

Multiples Myelom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

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	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	2
2.4 Risikofaktoren	2
3 Vorbeugung und Früherkennung	2
3.1 Vorbeugung	2
3.2 Früherkennung	2
4 Klinisches Bild	2
4.1 Symptome	2
5 Diagnose	2
5.1 Kriterien	2
5.2 Diagnostik	2
5.2.1 Erstdiagnose	2
5.2.2 Verlauf - Remissionskriterien	2
5.3 Klassifikation	2
5.4 Prognostische Faktoren	2
5.4.1 (revidiertes) Internationales Staging System (ISS/R-ISS)	2
5.4.2 Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft	2
5.4.3 Minimal Residual Disease (MRD)	2
6 Therapie	2
6.1 Therapiestruktur - Kriterien	2
6.1.1 Erstlinientherapie	2
6.1.1.1 Für Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet	2
6.1.1.1.1 Induktion - vor Hochdosistherapie	2
6.1.1.1.1.1 Anti-CD38 Antikörper / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd, IsaVRd)	2
6.1.1.1.1.2 Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (DaraVTd)	2
6.1.1.1.1.3 Isatuximab / Carfilzomib / Lenalidomid / Dexamethason (IsaKRd)	2
6.1.1.1.2 Autologe Stammzelltransplantation	2
6.1.1.1.3 Konsolidierung	2
6.1.1.1.4 Erhaltung	2
6.1.1.2 Nicht für Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet	2
6.1.1.2.1 Induktion	2

6.1.1.2.1.1 Anti-CD38 Antikörper / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd, IsaVRd) – nicht für HD-Therapie geeignet	2
6.1.1.2.1.2 Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd)	3
6.1.1.2.1.3 Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd)	3
6.1.1.2.2 Erhaltung – nicht für HD-Therapie geeignet	3
6.1.1.3 MM-bedingte, Dialyse-pflichtige Niereninsuffizienz	3
6.1.2 Rezidiv / Refraktärität	3
6.1.2.1 Therapieoptionen	3
6.1.2.1.1 CAR-T: Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel)	3
6.1.2.1.2 Idecabtagen Vicleucel	3
6.1.2.1.3 Bispezifische AK: Elranatamab	3
6.1.2.1.4 Bispezifische AK: Teclistamab	3
6.1.2.1.5 Bispezifische AK: Talquetamab	3
6.1.2.1.6 Pomalidomid / Bortezomib / Dexamethason (PVd)	3
6.1.2.1.7 Bortezomib oder Carfilzomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCd / KCd)	3
6.1.2.1.8 Selinexor / Bortezomib / Dexamethason (SVd)	3
6.1.2.1.9 Daratumumab oder Isatuximab / Pomalidomid / Dexamethason (DaraPd / IsaPd)	3
6.1.2.1.10 Daratumumab oder Isatuximab / Carfilzomib / Dexamethason (DaraKd, IsaKd)	3
6.1.2.1.11 Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason (DaraVd)	3
6.1.2.1.12 Bortezomib oder Carfilzomib oder Ixazomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd, KRd, IxaRd)	3
6.1.2.1.13 Elotuzumab / Lenalidomid / Dexamethason (EloRd)	3
6.1.2.1.14 Elotuzumab / Pomalidomid / Dexamethason (EloPd)	3
6.1.2.1.15 Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd) - Rezidiv	3
6.1.2.1.16 Allogene oder autologe Stammzelltransplantation	3
6.1.2.1.17 Venetoclax / Bortezomib / Dexamethason	3
6.1.2.1.18 Selinexor / Dexamethason (Sd)	3
6.1.2.1.19 Zytostatische Therapie	3
6.1.2.1.20 Belantamab Mafodotin	3
6.1.3 Supportive Therapie	3
6.1.3.1 Osteoprotektion	3
6.1.3.1.1 Bisphosphonate	3
6.1.3.1.2 RANKL-Inhibitor	3
6.1.3.1.3 Kieferosteonekrosen	3
6.1.3.2 Infektionen	3
6.1.3.2.1 Antibiotika	3
6.1.3.2.2 Virale Infektionen	3
6.1.3.2.3 Immunglobulinsubstitution	3

6.1.3.3 Venöse Thromboembolien	3
6.1.3.3.1 Prophylaxe	4
6.1.3.3.2 Dauer	4
6.2 Therapieoptionen	4
6.2.1 Systemische Therapie	4
6.2.1.1 Glukokortikoide	4
6.2.1.1.1 Dexamethason	4
6.2.1.1.2 Prednison / Prednisolon	4
6.2.1.2 Proteasom-Inhibitoren	4
6.2.1.2.1 Bortezomib	4
6.2.1.2.2 Carfilzomib	4
6.2.1.2.3 Ixazomib	4
6.2.1.3 Immunmodulatoren	4
6.2.1.3.1 Lenalidomid	4
6.2.1.3.2 Pomalidomid	4
6.2.1.3.3 Thalidomid	4
6.2.1.4 Anti-CD38 Antikörper	4
6.2.1.4.1 Daratumumab	4
6.2.1.4.2 Isatuximab	4
6.2.1.5 Weitere Antikörper und Antikörper-Konjugate	4
6.2.1.5.1 Elotuzumab	4
6.2.1.5.2 Belantamab Mafodotin	4
6.2.1.6 Bispezifische Antikörper	4
6.2.1.6.1 Elranatamab	4
6.2.1.6.2 Talquetamab	4
6.2.1.6.3 Teclistamab	4
6.2.1.7 CAR-T-Zellen	4
6.2.1.7.1 Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel)	4
6.2.1.7.2 Idecabtagen Vicleucel (Ide-Cel)	4
6.2.1.8 Weitere, gezielte Arzneimittel	4
6.2.1.8.1 Selinexor	4
6.2.1.8.2 Venetoclax	4
6.2.1.9 Zytostatika	4
6.2.1.9.1 Bendamustin	4
6.2.1.9.2 Cisplatin - PACE	4
6.2.1.9.3 Cyclophosphamid	4
6.2.1.9.4 Doxorubicin / liposomales Doxorubicin	4
6.2.1.9.5 Etoposid	4
6.2.1.9.6 Melphalan	4
6.2.1.9.7 Melphalanflufenamid (Meflufen)	4

6.2.1.9.8 Panobinostat	4
6.2.2 Strahlentherapie und Operation	5
6.3 Besondere Situationen.....	5
6.3.1 Myelom-bedingtes akutes Nierenversagen (ANV).....	5
6.3.2 Solitäres Plasmozytom.....	5
6.3.3 Plasmazell-Leukämie	5
6.3.4 POEMS-Syndrom	5
6.3.5 Weitere Formen	5
7 Rehabilitation	5
8 Schwerbehinderung	5
9 Verlaufskontrolle	5
10 Literatur	5
12 Systemtherapie - Protokolle	5
13 Studienergebnisse.....	5
14 Zulassungsstatus.....	5
15 Links	5
16 Anschriften der Verfasser	5
17 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten.....	5

Multiples Myelom

ICD-10: C90.0

Stand: Oktober 2024

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

Autoren: Martin Kortüm, Holger W. Auner, Florian Bassermann, Christoph Driessen, Hermann Einsele, Monika Engelhardt, Hartmut Goldschmidt, Eberhard Gunsilius, Maria Theresa Krauth, Klaus Kraywinkel, Nicolaus Kröger, Jan Krönke, Lars-Olof Mügge, Markus Munder, Ralph Naumann, Marc-Steffen Raab, Hans-Jürgen Salwender, Christoph Scheid, Hans Josef van Lier, Katja Weisel, Florian Weißinger, Niklas Zojer, Bernhard Wörmann

Vorherige Autoren: Martin Kropff, Peter Liebisch, Heinz Ludwig, Dietrich Peest, Ron Pritzkuleit, Christoph Röllig, Christian Taverna

1 Zusammenfassung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine hämatologische Neoplasie, die durch einen individuell heterogenen Verlauf gekennzeichnet ist. Das klinische Bild der Patientinnen und Patienten (Pat.) reicht von einer asymptomatischen Erkrankung bis hin zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe des MM ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS).

Die Diagnostik des MM hat sich in den letzten Jahren erweitert. Sie beinhaltet nun neben dem alleinigen Nachweis der knochenmarkständigen Erkrankung auch die Erfassung radiologischer und genetischer Marker mit prognostischer Aussagekraft.

Die medikamentöse Behandlung des MM hat umfassende Veränderungen durch die Zulassung neuer, hochwirksamer Arzneimittel erfahren. Hierzu gehören insbesondere die Immuntherapeutika. In der Wahl der Therapie im Rezidiv bzw. in der Refraktärität ist weniger die Anzahl der vorherigen Therapielinien entscheidend als vielmehr die Substanzklasse der in der Vorbehandlung eingesetzten Arzneimittel, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Die Prognose von Pat. mit MM verbessert sich kontinuierlich. Die bereits heute verfügbaren, vielfältigen Therapiemöglichkeiten bieten die Perspektive auf langfristige, für einen Teil der Pat. auch dauerhafte Remission. Dadurch treten neben der Beherrschung der Krankheit die Verbesserung und der Erhalt der Lebensqualität zunehmend in den Vordergrund.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

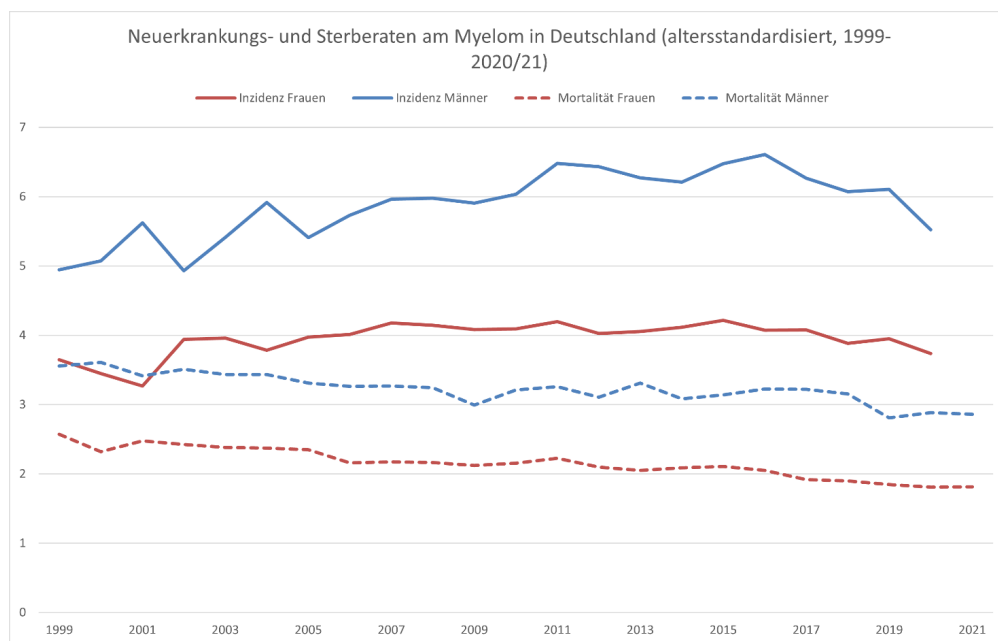
Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Neoplasien zugehörige, maligne Erkrankung mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline. Diese sind als sogenanntes „Paraprotein“ (=monoklonales Protein) bzw. als M-Gradient, zusätzlich auch in Form klonal vermehrter Leichtketten in Serum und/oder Urin quantifizierbar. Ausnahme ist das seltene, asekretorische Myelom. Symptome werden vor allem durch die Verdrängung der benignen Hämatopoese, durch den osteolytischen Knochenumbau, durch Leichtketten-bedingte Nierenfunktionseinschränkung und den sekundären Immundefekt verursacht.

2.2 Epidemiologie

Die Erkrankung trat im Jahre 2020 in Deutschland bei etwa 3.010 Frauen und 3.700 Männern neu auf. Das Erkrankungsrisiko steigt in höherem Alter deutlich an, Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind äußerst selten. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 74 und für Männer bei 72 Jahren. Nach Altersstandardisierung sind die Erkrankungsraten bei beiden Geschlechtern seit etwa 2005 weitgehend konstant, die Sterberaten leicht rückläufig, siehe [Abbildung 1](#). In 2021 starben in Deutschland 1.836 Frauen und 2.208 Männer an einem Myelom. Die altersstandardisierte Sterberate in Deutschland entspricht laut European Cancer Information System für beide Geschlechter annähernd dem Wert für die gesamte EU [1, 2].

Im Jahr 2022 erkrankten in Österreich 556 Personen an einem Myelom, 375 verstarben daran [3]. In der Schweiz wurden in 2016-2020 im Mittel jährlich 729 Neuerkrankungen und 361 Sterbefälle registriert [4].

Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberaten des Multiplen Myeloms (ICD 10: C90) in Deutschland, altersstandardisiert



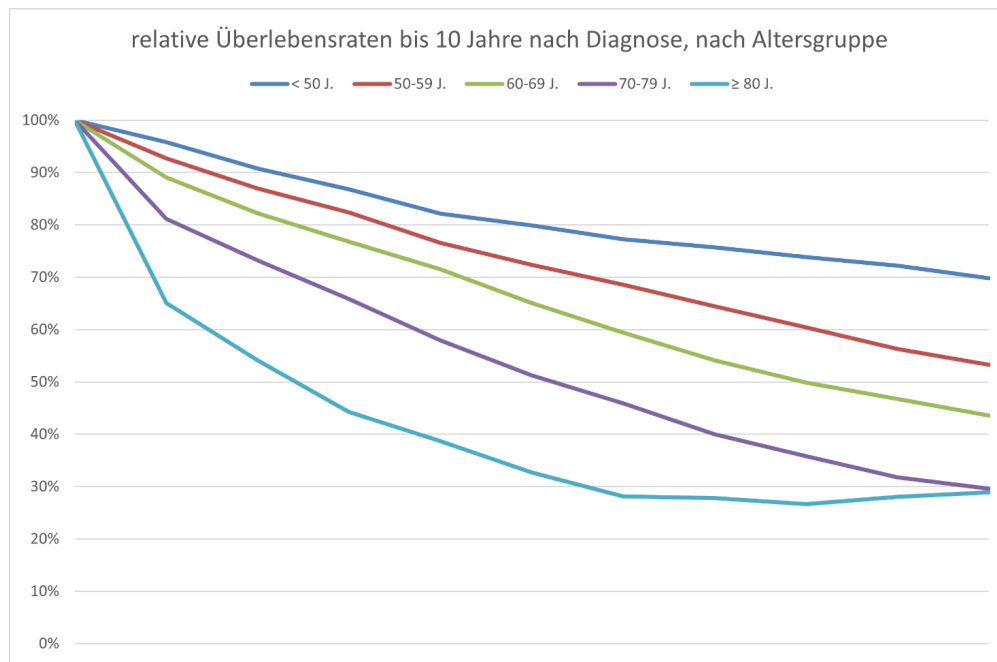
Legende:

Neuerkrankungs- und Sterberate je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach altem Europastandard

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut [1]

Die relativen Überlebensraten liegen in Deutschland für die ersten fünf Jahre nach Diagnose bei 57% und nach 10 Jahren bei 38% (Periode 2019/20) und damit um 8 bzw. 6 Prozentpunkte höher als 10 Jahre zuvor (2009/10). [Abbildung 2](#) zeigt in den ersten 10 Jahren eine deutlich bessere Prognose bei Betroffenen mit niedrigerem Ersterkrankungsalter. Das fehlende Abflachen der (meisten) Kurven zeigt jedoch, dass auch für Langzeitüberlebende noch ein deutlich höheres Sterberisiko als in der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung besteht.

Abbildung 2: Relative Überlebensraten beim Multiplen Myelom (ICD 10: C90)



Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut [1]

Das mittlere Erkrankungsalter liegt derzeit bei 72 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen. Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre auf. Dies ist die Altersgruppe mit dem höchsten Anteil an Neuerkrankten. Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr sind selten. Die Erkrankungsrate der Männer liegt in allen Altersgruppen etwa 50% über der der Frauen. Die Inzidenz des MM ist bei Personen afrikanischer Herkunft ca. 2-3x höher als bei Kaukasiern und niedriger bei asiatischer Herkunft.

2.3 Pathogenese

Auslöser des MM sind ungeklärt und möglicherweise multifaktoriell. Klinische Vorstufe jedes MM ist die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Diese tritt mit zunehmendem Lebensalter in der Bevölkerung auf und wird zumeist als Zufallsbefund diagnostiziert, siehe [Onkopedia – Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz](#). Die nicht behandlungsbedürftige Vorstufe des MM wird als schwelendes (smouldering) MM bezeichnet.

Die dem MM zu Grunde liegende genetische Architektur ist komplex [5] und unterliegt einer hohen intraindividuellen Heterogenität [6]. Anhand primärer, sogenannter ‚initiiender‘, genetischer Ereignisse lassen sich Subgruppen definieren [7]. So findet sich bei ca. der Hälfte der Pat. ein sogenannter hyperdiploider Chromosomensatz, also Trisomien der ungeraden Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 und 21. Beim nicht-hyperdiploiden MM finden sich gehäuft Translokationen mit Beteiligung des Immunglobulin-Schwerkettengen-Lokus (IgH) auf Chromosom 14q32 mit sog. ‚illegitimate class-switch events‘. Diese treten am häufigsten als Translokationen t(11;14) und t(4;14), deutlich seltener als t(14;16) und t(14;20) auf. Der genetische Subtyp beeinflusst maßgeblich die Prognose des MM und wird im Zusammenhang mit serologischen Parametern bisher vor allem zur Therapiestratifikation im Rahmen klinischer Studien verwendet.

2.4 Risikofaktoren

Die Erkrankungsinzidenz ist in der schwarzen Bevölkerung der USA im Vergleich zur kaukasischen und asiatischen erhöht. Dies spricht für eine genetische Prädisposition, die familiäre Häufung ist aber selten [8]. Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Pro-

dukten der Petrochemie / Gummiverarbeitung, sowie Adipositas und chronische Infektionen wurden, neben anderen, als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines MM diskutiert [9] und in Einzelfällen als Berufserkrankung anerkannt. Die Ätiologie bleibt bei den meisten Pat. ungeklärt.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung sind nicht bekannt.

3.2 Früherkennung

Eine Früherkennung auf der Basis eines Screenings der Normalbevölkerung auf das Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz ist nicht etabliert und wird nicht empfohlen, siehe auch [Onkopedia – Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz](#).

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Die Symptome des MM sind vielgestaltig und oftmals unspezifisch. Bis zu 25% der Pat. sind bei Diagnosestellung beschwerdefrei [10]. Häufige Krankheitszeichen bei Diagnose der Erkrankung sind:

- Knochenschmerzen, zumeist im Bereich des Stammskeletts, verursacht durch lokalisierte oder generalisierte Knochendestruktion
- Fatigue, oftmals durch Anämie mitbedingt
- Hyperkalzämie-assoziierte Symptome
- Infektneigung, auch durch einen begleitenden sekundären Antikörpermangel
- schäumender Urin und Nierenfunktionsverschlechterung als Zeichen einer Bence-Jones-Proteinurie oder Albuminurie.

Symptome der Hyperviskosität wie Seh- und Gedächtnisstörungen, Schwindel, Angina pectoris, Angina abdominalis oder Blutungsneigung treten beim MM im Unterschied zur Makroglobulinämie Waldenström nur selten auf. Eine MM-assoziierte AL-Amyloidose, bedingt durch die Ablagerungen fehlgefalteter Proteine, kann zusätzlich zu vielgestaltigen Organfunktionseinschränkungen führen, siehe [Onkopedia - Amyloidose](#).

5 Diagnose

Die Diagnose des MM erfolgt durch Untersuchungen des Blutes, des Knochenmarks, ggf. extramedullärer Herde und mittels Bildgebung. Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.1 Kriterien

Die Diagnose erfolgt nach den Kriterien der International Myeloma Working Group [11], siehe [Abbildung 3](#).

Abbildung 3: Diagnostische Kriterien für Multiples Myelom und verwandte Erkrankungen

Diagnose	MGUS ¹	Schwelendes Myelom (smouldering myeloma)	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	
	und	und / oder	und / oder		und	
Monoklonales Protein im Urin	< 500 mg / 24 h ³	≥ 500 mg / 24 h ³	nachweisbar		nicht obligat nachweisbar	
	und	und	und		und	
Endorganschäden ²	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nachweisbar		nicht nachweisbar	
	und				und	
	abnormaler freier Leichtketten-Quotient ⁴			abnormaler freier Leichtketten-Quotient ≥100 und betroffene Leichtkette ≥100mg/L	singuläre Knochenmanifestation oder extramedulläre Manifestation in MRT / CT	≥ 2 x 10 ⁹ / l klonale Plasmazellen im peripheren Blut
				oder	und	und / oder
				≥1 Herdbefund im MRT	klonale Plasmazellen bioptisch gesichert	≥ 5% klonale Plasmazellen im Differentialblutbild ⁴

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 Knochen-destruktion (Bone lesions);

³ nur beim Leichtkettentyp;

⁴ der Nachweis von ≥5% zirkulierenden Plasmazellen hat denselben, prognostisch ungünstigen Effekt [12];

Der Isotyp des gebildeten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Immunglobulin-Leichtkette wird zur Einteilung des MM nach Paraproteintyp genutzt. 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 [10]. Selten sind IgD-, IgE- oder IgM-Myelom sowie Pat. mit asekretorischen Myelomzellen.

Myelomzellen finden sich im Knochenmark herdförmig angeordnet, alle Knochen können betroffen sein. Beim solitären Plasmozytom des Knochens besteht ein isolierter Plasmazelltumor ohne systemische Beteiligung, also ohne Myelomnachweis im Knochenmark, siehe Kapitel 6.3.2 [13, 14]. Die Behandlungsstrategie des solitären Plasmozytoms unterscheidet sich von der bei generalisierter Erkrankung. Treten mehrere lokal begrenzte Plasmazellherde, sogenannte fokale Läsionen, ohne generalisierte Knochenmarkbeteiligung auf, so spricht man von makrofokaler Erkrankung [15]. Diese wird analog den Empfehlungen der generalisierten Myelomerkrankung behandelt.

Die WHO Klassifikation unterscheidet die ossäre und die extramedulläre Erkrankung (EMD) [16]. Bei der EMD werden monoklonale Plasmazellherde außerhalb des Knochenmarks nachgewiesen. Besteht eine Verbindung zur knochenmarkständigen Erkrankung, so bezeichnet man den extramedullären Anteil als paramedullär. Klinische Charakteristika, sowie Ansprechen auf The-

rapie können sich zwischen extramedullärer und paramedullärer Erkrankung unterscheiden. Prinzipiell kann sich ein MM in allen Organen manifestieren, auch mit Ausschwemmung von Plasmazellen in das periphere Blut und in seltenen Fällen auch im zentralen Nervensystem [17].

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines MM, werden folgende Untersuchungen empfohlen, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf Multiples Myelom

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese und körperliche Untersuchung	Knochenschmerzen, Fatigue, Infektneigung, Gewichtsverlust, schäumender Urin, Polyneuropathie, venöse Thrombembolien, Blutungs- und Anämiezeichen, ECOG Score und Karnofsky Index und ggf. Frailty Assessment, Eignung zur Hochdosistherapie und zur autologen Stammzelltransplantation (ASZT)
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH und Thrombozyten
Labor	• 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 inkl. Berechnung des Quotienten • 24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung, inkl. Albumin und Urin-Elektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten/Bence-Jones-Proteins • LDH, GPT, NT pro-BNP und Troponin bei V.a. kardiale Amyloidose • beta2-Mikroglobulin im Serum • zirkulierende Plasmazellen im peripheren Blut (Durchflusszytometrie)
Bildgebende Diagnostik	• obligat: Low-Dose-Ganzkörper-Computertomographie (CT): ohne Kontrastmittel zur Diagnostik von Osteolysen, Osteopenie und zur Stabilitätsbeurteilung. Die früher eingesetzte Projektionsradiographie („Pariser Schema“) wird aufgrund geringerer Sensitivität und Spezifität nicht mehr empfohlen [18, 19, 20] • ergänzend: Magnetresonanztomographie (MRT) bei klinischem V. a. extramedulläre Manifestationen und bei erforderlicher Abgrenzung zum schwelenden Myelom (smouldering myeloma). Die Magnetresonanztomographie dient zur Diagnostik diffuser Knochenmarkinfiltration, fokaler Knochenmarkinfiltration und extramedullärer Manifestationen [21]. Die aktualisierten IMWG Diagnosekriterien berücksichtigen fokale MRT Läsionen im Rahmen der erweiterten CRAB Kriterien und dienen zur Abgrenzung des schwelenden Myeloms (smouldering myeloma). • ergänzend: Positronenemissionstomographie (PET) bei klinischem V. a. solitäres Plasmozytom oder auf extramedulläre Manifestationen, wenn ein Ganzkörper-MRT nicht durchgeführt werden kann. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET. In den aktualisierten IMWG Diagnosekriterien werden PET-CT Läsionen im Rahmen der erweiterten CRAB Kriterien bereits berücksichtigt [11].
Knochenmarkpunktion	Aspirat • Zytologie, Bestimmung des Plasmazellanteils im KM • Zytogenetik mittels Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH): ◦ IGH Translokationen: t(4;14), t(11;14), t(14;16) und (14;20) ◦ Hyperdiploider Chromosomensatz ◦ Sekundäre Events: del(17p), del(13q) und del(1p), sowie Zugewinn (1q) • Molekulargenetik: ◦ TP53 Mutationen ◦ optional: BRAF-, NRAS-, KRAS-Mutationen Biopsie • Histologie, immunhistochemischer Nachweis und Quantifizierung der klonalen Plasmazellen
Echokardio-graphie	bei V.a. kardiale Amyloidose, siehe Onkopedia – Amyloidose , und vor intensiver Therapie

Die Stadieneinteilung ist in Kapitel [5. 4. 1](#) zusammengefasst.

5.2.2 Verlauf - Remissionskriterien

2006 wurden durch die International Myeloma Working Group (IMWG) international akzeptierte Kriterien zur Vergleichbarkeit von Studienergebnissen etabliert und 2016 aktualisiert [22, 23], siehe [Tabelle 2](#)

Tabelle 2: Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) [22, 23]

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	nicht nachweisbar in Serum und Urin	Normalisiert	nicht nachweisbar	≤5 %; keine klonalen Plasmazellen nachweisbar: normaler Leichtkettenquotient in Immunhistochemie oder Durchflusszytometrie
CR³ (alle Kriterien sind erfüllt)	nicht nachweisbar	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 oder <200mg / 24h im Urin		> 50 % Reduktion der Differenz, falls M-Protein nicht bestimmbar	> 50 % Reduktion (obligates Kriterium)	> 50 % Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie >30% undfalls 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>und</u>		≥ 25% Anstieg der Differenz der freien Leichtketten (dFLC) im Serum, absolut um mindestens 100mg	Neuauftreten oder Progress	>25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad <u>und</u> absolut ≥ 10%
	absolut ≥ 200				
	mg/24h				
Refraktärität (Ergänzung)	PD 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: Neuaufreten oder Progress ossärer Manifestationen, MM-bedingte Hyperkalzämie;

Zu den Response-Kriterien wurden auch praktische Hinweise zu ihrer Handhabung publiziert [23].

Das refraktäre Myelom ist definiert durch:

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

5.3 Klassifikation

Die Kriterien der nacheinander folgenden Stadien MGUS, SMM und symptomatisches MM sind in [Abbildung 3](#) zusammengefasst. Die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie wird nicht mehr angewendet. Stattdessen erfolgt die Stadieneinteilung nach dem revidierten Internationalen Staging System (ISS, R-ISS und R2-ISS) [\[24\]](#).

Im Jahr 2022 wurden parallel zwei Klassifikationssysteme für das MM publiziert: die aktualisierte WHO-Klassifikation, siehe [Tabelle 3](#) [\[16\]](#), und die neuerstellte Internationale Konsensus-Klassifikation (ICC), siehe [Tabelle 4](#) [\[25\]](#). Die WHO-Klassifikation entspricht weitgehend der vorherigen Version und nimmt auch die paraneoplastischen Syndrome mit auf. Die ICC-Klassifikation nimmt rekurrente genetische Veränderungen auf, die allerdings derzeit nicht Therapiesteuernd sind. Sinnvoll ist die Ergänzung der Kategorien für solitäre Myelome.

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der Plasmazell-Neoplasien 2022 [\[16\]](#)

WHO Klassifikation
Plasmozytom
Plasmazell-Myelom
Plasmazell-Neoplasien mit assoziierten, paraneoplastischen Syndromen • POEMS – Syndrom • TEMPI – Syndrom • ASEOP – Syndrom

Tabelle 4: ICC-Klassifikation der Plasmazell-Neoplasien 2022 [\[25\]](#)

ICC Klassifikation
Non-IgM MGUS
Multiples Myelom • nicht weiter spezifiziert • mit rekurrenten genetischen Aberrationen • mit CCND Translokationen • mit MAF Translokationen • mit NSD2 Translokationen • mit Hyperdiploidie
Plasmozytom • solitär, ossär
Plasmozytom • solitär, extraossär

5.4 Prognostische Faktoren

5.4.1 (revidiertes) Internationales Staging System (ISS/R-ISS)

Die International Myeloma Working Group publizierte 2005 das *International Staging System (ISS)* [\[26\]](#), welches Pat. mit MM durch Bestimmung des Serumalbumins und des Beta 2-Mikroglobulins im Serum in drei prognostische Subgruppen einteilt.

Im Jahr 2016 wurde die revidierte R-ISS-Klassifikation um die LDH und zytogenetische Aberration erweitert [27], siehe [Tabelle 5](#). Als Hochrisikogenetik werden das Vorliegen einer t(4;14), einer t(14;16) oder einer del(17p) gewertet.

Tabelle 5: International Staging System (ISS) und Revised ISS [26, 27]

Stadium	ISS – Kriterien
Stadium I	beta 2-Mikroglobulin <3,5 mg/l <u>und</u> Serum-Albumin ≥3,5 g/dl
Stadium II	weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	beta 2-Mikroglobulin ≥5,5 mg/l
	Revised ISS – Kriterien
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

5.4.2 Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft

Die Prognosestellung bei Pat. mit MM ist auf Grund großer Variabilität der individuellen Erkrankungsverläufe schwierig. Sie erfolgt in der Standarddiagnostik mittels R-ISS und FISH.

Analog R-ISS sind das Vorliegen einer del(17p), einer t(4;14) oder einer t(14;16) als Hochrisikomarker definiert. Mittels FISH lassen sich weitere genetische Aberrationen mit potentiell negativem Einfluss auf die Prognose detektieren: Hier sind insbesondere die t(14;20), der Verlust von Chromosom 1p und der Zugewinn von Chromosom 1q zu nennen, wobei 3 Kopien als Zugewinn, 4 oder mehr Kopien als Amplifikation 1q bezeichnet werden [28]. Das gemeinsame Auftreten mehrerer Hochrisikoparameter wird als sogenanntes *double hit“ Myelom bezeichnet, das durch eine besonders ungünstige Prognose gekennzeichnet ist.

Im R2-ISS Score werden die häufig auftretenden 1q Veränderungen mit in die Prognostizierung integriert. Mit dieser Weiterentwicklung des klassischen R-ISS Scores gelingt insbesondere die schärfere Auftrennung der intermediären Stufe II [24]. Mittels Genexpressionsanalysen können darüber hinaus in ca 10% der Pat. Hochrisikomerkmale identifiziert werden, die in der FISH Diagnostik nicht abgebildet werden [29].

Die International Myeloma Society hat 2024 neue Consensus Empfehlungen für die Bestimmung eines genetischen Hochrisikos etabliert. Dabei werden die Translokationen t(4;14), t(14;16) und die t(14;20) nur als Hochrisikomarker eingestuft, wenn sie in Kombination mit einem Zugewinn 1q oder einer monoallelischen del(1p32) auftreten:

Eine genetische Hochrisikosituation liegt demnach vor, wenn eines der folgenden Kriterien vorliegt:

- Del17p mittels FISH in >20% der sortierten Plasmazellen
- TP53 Mutation (unabhängig von der Allelfraktion)
- Biallelische del(1p32)
- t(4;14) oder t(14;16) oder t(14;20) in Kombination mit einem gain/amp 1q oder einer monoallelischen del (1p32)

- Zugewinn 1q (unabhängig von der Kopienzahl) in Kombination mit del(1p32), t(4;14)/t(14;16)/t(14;20)

Genetische Hochrisiko-Marker haben bislang nur bei der Tandem-Transplantation einen Einfluss auf die Wahl der Therapie. Bei Fehlen von Hochrisikomarkern liegt eine Standardrisikoerkrankung vor. Eine Niedrigrisikovariante ist beim MM bisher nicht definiert.

5.4.3 Minimal Residual Disease (MRD)

Auch nach Erreichen einer kompletten Remission nach aktuellen IMWG Kriterien kann bei einem Teil der Pat. mit molekulargenetischen Methoden einschl. Next Generation Sequencing (NGS), Durchflusszytometrie, Massenspektrometrie, aber auch mittels sensitiver Bildgebung wie MRT oder PET noch eine minimale Resterkrankung nachgewiesen werden [30]. Das Erreichen einer MRD-negativen CR korreliert in Studien mit einer längeren PFÜ (PFÜ) und Gesamtüberlebenszeit (ÜLZ) [31, 32] und sollte mit einer funktionellen Bildgebung zum Zeitpunkt der MRD Bestimmung korreliert werden. Die Remissionskategorie einer anhaltenden („sustained“) MRD Negativität bei einer Sensitivitätsschwelle von 10^{-5} ist durch einen Zeitraum von 12 Monaten definiert. Methodik, Sensitivität und Zeitpunkte für die Bestimmung einer MRD sind bislang nicht einheitlich standardisiert. Die Anwendung der MRD Bestimmung ist derzeit noch kein Standard in der Therapiesteuerung. Das kann sich kurzfristig ändern, wenn z. B. die Dauer einer Therapie in Zulassungsstudien auf der Basis von MRD-Resultaten gesteuert wird [33].

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur - Kriterien

Ziel der Behandlung symptomatischer Pat. ist das Erreichen einer raschen Symptomkontrolle und die Rückbildung von Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Da die Therapie bei den meisten Pat. nicht kurativ ist, sind weitere Ziele die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, bei guter Lebensqualität.

Die Indikation zur Therapie besteht bei einer symptomatischen Erkrankung (CRAB) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) sowie beim Vorliegen prädiktiver Marker (SLiM-CRAB), die das Auftreten von Symptomen vorhersagen, siehe [Tabelle 6](#).

Tabelle 6: Kriterien zur Einleitung einer Therapie nach den SLiM-CRAB Kriterien [11]

Kriterium	Definition
CRAB - Kriterien	
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 <40 ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin $<10,0$ g/dl ($<6,21$ mmol/l) oder $\geq 2,0$ g/dl ($\geq 1,24$ mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
SLiM - Kriterien	
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 ≥ 5 mm in der MRT Bildgebung

Die Erfüllung eines SLiM-CRAB-Kriteriums ist als Behandlungsindikation ausreichend.

Der angeführte Kreatinin-Grenzwert ist als Richtwert zu verstehen. Bei einer durch pathogene Leichtketten verursachten Nierenfunktionseinschränkung, MM-bedingten Schmerzen oder anderen Symptomen, die durch Behandlung der MM-Erkrankung gebessert werden können, ist ein früher Therapiebeginn indiziert.

Im Einzelfall ist auch eine beobachtende Strategie mit sorgfältigen engmaschigen Kontrolluntersuchungen bei Vorliegen nur eines SLiM-Kriteriums möglich.

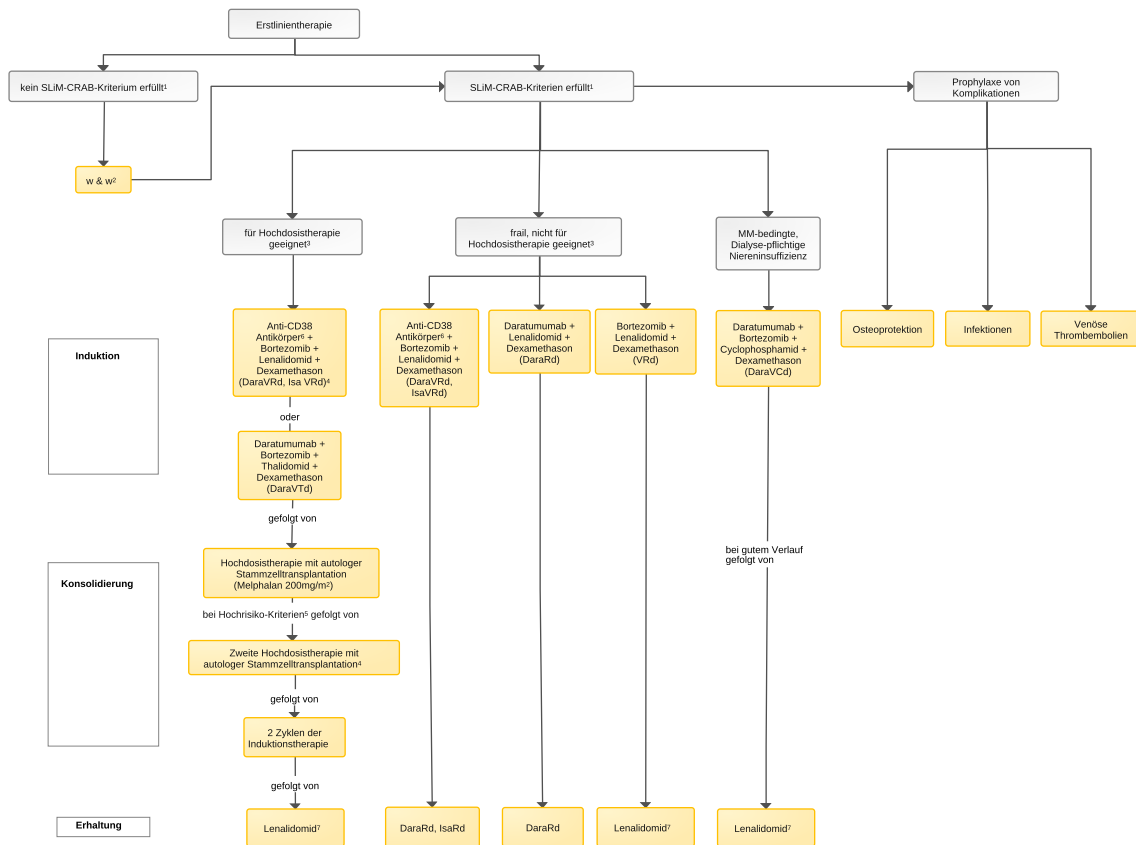
Beim asymptomatischem (schwelenden = smouldering) MM erfolgt keine Behandlung.

6.1.1 Erstlinientherapie

Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 4](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Pat. 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, hier wird jeweils im Text die zugrundeliegende Evidenz dargestellt.

Abbildung 4: Therapie - Algorithmus bei Erstdiagnose



Legende:

Farblich unterlegte Empfehlungen werden direkt in den Text verlinkt.

¹ SLiM-CRAB Kriterien, siehe [Tabelle 6](#)

² w & w: abwartendes Vorgehen mit regelmäßigen Kontrollen

³ Die Eignung soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; entscheidender Parameter ist das Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Hochdosistherapie

⁴ Die Abkürzung „d“ steht für niedrigdosiertes Dexamethason

⁵ Hochrisikokriterien: Hochrisiko-Genetik, R-ISS III, und/ oder nicht-Erreichen einer CR nach der 1. Hochdosis

⁶ Anti-CD38-Antikörper: Daratumumab oder Isatuximab; beide sind in dieser Indikation in dieser Kombination nicht zugelassen, der Einsatz erfolgt im Off-Label-Use

⁷ Lenalidomid 10 mg

Die Hochdosis-Melphalanbehandlung mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) führt auch in der Ära neuer Arzneimittel in der Erstlinientherapie zu einer Erhöhung der Rate kompletter Remissionen, der Rate anhaltender MRD-negativer Remissionen, zu einer Verbesserung der Ansprechtiefe, und zu einer längeren PFÜ [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41].

6.1.1.1 Für Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet

Begrenzend für die Indikation zur ASZT sind die Nebenwirkungen der Hochdosistherapie. Eine obere Altersgrenze für die Indikation zur Hochdosistherapie mit ASZT ist schwer zu definieren [42, 43]. Die Mehrzahl der randomisierten Studien zum Wert dieser Therapie schloss Pat. bis zum Alter von 65 Jahren, die US Intergroup und die deutsche GMMG-Studiengruppe Pat. bis zum Alter von einschließlich 70 Jahren, die deutsche DSMM und die GMMG ReLapsE-Studie bei fehlender Komorbidität bis zum Alter von 75 Jahren ein. Wichtige Kriterien sind das biologische Alter mit guten Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbidität [44, 45]. In Deutschland ist die Kostenübernahme für eine Hochdosistherapie mit ASZT bei Pat. >70 Jahre nicht von allen Kostenträgern akzeptiert und muss ggf. im Einzelfall gesichert werden.

6.1.1.1.1 Induktion - vor Hochdosistherapie

Für die Induktionstherapie von hochdosisfähigen Pat. stehen unterschiedliche Therapieregime zur Verfügung. Empfohlene Schemata sind in [Abbildung 4](#) dargestellt. Die zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

6.1.1.1.1.1 Anti-CD38 Antikörper / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd, IsaVRd)

Bisher liegen Daten von Phase-III-Studien mit den beiden Anti-CD38 Antikörper Daratumumab und Isatuximab vor.

In der PERSEUS Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) vs Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd) untersucht. Die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit DaraVRd als Kombination von subkutanem Daratumumab mit VRd führte gegenüber VRd zur Steigerung der Rate kompletter Remissionen (87,9 vs 70,1%, $p < 0,001$), der Rate von Pat. mit MRD-negativer Remission (75,2 vs 47,5%, $p < 0,001$), sowie zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio HR 0,42; $p < 0,001$). Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 wurde durch Daratumumab von 49,3% auf 57% gesteigert, die Rate Therapie-assoziiierter Todesfälle ist nicht erhöht. Für die Bewertung des Einflusses von DaraVRd auf die Gesamtüberlebenszeit (ÜLZ) ist eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich. DaraVRd wurde als Induktions- und Konsolidierungstherapie über insgesamt 6 Zyklen gegeben, gefolgt von einer Daratumumab/Lenalidomid-Erhaltungstherapie, siehe Kapitel [6.1.1.1.4](#). [\[33\]](#). Die PERSEUS Phase-III-Studie bestätigte die positiven Daten der Phase-II-Studie GRIFFIN [\[46\]](#). DaraVRd wird für die initiale Therapie empfohlen, ist aber aktuell in dieser Indikation nicht zugelassen. Der Einsatz der Arzneimittel in dieser Kombination erfolgt im Off-Label-Use. Zur Unterstützung einer Sicherung der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen ist ein [Dokument auf der Homepage der DGHO](#) hinterlegt. Seit Ende September 2024 liegt ein positives Votum des CHMP der EMA vor, einschl. der DaraR-Erhaltungstherapie.

Isatuximab ist ein weiterer Anti-CD38 Antikörper. In der GMMG HD7 Studie wurde in einer akademischen, Investigator-initiierten multizentrischen Phase III Studie bei Pat. mit neudiagnostiziertem MM, die für eine ASZT geeignet waren, die Addition von Isatuximab zu einer Standardtherapie mit VRd untersucht. Insgesamt wurden 660 Pat. in die Studie eingeschlossen. IsaVRd führte gegenüber VRd zu einer signifikanten Erhöhung der Rate von MRD-negativen Pat. (50,1% vs 35,6 %, $p < 0,0001$) nach 18 Wochen Induktionstherapie. Eine signifikante Erhöhung der Remissionsraten (Rate kompletter Remissionen (43,5% vs 34,0%, $p < 0,001$) durch die Vierfachinduktion konnte nach der HDT und ASZT nachgewiesen werden. Durch die Addition von Isatuximab wurde die Rate von Leukozytopenien erhöht. Es zeigte sich keine Steigerung der Infektionen oder SAEs durch die Addition des Anti-CD38 Antikörpers. Die Daten zum Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und die ÜLZ stehen aus [\[47, 48\]](#). Im direkten Vergleich von Lenalidomid vs Thalidomid ist Lenalidomid mit einer stärkeren Myelosuppression, Thalidomid mit einer höheren Neuropathie-Rate assoziiert [\[49\]](#).

6.1.1.1.1.2 Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (DaraVTd)

Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (DaraVTd) ist zugelassen für die initiale Therapie von Pat., die für eine ASZT geeignet sind. In der CASSIOPEIA-Studie führte DaraVTd gegenüber Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (VTd) zu einer signifikanten Erhöhung der Rate kompletter Remissionen (39 vs 29%, $p < 0,001$) und der Rate von MRD-negativen Pat. (64 vs 44%, $p < 0,0001$). Das progressionsfreie Überleben ist nach medianem FU von 80,1 Monaten nach erster Randomisation signifikant verlängert (83,7 Monate vs 52,8 Monate, HR 0,61; $p < 0,001$), ebenso zeigt sich ein Benefit hinsichtlich der ÜLZ (72 Monats- OS 86,7% vs 77,7%, HR 0,55, $p < 0,0001$). Die Rate schwerer Nebenwirkungen wurde durch die Kombination

mit Daratumumab insgesamt nicht gesteigert, erhöht ist die Rate von schweren Neutropenien und von Infektionen. Die Kombinationstherapie mit Daratumumab führte zur Senkung der Rate Therapie-assoziiierter Todesfälle (9 vs 1%). Die Neuropathie-Rate aller Schweregrade lag in beiden Armen bei etwa 60%, in den CTCAE-Graden 3/4 bei 9% [50, 51, 52].

6.1.1.1.3 Isatuximab / Carfilzomib / Lenalidomid / Dexamethason (IsaKRd)

Im Rahmen der GMMG-CONCEPT Studie (NCT03104842) wurde in einer akademischen, Investigator-initiierten multizentrischen Phase II Studie bei Pat. mit neudiagnostiziertem Hochrisiko-MM die Quadruplettherapie mit IsaKRd untersucht. Eingeschlossen wurden sowohl transplantationsgeeignete als auch ältere/nicht für eine Transplantation geeignete Pat. im ISS Stadium II/III und mindestens einer der zytogenetischen Aberrationen Deletion 17p, t(4;14), t(14;16) oder Amplifikation 1q21. Die Therapie bestand aus 6 Zyklen Isa-KRd Induktion, gefolgt von Hochdosistherapie (HDT) oder 2 weiteren Zyklen IsaKRd, 4 Zyklen IsaKRd Konsolidierung und 2 Jahren Isa-KR Erhaltung. Bei 91% der Pat. wurde eine mindestens sehr gute partielle Remission ($\geq$ VGPR) und bei 81,8% MRD-Negativität erreicht. Diese waren langanhaltend, mit 62,6% erhaltener MRD-Negativität über ≥ 1 Jahr und mit einer 2-Jahres-PFÜ-Rate von 77,2% und 2-Jahres-ÜL-Rate von 84,4% [53]. Die [Behandlung erfolgt im Off-Label-Use](#).

6.1.1.1.2 Autologe Stammzelltransplantation

Der optimale Zeitpunkt der Stammzellsammlung ist nicht definiert. Empfohlen wird die Stammzellsammlung nach 3-4 Induktionszyklen. Die Induktion soll in der Regel nicht mehr als 6 Zyklen umfassen. Im DaraVRd- und im DaraVTd-Schema ist die Hochdosistherapie nach 4 Zyklen vorgesehen. Maßnahmen zur Stammzellmobilisierung sind

- G-CSF (Steady State) ggf. in Kombination mit Plerixafor
- Chemotherapie (hochdosiertes Cyclophosphamid, als Monotherapie oder in Kombination CE, IEV oder CAD) gefolgt von G-CSF [54, 55, 56].

Standard in der Hochdosistherapie ist die Gabe von Melphalan 200 mg/m² [57]. Bei Pat. mit signifikanter Einschränkung der Nierenfunktion Reduktion der Melphalandosierung auf 100 mg/m² empfohlen [58, 59].

Die Transplantation kann als Einzel- oder Tandemtransplantation durchgeführt werden. Bei der Tandemtransplantation erfolgt die zweite autologe Transplantation im zeitlichen Abstand von <6 Monaten. Die Datenlage über den Benefit einer Tandemtransplantation ist nicht eindeutig. Während die BMT-CTN-0702-Studie einen Vorteil der Tandemtransplantation beim progressionsfreien Überleben, aber nicht bei der ÜLZ nachweisen konnte [60, 61], zeigte die Doppel- (Tandem-) gegenüber einer Einfach-Transplantation in anderen Studien einen signifikanten Vorteil. Insbesondere wurde bei Pat. im Stadium R-ISS III die progressionsfreie und die ÜLZ verlängert [39], ebenso in einer Auswertung der EBMT, in der sich ein Überlebensvorteil für die Tandemtransplantation bei Pat. mit extramedullärer Erkrankung (EMD) und Hochrisikozytogenetik [62] zeigte. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass die Induktionstherapien in diesen Studien in der Regel aus Bortezomib-basierten Tripletkombinationen bestanden.

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

- R-ISS III
- Hochrisiko-Zytogenetik

- Nicht-Erreichen einer CR nach der ersten 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

Der Nutzen einer Konsolidierung nach ASZT ist Gegenstand aktueller Studien. Zum derzeitigen Zeitpunkt lässt sich ein Nutzen nicht klar durch randomisierte Studien belegen. Sowohl im DaraVTd- als auch im DaraVRd-Schema wurden zwei Zyklen als Konsolidierung im Rahmen der Standardtherapie durchgeführt [33, 50].

6.1.1.1.4 Erhaltung

Ein einheitliches Vorgehen gibt es derzeit nicht, die aktuellen Empfehlungen orientieren sich an dem Design der jeweiligen Zulassungsstudien.

Die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid in Höhe von 10 mg/Tag führte in einer Metaanalyse zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,48; $p < 0,001$) und auch der ÜLZ im Vergleich zu Beobachtung ohne Therapie (HR 0,75; $p = 0,001$) [63]. Optionen sind eine Therapie bis zum Progress oder eine zeitlich begrenzte Therapie, z. B. bis zu 3 Jahre. Diese Ergebnisse wurden durch die MYELOMA XI-Studie bestätigt, in der Lenalidomid auch bei Pat. im fortgeschrittenen Stadium sowie bei Pat. mit Hochrisiko-Zytogenetik zu einer Verlängerung der ÜLZ führte [64]. Die Erhaltungstherapie sollte auch bei Pat. in CR [65] und bei Pat. mit MRD-Negativität nach ASZT weitergeführt werden. Begrenzende Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 ist die Myelosuppression. Darüber hinaus wurde eine um das 2-3fach erhöhte Rate an sekundären Neoplasien beobachtet. An erster Stelle stehen Malignome der Haut, aber auch sekundäre hämatologische Neoplasien wie MDS und AML treten gehäuft auf [66]. Die Erhaltungstherapie sollte nach vollständiger hämatologischer Rekonstitution zeitnah nach autologer Transplantation begonnen werden.

In der PERSEUS-Studie sah das Gesamtkonzept eine Erhaltung mit Daratumumab / Lenalidomid vor. Daratumumab wurde nach 24 Monaten bei den Pat. gestoppt, die für mindestens 12 Monate eine MRD-negative Komplettremission erreichten. Bei Konversion in MRD-Positivität wurde sie wieder angesetzt [33]. Die Zulassung von Daratumumab in dieser Indikation steht allerdings aus.

Eine Langzeittherapie mit hochdosiertem Dexamethason wird aufgrund erhöhter Toxizität, insbesondere der Immunsuppression, explizit nicht empfohlen. Auch eine langjährige Erhaltungstherapie mit Lenalidomid kann aufgrund der Fatigue-Symptomatik für viele Pat. sehr belastend sein. Hier sind individuelle Entscheidungen unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkung mit den Pat. zu treffen.

6.1.1.2 Nicht für Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet

Bei der Bewertung der Eignung für eine Hochdosistherapie mit ASZT ist es wichtig einzuschätzen, ob die Pat. ggf. nach Ansprechen auf die Therapie einen transplantationsfähigen Zustand erreichen können. Unterschieden wird dabei zwischen einer Kontraindikation zur Transplantation aufgrund der MM-Grundkrankheit oder unabhängiger Komorbidität. Eine myelombedingte Niereninsuffizienz ist kein Ausschlusskriterium für eine Hochdosistherapie.

6.1.1.2.1 Induktion

6.1.1.2.1.1 Anti-CD38 Antikörper / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd, IsaVRd) – nicht für HD-Therapie geeignet

Inzwischen liegen Ergebnisse randomisierter Studien zu Daratumumab und zu Isatuximab in Kombination mit VRd bei Pat. mit nicht vorbehandeltem MM vor, die nicht für eine Hochdosistherapie mit ASZT geeignet sind.

In der IMROZ-Studie bei Pat. im Alter ≥ 18 bis 80 Jahre führte die Kombination Isatuximab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (IsaVRd) gegenüber VRd zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (55,5 vs 40,9%, $p=0,003$), zur Steigerung der Rate von MRD-negativen Pat. (74,7 vs 64,1%, $p=0,01$) sowie zu einer Verlängerung der PFÜ (HR 0,60; $p<0,001$) mit einer PFÜ-Rate nach 60 Monaten von 63,2% gegenüber 45,2%. Zum Zeitpunkt der ersten Publikation war die ÜLZ nicht signifikant verlängert (HR 0,78; KI 0,41-1,48). Die Rate an Pneumonien im CTCAE Grad ≥ 3 war im Isatuximab-Arm erhöht [67]. Der Einsatz von Isatuximab in dieser Indikation und Kombination erfolgt im [Off-Label-Use](#).

In die CEPHEUS-Studie wurden Pat. mit nicht vorbehandeltem Myelom aufgenommen, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren oder diese ablehnten. Der Altersmedian lag bei 70 Jahren. Die Kombination von subkutanem Daratumumab mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) führte gegenüber VRd zur Steigerung der Rate von MRD-negativen Pat. (61 vs 39%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Zum Zeitpunkt der Präsentation war der PFÜ-Median im DaraVRd-Arm noch nicht erreicht vs 52,6 Monaten im VRd-Arm (HR 0,57; $p<0,001$) [68].

6.1.1.2.1.2 Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd)

Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd) ist zugelassen für die initiale Therapie von Pat., die nicht für eine ASZT geeignet sind. In der MAIA-Studie führte DaraRd gegenüber Lenalidomid / Dexamethason zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR (81,0 vs 56,9%), zur Erhöhung der Rate von Pat. ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD, 28,8 vs 9,2%), zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,53; $p<0,0001$) und der ÜLZ (HR 0,68; $p=0,0013$). Die Rate schwerer Nebenwirkungen wurde durch die Kombination mit Daratumumab insgesamt nur gering gesteigert, erhöht ist die Rate an schweren Neutropenien und an Infektionen [69, 70].

6.1.1.2.1.3 Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd)

Bei Entscheidung gegen eine Anti-CD38 Antikörper-haltige Induktion kann VRd eingesetzt werden. VRd führte in der Erstlinientherapie gegenüber Lenalidomid / Dexamethason (Rd) zu einer Verlängerung der PFÜ (HR 0,742; $p=0,003$) und der ÜLZ (HR 0,709; $p=0,0114$). Die Rate hämatologischer und nicht-hämatologischer Nebenwirkungen ist etwa gleich, die Rate schwerer Polyneuropathien höher [71]. Die Polyneuropathie-Rate kann durch subkutane statt intravenöse Applikation gesenkt werden. Bortezomib und Lenalidomid sind für die initiale Therapie von Pat. mit progredientem MM zugelassen, aber nicht explizit in dieser Kombination.

6.1.1.2.2 Erhaltung - nicht für HD-Therapie geeignet

Statt einer Erhaltungstherapie wurden in den letzten Jahren zunehmend Konzepte mit kontinuierlicher Therapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten schwerer Nebenwirkungen in den Studien evaluiert. Ein einheitliches Vorgehen gibt es derzeit nicht, die aktuellen Empfehlungen orientieren sich an dem Design der jeweiligen Zulassungsstudien:

- DaraVRd: Erhaltungstherapie mit allen Therapiekomponenten [67]
- IsaVRd: Erhaltungstherapie mit IsaRd [68]
- DaraRd: Erhaltungstherapie mit allen Therapiekomponenten [69, 70]
- VRd: Erhaltungstherapie mit Lenalidomid [71]

Eine langjährige Erhaltungstherapie mit Lenalidomid kann aufgrund der Fatigue-Symptomatik sehr belastend sein. Hier sind individuelle Entscheidungen unter Abwägung von Nutzen und Schaden mit den Pat. zu treffen.

6.1.1.3 MM-bedingte, Dialyse-pflichtige Niereninsuffizienz

Tritt ein Myelom-bedingtes akutes Nierenversagen auf, ist umgehend mit einem hochwirksamen Regime zu behandeln [72], siehe auch Kapitel 6.3.1. Die Datengrundlage ist eingeschränkt, da Pat. mit stark eingeschränkter Niereninsuffizienz oftmals von der Teilnahme an Phase-III-Studien ausgeschlossen waren. Grundsätzlich können alle zugelassenen Myelomtherapien auch unter Dialyse durchgeführt werden.

Die Empfehlung zum Einsatz von Daratumumab / Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason beruht auf Expertenkonsens. Die Einzelsubstanzen sind beim progredienten MM zugelassen und können auch bei Pat. mit Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Die Kombination Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason war in einer Phase-III-Studie mit Einschluss von Pat. mit eingeschränkter Nierenfunktion getestet worden [73]. Äquieffektiv bei Pat. mit eingeschränkter Nierenfunktion, aber mit mehr Nebenwirkungen belastet, ist Bortezomib / Doxorubicin / Dexamethason (PAD) [73]. Daratumumab wird nicht renal eliminiert. In populationspharmakokinetischen Untersuchungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Exposition von Daratumumab zwischen Pat. mit normaler Nierenfunktion und eingeschränkter Nierenfunktion, einschl. terminaler Niereninsuffizienz.

Die Standard-Therapien können unter Berücksichtigung der Dosierung und ggf. Anpassung an die Nierenfunktion sinnvoll eingesetzt werden. Die rasche Senkung der Leichtkettenproduktion ist die Voraussetzung für eine Erholung der myelombedingten Nierenfunktionseinschränkung, Steroide wirken der bei der CAST Nephropathie bestehenden tubulären Entzündungsreaktion entgegen und sollten frühzeitig verabreicht werden.

6.1.2 Rezidiv / Refraktärität

Auch im Rezidiv orientiert sich die Einleitung einer Therapie beim symptomatischen MM an den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter.

Das Kollektiv der Pat. mit rezidiertem/refraktärem MM (r/r MM) ist inhomogen. Die Rezidivpopulation reicht von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die bei Erstdiagnose bereits mit neuen, zugelassenen Quadruplettherapien behandelt wurden.

Dadurch ist in den letzten Jahren eine Unschärfe in der Begrifflichkeit der Vorbehandlungen entstanden, auch in den Zulassungstexten. Im Folgenden wird die früher gebräuchliche, starre Terminologie einer Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie durch eine inhaltliche Ordnung ersetzt wie:

- Lenalidomid-Refraktärität: Die Kriterien für Refraktärität bzw. Rezidiv sind in Kapitel 5.2.2. beschrieben. Sie beinhalten das Fortschreiten der Erkrankung unter einer Therapie mit

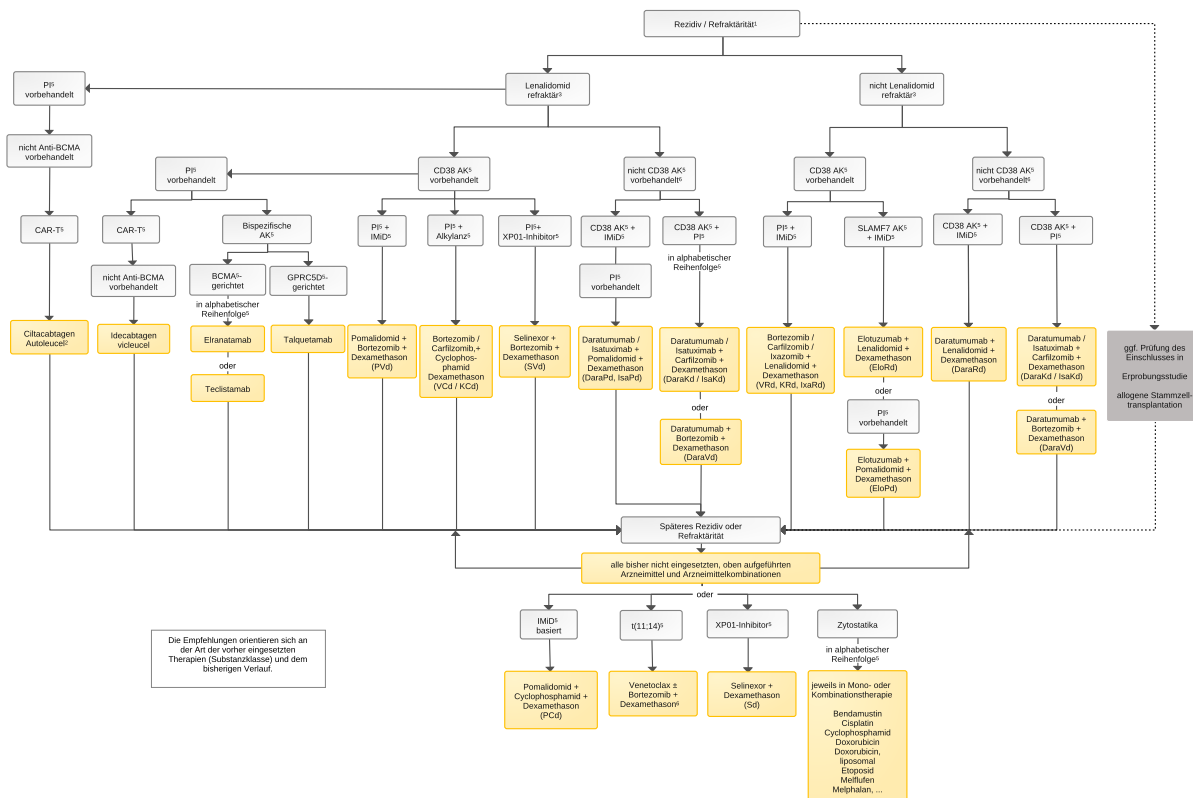
Lenalidomid oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende. Viele der bei Lenalidomid-Refraktärkeit empfohlenen Kombinationen wurden in den Zulassungsstudien gegenüber älteren Therapiestandards, aber nicht gegeneinander verglichen.

- Anti-CD38 AK-Refraktärkeit / -Exposition: Die Kriterien für Refraktärkeit bzw. Rezidiv sind in Kapitel 5.2.2. beschrieben. Sie beinhalten das Fortschreiten der Erkrankung unter einer Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende. Bei Pat. im Rezidiv nach einer Anti-CD38 AK-haltigen Drei- oder Vierfachkombination mit größerem Abstand als 60 Tage nach der letzten Antikörper-Gabe verwenden wir den Begriff ‚Zustand nach Anti-CD38 AK-Exposition‘. Hier treffen die Kriterien der Refraktärkeit nicht zu, im Rezidiv kann erneut eine Reexposition im Rahmen einer Kombinationstherapie wirksam sein.

Unsere Empfehlungen beim r/r MM orientieren sich an der Art der vorher eingesetzten Therapie (Substanzklasse) und dem bisherigen Verlauf.

Ein Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärkeit ist in [Abbildung 5](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Pat. im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 5: Therapie - Algorithmus im Rezidiv oder bei Refraktärkeit



Legende:

Farblich unterlegte Empfehlungen werden direkt in den Text verlinkt.

¹ Kriterien, siehe Kapitel 5.1.

² Farblich unterlegte Empfehlungen werden direkt in den Text verlinkt.

³ Lenalidomid-Refraktärkeit: Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende

⁴ Anti-CD38-AK-Refraktärkeit: Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende. Die Begriffe Anti-CD38-AK-Exposition und -Refraktärkeit sind nicht identisch, siehe Kapitel 6.1.2.

⁵ Abkürzungen: Alkylanz – Sammelbegriff für alkylierende Substanzen, z. B. Cyclophosphamid; BCMA – B Cell Maturation Antigen; Bispezifische AK: Antikörper mit spezifischen Bindungsstellen an T-Zellen und an Myelom-Zellen; CAR-T – Chimeric Antigen Receptor T Zelltherapie; CD38 AK: gegen das Antigen CD38 gerichtete Antikörper; GPRC5D – G protein-coupled receptor class C group 5 member D; PI – Proteasom-Inhibitoren; SLAMF7 – Signaling Lymphocyte Activation Molecule F7; t(11;14) – Translokation t (11;14) (q13;q32) BCL1-IGH; XPO1 – Exportin 1;

⁶ diese Kategorisierung gilt auch für Pat. mit nicht-kontinuierlicher Vorbehandlung (Retreatment)

6.1.2.1 Therapieoptionen

Beim r/r MM bestehen derzeit sehr viele Therapieoptionen. Die meisten der empfohlenen Kombinationen wurden in den Zulassungsstudien gegenüber älteren Therapiestandards, aber nicht gegeneinander verglichen. Hinsichtlich neuartiger T-Zell-basierter Therapien (CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper) liegen auch aktuelle Empfehlungen der International Myeloma Working Group (IMWG) vor [74, 75]. Die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

6.1.2.1.1 CAR-T: Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel)

Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel) ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. Es ist ab dem ersten Rezidiv zugelassen für Pat., die zuvor mit mindestens einer Therapie, darunter einem Immunmodulator und einem Proteasom-Inhibitor behandelt wurden, die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und die gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

Die Empfehlung zum Einsatz von Cilta-Cel in dieser Indikation beruht auf der Studie CARTITUDE-4 bei Pat. mit r/r MM nach 1-3 Vortherapien. In CARTITUDE-4 führte Cilta-Cel gegenüber einer Therapie mit PVd (Pomalidomid / Bortezomib / Dexamethason) oder DPd (Daratumumab / Pomalidomid / Dexamethason) zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ CR 21,8 auf 73,1% ($p < 0,001$), zur Steigerung der Rate MRD-negativer Pat. von 15,6 auf 60,6% ($p < 0,001$) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,26; $p < 0,001$) [76]. In einer aktuellen Präsentation zeigte sich eine Verlängerung der ÜLZ mit einer Überlebensrate nach 30 Monaten von 76 vs 64% (HR 0,55; $p < 0,01$) [77]. Die Daten zur ÜLZ sind noch unreif. Ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat bei 76,1% der Pat. auf. 17% der Pat. hatten ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), die meisten im CTCAE Grad 1 oder 2. Nach Cilta-Cel wird keine Erhaltungstherapie durchgeführt [76].

Die bisherige Zulassung umfasste Pat. mit progredientem r/r MM, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen Anti-CD38 Antikörper. Diese Zulassung basiert auf der Phase Ib/II-Studie CARTITUDE-1. Hier erreichte Cilta-Cel eine Ansprechrates von 83,1%, 67% der Pat. erreichten eine stringente komplette Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 27,4 Monaten, der Median der ÜLZ war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,6 Monaten nicht erreicht [78]. Die Ergebnisse waren Real-World-Daten aus der LocoMMotion-Studie hoch signifikant überlegen [79]. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 95,2% der Pat. auf. Im Vordergrund stand die hämatologische Toxizität. Ein CRS aller Schweregrade trat bei 80,6% der Pat. auf, im CTCAE Grad 3/4 bei 4%. Neurotoxizität wurde in der Erstpublikation bei 21% der Pat. dokumentiert, bei 9% der Pat. im CTCAE Grad 3/4 [78].

Nach einer Behandlung mit CAR-T-Zellprodukten sollen die Pat. lebenslang auf das Auftreten sekundärer Malignome überwacht werden.

6.1.2.1.2 Idecabtagen Vicleucel

Idecabtagen Vicleucel (Ide-Cel) ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. Nach einer Erweiterung ist es jetzt zugelassen für Pat., die mindestens 2-3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38 Antikörpers, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Basis der ersten Zulassung war die Phase-II-Studie KarMMa. Pat. hatten im Median 6 Vortherapien erhalten. Idecabtagen vicleucel führte zu einer Ansprechrates von 67,6%, einer PFÜ von 9,1

Monaten und zu einer medianen ÜLZ von 23,3 Monaten bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 19,9 Monaten [80]. Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag bei 99%. Im Vordergrund standen hämatologische Nebenwirkungen aufgrund der vorbereitenden, Lymphozyten-depletierenden Therapie mit Knochenmark-Depression und das CRS. Ein schweres CRS trat bei 18% der Pat. auf, eine Neurotoxizität $\geq$ Grad 3 bei 3%.

Die Zulassungserweiterung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten Studie KarMMa-3 [81]. Sie wurde bei Pat. nach 2-4 Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38 durchgeführt. Die Therapie mit Ide-Cel führte gegenüber einer Standardtherapie (DaraPd, DaraVd, IxaRd, Kd oder EloPd) zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ CR von 5 auf 39% und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,49; $p < 0,0001$). Daten zur ÜLZ sind noch unreif. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Ide-Cel bei 93% vs 75% im Kontrollarm auf. Häufigste schwere unerwünschte Ereignisse waren Neutropenie (76%), Anämie (51%), Thrombozytopenie (42%), Infektionen (24%) und Hypophosphatämie (20%). Ide-Cel führte auch zur Verbesserung der Lebensqualität [81, 82]. Nach einer Behandlung mit CAR-T-Zellprodukten sollen die Pat. lebenslang auf das Auftreten sekundärer Malignome überwacht werden.

6.1.2.1.3 Bispezifische AK: Elranatamab

Elranatamab ist ein bispezifischer, Anti-BCMA- und Anti-CD3-gerichteter Antikörper. Er ist zugelassen als Monotherapie für Pat., die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen Anti-CD38 Antikörper. Elranatamab wird in fixer Dosierung gegeben.

Basis ist die Phase-II-Studie MagnetisMM-3. In der Zulassungsstudie führte Elranatamab bei Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie zu einer Ansprechrates von 61,0% und einem Ansprechen $\geq$ CR von 37,4%. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,4 Monaten betrug der Median des PFÜ 17,2 Monate, die mediane ÜLZ lag bei 24,6 Monaten. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 70,7% der Pat. auf. Am häufigsten waren Neutropenie, Anämie und Infektionen. In der empfohlenen Dosierung trat ein CRS aller Schweregrade bei 57,7% der Pat. auf. Ein ICANS wurde bei 3,4% der Pat. dokumentiert [83].

6.1.2.1.4 Bispezifische AK: Teclistamab

Teclistamab ist ein bispezifischer, Anti-BCMA- und Anti-CD3-gerichteter Antikörper. Er ist zugelassen als Monotherapie für Pat., die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen anti-CD38 Antikörper. Teclistamab wird in gewichtsadaptierter Dosierung gegeben.

Basis ist die Phase I/II-Studie MajesTEC-1. Teclistamab führte zu einer Ansprechrates $\geq$ CR von 63%, zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 11,3 Monaten und einem Median der ÜLZ von 18,3 Monaten. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 94,5% der Pat. auf. Im Vordergrund stand die hämatologische Toxizität. Ein CRS aller Schweregrade trat 72,1% der Pat. auf, ein ICANS bei 14,5% [84].

6.1.2.1.5 Bispezifische AK: Talquetamab

Talquetamab ist ein bispezifischer, Anti- GPRC5D- und Anti-CD3-gerichteter Antikörper. Er ist zugelassen als Monotherapie für Pat., die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschl.

eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38 Antikörpers. Talquetamab wird in gewichtsadaptierter Dosierung gegeben.

Basis der Zulassung war die Phase I/II-Studie MonumentTAL-1 mit unterschiedlichen Kohorten in Bezug auf Applikation (subkutan wöchentlich vs alle 2 Wochen) und Dosierungen (405 µg/kg vs 800 µg/kg). Die Remissionsraten beider getesteten Dosierungsstufen lagen bei 74 vs 70%, davon erreichten 33 bzw. 40% mindestens eine Komplettremission. Das mediane PFÜ lag bei 7,5 vs 11,2 Monaten. Ein CRS aller Schweregrade trat bei 79% bzw. 75% der Pat. auf, ein schweres Grad 3/4 CRS oder ICANS wurde nicht beobachtet. Weitere nicht hämatologische Nebenwirkungen waren Geschmacksveränderungen in 72% bzw. 71% der Pat., Nagelveränderungen in 57% bzw. 73% und Hautveränderungen in 40% bzw. 30%, diese waren zumeist in Grad 1/2 und nach Absetzen reversibel. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 87% und 86% der Pat. auf. Am häufigsten waren dies Neutropenie (31% bzw. 21%), Anämie (32% bzw. 25%), sowie Infektionen bei 22% bzw. 20% [85, 86]. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel - Talquetamab](#).

6.1.2.1.6 Pomalidomid / Bortezomib / Dexamethason (PVd)

Die Kombination Pomalidomid / Bortezomib / Dexamethason (PVd) ist zugelassen nach mindestens einer Vorbehandlung, darunter Lenalidomid. In der OPTIMISMM-Studie führte PVd gegenüber Bortezomib / Dexamethason zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 45,7 auf 81,5%, zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,58; $p < 0,001$) und zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie, nicht zur Verlängerung der ÜLZ [87, 88]. Schwere unerwünschte Ereignisse traten mit 57 vs 42% häufiger im Pomalidomid-Arm auf. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Pomalidomid-Arm auftraten, waren Neutropenie (42%) und Infektionen (31%). Venöse thromboembolische Ereignisse traten bei 11,2% der Pat. im Pomalidomid-Arm gegenüber 2,6% im Kontrollarm auf.

6.1.2.1.7 Bortezomib oder Carfilzomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCd / KCd)

Bortezomib ist in Kombination mit Dexamethason bei Pat. zugelassen, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. Carfilzomib ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Pat. indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

In einer in Deutschland bei nicht vorbehandelten Pat. durchgeführten Phase-III-Studie zum Vergleich von Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCd) gegenüber Bortezomib / Doxorubicin / Dexamethason führte VCd zu einer Remissionsrate $\geq$ VGPR von 37,0%. VCd war dem Anthrazyklin-haltigen Schema nicht unterlegen. Häufigste Nebenwirkung im Grad 3/4 war Leukozytopenie / Neutropenie bei 35,2% der Pat. [73]. In einer Phase-II-Studie mit 414 Pat. fand sich kein Unterschied in den Remissionsraten bei Pat. mit günstiger oder ungünstiger Zytogenetik [89].

In der ENDEAVOR-Studie zeigte sich die Kombination Carfilzomib / Dexamethason gegenüber der Kombination Bortezomib / Dexamethason hinsichtlich Ansprechrates mit 77% vs 63%, Erreichen einer VGPR mit 54% vs 29%, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit 18,7 vs 9,4 Monate sowie des Gesamtüberlebens mit 47,6 vs 40 Monaten überlegen [90]. In einer spanischen Phase-II-Studie verlängerte die Hinzunahme von Cyclophosphamid das progressionsfreie Überleben, insbesondere bei lenalidomidrefraktären Pat. mit 18,4 vs 11,3 Monaten ($p = 0,043$) [91].

Carfilzomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (KCd) führte bei vorbehandelten Pat. in der MUKfive – Studie gegenüber Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCd) zu einer höheren Remissionsrate $\geq$ VGPR von 40,2 vs 31,9% (nicht unterlegen). Das Neuropathie-Risiko war höher im Bortezomib-Arm, kardiale Komplikationen traten nur im Carfilzomib-Arm auf [92]. Auch die Kombination Carfilzomib / Bendamustin / Dexamethason ist bei r/r MM wirksam [93].

6.1.2.1.8 Selinexor / Bortezomib / Dexamethason (SVd)

Die Kombination Selinexor / Bortezomib / Dexamethason (SVd) ist zugelassen für Pat. mit r/r MM, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. Selinexor blockiert Exportin 1 (XPO1). In der Zulassungsstudie BOSTON führte SVd gegenüber Bortezomib / Dexamethason zur Erhöhung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 32,4 auf 44,6% und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,71; $p=0,0075$). Die ÜLZ wurde nicht verlängert. Häufigste Nebenwirkungen im Selinexor-Arm waren Übelkeit, Thrombozytopenie und Fatigue [94].

6.1.2.1.9 Daratumumab oder Isatuximab / Pomalidomid / Dexamethason (DaraPd / IsaPd)

Daratumumab ist zugelassen in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Pat. mit r/r MM, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten. Isatuximab ist zugelassen in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Pat. mit r/r MM, die mindestens zwei vorangegangene Therapien einschl. einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben.

In der APOLLO-Studie führte Daratumumab / Pomalidomid / Dexamethason gegenüber Pomalidomid / Dexamethason zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 20,0 auf 49,6% und zur Verlängerung der PFÜ in der Gesamtstudie (HR 0,63; $p=0,0018$), das mediane Gesamtüberleben konnte von 23,7 auf 34,4 Monate verlängert werden. Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei 88,0% der Pat. im DaraPd-Arm vs 85,6% der Pat. im Kontrollarm auf. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Im Daratumumab-Arm traten häufiger Pneumonien auf [95, 96].

In der ICARIA-MM-Studie führte Isatuximab / Pomalidomid / Dexamethason gegenüber Pomalidomid / Dexamethason zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 8,3 auf 31,8% und zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,60; $p=0,0010$). Die ÜLZ wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR 0,69; $p=0,0613$). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei 91% der Pat. im IsaPd vs 76% der Pat. im Pd-Arm auf. Dabei traten im Isatuximab-Arm u. a. häufiger Neutropenie und febrile Neutropenie auf [97, 98].

6.1.2.1.10 Daratumumab oder Isatuximab / Carfilzomib / Dexamethason (DaraKd, IsaKd)

Daratumumab oder Isatuximab sind jeweils zugelassen in Kombination mit Carfilzomib / Dexamethason bei Pat. mit r/r MM, die bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

In der CANDOR-Studie führte Daratumumab / Carfilzomib / Dexamethason gegenüber Carfilzomib / Dexamethason zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 49 auf 69% und zur Verlän-

gerung der PFÜ (HR 0,63; $p=0,0027$), nicht der ÜLZ (HR 0,76; $p=0,118$). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei 82% der Pat. im Daratumumab/Carfilzomib/Dexamethason vs 74% der Pat. im Carfilzomib/Dexamethason-Arm auf. Dabei traten im Daratumumab-Arm häufiger Thrombozytopenie, Diarrhoe, Infekte der oberen Luftwege und Fatigue auf. Die Herzinsuffizienzrate aller Schweregrade lag unter Daratumumab / Carfilzomib / Dexamethason bei 9,4%, unter Carfilzomib / Dexamethason bei 11,2% [99, 100].

In der IKEMA-Studie führte Isatuximab / Carfilzomib / Dexamethason gegenüber Carfilzomib / Dexamethason zur Steigerung der Rate von Pat. ohne minimale Resterkrankung von 13,0 auf 29,6% sowie zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,53; $p=0,0013$), nicht der ÜLZ [101, 102]. Dabei traten im Isatuximab-Arm u. a. häufiger Infektionen, Pneumonie und Stoffwechselstörungen aufgeführt. Die Herzinsuffizienzrate lag in den beiden Studienarmen bei 8,5 bzw. 7,4% [103].

6.1.2.1.11 Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason (DaraVd)

Daratumumab ist zugelassen in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason (DaraVd) Pat. mit r/r MM, die bereits mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

In der CASTOR-Studie führte Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason gegenüber Bortezomib / Dexamethason zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 27,5 auf 60,2%, zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,31; $p<0,0001$) und der ÜLZ (HR 0,74; $p=0,0075$) [104, 105]. Besonders relevant bei Bortezomib ist das Neuropathie-Risiko, es wird durch subkutane statt intravenöser Gabe gesenkt.

6.1.2.1.12 Bortezomib oder Carfilzomib oder Ixazomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd, KRd, IxaRd)

Die drei Proteasom-Inhibitoren Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib sind, jeweils in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason, zugelassen für die Behandlung von Pat., die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Wirksamkeit und Sicherheit sind in Phase-II- und -III-Studien belegt [37, 106]. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Polyneuropathie und Thrombembolien.

In der ASPIRE-Studie führte Carfilzomib / Lenalidomid / Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Lenalidomid / Dexamethason zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen $\geq$ CR von 9,3 auf 31,8%, zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,69; $p<0,0001$), der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie und zu einer Verlängerung der ÜLZ (HR 0,79; $p=0,0045$) [107, 108]. Häufiger im Carfilzomib-Arm auftretende Nebenwirkungen waren Hypokaliämie, Infektionen der oberen Luftwege, Diarrhoe, Thrombozytopenie und Muskelspasmen.

In der TOURMALINE-MM1-Studie führte Ixazomib / Lenalidomid / Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Lenalidomid / Dexamethason zu einer Erhöhung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 43,9 auf 51,4%, der Rate tiefer Remissionen und zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,82; $p=0,0543$), nicht der ÜLZ [109]. Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Pat. und häufiger im Ixazomib-Arm auftraten, waren Thrombozytopenie 21,3%, Diarrhoe 10% und Exanthem. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen traten vor allem in den ersten 3 Monaten auf.

6.1.2.1.13 Elotuzumab / Lenalidomid / Dexamethason (EloRd)

Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason (EloRd) zugelassen zur Therapie von Pat., die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

In ELOQUENT-2 führte EloRd zur Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 29 auf 35%, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,68; $p=0,0001$) und der ÜLZ (HR 0,77; $p=0,0257$). Die Nebenwirkungsrate im Elotuzumab-Arm war höher als im Kontrollarm, häufigste zusätzliche Nebenwirkungen waren Infektionen und schwere Lymphozytopenie [110].

6.1.2.1.14 Elotuzumab / Pomalidomid / Dexamethason (EloPd)

Elotuzumab ist in Kombination mit Pomalidomid / Dexamethason (EloPd) zugelassen zur Therapie von Pat., die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor.

In der randomisierten Phase-II-Studie ELOQUENT-3 führte EloPd zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate $\geq$ VGPR von 26 auf 52%, zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,499, $p=0,0011$) und der ÜLZ (HR 0,9; $p=0,0217$). Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf. Keine der schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 trat häufiger im Elotuzumab-Arm als im Kontrollarm auf [111, 112].

6.1.2.1.15 Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd) - Rezidiv

Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason ist zugelassen für die Therapie von Pat., die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

In der POLLUX-Studie führte die Hinzunahme von Daratumumab zu einer Steigerung der Remissionsrate $\geq$ CR von 23,2 auf 56,6%, zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,31; $p<0,001$) und der ÜLZ (HR 0,74; $p=0,0075$). Der Einfluss auf die ÜLZ war konsistent trotz einer großen Vielfalt an Postprogressionstherapien. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die signifikant häufiger im Daratumumab-Arm auftraten waren vor allem Thrombozytopenie (46,1%), Neutropenie (13,6%) und Hypertonie (7,4%) [113, 114].

6.1.2.1.16 Allogene oder autologe Stammzelltransplantation

Der Stellenwert der allogene Stammzelltransplantation ist unklar. Sie kann im Rezidiv zu lang anhaltenden Remissionen führen. Durch die allogene Transplantation besteht das Risiko einer erhöhten, transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität. Um den therapeutischen Nutzen der allogenen SZT bei Pat. 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]. Pat. sollen in diese Studie eingeschlossen werden.

Im Einzelfall kann auch im Rezidiv eine Hochdosis-Melphalantherapie mit ASZT erwogen werden, beispielsweise bei langem Ansprechen auf die erste Hochdosistherapie oder fehlenden alternativen therapeutischen Optionen. Allerdings hat die randomisierte ReLapsE Studie der deutschen Studiengruppe GMMG keinen Überlebensvorteil für die ASZT im Rezidiv gezeigt [115].

6.1.2.1.17 Venetoclax / Bortezomib / Dexamethason

Venetoclax in Kombination mit Bortezomib kann eine Option bei Pat. mit Nachweis einer t(11;14) sein, ist aber aktuell in dieser Indikation nicht zugelassen. Der Einsatz der Arzneimittel in dieser Kombination erfolgt im Off-Label-Use. Zur Unterstützung einer Sicherung der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen verweisen wir auf die Hinweise auf der [Homepage der DGHO](#).

In der BELLINI-Studie führte die Kombination von Venetoclax / Bortezomib / Dexamethason gegenüber Bortezomib / Dexamethason zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,63; p=0,010), aber aufgrund einer erhöhten Rate tödlich verlaufender Infektionen im Venetoclax-Arm zu einem verkürzten Gesamtüberleben (HR 2,027; p=0,034). Eine Subgruppenanalyse zeigte für Patienten mit t(11;14) dagegen einen noch stärkeren Benefit für das progressionsfreie Überleben (HR 0,110; p=0,002) ohne negativen Einfluss tödlicher Infektionen auf das Gesamtüberleben (HR 0,343; p=0,363). Daher wird diese Kombination nur bei Pat. mit Nachweis einer t(11;14) und nach sorgfältiger Selektion im Hinblick auf ein erhöhtes Infektionsrisiko empfohlen [116, 117].

In der CANOVA-Studie resultierte die Kombination Venetoclax / Dexamethason gegenüber Pomalidomid / Dexamethason nicht in einer signifikanten Verbesserung in Bezug auf Ansprechrate oder progressionsfreiem Überleben [118].

6.1.2.1.18 Selinexor / Dexamethason (Sd)

Die Kombination Selinexor / Dexamethason (Sd) ist zugelassen für Pat. mit r/r MM, die zuvor mindestens 4 Therapielinien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Substanzen und einem monoklonalen Anti-CD38 Antikörper refraktär ist.

In der einarmigen Phase-IIb-Studie STORM führte Selinexor zu einer Ansprechrate von 23,8%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 2,79 Monaten und einer medianen ÜLZ von 7,56 Monaten. In indirekten Vergleichen liegen die Ergebnisse oberhalb von Ergebnissen vergleichbarer Pat. aus der Flatiron Health Analytic Database (FHAD) und aus MAMMOTH (Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure). Häufigste Nebenwirkungen im Selinexor-Arm waren Übelkeit, Thrombozytopenie und Fatigue [119, 120].

6.1.2.1.19 Zytostatische Therapie

Zytostatische Therapie kann die Krankheitslast reduzieren, Symptome von Pat. mit progredientem Myelom lindern, die progressionsfreie und bei Pat. mit Therapieansprechen ggf. auch die ÜLZ verlängern. Zu den wirksamen und zugelassenen Einzelsubstanzen gehören (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan. Ebenfalls wirksam und im Off-Label-Use eingesetzt werden Cisplatin und Etoposid. Kombinationstherapien sind in der Regel wirksamer als Einzelsubstanzen, höhere Dosierungen ebenfalls, sind aber auch mit einer höheren Rate belastender Nebenwirkungen assoziiert. Kombinationschemotherapien wie das PACE-Schema mit Cisplatin / Doxorubicin / Cyclophosphamid und Etoposid werden auch mit Proteasom-Inhibitoren und/oder Immunmodulatoren kombiniert. Die Toxizität entspricht den Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen.

Der Einsatz von Zytostatika bei Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung nach mehreren vorangegangenen Therapien soll unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erfolgen [121, 122, 123]. Details zu den wirksamen Substanzen sind in Kapitel 6.2.1.9 dargestellt.

6.1.2.1.20 Belantamab Mafodotin

Überlegene Wirksamkeit bei Pat. mit r/r MM hat das gegen BCMA gerichtete Antikörperkonjugat Belantamab Mafodotin der DREAMM-7-Studie in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason (Vd) gegenüber Vd [124] und in der DREAMM-8-Studie in Kombination mit Pomalidomid / Dexamethason (Pd) gegenüber Pd [125]. Belantamab Mafodotin war bereits in der EU zugelassen [126, 127], mit Datum vom 23. Februar 2024 hat die Europäische Kommission die bedingte Zulassung von Belantamab-Mafodotin widerrufen. Damit ist das Arzneimittel aktuell nicht verkehrs- und erstattungsfähig, und im Handel nicht verfügbar.

6.1.3 Supportive Therapie

6.1.3.1 Osteoprotektion

Die zusätzliche Therapie mit osteoprotektiven Arzneimitteln ist bei Knochenbeteiligung und während einer Glukokortikoid-haltigen Therapie indiziert, d.h. bei Pat. mit mindestens einer Osteolyse [128, 129, 130]. Ziel ist, das Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen zu verzögern oder zu verhindern. 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 sollte.

6.1.3.1.1 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 Pat. kann diffuser Knochenabbau radiologisch als „Osteoporose“ bzw. „Osteopenie“ imponieren: auch bei diesen Pat. ist eine Bisphosphonattherapie indiziert. Für die Differenzierung, ob eine Wirbelkörpersinterung durch das MM oder durch Osteoporose anderer Ursache bedingt ist, ist die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie der Wirbelsäule hilfreich.

Zoledronat ist das Bisphosphonat der ersten Wahl bei Pat. mit MM. In Analogie zu den Ergebnissen randomisierter Studien beim Mammakarzinom und in Übereinstimmung mit der S3 Leitlinie Supportive Therapie [130] 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.

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.

6.1.3.1.2 RANKL-Inhibitor

Der RANKL-Inhibitor Denosumab ist ebenfalls beim MM wirksam [131]. Denosumab ist Zoledronat bei der Zeit bis zur ersten ossären Komplikation nicht unterlegen [132, 133]. Im Denosumab-Arm traten weniger renale Komplikationen auf, Überprüfungen der Nierenfunktion sind vor der Anwendung nicht erforderlich. Denosumab wird subkutan alle 4 Wochen appliziert. Aufgrund fehlender Daten ist eine Empfehlung für oder gegen die Erweiterung des Applikationsintervalls von Denosumab nach 1-jähriger Gabe nicht möglich. Da das Absetzen von Denosumab nach etwa 2 Jahren zu einem „Rebound-Phänomen“ mit einer Steigerung der Rate multipler Wirbelkörperfrakturen führt, kann beim Absetzen von Denosumab nach Erreichen des Therapieziels die Gabe von Zoledronat über 1-2 Jahre erwogen werden. Ergänzend müssen alle Pat. täglich mindestens 500 mg Calcium und 400 IE Vitamin D erhalten, auch unter fortgesetzter Bisphosphonat-Therapie in Remission.

6.1.3.1.3 Kieferosteonekrosen

Osteonekrosen des Kiefers gehören zu den seltenen, aber sehr belastenden Nebenwirkungen einer Therapie mit Bisphosphonaten oder dem Anti-RANKL-Antikörper. Zur Vermeidung dieser Komplikation sollen Pat. vor Beginn einer osteoprotektiven Therapie zahnärztlich untersucht und in optimaler Zahn- und Mundhygiene unterwiesen werden. Auffällige Befunde sollten vor Therapieeinleitung zahnärztlich behandelt werden, bevor mit der Bisphosphonat- oder Denosumab-Therapie begonnen wird. Nach Beginn der Behandlung sollten invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen möglichst vermieden werden. 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. Denosumab-Therapie unterbrochen werden. Empfohlen wird Intervall von mindestens 4 Wochen vor, und von mindestens 12 Wochen nach dem Eingriff. Die osteoprotektive Therapie wird dann erst nach Abschluss der Wundheilung erneut aufgenommen. Diese einfachen Maßnahmen senken die Rate der Kieferosteonekrosen [130].

6.1.3.2 Infektionen

Pat. mit MM haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Risikofaktoren sind die Grundkrankheit und Nebenwirkungen der Therapie. Die häufigsten Ursachen sind bakteriell mit den klinischen Syndromen einer Pneumonie oder Sepsis. Einzelne Substanzklassen und Arzneimittel sind mit spezifischen Infektionsrisiken assoziiert.

Zu allgemeinen Empfehlungen, auch mit Bezug zum MM, verweisen wir auf

- [Onkopedia – Infektionen in der Ambulanz](#)
- [Onkopedia – Impfungen bei Tumorpatienten](#)
- [Onkopedia – Infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation](#)

Zur besonderen Situation der Hypogammaglobulinämie unter BCMA-gerichteter Therapie verweisen wir auf Kapitel [6.1.3.2.3.](#), auch auf die von der IMWG veröffentlichten Empfehlungen [\[134\]](#).

6.1.3.2.1 Antibiotika

Eine allgemeine Antibiotikaprophylaxe wird nicht empfohlen.

6.1.3.2.2 Virale Infektionen

Empfohlen wird:

- Hepatitis-Screening bei allen Pat.: Bestimmung von HBsAg, Anti-HBcAb und Anti-HBsAb bei allen Pat. vor Therapie mit Immunsuppressiva, einschl. Dexamethason und hochdosiertem Prednisolon
- Herpes zoster Prophylaxe bei Therapie mit Proteasom-Inhibitoren und/oder Anti-CD38 Antikörpern und/oder Elotuzumab: orale Prophylaxe mit Aciclovir (200 – 400 mg 2x/Tag) oder Valaciclovir (500 mg/Tag) während Therapie und bis zu 1-3 Monate nach Therapie.

6.1.3.2.3 Immunglobulinsubstitution

Die moderne, effektive MM-Therapie ist mit dem erhöhten Risiko einer langanhaltenden Immunsuppression, insbesondere einer Hypogammaglobulinämie assoziiert. Bei Nachweis von IgG-Serumwerten <4g/L wird zur Senkung der nicht progressionsassoziierten Mortalität eine Immunglobulinsubstitution analog anderer sekundärer Immundefekte empfohlen, siehe [Onkopedia – sekundäre Immundefekte](#). Das Auftreten von schwerwiegenden Infektionen unter BCMA gerichteter Therapie wird durch den Ausgleich des therapeutisch induzierten Immunglobulinmangels um 90% reduziert [\[135\]](#). Empfohlen ist die Substitution in einer Dosierung von 0,2-0,4 g / kg KG alle 3-4 Wochen.

6.1.3.3 Venöse Thromboembolien

Erarbeitet mit Unterstützung von Prof. Dr. Helmut Ostermann (München) und Prof. Dr. Hanno Riess (Berlin)

6.1.3.3.1 Prophylaxe

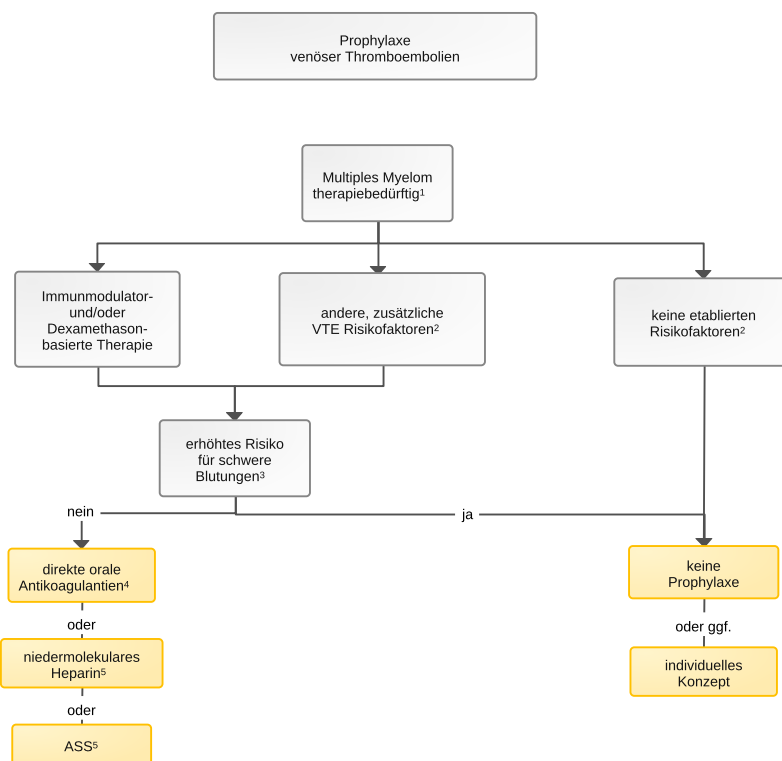
Pat. mit aktivem, neu diagnostiziertem oder rezidiertem MM haben ein bis zu 20fach erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen (VTE) im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die meisten VTE treten innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapiebeginn auf [\[136\]](#). Risikofaktoren sind

- Multiples Myelom
 - fortgeschrittenes Stadium (Krankheitslast)
 - Hyperviskosität
 - Therapiebedürftigkeit

- Immunmodulatoren, insbesondere in Kombination mit hochdosiertem Dexamethason
- Individuell
 - Alter
 - Vorgeschichte von Thromboembolien
 - Hereditäre Prädisposition für Thromboembolien (Thrombophilie)
 - Komorbiditäten mit erhöhtem Thromboembolie-Risiko
 - Immobilität
 - Zentraler Venenkatheter (Port)
 - Chirurgischer Eingriff
 - Adipositas

Beim MM validierte Risiko-Scores wie IMPEDE-VTE [137, 138, 139] können helfen, das individuelle Risiko zu objektivieren. Ein orientierender Algorithmus ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

Abbildung 6: Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen



Legende:

¹ SLiM-CRAB Kriterien, siehe [Tabelle 6](#)

² z. B. hohe Tumorlast, relevante Mobilitätseinschränkung, Einsatz von Carfilzomib o. a.; Verwendung validierter Risiko-Scores wie IMPEDE VTE, SAVED oder PRISM empfohlen;

³ z. B. Blutungszeichen, Thrombozytopenie <25.000/μl, Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance <30ml/min, Z. n. Blutungskomplikationen

⁴ direkte orale Antikoagulantien (DOAK): Studien zum direkten Vergleich der verschiedenen Arzneimittel zur VTE-Prophylaxe gibt es bei onkologischen Pat. kaum; Studiendaten liegen für Apixaban 2 x 2,5 mg oder Rivaroxaban 1 x 10 mg vor; Edoxaban ist zur Prophylaxe nicht zugelassen

⁵ niedermolekulares Heparin (NMH): Studien zum direkten Vergleich der verschiedenen Präparationen von niedermolekularem Heparin gibt es bei onkologischen Pat. kaum;

⁶ ASS 81 oder 100 mg

Zur Prophylaxe eingesetzt werden niedermolekulares Heparin (NMH), direkte orale Antikoagulantien (DOAK), Acetylsalicylsäure (ASS) und Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Es liegen nur wenige Daten aus direkt vergleichenden Studien bei Pat. mit MM vor [140]. Deshalb werden für die Empfehlungen auch Daten randomisierter Studien von Pat. mit anderen, aktiven Krebser-

krankungen und erhöhtem VTE-Risiko berücksichtigt. Die den Empfehlungen zugrundeliegenden Daten können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Multiples Myelom

- ASS 100 mg vs Enoxaparin 40 mg vs Warfarin 1,25 mg: In einer randomisierten, offenen, dreiarmligen Studie bei 659 MM-Pat. mit initialer, Thalidomid-basierter Therapie wurde der Endpunkt (schwerwiegende VTE, akute kardiovaskuläre Ereignisse, plötzlicher Tod) innerhalb der ersten 6 Monate bei 6,4% (ASS), 8,2% (Warfarin) und 5,0% (NMH) der Pat. erreicht [141].
- ASS 100 mg vs Enoxaparin 40 mg: In einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie bei 342 MM-Pat. mit initialer, Lenalidomid-basierter Therapie lag die VTE-Inzidenz im ASS-Arm bei 2,27% vs 1,20% im NMH-Arm (nicht signifikant) [142].
- Rivaroxaban 10 mg vs Placebo: In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie CAS-SINI bei 841 onkologischen Pat mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen (Khorana-Score ≥ 2) und Randomisation nach negativer Screening-Sonographie der tiefen Beinvenen führte die Prophylaxe mit Rivaroxaban zur Senkung des VTE-Risikos von 8,8% auf 6,0% ($p=0,10$). In der On-Treatment-Analyse war der Unterschied statistisch signifikant. Die Rate schwerer Blutungen lag bei 2,0% unter Rivaroxaban vs 1,0% im Kontrollarm [143].

Onkologische Pat.

- Apixaban 2 x 2,5 mg vs Placebo: In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie AVERT bei 563 onkologischen Pat. mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen (Khorana-Score ≥ 2) führte die Prophylaxe mit Apixaban zur signifikanten Senkung des VTE-Risikos von 10,2% auf 4,2% ($p<0,001$). Die Rate schwerer Blutungen lag bei 3,5% unter Apixaban vs 1,8 % im Kontrollarm ($p= 0,046$) [144]. 2,6% der Pat. hatten ein MM als Grundkrankheit.
- DOAK vs NMH/Fondaparinux: In der randomisierten, offenen Studie CANVAS bei onkologischen Pat. nach einer VTE zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der VTE-Rezidivrate zwischen DOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) oder NMH/Fondaparinux mit 6,1% vs 8,8% [145]
- Apixaban 2 x 2,5 mg vs 2 x 5 mg: In der EVE-Studie zur Sekundärprophylaxe bei onkologischen Pat. nach einer VTE wurde gezeigt, dass eine Fortsetzung der Antikoagulation nach 6-12 Monaten mit Reduktion der Apixaban-Dosierung von 2 x 5 mg auf 2 x 2,5 mg äquieffektiv bezüglich der VTE-Rate ist und nicht zur Senkung der Rate an Blutungskomplikationen führt [146].

Zusammengefasst sind DOAK den NMH nicht unterlegen, beide Therapieformen sind numerisch etwas wirksamer als ASS in der VTE-Prophylaxe. Daten der randomisierten Studien werden in prospektiven Beobachtungsstudien bei Pat. mit MM bestätigt [136, 140, 147].

DOAK sind in der Applikation für die Pat. komfortabler. Kein DOAK ist formal für die primäre VTE-Prophylaxe beim MM zugelassen.

6.1.3.3.2 Dauer

Daten zur optimalen Dauer jeglicher Art von medikamentöser VTE-Primärprophylaxe, generell bei onkologischen Pat. und insbesondere beim MM fehlen. Empfohlen wird die Fortsetzung der medikamentösen VTE-Prophylaxe bis zum Erreichen einer stabilen Remission. Abhängig von der Krankheitsaktivität des MM, der Art einer möglichen Erhaltungstherapie, dem Vorliegen zusätzlicher VTE-Risikofaktoren und der Patientenpräferenz wird in vielen Fällen eine Fortführung der

antithrombotischen Prophylaxe sinnvoll sein. Hier kann auch ein Wechsel von DOAK / NMH auf ASS indiziert sein. Hilfreich bei der Identifikation eines persistierend erhöhten VTE-Risikos können die Bestimmung der D-Dimer-Werte und deren Integration in den IMPEDE_VTE-Score sein [137].

6.2 Therapieoptionen

6.2.1 Systemische Therapie

Für eine umfassende Darstellung von Therapieschemata verweisen wir auf ‚Das Blaue Buch‘, 8. Auflage 2023 [157] und auf ‚Das Rote Buch‘, 7. Auflage 2023 [158].

6.2.1.1 Glukokortikoide

6.2.1.1.1 Dexamethason

Dexamethason ist ein hochwirksames Steroid und eine der wirksamsten Einzelsubstanzen beim MM. Es war Bestandteil des früheren zytostatischen Standards VAD (Vincristin / Doxorubicin / Dexamethason) und wird auch heute in fast allen Kombinationstherapien eingesetzt. Kurzfristige Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind Flush, innere Unruhe und Störungen des Glukose-Stoffwechsels. Mittel- und längerfristige Nebenwirkungen entsprechen den Symptomen des Cushing-Syndroms, u. a. Osteoporose, Verlagerung der Fettablagerung und Veränderung des Körperbildes. Standard ist die Gabe von 40 mg an den Tagen 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus, nachdem in einer randomisierten Studie zur Erstlinientherapie mit Lenalidomid und Dexamethason das niedriger dosierte Dexamethason zu einer höheren Überlebensrate nach 12 Monate führte [148]. Alte Pat. und Pat. mit erhöhtem Risiko für Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen sollten mit einer reduzierten Dexamethason-Dosis, z. B. 20 mg pro Woche, behandelt werden. Aufgrund des erhöhten Risikos für venöse Thrombembolien soll eine VTE-Prophylaxe erwogen werden, siehe Kapitel 6.1.3.2.1.

6.2.1.1.2 Prednison / Prednisolon

Prednison oder Prednisolon war Bestandteil vieler Therapieschemata, vor allem in Kombination mit Melphalan. Heute wird präferentiell Dexamethason eingesetzt. Glukokortikoide können oral und intravenös appliziert werden.

6.2.1.2 Proteasom-Inhibitoren

6.2.1.2.1 Bortezomib

Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib ist ein zentraler Bestandteil vieler Therapien des neu diagnostizierten und des rezidivierten MM. Bortezomib ist zugelassen

- in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason / Thalidomid für die Induktionsbehandlung von Pat. mit bisher unbehandeltem MM, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT geeignet sind;
- in Kombination mit Melphalan und Prednison bei Pat. mit bisher unbehandeltem MM bei Pat., die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT nicht geeignet sind;

- als Monotherapie oder in Kombination bei Pat., die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.

Bortezomib ist heute Bestandteil von Doublets, Triplets oder Quadruplets. Dabei wird es in weiteren als den oben aufgeführten Indikationen eingesetzt. Die Zulassungsbedingungen sind ggf. bei den jeweils später zugelassenen neueren Arzneimitteln aufgeführt. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Fatigue, Fieber, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Infekte mit u. a. Reaktivierung von Varizella-Zoster- oder Herpes-simplex-Virus, und periphere Neuropathie. Bortezomib sollte subkutan appliziert werden. Gegenüber der intravenösen Gabe reduziert die subkutane Applikation die Polyneuropathie-Rate bei Aufrechterhaltung der Wirksamkeit. Der neurotoxische Effekt von Bortezomib ist kumulativ. Bei PNP Grad 2 und/oder PNP Grad 1 mit Schmerzen ist eine Dosisadaptierung ggf. auch ein Therapiewechsel zu bedenken.

Bortezomib ist auch bei Pat. mit Niereninsuffizienz wirksam und ohne primäre Dosisreduktion einsetzbar. **Aciclovir** in prophylaktischer Dosis sollte während und bis zu 1-3 Monate nach Therapieende gegeben werden. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Bortezomib](#).

6.2.1.2.2 Carfilzomib

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor, er wird als intravenöse Kurzinfusion appliziert. Carfilzomib ist zugelassen in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Pat., die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Carfilzomib ist heute Bestandteil von Doublets, Triplets oder Quadruplets. Dabei wird es in weiteren als den oben aufgeführten Indikationen eingesetzt. Die Zulassungsbedingungen sind ggf. bei den jeweils später zugelassenen neueren Arzneimitteln aufgeführt. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Fatigue, Anämie und Thrombozytopenie. Aufgrund des erhöhten Risikos für eine Reaktivierung von Varizella-Zoster-Virus-Infektionen wird eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen, siehe Kapitel [6.1.3.2.2](#). Carfilzomib ist mit einem erhöhten Risiko für Kardiotoxizität und venöse Thrombembolien belastet, hier wird eine VTE-Prophylaxe empfohlen, siehe Kapitel [6.1.3.2.1](#). Das Risiko einer Herzinsuffizienz ist insbesondere bei älteren Pat. ≥ 75 Jahre gesteigert, eine Option kann die Reduktion auf eine wöchentliche Gabe sein [149]. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Carfilzomib](#).

6.2.1.2.3 Ixazomib

Ixazomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Im Unterschied zu Bortezomib und Carfilzomib wird Ixazomib oral appliziert. Es ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Pat. indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Die Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Pat. in der Zulassungsstudie auftraten, waren Thrombozytopenie, Diarrhoe und Hautausschlag. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Diarrhoe und Übelkeit traten vor allem in den ersten 3 Monaten auf. Aufgrund des Substanzklasseneffektes eines erhöhten Risikos für eine Reaktivierung von Varizella-Zoster-Virus-Infektionen wird eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen, siehe Kapitel [6.1.3.2.2](#). Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Ixazomib](#).

6.2.1.3 Immunmodulatoren

6.2.1.3.1 Lenalidomid

Lenalidomid gehört zur Klasse der immunmodulierenden Substanzen und ist ein Thalidomid-Analogon. Es wird oral appliziert. Lenalidomid ist zugelassen

- als Kombinationstherapie mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison bei unbehandelten Pat., die nicht für eine ASZT geeignet sind;
- als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei Pat. mit neu diagnostiziertem MM nach einer ASZT;
- in Kombination mit Dexamethason bei Pat., die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Lenalidomid ist heute Bestandteil von Doublets, Triplets oder Quadruplets, auch bei unbehandelten Pat., die für eine ASZT geeignet sind, siehe Kapitel [6.1.1.1.1.1.](#), sowie von Erhaltungstherapien. Darüber hinaus wird es in weiteren als den oben aufgeführten Indikationen eingesetzt. Die Zulassungsbedingungen sind ggf. bei den jeweils später zugelassenen neueren Arzneimitteln aufgeführt. Häufige Nebenwirkungen sind Neutropenie, Thrombozytopenie, Exanthem, Diarrhoe und thromboembolische Komplikationen. Letztere erfordern eine VTE-Prophylaxe, siehe Kapitel [6.1.3.3.](#) Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis von Lenalidomid angepasst werden. Die Therapie mit Lenalidomid ist mit einem erhöhten Risiko für sekundäre hämatologische Neoplasien assoziiert.

Die Substanz hat teratogenes Potential. Die Verschreibung erfolgt mittels T-Rezept.

6.2.1.3.2 Pomalidomid

Pomalidomid gehört zur Klasse der immunmodulierenden Substanzen. Es wird oral appliziert. Pomalidomid ist zugelassen

- in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Pat., die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben;
- in Kombination mit Dexamethason bei Pat., die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben.

Darüber hinaus wird es bei vorbehandelten Pat. in unterschiedlichen Kombinationen eingesetzt. Dabei wird es in weiteren als den oben aufgeführten Indikationen eingesetzt. Die Zulassungsbedingungen sind ggf. bei den jeweils später zugelassenen neueren Arzneimitteln aufgeführt. Die häufigsten Nebenwirkungen sind hämatologisch mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie, sowie Fatigue. Aufgrund eines erhöhten Risikos für VTE wurde in den Zulassungsstudien obligat ASS eingesetzt. Zur VTE-Prophylaxe verweisen wir auf Kapitel [6.1.3.3.](#) Die Therapie mit Pomalidomid ist mit einem erhöhten Risiko für sekundäre hämatologische Neoplasien assoziiert. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Pomalidomid](#).

Pomalidomid hat teratogenes Potential. Die Verschreibung erfolgt mittels T-Rezept.

6.2.1.3.3 Thalidomid

Thalidomid gehört zu den immunmodulierenden Substanzen und war das erste Arzneimittel in dieser Substanzklasse, für das Wirksamkeit beim MM nachgewiesen wurde. Es wird oral appliziert. Thalidomid ist zugelassen in Kombination mit Melphalan / Prednison für die Erstlinienbehandlung von Pat. ab einem Alter ≥ 65 Jahren bzw. Pat., für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt. Es wird auch in anderen Kombinationen eingesetzt, u. a. mit Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason (DaraVTd) in der initialen Therapie von Pat., die für eine hochdosierte Chemotherapie geeignet sind. Häufige Nebenwirkungen sind eine therapielimitierende periphere Neuropathie, Infektionen, Somnolenz/Fatigue (daher Einnahme von Thalidomid zur Nacht) und thromboembolische Komplikationen. Letztere erfordern Prophylaxe, siehe Kapitel [6.1.3.3](#).

Thalidomid hat teratogenes Potential. Die Verschreibung erfolgt mittels T-Rezept.

6.2.1.4 Anti-CD38 Antikörper

6.2.1.4.1 Daratumumab

Daratumumab ist ein Anti-CD38 Antikörper. Er wird intravenös oder subkutan appliziert. Daratumumab ist zugelassen

- in Kombination mit Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason bei Pat., neu diagnostiziertem MM, die für eine ASZT geeignet sind;
- in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason bei Pat. mit neu diagnostiziertem MM, die für eine ASZT nicht geeignet sind;
- in Kombination mit Bortezomib / Melphalan / Prednison bei Pat. mit neu diagnostiziertem MM, die für eine ASZT nicht geeignet sind;
- in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason oder Bortezomib / Dexamethason bei Pat., die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben;
- in Kombination mit Pomalidomid / Dexamethason bei Pat., die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren, oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten;
- als Monotherapie bei Pat. mit r/r MM, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden.

Daratumumab ist Bestandteil weiterer Doublets, Triplets oder Quadruplets, auch bei unbehandelten Pat., die für eine ASZT geeignet sind, siehe Kapitel [6.1.1.1.1](#), sowie von Erhaltungstherapien. Dabei wird es in weiteren als den oben aufgeführten Indikationen eingesetzt. Die Zulassungsbedingungen sind ggf. bei den jeweils später zugelassenen neueren Arzneimitteln aufgeführt. Häufigste Nebenwirkungen der Monotherapie mit Daratumumab im CTCAE Grad 3/4 sind Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hypogammaglobulinämie und Infektionen. Die häufige Nebenwirkung infusionsassoziiertter Reaktionen mit der Notwendigkeit einer Prämedikation wird durch die subkutane Applikation reduziert.

Daratumumab interferiert durch die Bindung an CD38 auf der Oberfläche von Erythrozyten mit dem indirekten Coombs-Test, der Antikörpersuchtest 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 umfassende Blutgruppenbestimmung unter Einbeziehung der Kell-Antigene erfolgen

und dem Pat. ein Blutgruppenpass mit Vermerk zur Daratumumab-Therapie ausgehändigt werden. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel - Daratumumab](#).

6.2.1.4.2 Isatuximab

Isatuximab ist ein Anti-CD38 Antikörper. Er wird intravenös appliziert. Isatuximab ist zugelassen

- in Kombination mit Pomalidomid / Dexamethason bei Pat., die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben;
- in Kombination mit Carfilzomib / Dexamethason bei Pat., die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Darüber hinaus zeigen Daten aus der initialen Therapie von Pat., die nicht für eine ASZT geeignet sind, in der BENEFIT-Studie eine überlegene Wirksamkeit von Isatuximab in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason (IsaRd) gegenüber Rd [150], und in der IMROZ-Studie auch von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (IsaVRd) gegenüber VRd [67]. Hier liegen bisher keine Zulassungen vor. In den Isatuximab-Armen traten häufiger Infektionen und Stoffwechselstörungen auf. Die häufigen, infusionsassoziierten Reaktionen erfordern eine Prämedikation.

Isatuximab interferiert durch die Bindung an CD38 auf der Oberfläche von Erythrozyten mit dem indirekten Coombs-Test, der Antikörpersuchtest 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 Isatuximab -Therapie beobachtet werden. Vor Therapiebeginn sollte eine umfassende Blutgruppenbestimmung unter Einbeziehung der Kell-Antigene erfolgen und dem Pat. ein Blutgruppenpass mit Vermerk zur Isatuximab-Therapie ausgehändigt werden.

6.2.1.5 Weitere Antikörper und Antikörper-Konjugate

6.2.1.5.1 Elotuzumab

Elotuzumab ist ein Anti-SLAMF7-Antikörper. Er wird intravenös appliziert. Elotuzumab ist zugelassen

- in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason bei Pat., die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben;
- in Kombination mit Pomalidomid / Dexamethason bei Pat., die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben.

Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren Lymphozytopenie und Infektionen, u. a. durch eine erhöhte Rate an Herpes-Zoster-Infektionen. [Aciclovir](#) in prophylaktischer Dosis sollte während und bis zu 1-3 Monate nach Therapieende gegeben werden. Die häufigen, infusionsassoziierten Reaktionen erfordern eine Prämedikation.

6.2.1.5.2 Belantamab Mafodotin

Belantamab Mafodotin war die erste BCMA-gerichtete Immuntherapie beim MM. Das Immunkonjugat besteht aus einem humanisierten IgG1 anti-BCMA Antikörper, der an das Auristatin-Derivat Mafodotin gebunden ist. Belantamab-Mafodotin war in der EU zugelassen für Pat., die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben, und nicht auf die Behandlung mit mindestens

einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38 Antikörper angesprochen haben. Mit Datum vom 23. Februar 2024 hat die Europäische Kommission die bedingte Zulassung von Belantamab-Mafodotin widerrufen. Damit ist das Arzneimittel nicht mehr verkehrs- und erstattungsfähig und im Handel nicht mehr verfügbar.

Nach den Daten aus den Studien DREAMM-7 und DREAMM-8 zur Wirksamkeit von Belantamab Mafodotin in Kombinationstherapien [124, 125] wurde im Juli 2024 eine erneute Zulassung bei der EMA beantragt.

6.2.1.6 Bispezifische Antikörper

6.2.1.6.1 Elranatamab

Elranatamab ist ein bispezifischer Antikörper mit gegen BCMA (B-cell maturation antigen) und CD3 gerichteter Spezifität. Er wird subkutan in fixer Dosierung gegeben. Elranatamab ist zugelassen für Pat. mit r/r MM, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38 Antikörper. Basis der Zulassung war die Phase II-Studie MagnetisMM-3. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 71% der Pat. auf. Am häufigsten waren dies Neutropenie (49%), Anämie (37%), Lymphozytopenie (25%), Thrombozytopenie (24%) und Infektionen (40%). Ein CRS aller Schweregrade trat bei 56% der Pat. auf, ein ICANS bei 4 Pat. (3%), ohne dass schwere Grad 3/4 CRS oder ICANS beobachtet wurden. Die hohe Rate schwerer Infektionen, auch mit atypischen Erregern, erfordert ein gezieltes Management einschl. Prophylaxe mit Immunglobulinsubstitution bei Hypogammaglobulinämie. Bei Pat. mit IgG-Werten <4g/L ist die regelmäßige Substitution mit Immunglobulin als Infektophylaxe indiziert [135]. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel - Elranatamab](#).

6.2.1.6.2 Talquetamab

Bei Talquetamab handelt es sich um einen bispezifischen Antikörper mit gegen GPRC5D und CD3 gerichteter Spezifität. Er wird subkutan in gewichtsadaptierter Dosierung appliziert. Talquetamab ist zugelassen bei Pat., die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38 Antikörpers. Basis der Zulassung war die Phase I/II-Studie MonumentAL-1. Ein CRS aller Schweregrade trat bei 79% bzw. 75% der Pat. auf, schwere Grad 3/4 CRS oder ICANS wurden nicht beobachtet. Weitere nicht hämatologische Nebenwirkungen waren Geschmacksveränderungen in 72% bzw. 71%, der Pat., Nagelveränderungen in 57% bzw. 73% und Hautveränderungen in 40% bzw. 30%, diese waren zumeist in Grad 1/2 und nach Absetzen reversibel. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 87% und 86% der Pat. auf. Am häufigsten waren dies Neutropenie (31% bzw. 21%), Anämie (32% bzw. 25%), sowie Infektionen bei 22% bzw. 20% [85, 86]. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel - Talquetamab](#).

6.2.1.6.3 Teclistamab

Teclistamab ist ein bispezifischer Antikörper mit gegen BCMA (B-cell maturation antigen) und CD3 gerichteter Spezifität. Er wird intravenös appliziert. Teclistamab ist zugelassen für Pat. mit r/r MM, die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38 Antikörpers. Basis der Zulassung war die Phase-I/II-Studie MajesTEC-1. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 94,5% der Pat. auf. Im Vordergrund stand die hämatologische Toxizität. Ein CRS aller Schweregrade

trat bei 72,1% der Pat. auf, ein ICANS bei 14,5%. 12 Pat. der Zulassungsstudie starben an COVID-19. Die hohe Rate schwerer Infektionen, auch mit atypischen Erregern, erfordert ein gezieltes Management einschl. Prophylaxe mit Immunglobulinsubstitution bei Hypogammaglobulinämie. Bei Pat. mit IgG-Werten <4g/L ist die regelmäßige Substitution mit Immunglobulin als Infektprophylaxe indiziert [135]. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel - Teclistamab](#).

6.2.1.7 CAR-T-Zellen

6.2.1.7.1 Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel)

Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel) ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. Cilta-Cel ist zugelassen für Pat. mit r/r MM, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind. Die Zulassung basiert auf Daten der Phase-III-Studie CARTITUDE-4. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 97% der Pat. auf. Am häufigsten waren dies Neutropenie (94%), Anämie (36%), Lymphozytopenie (21%), Thrombozytopenie (41%) und Infektionen (27%). Ein CRS aller Schweregrade trat bei 76% der Pat. auf, davon in 1% schwergradig. Ein ICANS wurden bei 5% beobachtet, davon keines schwerwiegend. Nach Cilta-Cel wird keine Erhaltungstherapie durchgeführt. Die hohe Rate schwerer Infektionen, auch mit atypischen Erregern, erfordert ein gezieltes Management einschl. Prophylaxe mit Immunglobulinsubstitution bei Hypogammaglobulinämie. Bei Pat. mit IgG-Werten <4g/L ist die regelmäßige Substitution mit Immunglobulin als Infektprophylaxe indiziert [135]. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel - Ciltacabtagen Autoleucel](#).

6.2.1.7.2 Idecabtagen Vicleucel (Ide-Cel)

Idecabtagen Vicleucel (Ide-Cel) ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. Es ist zugelassen für Pat., die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38 Antikörpers. Basis der Zulassung war die Phase-II-Studie KarMMa. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 93% der Pat. auf. Am häufigsten waren dies Neutropenie (76%), Anämie (51%), Lymphozytopenie (28%), Thrombozytopenie (42%) und Infektionen (24%). Ein CRS aller Schweregrade trat bei 88% der Pat. auf, davon in 4% schwergradig, Ein ICANS wurden bei 15% beobachtet, davon 3% schwerwiegend. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel - Idecabtagen Vicleucel](#). Die hohe Rate schwerer Infektionen, auch mit atypischen Erregern, erfordert ein gezieltes Management einschl. Prophylaxe mit Immunglobulinsubstitution bei Hypogammaglobulinämie. Bei Pat. mit IgG-Werten <4g/L ist die regelmäßige Substitution mit Immunglobulin als Infektprophylaxe indiziert [135]. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel - Idecabtagen Vicleucel](#).

6.2.1.8 Weitere, gezielte Arzneimittel

6.2.1.8.1 Selinexor

- Selinexor gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es bindet selektiv an das Exportprotein Exportin 1 (XPO1). XPO-1 wird in resistenten Tumorzellen überexprimiert. Selinexor wird oral appliziert. Es ist zugelassen

- in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung von Pat., die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben;
- in Kombination mit Dexamethason bei Pat., die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38 Antikörper refraktär ist.

Die Zulassungen erfolgten auf Basis der STORM- und der Phase-III-Boston-Studie. Häufigste Nebenwirkungen im Selinexor-Arm waren Übelkeit (50%), Diarrhoe (32%) und Fatigue (42%), diese in 8%, 6% bzw. 13% schwerwiegend (Grad 3/4). Hämatologische schwergradige Toxizitäten Grad 3/4 betrafen Thrombozytopenie (17%), Anämie (10%) und Neutropenie (3%). Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Selinexor](#).

6.2.1.8.2 Venetoclax

Venetoclax ist ein BCL2-Inhibitor. Es ist bei Pat. mit MM nicht zugelassen. Venetoclax wird oral appliziert. Dieser Inhibitor kann in Kombination mit Dexamethason entsprechend der CANOVA-Studie oder in Kombination mit Bortezomib / Dexamethason entsprechend der Bellini-Studie für die Therapie von Pat. mit r/r MM und Nachweis einer t(11;14) eingesetzt werden. Der Einsatz der Arzneimittel in diesen Kombinationen erfolgt im Off-Label-Use. Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren Neutropenie, Pneumonie, Thrombozytopenie, Anämie und Diarrhoe. Aufgrund der erhöhten Rate tödlicher Infektionen wird die Kombination nur bei Pat. mit t(11;14) empfohlen, bei denen die Wirksamkeit besonders hoch war. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Venetoclax](#).

6.2.1.9 Zytostatika

6.2.1.9.1 Bendamustin

Bendamustin gehört zu den Stickstoff-Lost-Derivaten. Es ist eine alkylierende Substanz und hat gleichzeitig Eigenschaften eines Purin-Antimetaboliten. Es ist zugelassen für die Primärtherapie beim MM in Kombination mit Prednison bei Pat., die älter als 65 Jahre sind, nicht für eine ASZT geeignet sind und die bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid ausgeschlossen ist. 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. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Bendamustin](#).

6.2.1.9.2 Cisplatin - PACE

Cisplatin gehört zu den Platin-Derivaten. Es wird als Bestandteil von Salvage-Chemotherapien empfohlen, z. B. im PACE-Schema: Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Etoposid. PACE kann mit Proteasom-Inhibitoren und/oder Immunmodulatoren kombiniert werden. Die Toxizität entspricht den Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen.

6.2.1.9.3 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid gehört zu den Alkylantien. Es ist zugelassen zur Remissionsinduktion beim MM, auch in Kombination mit Prednison. Cyclophosphamid wird aber vor allem in Kombinationen mit Bortezomib und Dexamethason, auch als Monotherapie zum Priming vor geplanter Stammzellapherese 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, es gibt aber auch eine orale Applikationsform. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Cyclophosphamid](#).

6.2.1.9.4 Doxorubicin / liposomales Doxorubicin

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline. Es ist zugelassen beim fortgeschrittenen MM. Es war Bestandteil des früheren zytostatischen Standards VAD (Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason). Hauptnebenwirkungen von Doxorubicin sind Übelkeit/Erbrechen, Alopezie und die Hämatotoxizität. Potenzielle Langzeitnebenwirkung ist eine Kardiomyopathie. Die kritische kumulative Dosis von 550 mg/m² Körperoberfläche wird allerdings in der Therapie des MM fast nie erreicht.

Liposomales Doxorubicin ist zugelassen in Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progredienten MM bei Pat., die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind. Die liposomale Formulierung reduziert die Nebenwirkungen der Hämato- und der Kardiotoxizität, erhöht aber das Risiko für ein Hand-Fuß-Syndrom. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Doxorubicin](#).

6.2.1.9.5 Etoposid

Etoposid ist ein Topoisomerase-II-Inhibitor. Es hat keine formale Zulassung beim MM. Etoposid kann oral oder intravenös appliziert werden. Beim MM wird es in Kombinationstherapien verwendet, z. B. dem PACE-Schema. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen sind Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

6.2.1.9.6 Melphalan

Melphalan ist ein Phenylalanin-Derivat des Stickstoff-Lost. Es gehört zu den Zytostatika aus der Gruppe der Alkylantien. Bereits 1958 wurde seine besondere Wirksamkeit bei Pat. mit MM nachgewiesen. Melphalan wird als Mono- und als Kombinationstherapie in sehr unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt. Hochdosiertes Melphalan ist Standard in der Hochdosistherapie, gefolgt von ASZT. Eine Therapie mit Melphalan soll deshalb nicht bei Pat. durchgeführt werden, bei denen eine spätere Hochdosistherapie mit ASZT geplant ist. Hauptnebenwirkung von Melphalan ist die Hämatotoxizität, einschl. Toxizität gegenüber hämatopoetischen Stammzellen. Weitere belastende Nebenwirkung ist Übelkeit und Erbrechen. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Melphalan](#).

6.2.1.9.7 Melphalanflufenamid (Meflufen)

Melphalanflufenamid ist ein Peptid-Wirkstoff-Konjugat. Es nutzt die in Myelomzellen erhöhte Aminopeptidase-Expression, um nach Abspaltung des Peptidanteils eine hohe Konzentration der zytotoxisch wirksamen Substanz Melphalan zu erreichen. [Melphalanflufenamid ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason](#) bei Pat., die mindestens 3 vorherige Therapien erhalten haben, einschl. eines Proteasom-Inhibitors, eines immunmodulatorischen Arzneimittels und eines monoklonalen Anti-CD38 Antikörpers. Bei Pat. mit vorangegangener ASZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen. Die Zulassungsstudie OCEAN umfasste auch Pat., die die Zulassungskriterien für die EU nicht erfüllten. In der Gesamtstudie führte Meflufen gegenüber Pomalidomid / Dexamethason zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Im Vordergrund der unerwünschten Ereignisse steht die Hämatotoxizität [123].

6.2.1.9.8 Panobinostat

Panobinostat ist ein Histon-Deacetylase-Inhibitor. Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen für Pat. mit progredientem MM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz (Lenalidomid, Thalidomid), erhalten haben. In der Zulassungsstudie PANORAMA-1 führte es in der Dreifachkombination Panobinostat / Bortezomib / Dexamethason gegenüber Bortezomib / Dexamethason zu einer Steigerung der Ansprechrate >nCR von 15,7 auf 27,6% und zur Verlängerung der PFÜ (Hazard Ratio 0,47; Median 7,8 Monate), nicht der ÜLZ. Die häufigsten Nebenwirkungen von Panobinostat im Grad 3/4, die häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhoe, Fatigue, Erbrechen, Übelkeit und Appetitlosigkeit. Aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen wird Panobinostat derzeit nicht als Standardtherapie bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien empfohlen. Weitere Informationen finden sich unter [Arzneimittel – Panobinostat](#) [151].

6.2.2 Strahlentherapie und Operation

Das MM ist strahlensensibel. Indikationen für eine Strahlentherapie sind [130]:

- 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.

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 [72].

Prospektive Daten aus Phase-III-Studien fehlen, da Pat. mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oftmals von der Teilnahme ausgeschlossen sind. 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. Die Rolle der Plasmapherese bei myelombedingtem ANV ist umstritten, dialysepflichtige Myelom-Pat. profitieren nicht. Die Elimination von Leichtketten aus dem Serum mittels High-Cut-Off (HCO) ist effektiv, hat aber keinen positiven Einfluss auf Mortalität und Langzeitnephrotoxizität.

Bisphosphonate zur Behandlung einer Hyperkalzämie bei schwerer Myelom-bedingter 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. 3. 1.](#)

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 Pat. im weiteren Verlauf ein MM [152, 153](#)].

6.3.3 Plasmazell-Leukämie

Plasmazell-Leukämien (PZL) sind selten, sie machen <1% der MM aus. Eine PZL ist definiert durch einen Anteil von $>2 \times 10^9$ /L oder $\geq 5\%$ zirkulierende monoklonale Plasmazellen im peripheren Blut. Für den Nachweis wird die Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie empfohlen. Die Prognose ist ungünstig. Das Vorliegen einer PZL ist ein Kriterium für die Durchführung einer Tandem-ASZT [\[62\]](#), siehe auch Kapitel [6.1.1.1.2.](#)

6.3.4 POEMS-Syndrom

Das POEMS-Syndrom stellt ein seltenes Krankheitsbild auf Grundlage einer klonalen Plasmazellerkrankung dar. Bei allen Pat. findet sich eine Polyneuropathie, während die anderen in [Tabelle 7](#) aufgeführten Symptome nicht immer nachweisbar sind [\[154\]](#).

Tabelle 7: POEMS Syndrom - diagnostische Kriterien [154]

Beide Hauptkriterien müssen erfüllt sein
• Polyneuropathie • MGUS (zumeist vom Lambda Subtyp)
zusätzlich 1 weiteres Hauptkriterium
• Castleman Disease • Erhöhte Serum VEGF-Spiegel • Sklerotische Knochenläsionen
sowie 1 Nebenkriterium
• 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.

6.3.5 Weitere Formen

Die primäre Manifestation eines MM im Zentralnervensystem (ZNS) ist selten, etwas häufiger sind ZNS-Manifestationen bei stark vorbehandelten Pat. Bei entsprechendem, klinischem Verdacht ist neben einer spezifischen Bildgebung auch eine Liquorpunktion zur Diagnostik erforderlich. Bei einer Vermehrung von Plasmazellen im Liquor ist ein Klonalitätsnachweis der Plasmazellen zur Diagnosesicherung notwendig. Je nach Manifestation und Lokalisation empfiehlt sich die Anwendung systemisch medikamentöser Therapien und/oder einer lokalen Bestrahlung. Eine Standardtherapie ist nicht etabliert, für die Immunmodulatoren, sowie den Anti-CD38 Antikörper Daratumumab wurden therapeutische Effekte beschrieben [155, 156].

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

7 Rehabilitation

Die Pat. 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 Pat. berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Für einen optimalen Rehabilitationserfolg sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden.

8 Schwerbehinderung

Die Mehrzahl der betroffenen Pat. hat heute eine Lebenserwartung von bis zu Jahrzehnten vor sich und steht vor der Herausforderung, diese chronische Krankheit in ihr Leben zu integrieren. Dazu gehört auch der Umgang mit sozialen und finanziellen Belastungen eines MM. Entlastun-

gen und Umstrukturierungen am Arbeitsplatz, Härtefallregelungen, steuerliche Erleichterungen u.a. können wirksam helfen.

MM-Pat. steht ein Schwerbehindertenausweis zu. Der Grad der Behinderung orientiert sich an den Auswirkungen der Erkrankung und der Behandlungsbedürftigkeit. Orientierende Werte sind:

- geringe Auswirkungen, keine Behandlungsbedürftigkeit → 30-40%
- mäßige Auswirkungen, Behandlungsbedürftigkeit → 50-70%
- starke Auswirkungen, z. B. Schmerzen, Einschränkung der Nierenfunktion → 80-100%

Die Bewertung erfolgt individuell.

9 Verlaufskontrolle

Die Nachsorge asymptomatischer Pat. soll neben Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Laboruntersuchung einschließen, siehe [Tabelle 8](#).

Tabelle 8: Verlaufskontrolle bei asymptomatischen Pat.

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 Pat. 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.

10 Literatur

1. Deutschland: Zentrum Für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut, https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html
2. Europäische Union: European Cancer Information Centre. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
3. Österreich: Nationales Krebsregister, geführt von Statistik Austria: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen>
4. Schweiz: Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS), geführt von: Stiftung Nationales Institut für Krebsepidemiologie und -registrierung (NICER). <https://www.nkrs.ch/de/fakten-zu-krebs/statistiken-zu-krebs>
5. Rasche L, Kortüm KM, Raab MS, Weinhold N: The Impact of Tumor Heterogeneity on Diagnostics and Novel Therapeutic Strategies in Multiple Myeloma. Int J Mol Sci 20:1248, 2019. DOI:10.3390/ijms20051248

6. Schinke C, Rasche L, Raab MS, Weinhold N: Impact of Clonal Heterogeneity in Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 38:461-476, 2024. DOI:10.1016/j.hoc.2023.12.012
7. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P et al.: Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J* 10:82, 2020. DOI:10.1038/s41408-020-00348-5
8. Morgan GJ, Johnson DC, Weinhold N et al.: Inherited genetic susceptibility to multiple myeloma. *Leukemia* 28:518-524, 2014. DOI:10.1038/leu.2013.344
9. Serghianis TN, Zagouri F, Tsilimidos G et al.: Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15:563-577, 2015. DOI:10.1016/j.clml.2015.06.003
10. 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
11. 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
12. Fernandez de Larrea C, Kyle R, Rosinol L et al.: Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J* 11:192, 2021. DOI:10.1038/s41408-021-00587-0
13. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R: Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 96:2037-2044, 2000. PMID:10979944
14. Weber DM: Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:373-376, 2005. PMID:16304406
15. Katoditrou et al Real-world data on incidence, clinical characteristics and outcome of patients with macrofocal multiple myeloma (MFMM) in the era of novel therapies: A study of the Greco-Israeli collaborative myeloma working group; *Am J Hematol*. 2020 May;95(5):465-471. DOI:10.1002/ajh.25755
16. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2
17. Chamberlain MC, Glantz M: Myelomatous meningitis. *Cancer* 112:1562-1567, 2008. DOI:10.1002/cncr.23330
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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

23. 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)
24. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al.: Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol* 40:3406-3418, 2022. DOI:[10.1200/JCO.21.02614](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02614)
25. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 DOI:[10.1182/blood.2022015851](https://doi.org/10.1182/blood.2022015851)
26. 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)
27. 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)
28. Weinhold N, Salwender HJ, Cairns DA et al.: Chromosome 1q21 abnormalities refine outcome prediction in patients with multiple myeloma - a meta-analysis of 2,596 trial patients. *Haematologica* 106:2754-2758, 2021. DOI:[10.3324/haematol.2021.278888](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278888)
29. Kaiser M, Pratt G, Bygrave C et al.: Diagnosis and initial treatment of transplant-eligible high-risk myeloma patients: A British Society for Haematology/UK Myeloma Society Good Practice Paper. *Br J Haematol* 2024. DOI:[10.1111/bjh.19623](https://doi.org/10.1111/bjh.19623)
30. 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/)
31. 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)
32. Landgren O, Prior TJ, Masterson T et al.: EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. *Blood* 144:359-367, 2024. DOI:[10.1182/blood.2024024371](https://doi.org/10.1182/blood.2024024371)
33. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M et al.: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 390:301-313, 2024. DOI:[10.1056/NEJMoa2312054](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054)
34. 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/)
35. 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)
36. 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)
37. 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)
38. Nishimura KK, Barlogie B, van Rhee F et al.: Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Adv* 4:422-431, 2020. DOI:[10.1182/bloodadvances.2019000524](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000524)

39. Cavo M, Gay F, Beksac M et al.: Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 7:e456-468, 2020. [DOI:10.1016/S2352-3026\(20\)30099-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30099-5)
40. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D et al.: Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:1705-1720, 2021. [DOI:10.1016/S1470-2045\(21\)00535-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00535-0)
41. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA et al.: Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med* 387:132-147, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2204925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204925)
42. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222298/)
43. 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](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.174)
44. 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](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.04.004)
45. 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](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.151860)
46. Chari A, Kaufman JL, Laubach J et al.: Daratumumab in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of clinically relevant subgroups in GRIF-FIN. *Blood Cancer J* 14:107, 2024. [DOI:10.1038/s41408-024-01088-6](https://doi.org/10.1038/s41408-024-01088-6)
47. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U et al.: Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 9:e810-821, 2022. [DOI:10.1016/S2352-3026\(22\)00263-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00263-0)
48. Raab MS, Mai EK, Bertsch U et al.: ISATUXIMAB, LENALIDOMIDE, BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE FOR NEWLY-DIAGNOSED, TRANSPLANT-ELIGIBLE MULTIPLE MYELOMA: POST TRANSPLANTATION INTERIM ANALYSIS OF THE RANDOMIZED PHASE III GMMG-HD7 TRIAL. *EHA Library* 2024. [EHA Library - The official digital education library of European Hematology Association \(EHA\) \(eha.org\)](https://eha.org/eha-library).
49. 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)
50. Moreau P, Attal M, Hulin C et al.: Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab Before and After Autologous Stem-Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CASSIOPEIA): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. *Lancet* 394:29-38, 2019. [DOI:10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)
51. Moreau P, Hulin C, Perrot A et al.: Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple

- myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:1378-1390, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00428-9
52. Moreau P, Hulin C, Perrot A et al.: Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 25:1008-1014, 2024. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00282-1
 53. Leyboldt LB, Tichy D, Besemer B et al.: Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 42:26-37, 2024. DOI:10.1200/JCO.23.01696
 54. 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
 55. 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
 56. 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
 57. 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
 58. 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
 59. 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
 60. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B et al.: Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol* 37:589-597, 2019. DOI:10.1200/JCO.18.00685
 61. Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA et al.: Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *ASCO Annual Meeting 2020*, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8506
 62. Gagelmann N, Eikema DJ, Koster L et al.: Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 25:2134-2142, 2019. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.07.004
 63. 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
 64. 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. *Haematologica* 106:1957-1967, 2021. DOI:10.3324/haematol.2020.247130
65. Goldschmidt H, Mai EK, Dürig J et al.: Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia* 34:1853-1865, 2020. DOI:10.1038/s41375-020-0724-1
 66. Saleem K, Franz J, Klem ML et al.: Second primary malignancies in patients with haematological cancers treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 9:e906-918, 2022. DOI:10.1016/S2352-3026(22)00289-7
 67. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP et al.: Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2024. DOI:10.1056/NEJMoa2400712
 68. Usmani SZ, Facon T, Hungria V et al.: Daratumumab + Bortezomib/Lenalidomide/ Dexamethasone in Patients With Transplant-ineligible or Transplant-deferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Phase 3 CEPHEUS Study. 21st International Myeloma Society Annual Meeting, Abstract OA-63, 2024. IMW2024-supplement.indd (myelomasociety.org)
 69. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 380:2104-2115, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1817249
 70. Facon T, Kumar SK, Plesner T et al.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 1582-1596, 2021: DOI:10.1016/S1470-2045(21)00466-6
 71. Durie BGM, Hoering A, Sexton R et al.: Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J* 10:53, 2020. DOI:10.1038/s41408-020-0311-8
 72. Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F et al.: Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 24:e293-311, 2023. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00223-1
 73. 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
 74. Lin Y, Qiu L, Usmani S et al.: Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee. *Lancet Oncol* 25:e374-e387, 2024. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00094-9
 75. Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD et al.: International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 35:e205-e216, 2024. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00043-3
 76. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K et al.: Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 389:335-347, 2023. DOI:10.1056/NEJMoa2303379].
 77. Mateos MV, San-Miguel J, Dhakal B et al.: Overall Survival (OS) With Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel) Versus Standard of Care (SoC) in Lenalidomide (Len)-Refractory Multiple Myeloma (MM): Phase 3 CARTITUDE-4 Study Update. 21st International Myeloma Society Annual Meeting, Abstract OA-65, 2024. IMW2024-supplement.indd (myelomasociety.org)

78. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398: 314-324, 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00933-8
79. Mateos MV, Weisel K, Martin T et al.: Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. *Haematologica* Dec 22, 2022. DOI:10.3324/haematol.2022.280482
80. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384:705-716, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2024850
81. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B et al.: Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 388:1002-1014, 2023. DOI:10.1056/NEJMoa2213614
82. Delforge M, Patel K, Eliason L et al.: Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens: patient-reported outcomes from the phase 3, randomised, open-label KarMMa-3 clinical trial. *Lancet Haematol* 11:e216-e227, 2024. DOI:10.1016/S2352-3026(24)00005-X
83. Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R et al.: Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study. *Hemasphere* 8:e136, 2024. DOI:10.1002/hem3.136
84. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N et al.: Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl Med* 387:495-505, 2022. DOI:10.1056/NEJMoa2203478
85. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG et al.: Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl Med* 387:2232-2244, 2022. DOI:10.1056/NEJMoa2204591
86. Rasche L, Schinke C, Touzeau C et al.: LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY RESULTS FROM THE PHASE 1/2 MONUMENTAL-1 STUDY OF TALQUETAMAB, A GPRC5D×CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *EHA 2024*, Abstract P915. [EHA Library - The official digital education library of European Hematology Association \(EHA\) \(eha.org\)](https://eha.org/abstract/P915)
87. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 6: 781-794, 2019. DOI:10.1016/s1470-2045(19)30152-4
88. Beksac M, Richardson P, Oriol A et al.: 21st International Myeloma Society Annual Meeting, Abstract OA-44, 2023. OA-44 Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (OPTIMISM): final survival outcomes from a randomized, open-label, phase 3 trial - Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia (clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com), 2023. [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(23\)01611-7/abstract](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(23)01611-7/abstract)
89. Einsele H, Engelhardt M, Tapprich C et al.: 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
90. 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

91. Puertas B, Gonzalez-Calle V, Sureda A et al.: Randomized phase II study of weekly carfilzomib 70 mg/m² and dexamethasone with or without cyclophosphamide in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients. *Haematologica* 10:2753-2763, 2023. DOI:10.3324/haematol.2022.282490
92. Yong K, Hinsley S, Auner HW et al.: Carfilzomib or bortezomib in combination with cyclophosphamide and dexamethasone followed by carfilzomib maintenance for patients with multiple myeloma after one prior therapy: results from a multicenter, phase II, randomized, controlled trial (MUK *five*). *Haematologica* 106:2694-2706, 2021. DOI:10.3324/haematol.2021.278399
93. Gay F, Günther A, Officani M et al.: Carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone in patients with advanced multiple myeloma: The EMN09 phase 1/2 study of the European Myeloma Network. *Cancer* 127:3413-3421, 2021. DOI:10.1002/cncr.33647
94. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 396:1563-1573, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32292-3
95. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:601-812, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00128-5
96. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 10:e813-824, 2023. DOI:10.1016/S2352-3026(23)00218-1
97. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al.: Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394:2096-2107, 2019. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32556-5
98. Richardson PG, Perrot A, San Miguel J et al.: Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone *versus* pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final overall survival analysis. *Haematologica* 109:2239-2249, 2024. DOI:10.3324/haematol.2023.284325
99. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 396:186-197, 2020. DOI:10.1016/s0140-6736(20)30734-0
100. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV et al.: Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. *Blood Adv* 7:3739-3748, 2023. DOI:10.1182/bloodadvances.2023010026
101. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 397:2361-2371, 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00592-4
102. Yong K, Martin T, Dimopoulos MA et al.: Isatuximab plus carfilzomib-dexamethasone versus carfilzomib-dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (IKEMA): overall survival analysis of a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol* 11:e741-3750, 2024. DOI:10.1016/S2352-3026(24)00148-0

103. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 stud. *Blood Cancer J* 13:72, 2023. DOI:10.1038/s41408-023-00797-8
104. 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
105. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 41:1600-1609, 2023. DOI:10.1200/JCO.21.02734
106. 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
107. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 177:404-413, 2017. DOI:10.1111/bjh.14549
108. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H et al.: Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 36:728-734, 2018. DOI:10.1200/JCO.2017.76.5032
109. 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
110. 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
111. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 379:1811-1822, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1805762
112. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *N Engl J Med* 379:1811-1822, 2018. DOI:10.1200/JCO.21.02815
113. 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
114. Dimopoulos M, Oriol H, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase-III-Trial. *J Clin Oncol* 41:1590-1599, 2023. DOI:10.1200/JCO.22.00940
115. Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J et al.: Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLapsE. *Leukemia* 35:1134-1144, 2021. DOI:10.1038/s41375-020-0948-0
116. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M et al.: Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:1630-1642, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30525-8
117. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M et al.: Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021, Abstract 84, Blood* 138 Suppl 1, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html>

118. Bahlis NJ, Popat R, Beksac M et al.: Efficacy of venetoclax-dexamethasone (VenDex) v pomalidomide-dexamethasone (PomDex) in patients (Pts) with t(11;14)-positive relapsed/refractory multiple myeloma [t(11;14)+ RRMM]: Phase 3 CANOVA study biomarker subgroup analysis. | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org). ASCO Annual Meeting 2024, Abstract 7510. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.751
119. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. N Engl J Med 381:727-38, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1903455
120. Cornell R, Hari P, Tang S et al.: Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAM-MOTH. Am J Hematol 96:E5-E8, 2021. DOI:10.1002/ajh.26010
121. 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
122. 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
123. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, et al.: Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 9:e98-e110, 2022. DOI:10.1016/S2352-3026(21)00381-1
124. Hungria V, Robak P, Hus M et al.: Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 391:393-407, 2024. DOI:10.1056/NEJMoa2405090
125. Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L et al.: Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. N Engl J Med 391:408-421, 2024. DOI:10.1056/NEJMoa2403407
126. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 21:207-221, 2020. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30788-0
127. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. Cancer 127: 4198-4212, 2021. DOI:10.1002/cncr.33809
128. 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
129. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al.: European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica 100:1254-1266, 2015. DOI:10.3324/haematol.2014.117176
130. S3 - Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie, 2024. AWMF Leitlinienregister
131. 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

132. 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
133. 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
134. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK et al.: Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol* 9:e142-161, 2022. DOI:10.1016/S2352-3026(21)00283-0
135. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K et al.: IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discovery*, 4:440-451, 2023. DOI:10.1158/2643-3230.BCD-23-0049
136. Frenzel L, Decaux O, Macro M et al.: Venous thromboembolism prophylaxis and multiple myeloma patients in real-life: Results of a large survey and clinical guidance recommendations from the IFM group. *Thromb Res* 233:153-164, 2024. DOI:10.1016/j.thromres.2023.11.021
137. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF et al.: Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol* 94(11):1176-1184, 2019. DOI:10.1002/ajh.25603
138. Sekar A, Ramasamy C, Geeth HS et al.: External validation of PRISM score in multiple myeloma patients in a community setting: a retrospective cohort study. *Blood* 142 (Supplement 1):4721-4721. 2023. DOI:10.1182/blood-2023-182926
139. Dima D, Li A, Granat LM et al.: External validation of the SAVED score for venous thromboembolism risk stratification in patients with multiple myeloma receiving immunomodulatory drugs. *Br J Haematol* 201:280-284, 2023. DOI:10.1111/bjh.18630
140. Rutjes AWS, Porreca E, Candeloro M et al.: Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD008500, 2020. DOI:10.1002/14651858.CD008500.pub5
141. Palumbo A, Cavo M, Bingham S et al.: Aspirin, warfarin or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 29:986-993, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.31.6844
142. Larocca A, Cavallo F, Brighen S et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 119:933-939, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-03-344333
143. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory cancer patients. *N Engl J Med* 380:720-728, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1814630
144. Carrier M, Nassar KA, Mallick R et al.: Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer *N Engl J Med* 380:711-719, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1814468
145. Schrag D, Uno H, Rososky R et al.: Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 329:1924-1933, 2023. DOI:10.1001/jama.2023.7843
146. McBane RD, Loprinzi CL, Zemla T et al.: Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients. The EVE trial. *J Throm Haemost* 22:1704-1714, 2024. DOI:10.1016/j.jtha.2024.03.011

147. Swan D, Comerford C, Quinn J: Venous thromboembolism in multiple myeloma: Increasing evidence in support of direct oral anticoagulants. *Br J Haematol* 203:351-352, 2023. [DOI:10.1111/bjh.19056](#)
148. 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](#)
149. Takezako N, Shibayama H, Handa H et al.: Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR. *Int J Hematol* 113:219-230, 2021. [DOI:10.1007/s12185-020-03013-6](#)
150. Leleu X, Hulin C, Lambert J et al.: Isatuximab, lenalidomide, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. *Nat Med* 30:2235-2241, 2024. [DOI:10.1038/s41591-024-03050-2](#)
151. 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](#)
152. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R: Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 96:2037-2044, 2000. [PMID:10979944](#)
153. Weber DM: Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:373-376, 2005. [PMID:16304406](#)
154. 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](#)
155. Yukuta H, Mariko Y, Shinichiro O et al.: Thalidomide for the treatment of leptomeningeal multiple myeloma. *Eur J Haematol* 76:358-359, 2006. [DOI:10.1111/j.1600-0609.2005.00591.x](#)
156. Anwer S, Collings F, Trace K et al.: Cerebrospinal fluid penetrance of lenalidomide in meningeal myeloma. *Br J Haematol* 162:281-282, 2013. [DOI:10.1111/bjh.12351](#)
157. Das Blaue Buch. Springerverlag 2023, 8. Auflage. Herausgeber: M. Engelhardt, R. Mertelsmann, J. Duyster. [Das Blaue Buch: Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie | SpringerLink](#)
158. Das Rote Buch. Ecomex 7. Auflage 2023. Herausgeber: Berger, Engelhardt, Duyster. [Das Rote Buch | E-Book | Innere Medizin - Allgemeinmedizin | Medizin | ecomed-Storck Shop](#)

12 Systemtherapie - Protokolle

- [Multiples Myelom - Systemtherapie](#)

13 Studienergebnisse

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

14 Zulassungsstatus

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

15 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

<https://www.leukaemie-hilfe.de/austausch/selbsthilfegruppen>

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

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

16 Anschriften der Verfasser

Dr. Holger W. Auner

Imperial College London
Hammersmith Hospital Campus
Du Cane Road
UK London, W12 0NN
holger.auner04@imperial.ac.uk

Prof. Dr. med. Florian Bassermann

Klinikum rechts der Isar
III. Medizinische Klinik
Hämatologie/Onkologie
Ismaninger Str. 22
81675 München
florian.bassermann@tum.de

Prof. Dr. med. Christoph Driessen

Kantonsspital St.Gallen
Departement Innere Medizin
FMH Onkologie und Hämatologie
Rorschacherstr. 95
CH-9007 St.Gallen
christoph.driessen@kssg.ch

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
einsele_h@ukw.de

Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

Universitätsklinik Freiburg
Medizinische Klinik I
Hämatologie/Onkologie
Hugstetterstr. 55
79106 Freiburg
monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
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
eberhard.gunsilius@i-med.ac.at

Prof. Dr. Martin Kortüm

Universitätsklinik Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacherstr. 6
97080 Würzburg
kortuem_m@ukw.de

Assoc. Prof. PD Dr. Maria Theresa Krauth

Medizinische Universität Wien
Klinik für Innere Medizin
Klin. Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
maria.krauth@meduniwien.ac.at

Dr. med. Klaus Kraywinkel

Zentrum für Krebsregisterdaten
Robert Koch-Institut
General-Pape-Straße 62-66
12101 Berlin
k.kraywinkel@rki.de

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Stammzelltransplantation
Onkologische Station
Martinistr. 52
20246 Hamburg
n.kroeger@uke.de

Univ. Prof. Dr. med. Jan Krönke

Universitätsmedizin Greifswald
Klinik für Innere Medizin C
Hämatologie, Onkologie, Transplantationszentrum und Palliativmedizin
Sauerbruchstr.
17475 Greifswald
Jan.Kroenke@med.uni-greifswald.de

Dr. med. Lars-Olof Mügge

Heinrich-Braun-Klinikum gGmbH
Klinik für Innere Medizin III
Karl-Keil-Str. 35
08060 Zwickau

Prof. Dr. med. Markus Munder

Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer
Hämatologie und Internistische Onkologie
Paul-Egell-Str. 33
67346 Speyer
Markus.Munder@diakonissen.de

Prof. Dr. med. Ralph Naumann

Diakonie Klinikum GmbH
Jung-Stilling-Krankenhaus
Medizinische Klinik III
Wichernstr. 40
57074 Siegen
Ralph.Naumann@diakonie-sw.de

Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
marc.raab@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Hans-Jürgen Salwender

Asklepios Klinik Hamburg-Altona
II. Medizinische Abteilung
Hämatologie / Stammzelltransplantation
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg
h.salwender@asklepios.com

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christoph Scheid

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
christoph.scheid@uk-koeln.de

Hans Josef van Lier

Plasmozytom/Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e.V.
Dornaper Str. 18, Haus 1
42327 Wuppertal
hansjosef.vanlier@myelom-nrw.de

Prof. Dr. med. Katja Weisel

Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
k.weisel@uke.de

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

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

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

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

PD Dr. Niklas Zojer

Innere Medizin II
Onkologie, Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie
Landeskrankenhaus Feldkirch
Carinagasse 47
AT-6800 Feldkirch
niklas.zojer@lkhf.at

17 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Auner, Holger W.	Universitätsklinik Lausanne (CHUV), Lausanne, Schweiz (seit 1. April 2023) Imperial College London, London, GB (bis 31. März 2023)	Ja Pfizer, Janssen, BMS, Menarini Stemline, Sanofi (Gutachter)	Nein	Nein	Nein	Ja Apollo Therapeutics (Forschungsfinanzierung)	Nein	Nein
Bassermann, Florian	TUM Universitätsklinikum, Technische Universität München	Ja BMS, Janssen, Amgen, Abbvie	Nein	Nein	Ja BMS, Janssen, Amgen	Nein	Nein	Nein
Driessen, Christoph	Kantonsspital St.Gallen	Ja Janssen Oncology, BMS, GSK	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Einsele, Hermann	Universitätsklinikum Würzburg Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Engelhardt, Monika	Universitätsklinik Freiburg	Nein	Nein	Nein	Ja Amgen, BMS, Janssen, Sanofi, Stemline, Oncoceptides, Pfizer, Takeda	Nein	Ja Amgen, BMS, Janssen, Sanofi, Stemline, Oncoceptides, Pfizer, Takeda	Nein
Goldschmidt, Hartmut	Universitätsklinikum Heidelberg	Ja Adaptive Biotechnology, Amgen, BMS, Janssen, Sanofi,	Nein	Nein	Ja Amgen, BMS, Chugai, GlaxoSmithKline (GSK), Janssen, Novartis, Sanofi, Pfizer.	Ja Amgen, Array Bio-pharma/Pfizer, BMS/Celgene, Chugai, Dietmar-Hopp-Foundation, Janssen, Johns Hopkins University, Mundipharma GmbH, Sanofi.	Ja Amgen, BMS, GlaxoSmithKline (GSK), Janssen, Novartis, Sanofi, Pfizer.	Nein
Gunsilius, Eberhard	Tirol-Kliniken/Medizinische Universität Innsbruck	Ja AMGEN, Pfizer. Beratertätigkeit	Nein	Nein	Nein	Ja Janssen. Finanzielle Unterstützung für klinische Phase-2 Studie	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Kortüm, Martin	Universitätsklinikum Würzburg	Ja Abbvie, BMS, GSK, Janssen, Pfizer, Sanofi, Stemline, Takeda	Nein	Nein	Nein	Ja Janssen-Cilag	Nein	Nein
Krauth, Maria Theresa	Medizinische Universität Wien	Ja Adboard/Vortragstätigkeit: Amgen, BMS/Celgene, Janssen, Takeda, Sanofi, GSK, Pfizer, Stemline, Oncoceptides, Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kraywinkel, Klaus	Robert Koch-Institut	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kröger, Nicolaus	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Ja Neovii, Takeda, BMS, Pierre Fabre, Janssen	Nein	Nein	Ja Medac, Takeda, Novartis, Therakos, Sanofi, Pierre Fabre, Alexion	Ja Novartis	Nein	Nein
Krönke, Jan	Charité - Universitätsmedizin Berlin	Ja Janssen, BMS, Jazz, Pfizer, Sanofi, Novartis	Nein	Nein	Ja Janssen, BMS, Jazz, Pfizer, Abbvie, Sanofi, Novartis, Takeda, Astra Zeneca	Nein	Ja Janssen	Nein
Munder, Markus	Seit 1.1.2024: Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer Bis 31.12.2023: Universitätsmedizin Mainz	Ja Amgen, Abbvie, BMS, GSK, Janssen, Oncoceptides, Pfizer, Sanofi, SkylineDx, Stemline	Nein	Nein	Ja Abbvie, BMS, GSK, Janssen, Pfizer, Sanofi, Stemline	Nein	Nein	Nein
Mügge, Lars-Olof	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Naumann, Ralph	Diakonie Klinikum Jung-Stilling Siegen	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		2022/2023/2024 Data Monitoring Safety Board für AvenCell 19.01.2022 Ad-Board für Gilead 11.04.2024 (Rechnung) Fachexperte Studienzentren für i-med-cert / DGHO 20.09.2022 Ad-Board für Sanofi 22.08.2023 Regionales Advisoryboard für Sanofi (virtuell) 11.10.2023 Advisoryboard für Amgen 16.02.2024 Fachexperte Studienzentren für i-med-cert / DGHO 01.03.2024 Fachexperte Studienzentren für i-med-cert / DGHO 09.04.2024 Beraterboard für Oncopeptides 22.05.2024 Fachexperte Studienzentren für i-med-cert / DGHO			2021/2022 Vorträge für das Bildungsinstitut für Gesundheitsberufe Siegen 27.01.2022 Vortrag für Forum für Med. Fortbildung 20.09.2024 Vortrag zur Krebsprävention für die Krebsgesellschaft NRW 23.09.2023 Vortrag bei "Hämatologie im Wandel" im Rahmen des GCP-Updates (KARO-KML) 29.09.2023 Vortrag beim Update-Kurs Innere Medizin für den BDI			
Raab, Marc-Stefen	Universitätsklinikum Heidelberg	Ja Amgen, BMS, J&J, GSK, Pfizer, Sanofi	Nein	Nein	Ja BMS, J&J, Pfizer, Sanofi	Ja J&J, Sanofi	Nein	Nein
Salwender, Hans-Jürgen	Asklepios Kliniken Hamburg, Altona und St. Georg	Ja AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BMS/Celgene, GSK, Janssen, Oncopeptides, Pfizer, Roche, Sanofi, Stemline	Nein	Nein	Ja AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BMS/Celgene, GSK, Janssen, Oncopeptides, Pfizer, Roche, Sanofi, Stemline	Nein	Ja Amgen, BMS/Celgene, Janssen, Sanofi	Nein
Scheid, Christoph	Uniklinik Köln	Ja Amgen, BMS, GSK, Janssen, Novartis, oncopeptides, Pfizer, Roche, Sanofi, Stemline, Takeda	Nein	Nein	Ja Amgen, BMS, GSK, Janssen, Novartis, oncopeptides, Pfizer, Roche, Sanofi, Stemline, Takeda	Ja Novartis, Takeda, Janssen	Nein	Nein
Weisel, Katja	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		Abbvie, Astra Zeneca, Adaptive, Amgen, Beigene, Bristol Myers Squibb, Celgene, Janssen, GSK, Karyopharm, Novartis, Oncopeptides, Pfizer, Regeneron, Roche Pharma, Takeda, Sanofi, Menarini Stemline			Abbvie, Astra Zeneca, Adaptive, Amgen, Beigene, Bristol Myers Squibb, Celgene, Janssen, GSK, Karyopharm, Novartis, Oncopeptides, Pfizer, Regeneron, Roche Pharma, Takeda, Sanofi	Amgen, Celgene, Janssen, Sanofi; GSK, Abbvie		
Weißinger, Florian	Evangelisches Klinikum Bethel in Bielefeld	Nein	Nein	Nein	Ja Roche, Pfizer, Astra-Zeneca, Abbvie	Nein	Nein	Nein
Wörmann, Bernhard	DGHO Charité Universitätsmedizin Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Zoer, Niklas	Vorarlberger Landeskliniken seit 06/24 kassenziert vom Wiener Gesundheitsverbund	Ja Advisory Board Amgen, Janssen, BMS, Sanofi, Stemline	Ja Ionis, Alnylam, Roche, Pfizer	Nein	Ja Amgen, Janssen, BMS, Sanofi, Stemline	Nein	Ja GSK: Reisekosten für das DGHO Meeting in Basel 2024	Nein
van Lier, Hans Josef	Kommunalbeamter bei der Stadt Kleve Oberverwaltungsrat i.R. seit 01.12.2011 im Ruhestand	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im

Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft