

Jahrgang 38

Nummer 6/2016

Multiples Myelom (UP. Masche) 21

Beim multiplen Myelom ergibt sich, sobald die Diagnose gestellt ist, die Indikation zu einer Behandlung. Diese soll der Symptomlinderung dienen und eine Verlängerung der Überlebenszeit erhoffen lassen. Bei der Mehrheit der Betroffenen wird eine konventionelle Chemotherapie durchgeführt; bei jüngeren und sonst gesunden Personen kann auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellersatz in Frage kommen. Dank neuer Medikamente hat sich die Prognose beim multiplen Myelom allgemein verbessert; erkaufen muss man das jedoch mit zusätzlichen Nebenwirkungen und massiv höheren Kosten.

Update

Multiples Myelom

UP. Masche

Das multiple Myelom (oder Plasmazellmyelom, wie die heutige WHO-Bezeichnung lautet) ist eine klonale B-Zell-Erkrankung, die durch eine Vermehrung reifer Plasmazellen charakterisiert ist. Die maligne Transformation der Plasmazellen lässt sich in den meisten Fällen auf zytogenetische Veränderungen zurückführen (Chromosomenaberrationen wie z.B. Trisomien oder Translokationen im Bereich des Schwereketten-Genlokus); die Proliferation der Plasmazellen wird zusätzlich gefördert durch Prozesse, die im Knochenmark in anderen Immun- und in Stromazellen stattfinden. Als Folge der Plasmazell-Proliferation werden monoklonale Immunglobuline gebildet, die sogenannten Paraproteine. Sie liegen am häufigsten als intakte Immunglobuline vor; Immunglobulin-Fragmente findet man, wenn im Überschuss nur leichte oder schwere Ketten produziert werden. Paraproteine fallen in der Eiweiss-Elektrophorese als Zacken (M-Gradient) auf; mit der Immunfixation lässt sich festlegen, ob der M-Gradient monoklonaler Herkunft ist und welchem Immunglobulin er entspricht. Leichte Ketten, auch als Bence-Jones-Protein bezeichnet, sind nierengängig und werden via Urin ausgeschieden. Bis zu 60% der multiplen Myelome bilden als Paraprotein IgG, 20% IgA und 15% nur *Leichtketten*-Fragmente; der Rest verteilt sich auf die anderen Immunglobuline und auf die Fälle, bei denen kein Paraprotein produziert oder sezerniert wird.

Das multiple Myelom entwickelt sich über prä-maligne Vorstufen, die *monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz* (MGUS) und das *asymptomatische* («smoldering») Myelom. Die – vereinfachten – Kriterien, wie sich MGUS, asymptomatisches Myelom und das ausgebildete multiple Myelom voneinander abgrenzen, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Das Jahresrisiko einer Transformation in ein symptomatisches Myelom beträgt bei der MGUS ungefähr 1%, beim asymptomatischen Myelom bis 10%. In beiden Fällen sind ausser regelmässigen Kontrollen keine speziellen Interventionen angezeigt. Bei den asymptomati-

schen Myelomen gibt es allerdings «Hochrisiko»-Formen, die relativ oft und rasch in ein symptomatisches multiples Myelom übergehen. Für diese Untergruppe gibt es Daten, dass sich eine frühzeitige Behandlung in einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit auszahlt.¹

Knapp ein Drittel der Myelomkranken haben initial keine Beschwerden. Bei den anderen gehören *Knochenschmerzen* zu den häufigsten Symptomen, ausgelöst durch Osteolysen oder osteoporoseartige Veränderungen, die durch eine zytokinvermittelte Osteoklasten-Aktivierung und Osteoblasten-Hemmung verursacht werden; Osteolysen können zu Frakturen, Hyperkalzämie und Rückenmarkskompression führen. Typisch ist auch eine *Anämie*. Immunglobulin-Fragmente sind nephrotoxisch, woraus sich eine *Niereninsuffizienz* entwickeln kann. Ebenfalls auf die Paraproteinämie zurückzuführen sind eine periphere Neuropathie, sekundäre Amyloidose oder ein Hyperviskositätssyndrom. Wegen der eingeschränkten Immunabwehr sind Myelomkranke anfälliger auf bakterielle Infekte.

Für die Diagnose eines multiplen Myeloms müssen Blut, Urin und Knochenmark analysiert werden. Obligat ist die radiologische Untersuchung des Skeletts, um Knochenläsionen zu identifizieren, wobei heute bereits als primäre Abklärung ein Ganzkörper-CT oder -MRT befürwortet wird.^{2,3} Mit einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) des Knochenmarkaspirats lassen sich die spezifischen zytogenetischen Veränderungen dokumentieren, die eine prognostische Klassifikation erlauben und dadurch die Intensität einer Behandlung mitbestimmen. Ebenfalls prognostische Bedeutung haben das β_2 -Mikroglobulin und die Laktatdehydrogenase (LDH), welche die Tumormasse und -aktivität widerspiegeln. Zur Stadieneinteilung stützt man sich heute mehrheitlich auf die erweiterte ISS-Klassifikation («International Staging System»), in der Elemente von Tumormasse und -biologie vereinigt sind (vgl. Tabelle 2).

Behandlung des multiplen Myeloms

Aus der Diagnose eines multiplen Myeloms ergibt sich die Indikation zur Behandlung. Zwar ist das Myelom nach wie vor als unheilbare Krankheit zu betrachten; durch eine Therapie lässt sich aber eine Besserung der Symptome und eine Verlängerung der Überlebenszeit erhoffen. Auch auf Folgetherapien sprechen viele Patienten und Patientinnen an, wenn (wieder) ein Rückfall