeitlichen Verlauf



Legende:

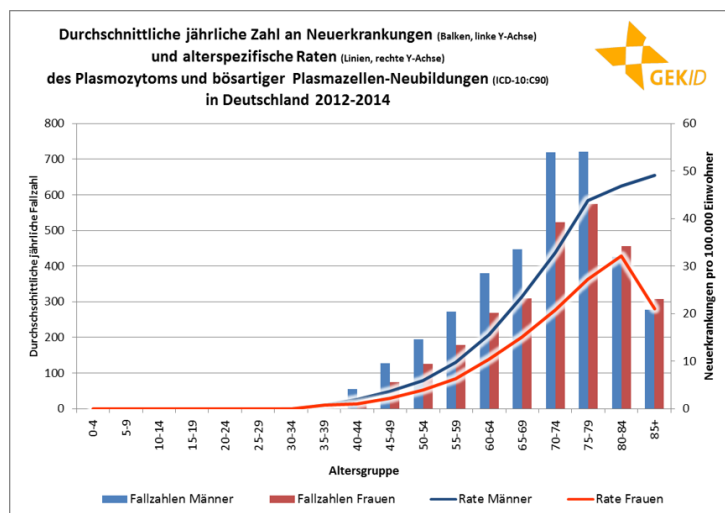
Inzidenz und Mortalität des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen – Fallzahlen

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Das mediane Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre und liegt damit 2 Jahre (Männer) bzw. 5 Jahre (Frauen) über dem medianen Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. Das mediane Sterbealter liegt bei 76 Jahren (Männer) bzw. 78 Jahren (Frauen). Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre auf (Balken in [Abbildung 3](#)). Bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsrate (Linie in [Abbildung 3](#)) bei Männern in der Altersgruppe über 85

Jahre, bei Frauen in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre, siehe [Abbildung 3](#). In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen.

Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungszahlen (Balken, linke Y-Achse) und altersspezifische Erkrankungsraten (Linien, rechte Y-Achse) des Multiplen Myeloms in Deutschland



Legende:

Altersverteilung der Inzidenz des Plasmazytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen
- altersspezifische Fallzahlen und Raten

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zugrunde, dann kann in den nächsten 25 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 30% auf etwa 8.500 Neuerkrankungsfälle (2040) gerechnet werden.

2.3 Pathogenese

Obwohl formal eine einzige Erkrankung, ist das Multiple Myelom genetisch und klinisch sehr heterogen. Die Ursachen des Multiplen Myeloms sind unklar. Klinische Vorstufen des Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das schmelende (smouldering) Myelom. Zytogenetisch werden bei etwa 40% der Patienten Trisomien gefunden. Am häufigsten sind die Chromosomen 3, 7, 9, 11, 15 oder 17 betroffen. Bei den meisten nicht-hyperdiploiden Myelomen werden Translokationen mit Beteiligung des Immunglobulin-Schwerkettengen-Lokus (IgH) auf Chromosom 14q32 nachgewiesen. Häufig sind die reziproken Translokationen t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14) und t(14;20). Trisomien und IgH Translokationen gehören zu den primären genetischen Aberrationen beim Multiplen Myelom und können auch bei Patienten mit MGUS nachgewiesen werden [4]. Sekundäre genetische Aberrationen umfassen del(1p), del(13), del(17p), RAS Mutationen, Translokation unter Beteiligung von MYC, u. a. [5, 6]. Primäre und sekundäre genetische Aberrationen beeinflussen das klinische Bild, den Krankheitsverlauf, das Ansprechen auf die Therapie und die Prognose [7].

Eine wichtige Rolle in Entstehung und Ausdehnung des Multiplen Myeloms spielen auch das Microenvironment des Knochenmarks durch Interaktion über Zytokine und direkten Zellkontakt, sowie das Immunsystem.

2.4 Risikofaktoren

In der schwarzen Bevölkerung der USA findet sich im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung eine etwa doppelt so hohe Inzidenz, die niedrigsten Inzidenzraten werden aus China berichtet.

Eine familiäre Häufung ist selten, für Verwandte ersten Grades konnte jedoch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden. Die Ätiologie der Erkrankung ist ungeklärt. Genomweite Assoziationsstudien haben Kandidaten für eine genetische Prädisposition identifiziert [8]. Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Produkten der Petrochemie / Gummiverarbeitung, sowie Adipositas und chronische Infektionen werden, neben anderen, als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines Multiplen Myeloms diskutiert [9, 10]. Der Erkrankung regelhaft voraus geht eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) [11, 12], siehe auch [Onkopedia Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz](#). Die MGUS Prävalenz liegt in Deutschland in der Altersgruppe zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr bei 3,5% [13]. Bei einer MGUS besteht das Risiko einer Progredienz in ein behandlungsbedürftiges Multiples Myelom oder eine andere lymphoproliferative Erkrankung in Höhe von etwa 1%/Jahr [14, 15]. Für ältere Patienten mit MGUS ergaben sich in Kohortenstudien Hinweise auf eine kürzere Lebenserwartung [16].

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung.

3.2 Früherkennung

Eine Früherkennung auf der Basis der Identifizierung einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz ist nicht etabliert, siehe auch [Onkopedia – Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz](#). Sie wäre erst dann sinnvoll, wenn die frühe Diagnose und Therapie eines MGUS oder eines Multiplen Myeloms zur signifikanten Verbesserung der Prognose führen würde. Dies ist aktuell nicht belegt.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Die Symptome des Multiplen Myeloms sind vielgestaltig und oftmals unspezifisch. Nicht selten bestehen Beschwerden über mehrere Monate, bevor die Diagnose eines Multiplen Myeloms gestellt wird. Heute sind bis zu 25% der Patienten bei Diagnosestellung beschwerdefrei [17, 18, 19].

Häufige Symptome bei Diagnose der Erkrankung sind [19]:

- Knochenschmerzen (ca. 60%), zumeist im Bereich des Stammskeletts, verursacht durch lokalisierte oder generalisierte Knochendestruktion, einschließlich pathologischer Frakturen
- Fatigue (ca. 40%), oftmals durch Anämie mitbedingt
- Hyperkalzämie; früher in 10-20% der Fälle beobachtet; heute aufgrund der verbesserten Diagnostik nur selten die führende, diagnostisch relevante Symptomatik
- Infektneigung (ca.10-20%), mitbedingt durch sekundären Antikörpermangel
- Gewichtsverlust (ca. 25%)

- schäumender Urin und Nierenfunktionsverschlechterung als Zeichen einer Bence-Jones-Proteinurie oder Albuminurie. Die vermehrt gebildeten Immunglobulin-Leichtketten werden glomerulär filtriert. Wird die Resorptionskapazität der proximalen Tubuli überschritten, kommt es zur Ausscheidung über den Urin und / oder zur Ausfällung durch Bindung an das Tamm-Horsfall-Protein im distalen Tubulus (Cast-Nephropathie) [20].

Weiterhin können Seh- und Gedächtnisstörungen, Schwindel, Angina pectoris, Angina abdominalis oder Blutungsneigung im Rahmen eines Hyperviskositätssyndroms auftreten, das beim Multiplen Myelom im Unterschied zur Makroglobulinämie Waldenström heute selten vorkommt. Weiterhin kann eine Myelom-assoziierte AL-Amyloidose, bedingt durch die Ablagerungen fehlgefalteter Proteine, zusätzlich zu vielgestaltigen Funktionseinschränkungen führen, siehe [Onkopedia - Amyloidose](#). Amyloidotische Ablagerungen können prinzipiell nahezu alle Organe betreffen, am häufigsten sind dies die Niere (Albuminurie, Insuffizienz), gefolgt vom Herzen (diastolische Relaxationsstörung, Herzseptum- und Herzwandverdickung, Proarrhythmie), dem Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, Gewichtsverlust), der Leber (Organomegalie, Insuffizienz) und dem autonomen und peripheren Nervensystem (orthostatische Dysregulation, periphere Neuropathie).

5 Diagnose

5.1 Diagnose-Kriterien

Die Diagnose erfolgt nach den Kriterien der International Myeloma Working Group [21], siehe [Abbildung 4](#).

Abbildung 4: Diagnostische Kriterien für Multiples Myelom und verwandte Erkrankungen

Diagnose	MGUS ¹	Schwelendes Myelom (smouldering myeloma)	Symptomatisches Multiples Myelom	Solitäres Plasmozytom	Plasmazell-Leukämie
Kriterien					
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	< 10 %	≥ 10 - 60 %	≥ 10 %	≥ 60 %	< 10 %
	und	und / oder	und / oder	oder	und
Monoklonales Protein im Serum	< 30 g / l	≥ 30 g / l	nachweisbar	nicht obligat nachweisbar	nicht obligat nachweisbar
	und	und / oder	und / oder	und	und
Monoklonales Protein im Urin	< 500 mg / 24 h ³	≥ 500 mg / 24 h ³	nachweisbar	nicht obligat nachweisbar	nicht obligat nachweisbar
	und	und	und	und	und
Endorganschäden ²	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
	und	und	und	und	und
	abnormaler freier Leichtketten-Quotient ³		abnormaler freier Leichtketten-Quotient > 100 und betroffene Leichtkette ≥ 100mg/L	Singuläre Knochenmanifestation in MRT oder CT	≥ 2 x 10 ⁹ / l klonale Plasmazellen im peripheren Blut
			oder	und	und / oder
			>1 Herdbefund im MRT	klonale Plasmazellen bioptisch gesichert	> 20 % Plasmazellen im Differentialblutbild

Legende:

¹MGUS – Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz; ² Endorganschäden - CRAB Kriterien: Hyperkalzämie (hyperCalcemia) und/oder Niereninsuffizienz (Renal insufficiency) und/oder Anämie (normochrom, normozytär) (Anemia) und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (Bone lesions); ³nur beim Leichtkettentyp;

Der Isotyp des gebildeten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Immunglobulin-Leichtkette wird zur Einteilung des Multiplen Myeloms nach Paraproteintyp herangezogen. IgG- und IgA- Myelome haben hierbei die höchste Inzidenz und machen etwa 80% der Erkrankungen aus. Als Leichtkettenmyelome, bei denen lediglich inkomplette Immunglobuline (Leichtketten) gebildet werden, werden etwa 20% der Myelomerkrankungen klassifiziert [19]. Selten sind IgD-, IgE- oder IgM-Myelom sowie Patienten mit asekretorischen Myelomzellen.

Eine Sonderform des Multiplen Myeloms ist das solitäre Plasmozytom [22, 23]. Hier besteht ein isolierter Plasmazell tumor ohne systemische Beteiligung, also ohne Nachweis eines monoklonalen Plasmazellklons im Knochenmark. Werden monoklonale Plasmazellherde außerhalb des Knochenmarks nachgewiesen, so spricht man von extramedullärer Erkrankung [24]. Terminologisch werden hierbei Weichteilmanifestationen mit direkter Verbindung zu ossären Manifestationen von einer Knochen-unabhängigen, durch hämatogene Streuung entstandenen Erkrankung unterschieden [25]. Sind diese asymptomatisch, werden sie häufig nicht diagnostiziert, insbesondere dann, wenn keine Schnittbilddiagnostik durchgeführt wird. Prinzipiell kann sich ein Multiples Myelom in allen Organen manifestieren, in sehr seltenen Fällen auch im zentralen Nervensystem [26]. Ein Auftreten extramedullärer Manifestationen ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [23, 26], mit Ausnahme meist solitär im oberen Respirationstrakt angesiedelter extramedullärer Plasmazytome, die durch Lokalthherapie zum Teil heilbar sind [27].

Abzugrenzen vom Multiplen Myelom ist das POEMS-Syndrom, siehe Kapitel 6. 3. 3

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms, sind folgende Untersuchungen indiziert, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf Multiples Myelom

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese und körperliche Untersuchung	Insbesondere Knochenschmerzen, Fatigue, Infektneigung, Gewichtsverlust, schäumender Urin, Polyneuropathie, venöse Thrombembolien, Blutungs- und Anämiezeichen
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrolyte (Natrium, Kalium, korrigiertes Kalzium) • Nierenretentionsparameter (Kreatinin incl. berechneter GFR, Harnstoff) • Gesamteiweiß und Albumin im Serum • Serumprotein-Elektrophorese (SPE) mit Bestimmung des M-Gradienten • Immunfixations-Elektrophorese im Serum und Urin • Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) im Serum, quantitativ • freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ incl. Berechnung des Quotienten • 24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung • LDH, GPT • beta2-Mikroglobulin im Serum
bildgebende Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Low-Dose-Ganzkörper-Computertomographie ohne Kontrastmittel zur Diagnostik von Osteolysen, Osteopenie und zur Stabilitätsbeurteilung. Die Computertomographie ist der Projektionsradiographie („Pariser Schema“) in der Sensitivität und der Spezifität bei der Detektion von Osteolysen überlegen [28, 29, 30] <p>und ggf.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Magnetresonanztomographie zur Diagnostik diffuser Knochenmarkinfiltration, fokaler Knochenherde und extramedullärer Manifestationen [31]. Die aktualisierten IMWG Diagnosekriterien berücksichtigen fokale MRT Läsionen im Rahmen der erweiterten CRAB Kriterien und dienen zur Abgrenzung des schwelenden Myeloms (smouldering myeloma). Ein Ganzkörper MRT weist im Vergleich zum low dose CT eine höhere Sensitivität zum Nachweis von Myelom-bedingten Skelettläsionen auf, ist aber aufgrund der langen Untersuchungszeit weniger praktikabel.
Knochenmarkpunktion	<p>Aspirat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytologie • Zytogenetik mittels Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH), mindestens del(17p), t(4;14), t(14;16); fakultativ (14;20) und ampl 1q21 <p>Biopsie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologie

Die Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) ist eine sensitive Methode zur Darstellung extramedullärer MM-Manifestationen und für Information über das therapeutische Ansprechen [32, 33, 34]. Die aktualisierten IMWG Diagnosekriterien berücksichtigen PET-CT Läsionen im Rahmen der erweiterten CRAB Kriterien [21]. Wir betrachten die FDG-PET zurzeit nicht als Standarduntersuchung.

Bei Nachweis eines Multiplen Myeloms und vor Einleitung einer Therapie sind weiterführende Untersuchungen erforderlich, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie

Untersuchung	Anmerkungen
bildgebende Diagnostik	Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) gezielter Regionen, ggf. mit Kontrastmittel), insbesondere bei <ul style="list-style-type: none"> • neurologischer Symptomatik mit Verdacht auf Myelonkompression • Verdacht auf extramedulläre Manifestationen
Echokardiographie	<ul style="list-style-type: none"> • bei V.a. kardiale Amyloidose

Die Stadieneinteilung ist in Kapitel 5. 3. 2 zusammengefasst.

5.2.2 Verlauf - Remissionskriterien

2006 wurden durch die International Myeloma Working Group (IMWG) international akzeptierte Kriterien vereinbart, um die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu ermöglichen [35]. Diese wurden 2016 aktualisiert [36]

Tabelle 3: Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) [35, 36]

Kriterien Status	M Protein Elektrophorese	M Protein Immunfixation	Freie Leichtketten (FLC-Quotient ¹)	Weichteil-Manifestation	Plasmazellen im Knochenmark
sCR² (alle Kriterien sind erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin	normalisiert	nicht nachweisbar	≤ 5 %; keine klonalen Plasmazellen nachweisbar (Immunhistochemie)
CR³ (alle Kriterien sind erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin		nicht nachweisbar	≤ 5 %
VGPR⁴ (alle Kriterien sind erfüllt)	≥ 90% Reduktion im Serum <u>und</u> < 100 mg/24h im Urin <u>oder</u> kein M Protein in Serum und Urin nachweisbar	nachweisbar			
PR⁵	≥ 50% Reduktion im Serum <u>und</u> ≥ 90% Reduktion im Urin <u>oder</u> < 200 mg/24h im Urin		> 50 % Reduktion des Quotienten, falls M-Protein nicht bestimmbar	> 50 % Reduktion (obligates Kriterium)	> 50 % Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie > 30% und falls M-Protein und FLC Quotient nicht bestimmbar
SD⁶	weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt				
PD⁷ (mindestens ein Kriterium ist erfüllt, oder neue Symptome ⁸)	≥ 25% Anstieg im Serum <u>und</u> absolut ≥ 0,5 g/dl <u>und/oder</u> ≥ 25% Anstieg im Urin <u>oder</u> absolut ≥ 200 mg/24h		> 25 % Anstieg des Quotienten	Neuauftreten oder Progress	> 25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad <u>und</u> absolut ≥ 10%
Refraktärität (Ergänzung)	Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende				

Legende:

¹ FLC (Free Light Chain) – Quotient: Quotient aus beteiligter und nicht-beteiligter Leichtkette; ² sCR (stringent Complete Remission) – stringente komplette Remission; ³ CR (Complete Remission) – komplette Remission; ⁴ VGPR (Very Good Partial Remission) – sehr gute partielle Remission; ⁵ PR (Partial Remission) – partielle Remission; ⁶ SD (Stable Disease) – stabile Erkrankung; ⁷ PD (Progressive Disease) – progrediente Erkrankung; ⁸ weitere Kriterien sind: Neuauftreten oder Progress ossärer Manifestationen, MM-bedingte Hyperkalzämie;

Zu den Response-Kriterien wurden auch praktische Hinweise zu ihrer Handhabung publiziert [36].

Weitere Definitionen betreffen:

Minor response (MR) bei rezidivierten, refraktären Myelomerkrankungen (zur Einschätzung der „clinical benefit rate (CBR = MR + ≥PR)“

- Reduktion des Serum M-Gradienten > 25%, aber < 49% und
- Reduktion des Urin M-Gradienten um 50-89% (>200mg/24h)
- Größenreduktion von Weichteilmanifestationen um 25-49%
- keine Zunahme in Anzahl und Größen von Osteolysen.

Refraktäres Myelom:

- Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder
- innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende.

5.3 Klassifikation

5.3.2 Stadieneinteilung

Klassifikationen zur besseren Abschätzung der Prognose und vor allem zur Identifikation prädiktiver Therapie-Marker sind Gegenstand aktueller Forschung. Die früher auch in Standardsetzenden klinischen Studien verwendete Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Salmon und Durie wird heute nicht mehr verwendet [37]. Die International Myeloma Working Group publizierte 2005 das *International Staging System (ISS)* [38], welches Patienten mit Multiplem Myelom durch Bestimmung des Serumalbumins und des beta 2-Mikroglobulins im Serum in 3 prognostische Subgruppen einteilt. Im Jahr 2016 wurde die ISS-Klassifikation um die LDH und zytogenetische Aberration erweitert [39], siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: International Staging System (ISS) und Revised ISS [39]

	Revised ISS
Stadium I	beta 2-Mikroglobulin ≤3,5 mg/l <u>und</u> Albumin ≥3,5 g/dl <u>und</u> Zytogenetik Standardrisiko <u>und</u> LDH ≤ oberer Normwert
Stadium II	weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	beta 2-Mikroglobulin ≥5,5 mg/l <u>und</u> Zytogenetik Hochrisiko <u>oder</u> LDH > oberer Normwert

5.4 Prognostische Faktoren

5.4.1 Internationales Staging System (ISS)

Prognostische Daten auf der Grundlage des Internationalen Staging System (ISS) sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst. Die zweite Auswertung von 2015 umfasst auch Patienten, die mit den gezielten, in den letzten 15 Jahren neu zugelassenen Arzneimitteln behandelt wurden.

Tabelle 5: Prognose nach dem International Staging System (ISS) [38, 39]

	ISS, 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre, %)
Stadium I	62	82	55
Stadium II	44	62	36
Stadium III	29	40	24

5.4.2 Minimal Residual Disease (MRD)

Auch nach Erreichen einer kompletten Remission nach aktuellen IMWG Kriterien ist bei der großen Mehrheit der Patienten mit molekulargenetischen Methoden, Durchflusszytometrie, MRT oder PET eine minimale Resterkrankung nachzuweisen [40]. Molekularbiologische und durchflusszytometrische Laboranalysen wurden inzwischen standardisiert [Davies]. In einer aktuellen Metaanalyse korreliert MRD-Negativität mit einer längeren progressionsfreien und Gesamtüberlebenszeit [41]. Ergebnisse der MRD-Analysen sind prognostisch relevant, aber bisher nicht prädiktiv für die weitere Therapie. Die MRD Bestimmung ist zurzeit kein Standard in den Verlaufsuntersuchungen.

5.4.3 Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft

Die prognostische Relevanz von genetischen Hochrisiko-Markern ist in [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tabelle 6: Prognostische Relevanz genetischer Marker

Hochrisiko	Standardrisiko
del(17p) [Sonneveld] t(4;14) [Sonneveld] t(14;16) [Sonneveld]	alle anderen

Darüber hinaus sind weitere Marker wie Hyperdiploidie (günstig), t(14:20) und ampl1q21 (ungünstig), andere genetische Aberrationen und auch Prognose-Scores auf der Basis von Genexpressionsprofilen prognostisch relevant [5, 39], aber derzeit nicht prädiktiv für eine spezifische Therapie.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur - Kriterien

Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch radiologische und serologische Parameter, siehe [Tabelle 7](#).

Tabelle 7: Kriterien zur Einleitung einer Therapie [IMWG, 2014; SLiM-CRAB Kriterien]

Kriterium	Definition
CRAB	
Hyperkalzämie (C)	Calcium >2,75 mmol/l (>10,5 mg/dl) oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin \geq 2,0 mg/dl (>173 μ mol/l) oder GFR <40ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin <10,0 g/l (<6,21 mmol/l) oder \geq 2,0 g/l (>1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
Myelom-definierende Biomarker	
Knochenmarkinfiltration	Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60% (zytologisch und histologisch)
freie Leichtketten	freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
fokale Läsionen im MRT	>1 fokale Läsion >1cm in der MRT Bildgebung

Die Erfüllung eines CRAB-Kriteriums als Behandlungsindikation ist ausreichend. Weitere Behandlungsindikationen sind

- Myelom-bedingte Schmerzen
- Hyperviskositätssyndrom
- B-Symptomatik
- Symptome, die durch Behandlung der Myelom-Erkrankung gebessert werden können
- Symptome, deren Nicht-Behandlung zu einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik bzw. Organfunktion führt, wie z.B. eine paraneoplastische Polyneuropathie
- rezidivierende schwere Infektionen.

Der angeführte Kreatinin-Grenzwert ist nur als Richtwert zu verstehen. Bei einer eindeutig durch pathogene Leichtketten verursachten Nierenfunktionseinschränkung ist ein früher Therapiebeginn indiziert.

Die Transformationsrate von Patienten, die einen der neuen MM-definierenden Biomarker aufweisen, liegt nach 2 Jahren zwischen 55% und 94% [Palumbo]. Damit ist bei Erfüllung eines Kriteriums sowohl eine ‚Wait and See‘ Strategie mit sorgfältigen engmaschigen Kontrolluntersuchungen zur Vermeidung einer Übertherapie als auch eine aktive Therapie zu vertreten. Von der IMW Gruppe [21] wird bei Erreichen der vorgenannten Kriterien eine Therapieeinleitung empfohlen, Daten prospektiver Studien zum positiven Einfluss einer frühzeitigen Therapie auf Überlebenszeit und Lebensqualität liegen bisher nicht vor.

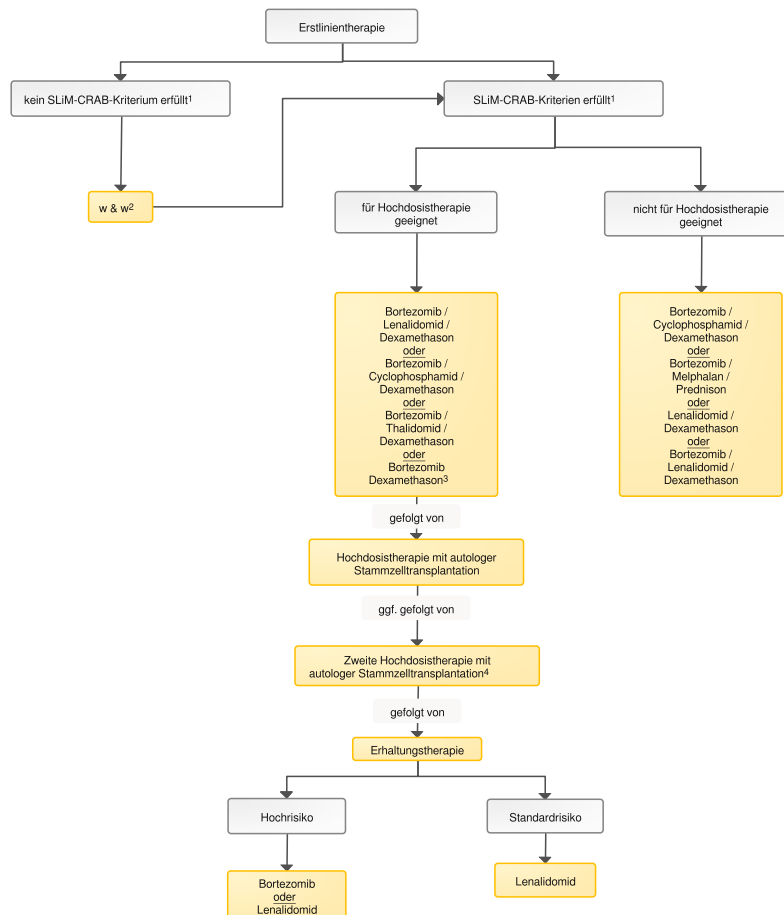
Erstes Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

6.1.1 Erstlinientherapie

Die Therapie wird bei der Erstdiagnose von Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind, in Induktion, autologe Transplantation, Konsolidierung und Erhaltung unterteilt. Ein Therapie - Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 5](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollten Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Der Algorithmus orientiert sich an der Wirksamkeit auf der Basis der Evidenz und an Erfahrungen im deutschen Versorgungskontext. Die Empfehlungen entsprechen nicht in allen Punkten dem aktuellen Zulassungsstatus, siehe [Multiples Myelom – Zulassungsstatus](#).

Abbildung 5: Therapie - Algorithmus bei Erstdiagnose



Legende:

¹ symptomatisch, siehe Kapitel 6.1; ² w&w - watch and wait: abwartendes Verhalten; ³ die Wirksamkeit von Bortezomib/Dexamethason ist niedriger als die Wirksamkeit der Dreifachkombinationen; ⁴ bei Patienten mit Risikofaktoren, siehe Kapitel 6.1.1.1.2

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation führt auch in der Ära neuer Arzneimittel in der Erstlinientherapie zu einer Erhöhung der Rate kompletter Remissionen, zu einer Verbesserung der Ansprechtiefe und zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit

gegenüber einer ausschließlichen medikamentösen Therapie [43, 44, 45, 46, 47], siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Die progressionsfreie Überlebenszeit ist länger nach Hochdosistherapie in der Erst- als in der Rezidivtherapie, hat aber keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit [48].

Der Algorithmus für die Erstlinientherapie orientiert sich an der Eignung der Patienten für eine Hochdosistherapie.

6.1.1.1 Für Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet

Begrenzend für die Indikation zur autologen Stammzelltransplantation sind die Nebenwirkungen der Hochdosistherapie. Eine obere Altersgrenze für die Indikation zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist schwer zu definieren [49, 50]. Die Mehrzahl der randomisierten Studien zum Wert dieser Therapie schloss Patienten bis zum Alter von 65, die US Intergroup und die deutsche GMMG-Studiengruppe Patienten bis zum Alter von einschließlich 70 Jahren, die deutsche DSMM bei fehlender Komorbidität bis zum Alter von 75 Jahren ein, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Wichtige Kriterien sind das biologische Alter mit guten Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbidität [51, 52].

6.1.1.1.1 Induktion - für Hochdosistherapie

Kombinationstherapien mit den neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in der Induktionstherapie verbessern die Ansprechraten vor und nach Stammzelltransplantation im Vergleich zur klassischen, nicht mehr empfohlenen Vincristin-Anthracyklin-haltigen Induktionstherapie (VAD). Triple-Therapien erreichen Raten kompletter Remissionen von 20-40%. Allerdings sind die Daten zum direkten Vergleich der verschiedenen Kombinationstherapien, v. a. mit anschließender Stammzelltransplantation, begrenzt [53]. Die Wahl der initialen Therapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, sollte berücksichtigen, dass eine Stammzellapherese zum späteren Zeitpunkt nicht klinisch relevant beeinträchtigt wird. Die Auswahl orientiert sich an der Verfügbarkeit der Arzneimittel für die Erstlinientherapie und den Nebenwirkungen. Empfohlene Schemata sind in [Tabelle 8](#) zusammengefasst.

Tabelle 8: Empfohlene Kombinationen zur Induktionstherapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind

Kombinationstherapie	Anmerkungen
Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRD)	Wirksamkeit und Sicherheit sind in Phase-II- und -III-Studien belegt [46, 54]. Die Kombination ist nicht zugelassen, siehe Multiples Myelom Zulassungsstatus . Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Polyneuropathie und Thrombembolien.
Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCD)	Wirksamkeit und Sicherheit sind in Phase-III-Studien belegt. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie [55, 56]
Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD)	Wirksamkeit und Sicherheit sind in Phase-III-Studien belegt. Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD) führt zu einer höheren Remissionsrate als Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason (VCD). Zu den relevanten Nebenwirkungen von VTD gehört ein höheres Risiko für Polyneuropathie, während VCD mit einer höheren Hämatotoxizität belastet ist [53].
Bortezomib / Dexamethason	Die Ansprechraten sind niedriger als bei Triple-Therapien, aber auch die Nebenwirkungen.

6.1.1.1.2 Autologe Stammzelltransplantation

Der Zeitpunkt der Stammzellsammlung wird primär oder in Abhängigkeit vom Ansprechen festgelegt (Best Response). Häufig erfolgt die Stammzellsammlung nach 4 Zyklen. Die Induktion sollte nicht mehr als 6 Zyklen umfassen. Maßnahmen zur Stammzellmobilisierung sind

- G-CSF (Steady State)
- Chemotherapie (hochdosiertes Cyclophosphamid, als Monotherapie oder in Kombination mit Adriamycin, Dexamethason oder Vinorelbin; hochdosiertes Etoposid) gefolgt von G-CSF
- ggf. Kombination von G-CSF und Plerixafor

Die Stammzellsammlung sollte binnen 6 Wochen nach Abschluss der Induktion erfolgen [57, 58, 59]. Die autologe Transplantation sollte zeitnah nach erfolgreicher Stammzellsammlung durchgeführt werden.

Standard in der Hochdosistherapie ist die Gabe von Melphalan 200 mg/m² [60]. Die Dosis kann bei jüngeren und bei älteren Patienten appliziert werden. Konditionierungsregime unter Verwendung von Cyclophosphamid und/oder Ganzkörperbestrahlung sind mit höherer Toxizität belastet und werden heute nicht mehr empfohlen. Eine Dosierung von 100 mg/m² ist weniger wirksam [61]. Bei Patienten mit vermutetem Risiko für erhöhte Toxizität wird auch Melphalan 140 mg/m² eingesetzt [62]. Daten prospektiv randomisierter Studien liegen nicht vor. In einer aktuellen, retrospektiven Studie der EBMT ergab sich in der Gesamtkohorte kein Unterschied zwischen Melphalan 140 mg/m² und Melphalan 200 mg/m² in Bezug auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Rezidivrate [63]. Die Analyse nach Alter und Nierenfunktion ergab ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Melphalan-Dosierungen. Die Diskussion ist nicht abgeschlossen: in einer aktuellen, randomisierten Studie führte die Kombination Busulfan/Melphalan gegenüber Melphalan zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [64].

Die Transplantation kann als Einzel- oder Tandemtransplantation durchgeführt werden. Bei der Tandemtransplantation erfolgt die Durchführung einer zweiten autologen Transplantation im zeitlichen Abstand von <6 Monaten. In einer aktuellen randomisierten Studie führte die Doppel- (Tandem-) gegenüber einer Einfach-Transplantation bei Patienten in der Gesamtauswertung zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Bei Patienten im Stadium R-ISS III wurde die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit verlängert [47]. Dadurch wurde auch die ungünstige Prognose von Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik verbessert. Eine vollständige Publikation mit Analyse aller prästratifizierten Risikogruppen liegt noch nicht vor.

Unter Berücksichtigung retrospektiver Subgruppenanalysen, Langzeitanalysen und Ergebnisse weiterer Studien (GMMG-HD2, DSMM-1, MAG95) sowie Abwägung der erhöhten Toxizität einer zweiten Hochdosistherapie mit ASZT können folgende Patientengruppen für eine Doppel- (Tandem-) Transplantation identifiziert werden:

- R-ISS III
- Hochrisiko-Zytogenetik

Die prädiktive Relevanz eines persistierenden monoklonalen Proteins, d. h. keine komplette oder keine very good partial Remission (VGPR) nach der ersten Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, ist noch nicht abschließend geklärt. Die abgeschlossene DSMM

XIV-Studie prüft die zweite Hochdosistherapie bei Patienten mit mindestens erreichter VGPR nach erster Transplantation.

Voraussetzung für die Überlegung einer Tandemtransplantation ist das Fehlen kritischer Komplikationen im Rahmen der ersten ASZT und das Vorhandensein einer ausreichenden Anzahl von kryokonservierten autologen Stammzellen.

6.1.1.1.3 Konsolidierung

Nach einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann eine Konsolidierung z. B. mit Kombinationen wie Bortezomib, Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason oder Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason durchgeführt werden. Daten randomisierter Studien sind nicht einheitlich [65, 66]. In EMN02 zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (VRD). In STaMINA zeigte sich dieser Unterschied nicht, allerdings war die Induktionstherapie bis zu einem Jahr extendiert. Die DSMM XI-Studie zeigte einen Vorteil im progressionsfreien Überleben für eine Bortezomib-Konsolidierung v.a. bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen nach Transplantation oder bei Hochrisiko-Zytogenetik [67].

6.1.1.1.4 Erhaltung

Eine Erhaltungstherapie mit Steroiden, Zytostatika oder Interferon-alpha hatte unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen keinen ausreichenden Nutzen gezeigt und wurde daher bisher nicht empfohlen. Diese Situation hat sich durch die neueren Arzneimittel und Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit geändert, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Aktuelle Daten können so zusammengefasst werden:

- Die Erhaltungstherapie mit dem Immunmodulator Lenalidomid führt in einer Metaanalyse zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Beobachtung ohne Therapie (Hazard Ratio 0,75) [68]. Diese Ergebnisse wurden durch die MYELOMA XI-Studie bestätigt, in der Lenalidomid auch bei Patienten im Stadium III sowie bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führte [69]. Die Erhaltungstherapie sollte auch bei Patienten in CR weitergeführt werden [70]. Begrenzende Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 ist die Myelosuppression. Die Rate sekundärer Neoplasien ist erhöht.
- Bei Hochrisikopatienten mit Niereninsuffizienz oder mit prognostisch ungünstiger Zytogenetik i.e. del(17p), t(4;14) oder t(14;16) kann nach einer Bortezomib-haltigen Induktion und Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine Bortezomib-Erhaltungstherapie über 2 Jahre erwogen werden, entsprechend dem Protokoll der GMMG-HD4/HOVON65-Studie. Die Bortezomib-Erhaltung führt gegenüber Thalidomid zur Verlängerung der Überlebenszeit [42, 70].
- Thalidomid führt in Metaanalysen zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht der Gesamtüberlebenszeit [72]. Diese Unterschiede finden sich auch nach autologer Stammzelltransplantation. Begrenzende Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 ist vor allem eine periphere Neuropathie.

Informationen zum Zulassungsstatus finden sich unter [Multiples Myelom Zulassungsstatus](#).

6.1.1.2 Nicht für Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet

Bei der Bewertung der Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist es wichtig einzuschätzen, ob der Patient ggf. nach Ansprechen auf die Therapie einen transplantationsfähigen Zustand erreichen kann. Unterschieden wird dabei zwischen einer Kontraindikation zur Transplantation aufgrund der Grundkrankheit des Multiplen Myeloms oder unabhängiger Komorbidität. Eine Myelom-bedingte Niereninsuffizienz ist kein Ausschlusskriterium für eine Hochdosistherapie. Bei Patienten, die aufgrund von Komorbidität nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, gibt es eine Vielzahl von möglichen Zweifach- und Dreifachkombinationen.

Patienten mit einer Myelom-bedingten Niereninsuffizienz, einer hohen Krankheitsaktivität und mit ungünstigen zytogenetischen Aberrationen sollten bevorzugt mit einer Bortezomib-haltigen Therapie behandelt werden.

6.1.1.2.1 Induktion - nicht für Hochdosistherapie

Bei Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, kann in der Erstlinientherapie auch das stammzelltoxische Melphalan eingesetzt werden. Eine Alternative ist die kontinuierliche immunmodulatorische Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason. Empfohlene Schemata sind in [Tabelle 9](#) zusammengefasst. Nur wenige der neueren Schemata wurden direkt miteinander verglichen.

Kombinationen aus drei Arzneimitteln unter Verwendung eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und Dexamethason sind Zweifachkombinationen überlegen und daher bei Patienten im guten Allgemeinzustand zu empfehlen, siehe auch [Multiples Myelom Zulassungstatus](#).

Tabelle 9: Empfohlene Kombinationen zur Induktionstherapie bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind

Kombinationstherapie	Anmerkungen
Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason	Diese Kombination führt gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu höheren Ansprechraten. Sie wird von der DSMM- und der GMMG-Studiengruppe als Standardtherapie eingesetzt. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie.
Bortezomib / Melphalan / Prednison	Die Kombination führt gegenüber Melphalan / Prednison zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [73]. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie.
Lenalidomid / Dexamethason niedrigdosierte	Diese Zweifachkombination führt gegenüber Melphalan/Prednison/Thalidomid zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [74]. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie und Thrombembolien.
Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason	Diese Kombination führt in der Erstlinientherapie gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, siehe auch Multiples Myelom Zulassungstatus . Die Rate hämatologischer und nicht-hämatologischer Nebenwirkungen ist etwa gleich, die Rate schwerer Polyneuropathien höher [75]

6.1.1.2.3 Therapiedauer

Die Mehrzahl der Studien zur Induktionstherapie hat Patienten entweder mit einer festen Zahl von Zyklen bis zum Progress oder bis zum Auftreten intolerabler Toxizität behandelt. Bisher liegen nur die Ergebnisse der FIRST-Studie vor, die eine kontinuierliche Therapie mit einer „fixed duration“-Therapie verglichen hat (FIRST Studie). Dabei führte die kontinuierliche Behandlung mit Lenalidomid zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien-, nicht der Gesamtüberlebenszeit [76]. Subgruppenanalysen zeigen, dass Patienten mit \geq VGPR den größten Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben hatten.

6.1.1.2.4 Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie mit Steroiden, Zytostatika oder Interferon-alpha hat auch bei Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen keinen positiven Nutzen gezeigt und wurde bisher nicht empfohlen. Daten zu den neueren Arzneimitteln können so zusammengefasst werden, siehe auch [Multiples Myelom Studienergebnisse](#):

- Die Induktion mit Melphalan/Prednison/Lenalidomid gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie führt gegenüber Melphalan/Prednison zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [77].
- Induktion und Erhaltung mit Melphalan/Prednison/Lenalidomid führen gegenüber Melphalan/Prednison/Thalidomid nicht zur Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben, aber zu einem anderen Nebenwirkungsprofil [78].
- Induktion mit neun Zyklen Bortezomib/Melphalan/Prednison/Thalidomid (VMPT) gefolgt von Bortezomib/Thalidomid-Erhaltungstherapie über 2 Jahre führt gegenüber Bortezomib/Melphalan/Prednison zu einer signifikanten Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit [79].
- Bei Einsatz von Lenalidomid/Dexamethason wird diese Therapie toxisitätsadaptiert kontinuierlich bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität durchgeführt, ohne formale Erhaltungstherapie.
- Nach Bortezomib-haltiger Induktion gibt es keine Daten für einen positiven Nutzen einer Bortezomib- oder Lenalidomid-haltigen Erhaltungstherapie. Der Anteil und die Tiefe von Remissionen korreliert mit der Zahl der Induktionszyklen und der daraus resultierenden kumulativen Bortezomibdosis [80].
- Thalidomid führt in Metaanalysen von Studien mit autologer Stammzelltransplantation zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht der Gesamtüberlebenszeit [72]. Auch bei nicht transplantierten Patienten ist keine Verlängerung der Überlebensvorteile zu beobachten. Aus diesem Grund und dem ungünstigen Ergebnis bei Patienten mit Hochrisikozytogenetik sollte zumindest bei letztgenannten Patienten von einer Thalidomid—Erhaltungstherapie Abstand genommen werden.

Informationen zum Zulassungsstatus finden sich unter [Multiples Myelom Zulassungsstatus](#).

6.1.1.3 Osteoprotektion

Die zusätzliche Therapie mit osteoprotektiven Arzneimitteln ist bei Knochenbeteiligung und während einer Glukokortikoid-haltigen Therapie indiziert, d.h. bei Patienten mit mindestens einer Osteolyse [81, 82]. Neben den Bisphosphonaten steht auch der Anti-RANKL-Antikörper Denosumab zur Verfügung.

Sowohl unter Zoledronsäure als auch unter Denosumab kann es zu einer Hypokalzämie kommen, weshalb bei beiden Substanzen Calcium und ggf. Vitamin D3 substituiert werden sollten.

6.1.1.3.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate reduzieren die Rate der sog. Skelett-bezogenen Ereignisse (pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, die Notwendigkeit einer Bestrahlung / Operation des Knochens, oder einer Hyperkalzämie). Bei manchen Myelompatienten kann diffuser Knochenabbau radiologisch als „Osteoporose“ imponieren: auch bei diesen Patienten ist eine Bisphosphonattherapie indiziert. Für die Differenzierung, ob eine Wirbelkörpersinterung durch das Multiple Myelom oder durch Osteoporose anderer Ursache bedingt ist, ist die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie der Wirbelsäule hilfreich.

In einer großen randomisierten Studie der MRC-Studiengruppe führte Zoledronat gegenüber Clodronat zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [83, 84]. Zoledronat ist das Bisphosphonat der ersten Wahl bei Patienten mit Multiplem Myelom. Hinweise zu den zugelassenen Bisphosphonaten finden sich im Anhang [Multiples Myelom Zulassungsstatus](#). In Analogie zu den Ergebnissen randomisierter Studien beim Mammakarzinom und in Übereinstimmung mit der S3 Leitlinie Supportive Therapie [85] wird folgendes Therapieschema empfohlen:

- Zoledronat alle 4 Wochen über 1 Jahr
- Zoledronat alle 12 Wochen ab dem 2. Jahr.

Diese Medikamente sollten über mindestens zwei Jahre gegeben werden, danach sollte eine individuelle Entscheidung über eine Fortsetzung erfolgen. Hierbei spielen u.a. die erreichte Krankheitskontrolle und das Ausmaß der Knochenbeteiligung eine Rolle. Belastbare Daten prospektiver Studien zu einer fixen Therapiedauer in Abhängigkeit vom Remissionsstatus gibt es nicht. In der MRC-Studie mit dem Nachweis eines Überlebensvorteils gegenüber Clodronat wurde Zoledronat bis zum Krankheitsprogress appliziert.

Bei einer therapiepflichtigen Krankheitsprogression sollte die Bisphosphonattherapie wieder begonnen werden.

Bei einer schweren Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min sollten Bisphosphonate nicht zum Einsatz kommen, sondern alternativ die Behandlung mit Denosumab erwogen werden, siehe Kapitel [6. 1. 1. 3. 2](#)

6.1.1.3.2 Denosumab

Der RANKL-Inhibitor Denosumab ist ebenfalls beim Multiplen Myelom wirksam [86]. Er wurde initial allerdings in dieser Indikation nicht zugelassen, nachdem sich in der Zulassungsstudie ein Hinweis auf Unterlegenheit gegenüber Zoledronat fand [87]. In einer großen, aktuellen Studie wurde gezeigt, dass Denosumab dem Zoledronat bei der Zeit bis zur ersten ossären Komplikation nicht unterlegen ist [88]. In einer explorativen Analyse dieser Studie führte Denosumab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um 11,7 Monate. Im Denosumab-Arm traten weniger renale Komplikationen auf. Denosumab wird subkutan appliziert, Überprüfungen der Nierenfunktion sind vor der Anwendung nicht erforderlich.

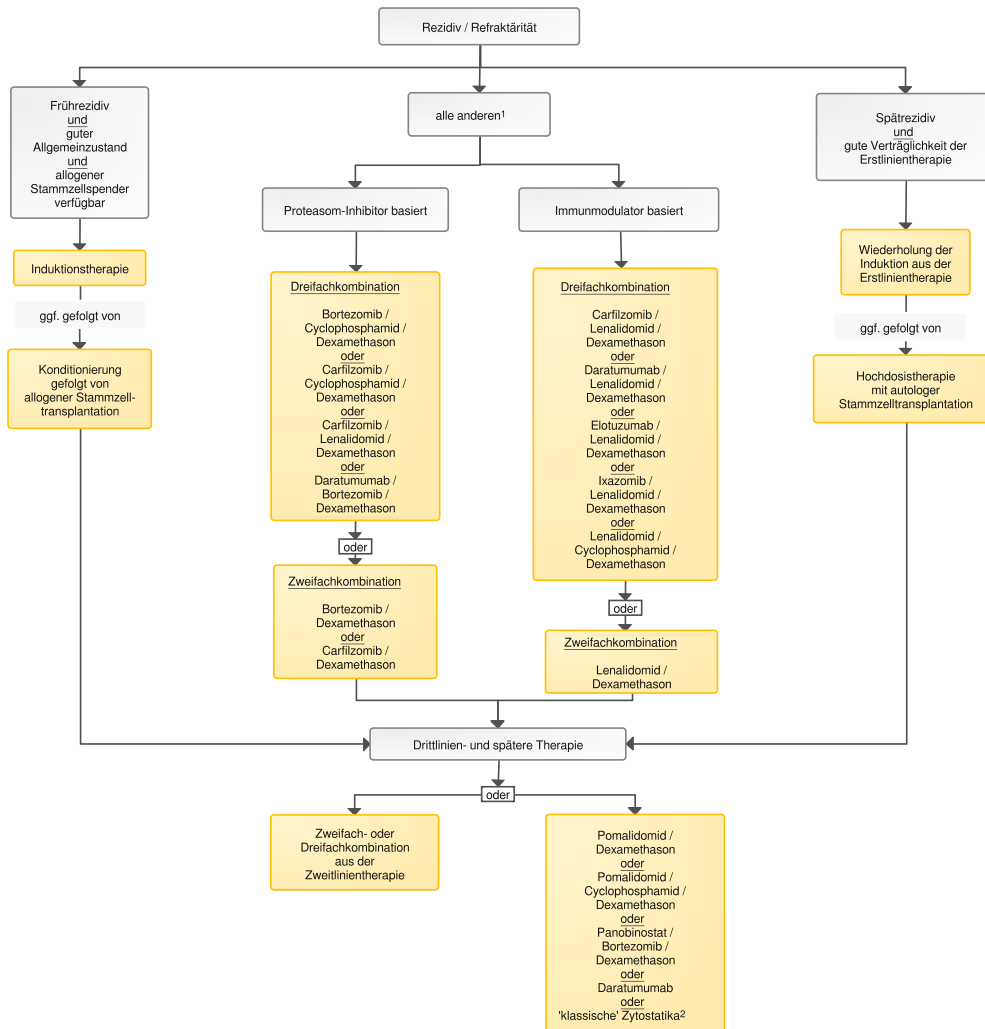
6.1.1.3.3 Kieferosteonekrosen

Osteonekrosen des Kiefers gehören zu den seltenen, aber sehr belastenden Nebenwirkungen einer Therapie mit Bisphosphonaten oder dem Anti-RANKL-Antikörper. Die Inzidenz liegt bei 1-3%. Zur Vermeidung dieser Komplikation sollen Patienten vor Beginn einer osteoprotektiven Therapie zahnärztlich untersucht und in optimaler Zahn- und Mundhygiene unterwiesen werden. Auffällige Befunde sollten zahnärztlich behandelt werden, bevor mit der Bisphosphonat- oder Denosumabtherapie begonnen wird. Nach Beginn der Behandlung sollten invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen möglichst vermieden werden, und mindestens jährlich sollte eine zahnärztliche Kontrolle erfolgen. Wenn zahnärztliche Eingriffe notwendig werden, sollte möglichst zahnerhaltend vorgegangen werden. Wenn invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen unumgänglich sind, sollte vorher die Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie unterbrochen werden. Die osteoprotektive Therapie wird dann erst nach Abschluss der Wundheilung erneut aufgenommen. Diese einfachen Maßnahmen senken die Rate der Kieferosteonekrosen [85].

6.1.2 Zweitlinientherapie

Das Patientenkollektiv in der Zweitlinientherapie ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst. Ein Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität ist in [Abbildung 6](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollten Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 6: Therapie - Algorithmus im Rezidiv oder bei Refraktärität



Legende:

¹ Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit.

² Anthrazykline, Bendamustin, Cyclophosphamid, Melphalan,

6.1.2.1 Medikamentöse Therapie

Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel sind durchgehend wirksamer als Zweifachkombinationen. Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl der Zweitlinientherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, i. e. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit. Die aktuellen Daten für die Zweitlinientherapie können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- allogene Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten im Rahmen klinischer Studien, siehe Kapitel 6.1.2.2
- Wiederholung der Induktionstherapie aus der Erstlinientherapie bei Patienten mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit; als Orientierung ist eine Remissionsdauer von >2 Jahren geeignet [89, 90]

- Dreifachkombination (alphabetische Reihenfolge)
 - Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason und Lenalidomid/Cyclophosphamid/Dexamethason führen im direkten Vergleich zu ähnlichen Ergebnissen [91], haben aber ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil.
 - Carfilzomib/Cyclophosphamid/Dexamethason führt bei Hochrisiko-Patienten gegenüber Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason zu höheren Remissionsraten, nicht bei Standardrisiko-Patienten [92].
 - Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason führt gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [93].
 - Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason führt gegenüber Bortezomib/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [94]. Bortezomib-refraktäre Patienten waren in der Zulassungsstudie ausgeschlossen.
 - Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason führt gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [95]. Lenalidomid-refraktäre Patienten waren in der Zulassungsstudie ausgeschlossen.
 - Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason führt gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sowie in Interim-Analysen zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [96]. Lenalidomid-refraktäre Patienten waren in der Zulassungsstudie ausgeschlossen.
 - Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason führt gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [97].
- Zweifachkombination (alphabetische Reihenfolge)
 - Bortezomib/Dexamethason, wenn Bortezomib nicht in der Erstlinientherapie eingesetzt wurde oder eine lange therapiefreie Remissionsdauer erreicht werden konnte [98]. Bortezomib führt gegenüber Dexamethason-Monotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [99]. Dreifachkombination mit Daratumumab oder liposomalem Doxorubicin [94, 100] sind wirksamer als die Zweifachkombination, aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Bortezomib ist weniger wirksam als Carfilzomib [93].
 - Carfilzomib/Dexamethason führt gegenüber Bortezomib/Dexamethason zur Steigerung der Remissionsrate sowie der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, zu einer niedrigeren Rate peripherer Neuropathien, aber zu einer höheren kardiovaskulärer Nebenwirkungen [101]. Zur Dosierung von Carfilzomib in den ersten beiden Gaben und zur Dosierungssteigerung ab der zweiten Woche siehe [Multiples Myelom Therapieprotokolle](#).
 - Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason, wenn Lenalidomid nicht in der Erstlinientherapie eingesetzt wurde oder eine lange therapiefreie Remissionsdauer erreicht werden konnte [102]. Lenalidomid/Dexamethason führt gegenüber Dexamethason-Monotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und in einigen Studien auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Dreifachkombinationen mit Carfilzomib [93],

Daratumumab [95], Elotuzumab [96] oder Ixazomib [97] sind wirksamer als die Zweifachkombination, aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet.

6.1.2.2 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation kann auch im Rezidiv zu lang anhaltenden Remissionen führen [103], siehe [Onkopedia Allogene Stammzelltransplantation - Indikationen](#). Die Intensität der Konditionierung ist Gegenstand klinischer Forschung [104]. Der Graft-versus-Myeloma-Effekt ist entscheidend für den Therapieerfolg. Er kann durch spätere Donorlymphozytengaben weiter verstärkt werden [105], siehe [Onkopedia Allogene Stammzelltransplantation - Rezidiv](#).

Die Studienergebnisse zum Vergleich von autologer und allogener Stammzelltransplantation sind uneinheitlich, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Dem Vorteil einer niedrigeren Rezidivrate durch die allogene Transplantation steht das Risiko einer erhöhten, transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität gegenüber. Um den therapeutischen Nutzen der allogenen SZT bei Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom nach Progress oder Rezidiv nach der Erstlinientherapie bewerten zu können, hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Erprobungsstudie beschlossen [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4165/2017-01-19_Erp-RL_SZT_MM_Multiples-Myelom_ZD.pdf]. Patienten sollen in diese Studie oder in andere Studien mit ähnlicher Fragestellung eingeschlossen werden.

6.1.3 Drittlinien- und spätere Therapie

Die Wahl der Therapie bei Refraktärität oder im Rezidiv nach Zweitlinientherapie wird weiterhin von den Zielen des Patienten und wesentlich durch die Erfahrungen mit den vorangegangenen Behandlungen bestimmt, siehe [Abbildung 6](#). Die aktuellen Daten für die Therapie von Patienten, die mindestens zwei vorherige Behandlungen erhalten haben, können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Wiederholung der Zweitlinientherapie bei Patienten mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit
- neue Zwei- oder Dreifachkombinationen aus der Zweitlinientherapie, siehe Kapitel [6.1.2.1](#)
- Zusätzliche Optionen
 - Panobinostat führt in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit [106].
 - Pomalidomid führt in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber einer hochdosierten Dexamethason-Therapie zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate [107]. Die zusätzliche Kombination mit Cyclophosphamid steigert die Ansprechrate, aber auch die hämatologische Toxizität [108].
 - Daratumumab-Monotherapie führt bei 30% intensiv vorbehandelter Patienten zu einer mindestens partiellen Remission und einem mittleren progressionsfreien Überleben von 4 Monaten [109].
 - Zytostatika: Wirksame ‚klassische‘ Zytostatika sind Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Melphalan, jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen.

Dazu gehören auch Therapieregime wie DCEP oder DT-PACE, die teils über kontinuierliche Infusion verabreicht werden, siehe auch [Multiples Myelom Zulassungsstatus](#).

6.2 Therapie

6.2.1 Arzneimittel

Bendamustin

Bendamustin gehört zu den Stickstoff-Lost-Derivaten. Es ist eine alkylierende Substanz und hat gleichzeitig Eigenschaften eines Purin-Antimetaboliten. In der Kombination mit Prednison zeigte es bei unbehandelten Patienten gegenüber Melphalan/Prednison höhere Raten kompletter Remission und eine längere Zeit bis zum Therapieversagen [110]. Nebenwirkungen im Grad 3/4 betreffen die Blutbildung: Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Sie erfordern Dosisanpassungen. Andere häufigere Nebenwirkungen sind Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Hautexanthem. Die Applikation von Bendamustin erfolgt intravenös.

Bortezomib

Der Proteasomeninhibitor Bortezomib ist ein zentraler Bestandteil vieler Therapien des neu diagnostizierten und des rezidivierten Multiplen Myeloms. Er kann als Monotherapie, als Zweifachkombination mit Dexamethason, oder als Dreifachkombination Bortezomib/Dexamethason plus Cyclophosphamid, Daratumumab, Doxorubicin liposomal, Lenalidomid, Melphalan oder Thalidomid eingesetzt werden. Bortezomib Monotherapie ist ein Konzept der Erhaltungstherapie [42]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Fatigue, Fieber, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Infekte mit u. a. Reaktivierung von Varicella-Zoster-Virus, und periphere Neuropathie. Bei der Bortezomib-haltigen Therapie korreliert die kumulative Dosis mit dem Ansprechen [Mateos et al., Am J Hematol 2015]. Patienten sollten bis zwei Zyklen nach dem besten Ansprechen (Plateau) behandelt werden. Bortezomib sollte subkutan appliziert werden. Gegenüber der intravenösen Gabe reduziert die subkutane Applikation die Polneuropathie-Rate bei Aufrechterhaltung der Wirksamkeit, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Bortezomib ist auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz wirksam und ohne primäre Dosisreduktion einsetzbar [111]. Aciclovir in prophylaktischer Dosis sollte während und bis 3 Monate nach Therapieende gegeben werden.

Carfilzomib

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Er kann als Zweifachkombination mit Dexamethason oder als Dreifachkombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason eingesetzt werden. In der Zweitlinientherapie führt die Zweifachkombination Carfilzomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,53; Median 9,3 Monate), und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,79; $p=0,010$) [101]. In der Dreifachtherapie führt Carfilzomib/Lenalidomid Dexamethason gegenüber Lenalidomid/Dexamethason nach mindestens einer Vorbehandlung zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,69; Median 8,7 Monate) [93]. Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Carfilzomib-Arm auftraten, war eine Hypokaliämie (9,4%). Weitere, häufiger im Carfilzomib-Arm auftretende Nebenwirkungen waren Husten, Infektionen der oberen Luftwege, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Muskelspasmen und Kardiotoxizität. Alle Patienten erhielten eine Thrombembolie-Prophylaxe.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid hat eine Wirkung als Monosubstanz beim Multiplen Myelom, wird aber vor allem in Kombinationen mit Bortezomib und Dexamethason eingesetzt. Hauptnebenwirkung von Cyclophosphamid ist die Hämatotoxizität. Bei höheren Dosierungen (>1.000 mg) kann eine hämorrhagische Zystitis auftreten, die durch die prophylaktische Gabe von Uromitexan vermeidbar ist. Cyclophosphamid wird in der Regel intravenös appliziert.

Daratumumab

Daratumumab ist ein Anti-CD38-Antikörper. Er wird als Monotherapie oder als Dreifachkombination Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason [94] oder Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason [95] eingesetzt. Beide Dreifachkombinationen führen gegenüber Bortezomib/Dexamethason bzw. Lenalidomid/Dexamethason zu tieferen Remissionen, zu Verlängerungen der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeiten. Häufigste Nebenwirkungen der Therapie mit Daratumumab sind infusionsbedingte Reaktionen und Hämatotoxizität. Diese treten vor allem im Rahmen der ersten Infusion auf und erfordern eine sorgfältige Prophylaxe. Häufigste Nebenwirkungen der Monotherapie mit Daratumumab im CTCAE Grad 3/4 sind Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Infektionen. Daratumumab interferiert durch die Bindung an CD38 auf der Oberfläche von Erythrozyten mit dem indirekten Coombs-Test, der Antikörper-suchtest wird falsch positiv. Das kann zu einer Verzögerung in der Bereitstellung von Erythrozyten-Konzentraten führen. Die Interferenz kann bis zu 6 Monate nach Ende der Daratumumab-Therapie beobachtet werden. Vor Therapiebeginn sollte eine ausführliche Blutgruppenbestimmung unter Einbeziehung der Kell-Antigene erfolgen und dem Patienten ein Blutgruppenpass mit Vermerk zur Daratumumab-Therapie ausgehändigt werden.

Dexamethason

Dexamethason ist ein hochwirksames Steroid und eine der wirksamsten Einzelsubstanzen beim Multiplen Myelom. Es war Bestandteil des früheren zytostatischen Standards VAD (Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason) und wird beim Multiplen Myelom auch heute in fast allen Zweifach- und Dreifachkombinationen eingesetzt. Eine kritische Diskussion betrifft die Dosierung. Basierend auf Erfahrungen in der Monotherapie [112] wurde in früheren Studien Dexamethason hochdosiert (40 mg über 4 Tage an den Tagen 1-4, 9-12, 17-20 eines 28-Tage-Zyklus) eingesetzt. Das hat sich geändert, nachdem in einer randomisierten Studie zur Erstlinientherapie niedriger dosiertes Dexamethason (Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus) zu einer höheren Überlebensrate nach 12 Monate führte [102]. Dies führte zum Abbruch der Studie. Entscheidende Ursachen der Unterschiede in der Mortalität waren eine niedrigere Früh-todesfallrate mit <1 vs 5% sowie eine niedrigere Rate thrombembolischer und infektiöser Komplikationen. Die Daten passen zu den Ergebnissen einer randomisierten Studie zum Vergleich von Dexamethason versus Prednisolon, jeweils in Kombination mit Thalidomid. Auch hier war die Überlebenszeit im Dexamethason-Arm kürzer [113]. Die niedriger dosierte Dexamethason-Gabe hat sich in den letzten Jahren in Zentren und Praxen durchgesetzt. Bei alten Patienten sollte mit einer reduzierten Dexamethason-Dosis, z. B. 20mg pro Woche, behandelt werden.

Doxorubicin

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline. Es war Bestandteil des früheren zytostatischen Standards VAD (Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason) und wird beim Multiplen Myelom vor allem in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason eingesetzt. Hauptnebenwirkungen von Doxorubicin sind Übelkeit/Erbrechen, Alopezie und die Hämatotoxizität. Potenzielle Langzeitnebenwirkung ist eine Kardiomyopathie. Die kritische kumulative Dosis von 550 mg/m² wird allerdings in der Therapie des Multiplen Myeloms fast nie erreicht. Die Formulierung als liposomales Doxorubicin reduziert die Nebenwirkungen der Hämato- und der Kardiotoxizität, erhöht aber das Risiko für ein Hand-Fuß-Syndrom.

Elotuzumab

Elotuzumab ist ein Anti-SLAMF7-Antikörper. In der Dreifachkombination Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason führt es gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,68; Median 4,2 Monate), sowie in Interim-Analysen zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,77; Median 4,1 Monate) [96]. Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren eine Lymphozytopenie und Infektionen, u. a. durch eine erhöhte Rate an Herpes-Zoster-Infektionen.

Ixazomib

Ixazomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Im Unterschied zu Bortezomib und Carfilzomib wird es oral appliziert. Ixazomib führt in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Lenalidomid/Dexamethason zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,77; Median 4,9 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit [97]. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren Thrombozytopenie, Diarrhoe 6% und Hautausschlag (Exanthem) 5%.

Lenalidomid

Lenalidomid gehört zur Klasse der immunmodulierenden Substanzen und ist ein Thalidomid-Analogen. Lenalidomid ist ein zentraler Bestandteil vieler Induktionstherapien des neu diagnostizierten und des rezidivierten Multiplen Myeloms. Es kann als Monotherapie, als Zweifachkombination mit Dexamethason [102], oder als Dreifachkombination Lenalidomid/Dexamethason plus Bortezomib [75], Carfilzomib [93], Daratumumab [96] u. a. Lenalidomid Monotherapie führt in der Erhaltungstherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien und z. T. auch der Gesamtüberlebenszeit [68]. Häufige Nebenwirkungen sind Neutropenie, Thrombozytopenie und thrombembolische Komplikationen. Letztere erfordern Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin, alternativ ASS 100mg/d bei Niedrigrisiko-Patienten, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis von Lenalidomid angepasst werden. Die Substanz hat teratogenes Potential. Die Verschreibung erfolgt mittels T-Rezept.

Panobinostat

Panobinostat ist ein Histon-Deacetylase-Inhibitor. Nach Vortherapie mit Bortezomib und Immunmodulatoren führt es in der Dreifachkombination Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,47; Median 7,8 Monate), nicht der Gesamtüberlebenszeit [106]. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Panobinostat im Grad 3/4, die häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhoe, Fatigue, Erbrechen, Übelkeit und Appetitlosigkeit.

Pomalidomid

Pomalidomid gehört zusammen mit Lenalidomid und Thalidomid zur Klasse der immunmodulierenden Substanzen. Die Zweifachkombination Pomalidomid/niedriger dosiertes Dexamethason führt gegenüber hochdosiertem Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien (Hazard Ratio 0,50; Median 2,1 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,74; Median 4,6 Monate) sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate. Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,5; median 2,1 Monate) sowie zur Verbesserung der

Lebensqualität [107]. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind hämatologisch: Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Die Verschreibung erfolgt mittels T-Rezept.

Thalidomid

Thalidomid gehört zur Klasse der immunmodulierenden Substanzen und ist als Dreifachkombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem Multiplem Myelom ab einem Alter von 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt, zugelassen, siehe [Multiples Myelom Zulassungsstatus](#).

Es wird auch als Monotherapie sowie in vielfältigen Kombinationen eingesetzt, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Häufige Nebenwirkungen sind periphere Neuropathie, Infektionen, Somnolenz/Fatigue (daher Einnahme von Thalidomid zur Nacht) und thrombembolische Komplikationen. Letztere erfordern Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin in halbtherapeutischer Dosierung während der ersten 4 Zyklen, oder ASS bei Patienten mit niedrigem Risiko für Thrombose/Lungenembolie, siehe [Multiples Myelom Studienergebnisse](#). Die Verschreibung von Thalidomid erfolgt auf Grund der Teratogenität der Substanz im Rahmen eines speziellen Risikominimierungsprogrammes mittels T-Rezept.

6.2.2 Strahlentherapie und Operation

Das Multiple Myelom ist strahlensensibel. Indikationen für eine Strahlentherapie sind:

- frakturgefährdete Osteolysen
- chirurgisch versorgte pathologische Frakturen
- primär operativ versorgtes Querschnittssyndrom
- extramedulläre Plasmazelltumoren
- Skelettschmerzen bei Versagen konventioneller medikamentöser Analgetika.

Zur Schmerzbehandlung sind meist 10-20 Gy ausreichend.

Eine geeignete operative Maßnahme zur Sicherung der Stabilität von Wirbelkörpern ist die Kyphoplastie.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Myelom-bedingtes akutes Nierenversagen (ANV)

Tritt ein Myelom-bedingtes akutes Nierenversagen auf, ist umgehend mit einem Regime zu behandeln, welches neue Substanzen beinhalten sollte [114, 115, 117, 118]. Umfangreiche Erfahrungen sind zur Anwendung von Bortezomib publiziert. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die schnelle Tumorreduktion und somit die Reduktion der Leichtketten- und/oder Immunglobulinausscheidung. Eine weitere Minimierung nephrotoxischer Einflüsse gelingt durch eine Harnalkalisierung und Reduktion eventuell bestehender Hyperurikämie, Hyperkalzämie und/oder Vermeidung von Dehydratation. Der Einsatz von Schleifendiuretika sollte zurückhaltend erfolgen, da durch diese eine vermehrte Castbildung in den Tubuli gefördert wird. Bisphosphonate zur Behandlung einer Hyperkalzämie bei schwerer myelombedingter Nierenfunktionsstörung sollten initial in reduzierter Dosis eingesetzt werden und können nach Besserung der

Nierenfunktion voll dosiert werden. Eine Alternative ist die Gabe von Denosumab, siehe Kapitel [6.1.1.3.2](#)

Viele Patienten mit Multiplem Myelom werden aufgrund eines progredienten Nierenversagens diagnostiziert. Bezüglich des Einsatzes einer intensivierten Dialyse, i.e. 5 x/Woche über 8 Stunden, liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. In einer französischen Studie wurde mit diesem Konzept mit Verwendung eines High-Cut-Off-Dialysators gegenüber einem konventionellen High-Flux-Dialysator die Rate von Patienten, die nach 6 Monaten unabhängig von der Hämodialyse sind, verbessert [\[119\]](#). In einer Europäischen Studie wurde kein Vorteil bezüglich der Dialyseunabhängigkeit erreicht, aber eine Erhöhung der 2-Jahres-Mortalität (64.2% vs 23.4%) nachgewiesen werden [\[120\]](#).

6.3.2 Solitäres Plasmozytom

Das solitäre Plasmozytom ist ein isolierter Plasmazelltumor ohne systemische Beteiligung. Die WHO unterscheidet solitäre ossäre Plasmozytome und extraossäre, extramedulläre Plasmozytome. Die Diagnose muss bioptisch gesichert werden. Therapie der Wahl ist die lokale Bestrahlung in kurativer Intention (Gesamtdosis bis 50 - 60 Gy), allerdings entwickeln bis zu 50% der Patienten im weiteren Verlauf ein Multiples Myelom [\[22, 23\]](#).

6.3.3 POEMS-Syndrom

Das POEMS-Syndrom stellt ein seltenes Krankheitsbild auf Grundlage einer klonalen Plasmazellerkrankung dar. Bei allen Patienten findet sich eine Polyneuropathie, während die anderen in [Tabelle 9](#) aufgeführten Symptome nicht immer nachweisbar sind [\[121\]](#).

Tabelle 10: POEMS Syndrom - diagnostische Kriterien [\[121\]](#)

Beide Hauptkriterien müssen erfüllt sein
<ul style="list-style-type: none"> • Polyneuropathie • MGUS (zumeist vom lambda Subtyp)
zusätzlich 1 weiteres Hauptkriterium
<ul style="list-style-type: none"> • Castleman Disease • Erhöhte Serum VEGF-Spiegel • Sklerotische Knochenläsionen
sowie 1 Nebenkriterium
<ul style="list-style-type: none"> • Organomegalie / Lymphadenopathie • Extravasaler Volumenüberschuss (Ödeme, Ergüsse) • Endokrinopathie • Hautveränderung • Papillenödem • Thrombozytose / Polyzythämie
weitere Symptome
Trommelschlegelfinger, Gewichtsverlust, Hyperhidrosis, Pulmonaler Hochdruck, Restriktive Lungenerkrankung, Thromboseneigung, Diarrhoe, niedrige Vitamin B12 Spiegel

Die Behandlung unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Ausmaß der Knochenmanifestation. Liegen nur osteosklerotische Veränderungen vor, kann eine alleinige Strahlentherapie zur

kompletten Remission führen. Bei ausgedehnteren Manifestationen ist eine Systemtherapie, analog der Behandlung des MM, indiziert.

6.3.4 Weitere Formen

Die primäre Manifestation eines Multiplen Myelom im Zentralnervensystem (ZNS) ist extrem selten, etwas häufiger sind ZNS-Manifestationen bei stark vorbehandelten Patienten. Bei entsprechendem klinischen Verdacht ist neben einer spezifischen Bildgebung auch eine Liquorpunktion zur Diagnostik erforderlich [26]. Bei einer Vermehrung von Plasmazellen im Liquor ist ein Klonalitätsnachweis der Plasmazellen zur Diagnosesicherung notwendig. Je nach Manifestation und Lokalisation empfiehlt sich die Anwendung systemische medikamentöser und/oder einer lokalen Strahlentherapie. Der Proteasom-Inhibitor Marizomib ist wirksam bei ZNS-Befall.

Ein Multiples Myelom mit ausschließlich sklerotischen Manifestationen ist sehr selten (<1%).

7 Rehabilitation

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Für einen optimalen Rehabilitationserfolg sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden.

8 Verlaufskontrolle

Die Nachsorge asymptomatischer Patienten soll neben Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Laboruntersuchung einschließen, siehe [Tabelle 10](#).

Tabelle 11: Verlaufskontrolle bei asymptomatischen Patienten

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese und körperliche Untersuchung	Insbesondere Fatigue, Knochenschmerzen, Infektneigung, Gewichtsverlust, schäumender Urin, Polyneuropathie, venöse Thrombembolien, Blutungs- und Anämiezeichen
Labor	Blutbild Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium) Nierenretentionsparameter (Kreatinin incl. berechneter GFR, Harnstoff) Gesamteiweiß und Albumin im Serum CRP und LDH Serumprotein-Elektrophorese (SPE) mit Bestimmung des M-Gradienten Immunfixations-Elektrophorese im Serum und Urin bei Patienten in kompletter Remission, die keine fortgesetzte Therapie erhalten freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ incl. Berechnung des Quotienten 24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung und zur Quantifizierung der Leichtkettenausscheidung beta2-Mikroglobulin im Serum

Bei klinischem oder laborchemischem Verdacht auf ein Rezidiv sind weiterführende Untersuchungen erforderlich.

9 Literatur

1. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>

2. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html
3. <http://www.nicer.org/en/statistics-atlas/cancer-incidence/>
4. Mikulasova A, Wardell CP, Murison A et al.: The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma. *Haematologica* 102:1617-1625, 2017. DOI:10.3324/haematol.2017.163766
5. Bergsagel PL, Chesi M. V. Molecular classification and risk stratification of myeloma. *Hematol Oncol* 31 Suppl 1:38-41, 2013. DOI:10.1002/hon.2065
6. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 35:e418-e423, 2016. DOI:10.14694/EDBK_159009
7. Kortüm KM, Mai EK, Hanafiah NH et al.: Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes. *Blood* 128:1226-1233, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-02-698092
8. Mitchell JS, Li N, Weinhold N et al.: Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma. *Nat Commun* 7:2050, 2016. DOI:10.1038/ncomms12050
9. Landgren O, Linet MS, McMaster ML et al.: Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: A population-based case-control study. *International Journal of Cancer* 118:3095-3098, 2006. DOI:10.1002/ijc.21745
10. Wallin A, Larsson SC: Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 47:1606-1615, 2011. DOI:10.1016/j.ejca.2011.01.020
11. Weiss BM, Abadie J, Verma P et al.: A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 113:5418-5422, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-12-195008
12. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood* 113:5412-5417, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-12-194241
13. Eisele L, Dürig J, Hüttmann A et al.: Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Annals of Hematology* 91:243-248, 2012. DOI:10.1007/s00277-011-1293-1
14. Zingone A, Kuehl WM: Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Seminars in Hematology* 48:4-12, 2011. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.11.003
15. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al.: Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 375:1721-1728, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60482-5
16. Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM et al.: Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica* 94:1714-1720, 2009. DOI:10.3324/haematol.2009.010066
17. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 100:635-640, 2007. DOI:10.1093/qjmed/hcm077

18. Friese CR, Abel GA, Magazu LS, Neville BA, Richardson LC, Earle CC. Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 50:392-400, 2009. DOI:[10.1080/10428190902741471](https://doi.org/10.1080/10428190902741471)
19. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al.: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings Mayo Clinic* 2003;78:21-33, 2003. DOI:[10.1016/S0025-6196\(11\)61827-2](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)61827-2)
20. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L et al.: Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22:1485-1493, 2008. DOI:[10.1038/leu.2008.131](https://doi.org/10.1038/leu.2008.131)
21. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
22. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R: Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 96:2037-2044, 2000. PMID:[10979944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979944/)
23. Weber DM: Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:373-376, 2005. PMID:[16304406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304406/)
24. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A et al.: Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 97:1761-1767, 2012. DOI:[10.3324/haematol.2012.065698](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.065698)
25. Blade J, Fernandez de Larrea C, Rosinol L: Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: Incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 29:3805-3812, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2011.34.9290](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.9290)
26. Chamberlain MC, Glantz M: Myelomatous meningitis. *Cancer* 112:1562-1567, 2008. DOI:[10.1002/cncr.23330](https://doi.org/10.1002/cncr.23330)
27. Reed V, Shah J, Medeiros LJ et al.: Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer* 117:4468-4474, 2011. DOI:[10.1002/cncr.26031](https://doi.org/10.1002/cncr.26031)
28. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E et al.: Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol* 162:50-61, 2013. DOI:[10.1111/bjh.12346](https://doi.org/10.1111/bjh.12346)
29. Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S et al.: Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J* 25:e599, 2017. DOI:[10.1038/bcj.2017.78](https://doi.org/10.1038/bcj.2017.78)
30. Terpos E, Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA: The role of imaging in the treatment of patients with multiple myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ* 35:e407-417, 2016. DOI:[10.14694/EDBK_159074](https://doi.org/10.14694/EDBK_159074)
31. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al.: Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 33:657-664, 2015. DOI:[10.1200/JCO.2014.57.9961](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9961)
32. Raijmakers PG, Bravenboer N et al.: (18)F-fluoride-PET for dynamic in vivo monitoring of bone formation in multiple myeloma. *EJNMMI Res* 6:46, 2016. DOI:[10.1186/s13550-016-0197-4](https://doi.org/10.1186/s13550-016-0197-4)
33. Regelink JC, Raijmakers PG, Bravenboer N et al.: (18)F-fluoride-PET for dynamic in vivo monitoring of bone formation in multiple myeloma. *EJNMMI Res* 6:46, 2016. DOI:[10.1186/s13550-016-0197-4](https://doi.org/10.1186/s13550-016-0197-4)

34. Cavo M, Terpos E, Nanni C: Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 18:e206-e217, 2017. DOI:[10.1016/S1470-2045\(17\)30189-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30189-4)
35. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al., International Myeloma Working: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20:1467-1473, 2006. DOI:[10.1038/sj.leu.2404284](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404284)
36. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al.: International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 17:e328-3346, 2016. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
37. Durie BG, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36:842-854, 1975. PMID:[1182674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1182674/)
38. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al.: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-3420, 2005. DOI:[10.1200/JCO.2005.04.242](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242)
39. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al.: Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 33:2863-2869, 2015. DOI:[10.1200/JCO.2015.61.2267](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267)
40. Davies FE: Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017:205-211, 2017. PMID:[29222257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222257/)
41. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC et al.: Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 3:28-35, 2017. DOI:[10.1001/jamaoncol.2016.3160](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3160)
42. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al.: Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 30:2946-2955, 2012. DOI:[10.1200/JCO.2011.39.6820](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.6820)
43. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 89:789-793, 1997. PMID:[9028309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9028309/)
44. Gay F, Oliva S, Petrucci MT et al.: Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:1617-1629, 2015. DOI:[10.1016/S1470-2045\(15\)00389-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00389-7)
45. Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al.: Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 371:895-905, 2014. DOI:[10.1056/NEJMoa1402888](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402888)
46. Attal M, Llauwers-Cances V, Hullin C et al.: Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 376: 1311-1320, 2017. DOI:[10.1056/NEJMoa1611750](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750)
47. Cavo M, Gay FM, Patriarca F et al.: Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed Multiple Myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 Study. *ASH 59th Annual Meeting*, Abstract 397, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper102360.html>

48. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S et al.: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 92:3131-3136, 1998. [PMID:9787148](#)
49. Mateos MV, San Miguel JF: Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017:498-507, 2017. [PMID:29222298](#)
50. Muchtar E, Dingli D, Kumar S et al.: Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone Marrow Transplant* 51:1449-1455, 2016. [DOI:10.1038/bmt.2016.174](#)
51. Merz M, Jansen L, Castro FA et al.: Survival of elderly patients with multiple myeloma-effect of upfront autologous stem cell transplantation. *Eur J Cancer* 62:1-8, 2016. [DOI:10.1016/j.ejca.2016.04.004](#)
52. Straka C, Liebisch P, Salwender H et al.: Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica* 101:1398-1406, 2016. [DOI:10.3324/haematol.2016.151860](#)
53. Moreau P: How I treat myeloma with new agents. *Blood* 130:1507-1513, 2017. [DOI:10.1182/blood-2017-05-743203](#)
54. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Frontline transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: A phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol.* 2014; 32(25): 2712-2717. [DOI:10.1200/JCO.2013.54.8164](#)
55. Mai EK, Bertsch U, Dürig J et al.: Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 29:1721-1729, 2015. [DOI:10.1038/leu.2015.80](#)
56. Einsele H, Engelhardt M, Tapprich C et a.: [Phase II study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy in multiple myeloma: DSMM XI trial.](#) *Br J Haematol* 179:586-597, 2017. [DOI:10.1111/bjh.14920](#)
57. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL et al.: International myeloma working group (imwg) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (amd 3100). *Leukemia* 23:1904-1912, 2009. [DOI:10.1038/leu.2009.127](#)
58. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA et al.: Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 114:1729-1735, 2009. [DOI:10.1182/blood-2009-04-205013](#)
59. Shah N, Callander N, Ganguly S, et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21:1155-1166, 2015. [DOI:10.1016/j.bbmt.2015.03.002](#)
60. Giralt S: 200 mg/mg² melphalan--the gold standard for multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(9):490-491, 2010. [DOI:10.1038/nrclinonc.2010.104](#)
61. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, et al.: Melphalan 200 mg/ mg² versus melphalan 100 mg/ mg² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood* 115:1873-1879, 2010. [DOI:10.1182/blood-2009-09-241737](#)

62. Mai EK, Benner A, Bertsch U et al.: Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol* 173:731-741, 2016. DOI:10.1111/bjh.13994
63. Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G et al.: Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica* 103:514-521, 2018. DOI:10.3324/haematol.2017.181339
64. Qazilbash MH, Bashier Q, Thall PF et al.: A Randomized Phase III Trial of Busulfan + Melphalan Vs Melphalan Alone for Multiple Myeloma ASH 59th Annual Meeting, Abstract 399, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper104453.html>
65. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al.: Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (len) and dexamethasone (RVD) consolidation with len maintenance (ACM), tandem autohct with len Maintenance (TAM) and autohct with len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). ASH 58th Annual Meeting, Abstract LBA-1, 2016.
66. Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B, et al. Consolidation Followed By Maintenance Therapy Versus Maintenance Alone in Newly Diagnosed, Transplant Eligible Patients with Multiple Myeloma (MM): A Randomized Phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). ASH 58th Annual Meeting, Abstract 242, 2016.
67. Einsele H, Knop S, Vogel M et al.: Response-adapted consolidation with bortezomib after ASCT improves progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 31:1463-1466, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.83
68. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al: Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 35:329-3289, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.72.6679
69. Jackson G, Davies FE, Pawlyn C et al.: Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial. ASH 59th Annual Meeting, Abstract 436, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper102882.html>
70. Goldschmidt H, Mai EK, Dürig J et al.: Response-Adapted Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma: Results from the Multicenter Phase III GMMG-MM5 Trial. ASH 59th Annual Meeting, Abstract 400, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper101714.html>
71. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK et al.: Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 32:383-390, 2018. DOI:10.1038/leu.2017.211
72. Wang Y, Yang F, Shen Y et al.: Maintenance therapy with immunomodulatory drugs in Multiple Myeloma: a meta-analysis and systematic review. *J Natl Cancer Inst* 108: pii:djv342, 2015. DOI:10.1093/jnci/djv342
73. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906-917, 2008. DOI:10.1056/NEJMoa0801479

74. Benboukber L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371:906-917, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1402551](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402551)
75. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al.: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389:519-527, 2017. DOI:[10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)
76. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131:301-310, 2018. DOI:[10.1182/blood-2017-07-795047](https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-795047)
77. Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al.: Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1769-1769, 2012. DOI:[10.1056/NEJMoa1112704](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112704)
78. Zweegman S, Van der Holt B, Mellquist UH et al.: Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood* 127:1109-1116, 2016. DOI:[10.1182/blood-2015-11-679415](https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679415)
79. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A et al.: Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 32:634-640, 2014. DOI:[10.1200/JCO.2013.52.0023](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.0023)
80. Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA et al.: Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol* 90:314-319 201. DOI:[10.1002/ajh.23933](https://doi.org/10.1002/ajh.23933)
81. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al.: European Myeloma N. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 100:1254-1266, 2015. DOI:[10.3324/haematol.2014.117176](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176)
82. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA: Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood* 121:3325-3328, 2013. DOI:[10.1182/blood-2012-10-435750](https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-435750)
83. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al.: First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 376:1989-1999, 2010. DOI:[10.1016/S0140-6736\(10\)62051-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62051-X)
84. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al.: Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin Cancer Res* 19:6030-6038, 2013. DOI:[10.1158/1078-0432.CCR-12-3211](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3211)
85. S3 - Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie, 2016. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf
86. Hageman K, Patel KC, Mace K, Cooper MR. The role of denosumab for prevention of skeletal-related complications in multiple myeloma. *Ann Pharmacother* 47:1069-1074, 2013. DOI:[10.1345/aph.1R776](https://doi.org/10.1345/aph.1R776)
87. Henry DL, Costa L, Goldwassr F et al.: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29:1125-1132, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2010.31.3304](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3304)

88. Raje N, Terpos E, Willenbacher W et al.: Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 19:370-381, 2018. DOI:[10.1016/S1470-2045\(18\)30072-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30072-X)
89. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A et al.: Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 18:773-779, 2012. DOI:[10.1016/j.bbmt.2011.10.044](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.10.044)
90. Van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M et al.: Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev* 37:266-283, 2011. DOI:[10.1016/j.ctrv.2010.08.008](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.08.008)
91. Montefusco V, Corso A, Galli M et al.: Bortezomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone versus Lenalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone in Multiple Myeloma patients at first relapse: final results of a phase III study. ASH 59th Annual Meeting, Abstract 836, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper100871.html>
92. Yong K, Hinsley S, Auner HW et al.: Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (KCD) Versus Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) for Treatment of First Relapse or Primary Refractory Multiple Myeloma (MM): First Final Analysis of the Phase 2 Muk Five Study. ASH 59th Annual Meeting, Abstract 835, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper106015.html>
93. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372:142-152, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1411321](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321)
94. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375:754-766, 2016. DOI:[10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038)
95. Dimopoulos M, Oriol H, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375:1319-1331, 2016. DOI:[10.1056/NEJMoa1607751](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751)
96. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 373:621-631, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1505654](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505654)
97. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al.: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374:1621-1634, 2016. DOI:[10.1056/NEJMoa1516282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282)
98. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM et al.: High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol* 144:169-75, 2009. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2008.07409.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07409.x)
99. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98, 2005. DOI:[10.1056/NEJMoa043445](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043445)
100. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 25:3892-901, 2007. DOI:[10.1200/JCO.2006.10.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460)
101. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R et al.: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an

- open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1327-1337, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30578-8
102. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11:29-37, 2010. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70284-0
 103. Einsele H, Schafer HJ, Hebart H et al.: Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 121:411-418, 2003. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.04299.x
 104. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ et al.: Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 90:4206-4211, 1997. PMID:9354693
 105. Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ et al.: Reduced relapse rate in upfront tandem autologous/reduced-intensity allogeneic transplantation in multiple myeloma only results in borderline non-significant prolongation of progression-free but not overall survival. *Haematologica* 100:e508-510, 2015. DOI:10.3324/haematol.2015.128728
 106. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/relapsed and refractory myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* Dec 2 Epub ahead of print. DOI:10.1182/blood-2015-09-665018
 107. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70380-2
 108. Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY et al.: Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127_2561-2568, 2016. DOI:10.1182/blood-2015-11-682518
 109. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al.: Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 387:1551-1560, 2016. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01120-4
 110. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 132:205-212, 2006. DOI:10.1007/s00432-005-0074-4
 111. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P et al.: Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 22:842-849, 2008. DOI:10.1038/sj.leu.2405087
 112. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D: High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* 105:8-11, 1986. PMID:3717812
 113. Ludwig H, Hajek R, Tothova E et al.: Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 113:3435-3442, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-07-169565
 114. Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, et al.: Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-

- label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *Haematologica* 101:363-370, 2016. DOI:10.3324/haematol.2015.133629
115. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M et al.: Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol* 91:499-502, 2016. DOI:10.1002/ajh.24335
116. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al.: International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 34:1544-1557, 2016. DOI:10.1200/JCO.2015.65.0044
117. St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, Jiang H, Franke N, Kukreti V, Tiedemann R, Trudel S, Reece D, Chen CI. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant* 50:95-99, 2015. DOI:10.1038/bmt.2014.226
118. Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M et al.: Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. *Am J Hematol* 90:647-652, 2015. DOI:10.1002/ajh.24035
119. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B et al.: Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 318:2099-2110, 2017. DOI:10.1001/jama.2017.17924
120. Cook M, Hutchison C, Fifer L et al.: EHA Learning Center, Abstract P270, 2016. <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/133257/mark.cook.high.cut-off.haemodialysis.28hco-hd29.does.not.improve.outcomes.in.html?f=m3>
121. Dispenzieri A: POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 86:591-601, 2011. DOI:10.1002/ajh.22050

11 Systemtherapie - Protokolle

- [Multiples Myelom - Systemtherapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Multiples Myelom - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungstatus

- [Multiples Myelom - Zulassungstatus von Medikamenten](#)

14 Links

<http://www.myelom.org/>

<http://www.mpeurope.org/>

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

Prof. Dr. med. Christoph Driessen

Kantonsspital St. Gallen
Fachbereich Onkologie/Hämatologie
CH-9007 St. Gallen
Tel: 0041 71 4941162
christoph.driessen@kssg.ch

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel: 0931 201-40001
Fax: 0931 201-640001
einsele_h@ukw.de

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel: 06221 56-8003
Fax: 06221 56-6824
hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Eberhard Gunsilius

Medizinische Universität Innsbruck
Universitätsklinik f. Innere Medizin V
Hämatologie und Onkologie
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
Tel: 0043 512 50424035
eberhard.gunsilius@i-med.ac.at

PD Dr. Martin Kortüm

Universitätsklinik Würzburg
Med. Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacherstr. 6
97080 Würzburg
Tel: 0931 201-0
kortuem_m@ukw.de

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Stammzelltransplantation
Onkologische Station
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel: 040 7410-54581
Fax: 040 7410-53795
nkroeger@uke.de

Prof. Dr. med. Heinz Ludwig

Wilhelminenspital Wien
Zentrum für Onkologie und Hämatologie
Pavillon 23
Montleartstr. 37
A-1160 Wien
Tel: 0043 1 491502101
heinz.ludwig@wienkav.at

Dr. med. Lars-Olof Mügge

Heinrich-Braun-Klinikum gGmbH
Klinik für Innere Medizin III
Karl-Keil-Str. 35
08060 Zwickau
Tel: 0375 51-2333
Fax: 0375 51-1505

Prof. Dr. med. Ralph Naumann

St. Marienkrankenhaus Siegen gGmbH
Medizinische Klinik III
Hämatologie, Medizinische Onkologie und Palliativmedizin
Kampenstr. 51
57072 Siegen
Tel: 0271 231-1302
Fax: 0271 231-1309
r.naumann@marienkrankenhaus.com

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebs Epidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel: 0451 500-5446
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

PD Dr. Christoph Röllig

Uniklinikum Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351 458-3775
Fax: 0351 458-5362
christoph.roellig@uniklinikum-dresden.de

PD Dr. med. Christof Scheid

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel: 0221 478-5133
Fax: 0221 478-5134
c.scheid@uni-koeln.de

Dr. med. Christian Taverna

Kantonsspital Münsterlingen
Medizinische Klinik - Onkologie
CH-8596 Münsterlingen
Tel: 0041 71 6862202
christian.taverna@stgag.ch

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH
Johannesstift
Klinik für Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie
und Palliativmedizin
Schildescher Str. 99
33611 Bielefeld
Tel: 0521 77275504
Fax: 0521 77275505
florian.weissinger@evkb.de

Prof. Dr. med. Katja Weisel

Universitätsklinik Tübingen
Medizinische Klinik II - Abt. Hämatologie, Onkologie, Immunologie,
Rheumatologie und Pulmonologie
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel: 07071 29-89200
Fax: 07071 29-5591
katja.weisel@med.uni-tuebingen.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen