

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Definition und Basisinformationen</b> .....	<b>2</b>
1.1 Häufigkeit .....	3
1.2 Sonderformen .....	4
<b>2 Klinisches Bild</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Diagnose</b> .....	<b>5</b>
3.1 Stadieneinteilung .....	5
3.2 Diagnostik .....	6
3.3 Differentialdiagnose .....	8
<b>4 Therapie</b> .....	<b>9</b>
4.1 Indikation .....	9
4.2 Erstlinie .....	10
4.2.1 Induktionstherapie .....	10
4.2.2 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation .....	11
4.2.3 Erhaltungstherapie .....	11
4.2.4 Medikamente .....	12
4.2.5 Patienten mit myelombedingtem akuten Nierenversagen (ANV) .....	13
4.2.6 Solitäres Plasmozytom des Knochens .....	14
4.3 Progress / Refraktarität / Rezidiv .....	14
4.4 Strahlentherapie .....	14
4.5 Bisphosphonate .....	14
4.6 Allogene Stammzelltransplantation .....	15
<b>5 Verlaufskontrolle</b> .....	<b>15</b>
5.1 Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) .....	16
<b>6 Literatur</b> .....	<b>17</b>
<b>7 Aktive Studien</b> .....	<b>20</b>
<b>8 Systemtherapie - Protokolle</b> .....	<b>21</b>
<b>9 Studienergebnisse</b> .....	<b>21</b>
<b>10 Links</b> .....	<b>21</b>
<b>11 Anschriften der Verfasser:</b> .....	<b>22</b>
<b>12 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte</b> .....	<b>23</b>

# Multiples Myelom

Version 2.0: Juli 2010

Autoren der aktuellen Version: Martin Kortüm, Hermann Einsele, Ralph Naumann, Dietrich Peest, Peter Liebisch, Hartmut Goldschmidt

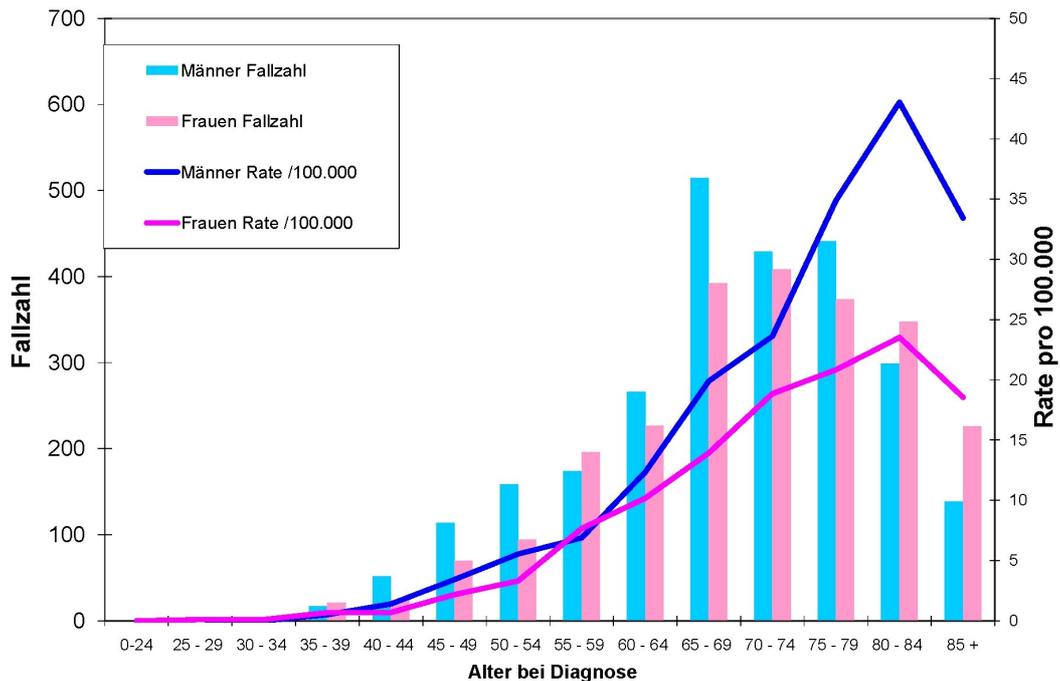
## 1 Definition und Basisinformationen

Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline. Diese sind als so genanntes „Paraprotein“ (=monoklonales Protein) bzw. M-Gradient in Serum und/oder Urin nachweisbar.

## 1.1 Häufigkeit

Die Inzidenz des MM liegt in Europa altersadaptiert bei ca. 4-5 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren stark an, das MM ist häufiger bei Männern als bei Frauen. In der schwarzen Bevölkerung der USA ist die Inzidenz ca. doppelt so hoch wie in der weißen Bevölkerung [23]. Gründe hierfür sind nicht ausreichend bekannt.

Abbildung 1: Inzidenz des Multiplen Myelom in Deutschland



Legende: (A. Katalinic, 2010)

Eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) gilt als gesicherte Präkanzerose für die Entwicklung eines MM [23], siehe Leitlinie Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz.

Der Typ des gebildeten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Immunglobulin-Leichtkette werden zur Gruppierung des MM genutzt. Das IgG- und das IgA-Myelom sind die häufigsten Varianten, das IgD- und das IgE-Myelom sind sehr selten. Werden keine kompletten Immunglobuline gebildet, spricht man vom Leichtkettenmyelom. Werden keine kompletten Immunglobuline oder keine Leichtketten von den Myelomzellen sezerniert, handelt es sich um ein asekretorisches Myelom (1-3% der Patienten).

Bei Patienten mit asymptomatischem MM erhöht der Nachweis von Knochenmarkläsionen in der MRT - Untersuchung die Wahrscheinlichkeit der Transformation in ein symptomatisches MM [18].

## 1.2 Sonderformen

In der Regel ist die durch das MM bedingte maligne Plasmazellvermehrung auf das Knochenmark beschränkt. Sonderfälle sind das solitäre Plasmazytom, bei dem ein singulärer ossärer oder extraossärer Plasmazelltumor (ggf. mit begleitender Weichteilreaktion) ohne systemische Beteiligung vorliegt oder das osteosklerotische Myelom (POEMS-Syndrom). Insbesondere in späten Krankheitsstadien finden sich extramedulläre Myelom-Manifestationen, sowie Plasmazell-Leukämien, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind.

## 2 Klinisches Bild

Die Symptome des MM sind vielgestaltig. Allerdings sind ca. 20% der Patienten bei Diagnosestellung beschwerdefrei. Bei ca. 60% der Patienten finden sich als Zeichen der Krankheitsaktivität Blutbildbeeinträchtigungen, wobei die tumorbedingte Anämie am häufigsten ist. Weitere Leitsymptome sind Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie eine gesteigerte Infektneigung (unter anderem bedingt durch einen sekundären Antikörpermangel), Knochenschmerzen (meist im Bereich des Stammskeletts, bedingt durch lokalisierte oder generalisierte Knochendestruktion) bis hin zu pathologischen Frakturen und Wirbelkörpersinterungen mit Abnahme der Körpergröße. Durch den gesteigerten Knochenabbau sind Hyperkalzämien mit entsprechenden Symptomen (psychische Alterationen, Polyurie/Polydipsie etc.) möglich. Seh- und Gedächtnisstörungen, Schwindel, Angina pectoris, Angina abdominalis oder Blutungsneigung können Hinweise auf ein Hyperviskositätssyndrom sein, das beim MM im Gegensatz zur Makroglobulinämie Waldenström jedoch relativ selten vorkommt. Schäumender Urin ist ein Hinweis auf eine Proteinurie. Die vermehrt gebildeten Immunglobulin-Leichtketten werden glomerulär filtriert. Wird die Resorptionskapazität der proximalen Tubuli überschritten, kommt es zur Ausscheidung der Proteine über den Urin (Bence-Jones-Proteinurie) sowie zur Ausfällung in Gegenwart des Tamm-Horsfall-Proteins im distalen Tubulus. Diese „Cast-Nephropathie“ führt dort und in der aufsteigenden Henleschleife zur Obstruktion und kann bis zum akuten Nierenversagen führen [7]. Gammopathie-assoziierte Amyloidosen, also Ablagerungen durch fehlgefaltete Proteine (AL-Amyloidose), können weiterhin zu vielfältigen Funktionsstörungen führen. Am häufigsten hiervon betroffen sind die Niere (74%) mit Funktionseinschränkungen bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz, das Herz (60%) mit diastolischer Relaxationsstörung und Proarrhythmie, der Gastrointestinaltrakt (10-20%) mit Diarrhoe und Gewichtsverlust, die Leber (27%) mit Leberinsuffizienz sowie das autonome und periphere Nervensystem (18%) mit orthostatischer Dysregulation und peripherer Neuropathie. Extramedulläre Myelommanifestationen treten auf, werden aber – da klinisch oft inapparent – häufig nicht diagnostiziert. Sie sind mit einer schlechten Prognose assoziiert.

### 3 Diagnose

Die diagnostischen Kriterien wurden von der International Myeloma Working Group [1] definiert:

Abbildung 2: Diagnostische Kriterien

Diagnose	Multiples Myelom	Smoldering Myeloma	MGUS <sup>1</sup>	Solitäres Plasmozytom	Plasmazell-Leukämie
<b>Kriterien</b>					
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	≥ 10 %	≥ 10 %	< 10 %	< 10 %	
	und	und / oder	und	und	
Monoklonales Protein im Serum	nachweisbar	≥ 30 g / l	< 30 g / l	nicht nachweisbar	
	und / oder			und	
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar			nicht nachweisbar	
	und	und	und	und	
Endorganschäden (CRAB Kriterien <sup>2</sup> )	nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	
				und	
andere Manifestationen				singuläre Osteolyse (evtl. mit Weichteil-Tumor)	> 2 x 10 <sup>9</sup> / l klonale Plasmazellen im Blut
					und / oder
				klonale Plasmazellen bioptisch gesichert	> 20 % Plasmazellen im Differentialblut

Legende: 1 MGUS - monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz; 2 Endorganschäden - CRAB Kriterien: Hyperkalzämie (hypercalcemia) und/oder Niereninsuffizienz („renal insufficiency“) und/oder Anämie (normochrom, normozytär) („anemia“) und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (bone lesions)

#### 3.1 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des MM nach Salmon und Durie wurde 1975 eingeführt. Mit dieser ist anhand klinischer Parameter eine grobe Abschätzung der vorhandenen Tumormasse möglich, Rückschlüsse auf die Prognose des einzelnen Patienten lassen sich nur begrenzt ableiten.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon

	Stadium I (alle Kriterien sind erfüllt)	Stadium II	Stadium III (mindestens eines der folgenden Kriterien ist erfüllt)
--	---	------------	--

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon

Hämoglobin	> 10 g / dl	weder Stadium I noch III	< 8,5 g / dl
Serumkalzium	Normal		erhöht
Knochen	normale Struktur oder ein solitärer Herd (Röntgen)	weder Stadium I noch III	fortgeschrittene Läsionen
Myelomprotein	IgG < 50 g / l (Serum) IgA < 30 g / l (Serum) Bence Jones Protein < 4 g / 24 h (Urin)	weder Stadium I noch III	IgG > 70 g / l (Serum) IgA > 50 g / l (Serum) Bence Jones Protein > 12 g/24 h (Urin)

Tabelle 2: Zusatzbezeichnung

	A	B
Nierenfunktion	Normal	eingeschränkt (Kreatinin > 2 mg / dl)

Die International Myeloma Working Group publizierte und validierte 2005 das International Staging System (ISS) [16], welches Patienten mit MM durch Bestimmung des Serumalbumins und des  $\beta$  2-Mikroglobulins im Serum in 3 prognostische Subgruppen einteilt.

Tabelle 3: International Staging System (ISS)

	Serumkonzentration	medianes Überleben (Monate)
Stadium I	$\beta$ 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin > 3,5 g/dl	62
Stadium II	weder Stadium I noch Stadium III	44
Stadium III	$\beta$ 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l	29

### 3.2 Diagnostik

Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf das Vorliegen eines MM, so werden folgende Untersuchungen empfohlen:

Allgemeine Diagnostik:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung

Laborparameter:

- Blutbild einschließlich Differentialblutbild
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
- Nierenretentionsparameter (Kreatinin incl. berechneter GFR, Harnstoff)
- Gesamteiweiß und Albumin im Serum
- Elektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten; Immunfixations-Elektrophorese im Serum und Urin
- Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ
- Freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ incl. Berechnung des Quotienten. Patienten mit asekretorischem Myelom haben zu 50% einen pathologischen FLC Test und sind so monitorierbar [8].
- 24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung und zur Quantifizierung der Leichtkettenausscheidung
- LDH, GPT
- $\beta$  2-Mikroglobulin im Serum

Bildgebende Diagnostik [5]:

- Projektionsradiographie („Pariser Schema“)

oder

- Durchführung einer Low-Dose-Osteo-CT zur Diagnostik von Osteolysen und zur Stabilitätsbeurteilung (höhere Sensitivität, jedoch höhere Strahlendosis als Projektionsradiographie)
- MRT bei Verdacht auf extramedulläre Manifestationen, z.B. bei neurologischer Symptomatik mit Verdacht auf Myelonkompression
- Der Stellenwert der FDG-PET wird derzeit evaluiert.
- Transthorakale Echokardiographie bei V.a. kardiale Amyloidose, vor anthracyklinhaltiger oder intensiver Chemotherapie.

Zytologische/histologische Sicherung:

- Knochenmarkpunktion für zytologische Untersuchungen, sowie ggf. Gewinnung von Material für zytogenetische Analysen im Rahmen klinischer Studien (s. Zytogenetik, konventionelle Chromosomenanalyse und Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH)). Die Gewinnung eines Knochenstanzzyinders ist im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen interessant und erfolgt in vielen Zentren.
- Bei Verdacht auf ein solitäres Plasmozytom (ggf. mit begleitender Weichteilreaktion) erfolgt eine bioptische Sicherung.

Zytogenetik:

Die Erhebung genetischer Befunde aus dem Knochenmark ist aufwändig und teuer. Nachgewiesen werden genetische Aberrationen in den konventionellen Chromosomen-Analysen bei ca. 1/3 der Patienten. Mit Hilfe der FISH-Analyse gelingt dies in über 90% der Untersuchungen.

Heute bekannte genetische Marker eines ungünstigen Krankheitsverlaufs sind [14]

- Deletion 17p13 - FISH
- Translokation t(4;14)(p16;q32) - FISH
- Monosomie 13/Deletion 13q - Bänderungsanalyse

Genetische Marker haben bisher nur in Studien Einfluss auf die Behandlungsstrategien von Patienten mit MM.

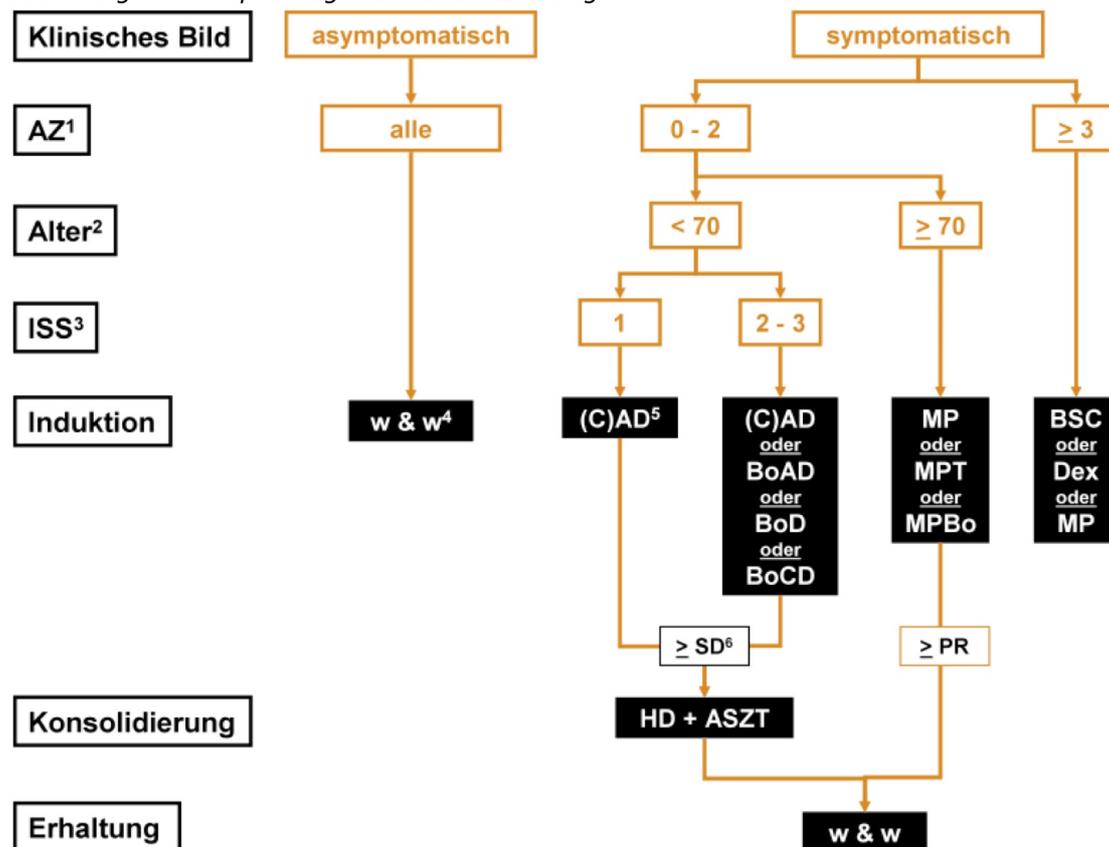
### **3.3 Differentialdiagnose**

Liegt eine monoklonale Gammopathie vor, so muss differentialdiagnostisch an einen Morbus Waldenström, das plasmozytische Marginalzonenlymphom, die primäre AL-Amyloidose bzw. andere seltene leicht- und schwerkettenablagernde Erkrankungen gedacht werden. Insbesondere sollte bei Patienten mit initialen neuropathischen Beschwerden das seltene POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen; Synonym: osteosklerotisches Myelom, Crow-Fukase-Syndrom) ausgeschlossen werden.

## 4 Therapie

Die systemische Therapie von Patienten mit MM ist aufgrund der neuen, hochwirksamen Substanzen im Wandel. Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, und vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen sind nicht abschließend geklärt [26]. Ein Therapie - Algorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt. Wenn möglich sollten Patienten in Studien eingebracht werden.

Abbildung 3: Therapie - Algorithmus bei Erstdiagnose



Legende: 1 AZ - Allgemeinzustand nach ECOG Kriterien; 2 Alter - Alter in Jahren: entscheidend für die Differentialtherapie ist das biologische Alter [37]; 3 ISS - International Staging System; 4 w&w - watch and wait: abwartendes Verhalten; 5 Therapie: A - Doxorubicin, ASZT - autologe Stammzelltransplantation, Bo - Bortezomib, D - Dexamethason, HD - Hochdosis-therapie; M - Melphalan, P - Prednisolon, T - Thalidomid; 6 SD - stabile Erkrankung; PR - partielle Remission;

### 4.1 Indikation

Eine Therapie ist bei symptomatischem MM gemäß Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Sie hat hierfür die sogenannten CRAB-Kriterien zur Feststellung einer Behandlungsindikation beim MM definiert:

- Hyperkalzämie (C),  $> 2,75 \text{ mmol/l}$  ( $> 10,5 \text{ mg/dl}$ ) oder  $> 0,25 \text{ mmol/l}$  oberhalb des oberen Normwertes
- Niereninsuffizienz (R),  $> 2,0 \text{ mg/dl}$  ( $> 173 \text{ mmol/l}$ )
- Anämie (A),  $\text{Hb} < 10,0 \text{ g/l}$  oder  $> 2,0 \text{ g/l}$  unterhalb des unteren Normwertes
- Knochenbeteiligung (B), Osteolyse oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen

CRAB leitet sich aus den englischen Wörtern „hypercalcemia“, „renal insufficiency“, „anemia“ und „bone lesions“ ab. Die Erfüllung eines Kriteriums als Behandlungsindikation ist ausreichend. Weitere Behandlungsindikationen sind das Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms, einer B-Symptomatik oder anderer Komplikationen, die durch Zurückdrängen der Myelom-Erkrankung gebessert werden können.

## 4.2 Erstlinie

### 4.2.1 Induktionstherapie

Zielsetzung der initialen Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer raschen Krankheitskontrolle und die Normalisierung myelombedingter Komplikationen wie Nierenfunktionsstörung, Hyperkalzämie oder Anämie. Die Wahl der initialen Therapie sollte bei Patienten, die potentiell einer Hochdosistherapie zugeführt werden sollen, so gewählt sein, dass eine Stammzellapherese zum späteren Zeitpunkt möglich ist [15].

Die Kombination mit den neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in der Induktionstherapie verbessert die Ansprechraten vor und nach Stammzelltransplantation im Vergleich zur klassischen, jetzt nicht mehr empfohlenen vincristinhaltigen Induktionstherapie (VAD) [3, 17, 21], s. Studienergebnisse. Eine lenalidomidhaltige Induktionstherapie befindet sich aktuell in klinischer Prüfung. In welchem Ausmaß dies auch zu einem längeren krankheitsfreien Überleben und vor allem auch zu einem längeren Gesamtüberleben führt, kann noch nicht abschließend bewertet werden.

In der Primärtherapie von Patienten, die für eine Hochdosischemotherapie nicht qualifizieren oder bei denen aus anderen Gründen diese Behandlung nicht geplant ist, haben konventionell dosiertes Melphalan und Prednisolon in Kombination mit einer „Neuen Substanz“ weiterhin hohen Stellenwert [29]. Für die Kombination mit Thalidomid (MPT) oder Bortezomib (MPV) haben sich in mehreren Studien besseres Ansprechen und in einigen auch längeres OS im Vergleich zu MP allein zeigen lassen. Deshalb sind beide Substanzen auch in diesen Kombinationen zugelassen. Dabei ist zu beachten, dass das Nebenwirkungsspektrum gegenüber MP signifikant zunimmt, was zusätzliche prophylaktische Maßnahmen erfordert (z.B. Thrombembolieprophylaxe bei Einsatz von Thalidomid (MPT) und Herpes zoster-Prophylaxe bei Einsatz von Bortezomib (MPV)).

#### **4.2.2 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation**

Die Hochdosis-Melphalantherapie (200 mg/m<sup>2</sup>) mit folgender autologer Stammzelltransplantation ist bei Patienten mit einem (biologischen) Alter unter 70 Jahren mit guten Organfunktionen durchführbar [34]. Patienten mit einem höheren Lebensalter können in Einzelfällen bei fehlender Komorbidität ebenfalls mit einem Hochdosiskonzept (evtl. mit reduzierter Melphalaldosis) behandelt werden [13]. Ziele der Behandlung sind das Erreichen einer Langzeitremission und eine Lebenszeitverlängerung. Patienten, die nach der ersten Transplantation keine sehr gute partielle Remission (very good partial remission, VGPR) erreichen, profitieren von der Durchführung einer Tandemtransplantation (Verlängerung des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens) [2, 4], s. Studienergebnisse. Da die zweite Hochdosistherapie bei Patienten in VGPR/CR in Subgruppen - Analysen und kurzem Follow-up keinen Vorteil gezeigt hat, wird das Konzept bei diesen Patienten prospektiv geprüft.

#### **4.2.3 Erhaltungstherapie**

Die Erhaltungstherapie ist aktuell Gegenstand intensiver Diskussionen. In randomisierten klinischen Studien haben sich Interferon alpha, Lenalidomid, Prednison und Thalidomid als wirksam erwiesen, s. Studienergebnisse Erhaltungstherapie.

- Interferon alpha verlängert die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Die Studien wurde allerdings vor der Ära der neuen, wirksameren Medikamente durchgeführt. Interferon alpha hat sich auch wegen der belastenden Nebenwirkungen nicht als Standard durchgesetzt.
- Lenalidomid wurde in zwei aktuell vorgestellten, randomisierten Studien bei Patienten < 65 bzw. 70 Jahre nach ASZT jeweils im Vergleich zu einem Beobachtungsarm untersucht. Die Erhaltungstherapie führte zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, bisher bei noch kurzem Follow-up nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Thalidomid wurde in mehreren randomisierten Studien bei Patienten nach ASZT und auch bei älteren Patienten getestet. In zwei Studien nach ASZT waren die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit verlängert, bei den älteren Patienten nur die progressionsfreie Überlebenszeit. In einer weiteren Studie ergab sich für das Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied. Wegen der Nebenwirkungen brachen etwa ein Drittel der Patienten die Erhaltungstherapie ab. In einer Studie wurde bei den zytogenetisch definierten Risikogruppen mit del13 und 17p- keine Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit Thalidomid und sogar eine Verkürzung der Überlebenszeit beobachtet.

Es ist offen, ob die Erhaltungstherapie mit einer der neuen Substanzen zur Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptabler Toxizität führt. Offen ist auch, ob es Unterschiede auf der Basis definierter Risikogruppen oder des Remissionsstatus gibt. Deshalb wird zurzeit eine Erhaltungstherapie außerhalb von Studien nicht empfohlen.

#### 4.2.4 Medikamente

##### Bortezomib:

Der Proteasomeninhibitor Bortezomib ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem MM, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit Knochenmarktransplantation nicht geeignet sind, zugelassen. Für die Erstlinientherapie vor Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation wurde eine Verbesserung der Ansprechrate und der Rate kompletter Remissionen, bei Patienten mit ISS2/3 auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen. Daten zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit liegen nicht vor [17].

Bortezomib ist zugelassen für die Behandlung von progressivem MM bei Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben oder die für eine Knochenmarktransplantation nicht geeignet sind, s. Tabelle 4 und Systemtherapie.

Bortezomib kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz unter engmaschiger Überwachung angewendet werden. Gegebenenfalls soll eine Dosisreduktion erwogen werden. Bei terminaler Niereninsuffizienz wird Bortezomib nach der Dialyse injiziert. Nebenwirkungen (sehr häufig): periphere Neuropathie (Dosisreduktion gemäss Fachinformation), zyklische Thrombozytopenie und Reaktivierung des Varizella zoster-Virus (Aciclovirprophylaxe empfohlen) [33]. Da unter Behandlung mit Bortezomib selten über pulmonologische Komplikationen wie Pneumonitis, interstitielle Pneumonie oder ARDS berichtet wurde, sollte vor Therapiebeginn ein Röntgen Thorax durchgeführt werden. Bei akuter diffus-infiltrativer pulmonaler oder perikardialer Erkrankung ist Bortezomib kontraindiziert.

##### Thalidomid:

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison ist für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem MM ab einem Alter von 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt, zugelassen. Nebenwirkungen (sehr häufig): Infektionen, periphere Neuropathie (Dosisreduktion), Somnolenz/Fatigue (Einnahme von Thalidomid zur Nacht), thrombembolische Komplikationen (Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin in halbtherapeutischer Dosierung während der ersten 4 Zyklen) [25, 27]. Die Verschreibung von Thalidomid erfolgt auf Grund der Teratogenität der Substanz im Rahmen eines speziellen Risikominimierungsprogrammes mittels T-Rezept.

##### Lenalidomid:

Das Thalidomidanalogon Lenalidomid ist in Kombination mit Dexamethason zugelassen für die Behandlung von Patienten mit MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Die Substanz wird oral eingenommen. Nebenwirkungen (sehr häufig): Neutropenie und Thrombozytopenie (Dosisreduktion gemäss Fachinformation), thrombembolische Komplikationen

(Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin, alternativ ASS 100mg/d bei Niedrigrisiko-Patienten) [6, 20, 28, 30]. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis von Lenalidomid angepasst werden. Die Substanz hat teratogenes Potential. Die Verschreibung erfolgt mittels T-Rezepts. Lenalidomid ist auch nach Thalidomid-Vorbehandlung effektiv.

Tabelle 4: Zulassungsstatus der Medikamente

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Bendamusti	●	Multipl. Myelom
Bortezomib	●	Erstlinie in Kombination mit MP, wenn Patient für eine HD Therapie nicht geeignet sind Progress nach mindestens einer Vortherapie und Knochenmarktransplantation oder wenn Patienten für eine HD Therapie nicht geeignet sind
Dexamethason	●	Palliativtherapie maligner Tumoren
Doxorubicin	●	fortgeschrittenes Multipl. Myelom
Interferon alpha-2b	●	Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach Induktion eine objektive Remission erreichten
Lenalidomid	●	in Kombination mit Dexamethason für Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben <b>T Rezept!</b>
Melphalan	●	Multipl. Myelom
Prednison / Prednisolon	●	Multipl. Myelom
Thalidomid	●	Erstlinie in Kombination mit MP, wenn Patient > 65 Jahre oder für eine HD Therapie nicht geeignet ist <b>T Rezept!</b>

Legende: ● zugelassen ● nicht zugelassen

#### 4.2.5 Patienten mit myelombedingtem akuten Nierenversagen (ANV)

Tritt ein MM-bedingtes ANV auf, so ist umgehend zu behandeln. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die schnelle Tumorreduktion und somit die Reduktion der Leichtketten- und/oder Immunglobulinausscheidung. Weitere Minimierung nephrotoxischer Einflüsse gelingt durch Harnalkalisierung und Reduktion eventuell bestehender Hyperkalzämie oder Dehydratation. Der Einsatz von Schleifendiuretika sollte zurückhaltend erfolgen, da durch diese eine vermehrte Castbildung in den Tubuli gefördert wird. Bisphosphonate zur Behandlung einer Hyperkalzämie bei schwerer myelombedingter Nierenfunktionsstörung sollten initial in reduzierter Dosis eingesetzt werden und können nach Besserung der Nierenfunktion voll dosiert werden. Die Rolle der Plasmapherese bei myelombedingtem ANV ist umstritten, dialysepflichtige Myelompatienten profitieren nicht. Ermutigende Ergebnisse zeigt eine Studie, in der eine neuartige, high-flux-Leichtkettendialyse in Kombination mit Dexamethason, Adriamycin und

Bortezomib durchgeführt wird. Eine abschließende Beurteilung des Verfahrens ist zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

#### **4.2.6 Solitäres Plasmozytom des Knochens**

Ein solitäres Plasmozytom wird mit Bestrahlung oder mit Operation [19] und Bestrahlung in kurativer Intention lokal behandelt (Gesamtdosis bis 50 Gy). Die Prognose ist danach mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von 10 Jahren relativ gut, allerdings entwickeln bis zu 50 % der Patienten im weiteren Verlauf ein MM.

### **4.3 Progress / Refraktarität / Rezidiv**

Für den Rezidivfall sind folgende Therapien zugelassen:

- Bortezomib mono, sowie Bortezomib in Kombination mit liposomalen Doxorubicin zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
- Lenalidomid / Dexamethason für Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
- Bendamustin für Patienten mit fortgeschrittenem MM im Stadium II mit Progress oder im Stadium III (nach Salmon und Durie) in Kombination mit Prednison.

Auch andere Kombinationen von Bortezomib oder Lenalidomid können in der Rezidivsituation erfolgreich eingesetzt werden [20,32].

Patienten mit rezidiviertem Myelom sollten, wenn möglich, in Studien eingeschlossen werden.

### **4.4 Strahlentherapie**

Das MM ist strahlensensibel. Die Indikation zur lokalen Strahlentherapie ist bei Patienten vor Stammzellapherese zurückhaltend zu stellen, da eine Bestrahlungstherapie die Stammzellgewinnung erschweren kann. Mögliche Indikationen für eine Strahlentherapie sind: frakturgefährdende Osteolysen, chirurgisch versorgte pathologische Frakturen, primär operativ versorgtes Querschnittssyndrom, extramedulläre Plasmazelltumoren und Skelettschmerzen. Zur Schmerzbehandlung sind meist 10-20 Gy ausreichend.

### **4.5 Bisphosphonate**

Bisphosphonate sind bei MM-Patienten mit Knochenbeteiligung indiziert, d.h. bei Patienten mit mindestens einer Osteolyse [35]. Bisphosphonate reduzieren die Rate der sog. Skelett ereignisse (pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, die Notwendigkeit einer Bestrahlung oder Operation des

Knochens sowie Hyperkalzämie). Bei manchen Myelompatienten kann diffuser Knochenabbau radiologisch als „Osteoporose“ imponieren, auch bei diesen Patienten soll eine Bisphosphonattherapie durchgeführt werden. Für die Differenzierung, ob eine Wirbelkörpersinterung durch MM oder durch Osteoporose bedingt ist, ist die DWI - MRT (diffusionsgewichtete MRT) der Wirbelsäule hilfreich. Intravenöses Pamidronat, Zoledronat sowie Clodronat p.o. sind beim MM zugelassen. Diese Medikamente sollten zwei Jahre lang gegeben werden, danach sollte eine individuelle Entscheidung über eine Fortsetzung getroffen werden. Hierbei spielt u.a. die erreichte Krankheitskontrolle und das Ausmaß der Knochenbeteiligung eine Rolle. Bei einer Krankheitsprogression sollte mit der Bisphosphonattherapie wieder begonnen werden.

Patienten sollten vor Beginn einer Bisphosphonattherapie umfassend zahnärztlich untersucht und in optimaler Zahn- und Mundhygiene unterwiesen werden. Auffällige Befunde sollten zahnärztlich behandelt werden, bevor mit der Bisphosphonattherapie begonnen wird. Nach Beginn der Bisphosphonattherapie sollten invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen möglichst vermieden werden, und mindestens jährlich sollte eine zahnärztliche Kontrolle erfolgen. Wenn zahnärztliche Eingriffe notwendig werden, sollte möglichst zahnerhaltend vorgegangen werden. Wenn invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen unumgänglich sind, sollte vorher die Bisphosphonattherapie unterbrochen werden. Die Bisphosphonattherapie wird dann erst nach Abschluss der Wundheilung erneut aufgenommen. Es wurde gezeigt, dass diese einfachen Maßnahmen die Rate der Kieferosteonekrosen auf ein Viertel senken.

Bei relevanter Niereninsuffizienz muss eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen und ggf eine Dosisreduktion des Bisphosphonates durchgeführt werden.

## **4.6 Allogene Stammzelltransplantation**

Die allogene Stammzelltransplantation ist der einzige kurative Ansatz zur Behandlung des MM [12, 31]. Ein Graft-versus-Myeloma-Effekt durch dabei transplantierte immunkompetente Zellen konnte nachgewiesen werden. Dieser lässt sich durch spätere Donorlymphozytengaben weiter verstärken [24].

Stellenwert und Zeitpunkt einer allogenen Stammzelltransplantation werden derzeit im Rahmen von Studien evaluiert. Patienten mit der Option einer allogenen Stammzelltransplantation sollten frühzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Eine europäische Konsensuskonferenz [32] empfiehlt bei jüngeren Patienten und fehlender Komorbidität und gutem Ansprechen auf Salvagetherapie bei einem Frührezidiv nach autologer SZT (< 1 Jahr) die allogene SZT.

## **5 Verlaufskontrolle**

Lange Zeit bestanden nebeneinander unterschiedliche Definitionen zur Evaluation von Therapieansprechen (z.B. EBMT (Europa), IFM (Frankreich), MRC (UK),

ECOG und SWOG (USA)). 2006 wurden durch die International Myeloma Working Group (IMWG) international akzeptierte Kriterien vereinbart, um die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu ermöglichen. Wichtigste Änderung in Bezug auf die bis dahin im europäischen Raum benutzten Ansprechkriterien der EBMT ist die Implementierung der Bestimmung freier Leichtketten im Serum mittels FLC Assay, welche insbesondere die Verlaufskontrolle vieler oligo-sekretorischen und nicht-sekretorischen Myelomformen ermöglicht. Weiterhin wurde die near complete response (nCR) in die very good partial response (VGPR) integriert und die stringent complete response (sCR) als höherwertige Remissionsqualität eingeführt.

## **5.1 Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)**

Referenz [9]

Kriterien einer Komplettremission (CR):

- negative Immunfixation im Urin und Serum
- keine nachweisbaren Weichteilmanifestationen
- weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark.

Kriterien einer stringenter Komplettremission (sCR):

- Erfüllung aller CR Kriterien
- normalisierter FLC Quotient
- immunhistochemisch kein Nachweis klonaler Plasmazellen im Knochenmark.

Kriterien einer sehr guten partiellen Remission (VGPR):

- Reduktion des Serum M-Gradienten um  $> 90\%$  und Urin M-Proteins  $< 100\text{mg}/24\text{ h}$

oder

- negative Serum-/Urin-Elektrophorese bei positiver Immunfixation.

Kriterien einer partiellen Remission (PR):

- Reduktion des Serum M-Gradienten um  $> 50\%$  und Reduktion des Urin M-Proteins  $> 90\%$  oder  $< 200\text{mg}/24\text{ h}$ 
  - ist kein M-Gradient bestimmbar, so kann eine PR durch eine  $> 50\%$  Reduktion der Differenz zwischen der beteiligten und der unbeteiligten Leichtkette im (FLC Test) bestimmt werden
  - ist weder M-Gradient noch FLC Test bestimmbar, so kann die PR durch eine  $> 50\%$  Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark bestimmt werden, sofern der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark vor Therapie  $> 30\%$  gelegen war

- Größenreduktion von Weichteilmanifestationen > 50%.

Kriterien einer progredienten Erkrankung (PD):

In Relation zum niedrigsten Wert nach Therapie besteht eine progrediente Erkrankung bei Anstieg um > 25%

- des Serum M-Gradienten (Anstieg abs. > 0,5g/100ml) und/oder
- des Urin M-Gradienten (Anstieg abs. > 200mg/24h) und/oder
- der Differenz zwischen der beteiligten und der unbeteiligten Leichtkette und/oder
- der Plasmazellen im Knochenmark und einem absoluten Anstieg um > 10%

sowie bei

- Auftreten neuer Knochenläsionen/Weichteiltumoren oder deren signifikante Vergrößerung
- Auftreten einer MM-bedingten Hyperkalzämie.

Kriterien einer stabilen Erkrankung (SD):

- weder sCR, CR, VGPR, PR oder PD.

Weiterhin wurden folgende Definitionen festgelegt:

Refraktäres Myelom:

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

Minor response (MR) bei rezidierten, refraktären Myelomerkrankungen

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

Übergang in ein aktives Myelom bei bestehendem smoldering myeloma

- Kriterien der PD nach IMWG oder
- positive CRAB-Kriterien oder
- Entwicklung extramedullärer Weichteilmanifestationen.

## 6 Literatur

1. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-57. PMID:127807891

2. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502. PMID:146954091
3. Cavo M, Di Raimondo F, Zamagni E, et al. Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:5001-5007. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.7389
4. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25:2434-2441. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.2509
5. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009;23:1545-1556. DOI: 10.1038/leu.2009.89
6. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:2147-52. DOI: 10.1038/leu.2009.147
7. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-1493. DOI: 10.1038/leu.2008.131
8. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-224. DOI: 10.1038/leu.2008.307
9. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284
10. Einsele H, Knop, S et al. Velcade, Intravenous Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Induction for Previously Untreated Multiple Myeloma (German DSMM Xla Trial). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 114: 131. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/131?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Einsele&searchid=1&FIRSTINDEX=0>
11. Einsele H, Bamberg M, Budach W, et al. A new conditioning regimen involving total marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide followed by autologous PBSCT in patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:593-599. DOI:10.1038/sj.bmt.1704192
12. Einsele H, Schäfer HJ, Hebart H, et al. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 2003;121:411-418. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04299.x
13. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple

- myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-1218. PMID:17920916
14. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210-2221. DOI: 10.1038/leu.2009.174
  15. 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* 2009;23:1904-1912. DOI: 10.1038/leu.2009.127
  16. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242
  17. Harousseau JL, Mathiot C, Atal M, et al. Bortezomib/Dexamethasone versus VAD as Induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM). Updated data from IFM 2005/01 trial. *J Clin Oncol* 2008;26(Part 1):455S.#8505 (Abstract). [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=55&abstractID=35165](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=35165)
  18. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA et al: Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:1606-1610. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.5356
  19. Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008;22:1479-1484. DOI: 10.1038/leu.2008.127
  20. Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood* 2009;113:4137-4143. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184135
  21. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-20. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116129
  22. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades. *Cancer*. 2004;101:2667-2674. DOI: 10.1002/cncr.20652
  23. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354:1362-1369. PMID:16571879
  24. Lokhorst HM, Schattenberg, Verdonck LF et al. Donor Leukocyte Infusions Are Effective in Relapsed Multiple Myeloma After Allogeneic Bone Marrow Transplantation *Blood* 1997; 90: 4206 - 4211. PMID:9354693
  25. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:3435-3442. DOI: 10.1182/blood-2008-07-169565

26. Ludwig H, Beksac M, Bladé J et al.: Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *The Oncologist* 2010;15:6-25. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0203
27. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107-3114. DOI: 10.1182/blood-2008-04-14942
28. Palumbo A, Falco P, Falcone A, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide for newly diagnosed myeloma: kinetics of neutropenia and thrombocytopenia and time-to-event results. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:145-150. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.035
29. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009;23:1716-1730. DOI: 10.1038/leu.2009.122
30. 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* 2010;11:29-37. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0
31. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:3591-3593. DOI 10.1182/blood-2008-02-141598
32. San Miguel JF. Relapse/Refractory myeloma patient: potential treatment guidelines. *J Clin Oncol* 2009;27:5676-5677. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.3683
33. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917. PMID:18753647: 18753647
34. Straka C, Emmerich B, et al. The Effects of Induction Chemotherapy and High-Dose Melphalan with Tandem Autologous Transplantation in Multiple Myeloma: The Prospective Randomized DSMM 2 Study. *Blood* 2007; 110: 446. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/446?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Straka&searchid=1&FIRSTINDEX>
35. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;20:1303-17. DOI: 10.1093/annonc/mdn796

## 7 Aktive Studien

<http://www.lymphome.de/Gruppen/MMSG/Protokolle/index.jsp>

Erstlinie

DSMM XII: Phase II Studie bei Patienten im Alter bis 65 Jahre zur Induktionstherapie mit Lenalidomid / Doxorubicin / Dexamethason, zweimaliger Stammzelltransplantation und Lenalidomid - Erhaltungstherapie. Bei Patienten mit höherem Risikoprofil wird die zwei Stammzelltransplantation allogenen durchgeführt.

DSMM XIII: Phase III Studie bei Patienten im Alter bis 75 Jahre zum Vergleich der altersadaptierten, dosisreduzierten Hochdosistherapie mit einer kontinuierlichen Lenalidomid - Therapie. Patienten in beiden Armen erhalten eine Lenalidomid - Erhaltungstherapie.

GMMG MM5: Phase III Studie bei Patienten im Alter von 18 - 70 Jahre zum Vergleich von Doxorubicin und Cyclophosphamid in der Induktionstherapie und zum optimalen Einsatz von Lenalidomid in der Erhaltungstherapie. Patienten in beiden Armen der Induktionstherapie erhalten Bortezomib / Dexamethason, gefolgt von Hochdosistherapie und Konsolidierung mit Lenalidomid.

- Rezidiv

GMMG ReLApsE: Vergleich von Lenalidomid/Dexamethason versus Lenalidomid / Dexamethason mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation und Lenalidomid - Erhaltungstherapie für Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom

## **8 Systemtherapie - Protokolle**

Systemtherapie

## **9 Studienergebnisse**

## **10 Links**

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

<http://www.myeloma-europe.org/>

## **11 Anschriften der Verfasser:**

### **Dr. med. Martin Kortüm**

Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Universitätsklinikum  
Oberdürrbacher Str. 6  
97080 Würzburg  
Tel.: 0931 / 201-40001  
Fax: 0931 / 201-640001  
koertuem\_M@medizin.uni-wuerzburg.de

### **Prof. Dr. med. Hermann Einsele**

Medizinische Klinik und Poliklinik II Universitätsklinikum  
Oberdürrbacher Str. 6  
97080 Würzburg  
Tel.: 0931 / 201-40001  
Fax: 0931 / 201-640001  
einsele\_h@klinik.uni-wuerzburg.de

### **Prof. Dr. med. Ralph Naumann**

Zentrum für Innere Medizin  
Stiftungsklinikum Mittelrhein gGmbH  
Evangelisches Stift Sankt Martin  
Johannes-Müller-Str. 7  
56068 Koblenz  
Tel.: 0261 / 137-3403  
Fax: 0261 / 137-1688  
ralph.naumann@stiftungsklinikum.de

### **Prof. Dr. med. Dietrich Peest**

Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
Tel.: 0511 / 532-3020  
Fax: 0511 / 532-8041  
peest.dietrich@mh-hannover.de

### **PD Dr. med. Peter Liebisch**

Klinik für Hämatologie & Internistische Onkologie  
Evangelisches Bethesda -Johanniter-Klinikum  
Kreuzacker 1-7  
47228 Duisburg  
Tel.: 02065 / 97-0  
Fax: 02065 / 65971  
p.liebisch@bethesda-johanniter.de

**Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt**

Medizinische Klinik V

Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

Tel.: 06221 / 56-8003

Fax: 06221 / 56-5467

hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

## **12 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte**

	Kortüm	Einsele	Naumann	Peest	Liebisch	Goldschmidt
Anstellungs-Verhältnis oder Führungsposition	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
Beratungstätigkeit	Keine	Celgene, Ortho-Biotech, Janssen-Cilag	Celgene, Ortho-Biotech, (Advisory Boards)	Keine	Celgene, Ortho-Biotech	Celgene, Ortho-Biotech,
Aktienbesitz	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
Honorare	Keine	Celgene, Ortho-Biotech, Janssen-Cilag	Celgene, Mundipharma, Ortho - Biotech (Vortragshonorare)	Janssen-Cilag (Vortragshonorar)	Celgene, Ortho-Biotech	Celgene, Ortho-Biotech, Novartis
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Celgene, Ortho-Biotech, Novartis
Gutachtertätigkeit	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
Andere finanzielle Beziehungen	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine