

Smoldering Myeloma

Ein Beitrag von Professor Dr. Hartmut Goldschmidt und Dr. Annemarie Angerer, Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, annemarie.angerer@med.uni-heidelberg.de

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung, welche durch die Vermehrung von bösartigen (malignen) Plasmazellen gekennzeichnet ist. Die meisten Patienten (rund 80%) mit Multiplem Myelom sind symptomatisch, d.h. sie haben bestimmte Symptome, wie Knochenschmerzen, Blutarmut, Nierenfunktionsverschlechterung, gehäufte Infektionen und Kalziumerhöhung im Blut (letztere bedingt durch den Knochenabbau).

Durch Professor Kyle von der Mayo Clinic, Rochester/USA, wurde vom behandlungspflichtigen, symptomatischen Multiplem Myelom eine Vorform, das sog. Smoldering Myeloma, abgegrenzt [to smolder (engl.) = schwelen, glimmen, glühen]. Beim Smoldering Myeloma findet sich oft eine relativ große Menge von Myelomzellen im Knochenmark, welche ein monoklonales Eiweiß produzieren. Die Konzentration des monoklonalen Eiweißes ist bei dieser Vorform oft größer bzw. gleich 30 g/l. Da aber keine Organschäden aufgrund des Myeloms bestehen, ist eine zwingende Notwendigkeit zur Behandlung nicht gegeben [vgl. Tab. Seite 2].

Für viele Patienten ist die Situation, an einem Multiplem Myelom erkrankt zu sein, also eine bösartige Erkrankung zu haben, verbunden mit der Erwartung, eine Chemotherapie zu bekommen. Vor Jahren wurden Patienten mit Smoldering Myeloma und sehr hohen Konzentrationen an monoklonalen Proteinen noch chemotherapeutisch behandelt. Heute weiß man aber, dass diese Patienten oft viele Monate oder sogar Jahre ohne eine solche Therapie bei guter Lebensqualität leben können. In Abwägung der Nebenwirkungen der Chemotherapie und der Prognose werden die Betroffenen außerhalb von Studien daher nicht behandelt, sondern ganz überwiegend „nur“ beobachtet.

Vorherige, sorgfältige Untersuchungen des Patienten hinsichtlich Organschäden sind selbstverständlich notwendig. So werden bei diesen Patienten die Knochen mittels bildgebender Verfah-

ren (Röntgen oder CT, ggf. Kernspintomografie) genau untersucht. Die Nieren-, Leber- und Herzfunktion sowie die Blutbildung werden analysiert. Nur wenn die Ergebnisse dieser Untersuchungen unauffällig sind, kann die Diagnose eines Smoldering Myeloma gestellt werden.

Gegenwärtig wird daran gearbeitet, beim Smoldering Myeloma Hochrisikokonstellationen verbindlich abzugrenzen. Patienten mit einer Hochrisikosituation können bereits nach wenigen Monaten ein symptomatisches Multiples Myelom entwickeln.

- Eiweißkonzentration im Serum ≥ 30 g/l
- Knochenmarkveränderungen im Sinne von kleinen Myelomherden im Knochenmark (MRT)
- Quotient für den freien Leichtkettentest außerhalb des Normbereichs (0,3 – 1,6)

Hochrisikomerkmale beim Smoldering Myeloma

Um die bei der symptomatischen Myelomkrankheit auftretenden Organschäden schon im Vorfeld zu vermeiden, werden in Studien neue Medikamente geprüft.

In diesem Zusammenhang ist über eine Studie aus Spanien zu berichten, in der das Präparat Lenalidomid [Revlimid®] Patienten mit Hochrisiko Smoldering Myeloma verabreicht wird. Erste Auswertungen zeigen, dass dadurch die Dauer bis zur Therapiepflichtigkeit verlängert werden kann. Es zeigt sich ein Gesamtüberlebensvorteil für die frühzeitig behandelten Patienten im Vergleich zu den unbehandelten.

Des Weiteren werden Antikörper zur Behandlung des Hochrisiko Smoldering Myeloma geprüft.

Ein **Antikörper (Daratumumab) gegen das Protein CD38**, das sich auf der Oberfläche aller Myelomzellen findet, stellt einen solchen neuen Therapieansatz dar. Laborexperimente und erste Studien bei Patienten mit fortgeschrittener Myelomerkrankung haben gezeigt, dass dieser

Antikörper als Einzelsubstanz effektiv die Anzahl der Myelomzellen im Körper reduzieren kann. Eine erste Studie bei asymptomatischen Hochrisikopatienten wird gerade auch in Heidelberg durchgeführt.

Ein **Antikörper gegen Interleukin-6 (Siltuximab)** reduziert die Aktivität dieses Zytokins, das für das Myelomwachstum wichtig ist, in Blut und Knochenmark. Eine erste Studie mit Siltuximab beim Smoldering Myeloma steht kurz vor der Auswertung

Interessenten können sich bei Rückfragen wenden an:

- Dr. Marc Raab, Dr. Jana Schlenzka, Myelomzentrum Heidelberg, Tel. 06221-56 8198, E-Mail: myelom.studien@med.uni-heidelberg.de
- Dr. Sabine Schock, AMM online Arbeitsgemeinschaft Multiples Myelom, Tel. 06421-163947, E-Mail: schock@myelom.org, Internet: <https://www.myelom.org/diagnose-therapie/therapiestudien/laufende-studien>

	MGUS	Smoldering Myeloma	Symptomatisches Multiples Myelom (behandlungspflichtig)
monoklonales Protein	< 30 g/l im Serum und	≥ 30 g/l im Serum, geringe Mengen (<1g/24h) im Urin möglich und/oder	vorhanden im Serum und/oder Urin und/oder
Prozentualer Anteil der monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark	< 10 % und	≥ 10 % und	> 10 % oder Plasmozytom und
Organschädigung nach CRAB-Kriterien (s.u.)	keine	keine	Organschädigung liegt vor
Eine Myelomerkrankung ist behandlungspflichtig, wenn mindestens eines der CRAB-Kriterien erfüllt ist. Es gilt folgende Definition: C = Kalziumkonzentration im Serum > 10,5 mg/dl R = Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl) A = Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert) B = Knochenerkrankung (Osteolysen und/oder Osteoporose)			

Diagnosekriterien zur Unterscheidung der Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), des Smoldering Myeloma und des symptomatischen Multiples Myeloms