

## Multiples Myelom

M. Goodyer, G. Stalder, Abteilung für Hämatologie, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

### Einleitung

Das multiple Myelom ist eine maligne Hämopathie aufgrund einer unkontrollierten Vermehrung von monoklonalen Plasmazellen. Diese Zellen entsprechen dem Endstadium der Differenzierung der B-Lymphozyten und können lösliche Antikörper (Immunglobuline) bilden.

Die Inzidenz des multiplen Myeloms in der Schweiz beträgt 6 neue Fälle/Jahr auf 100.000 Einwohner. Es macht 2 % aller Krebsarten und 10 % aller Blutkrebsarten aus. Dabei handelt es sich um eine unheilbare, chronische Erkrankung, die lebenslang behandelt werden muss. Das Medianalter bei der Diagnose liegt bei 70 Jahren. Das multiple Myelom tritt also vor allem bei älteren Menschen auf, kommt jedoch auch bei Jüngeren, allerdings selten unter 40 Jahren vor.

### Klinisches Bild

Ein Myelom kann sich in vielfältiger Form äussern: Zufälliger Nachweis einer Hyperproteinämie oder einer erhöhten Erythrozytensedimentationsrate, Zytopenien (in der Regel Anämie), Niereninsuffizienz, Knochenschmerzen. Die Patienten weisen mitunter auch seltenere Komplikationen der Erkrankung wie Herzinsuffizienz oder ein nephrotisches Syndrom infolge einer Amyloidose auf.

### Wann besteht der Verdacht auf ein multiples Myelom?

Der Verdacht auf ein multiples Myelom besteht bei:

- Osteolytischen Knochenläsionen: Durch eine Immunfixierung und ein Leichtketten-Assay können unnötige oder invasive Untersuchungen auf einen festen Tumor mit Knochenmetastasen vermieden werden
- Niereninsuffizienz
- Hyperkalzämie
- Erhöhter Erythrozytensedimentationsrate mit CRP im Referenzbereich
- Anämie ohne bekannte Ursache
- Hyperproteinämie
- Unerklärlichen rezidivierenden Entzündungen Hypogammaglobulinämie)
- Neurologischen Störungen, nephrotischem Syndrom, unerklärlicher Herz-insuffizienz (AL-Amyloidose)
- Progression einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz(MGUS)

Zur Untersuchung einer osteolytischen Knochenläsion zählt eine Immunfixierung der Serumproteine und eine Bestimmung der freien Leichtketten auf der Suche nach einem multiplen Myelom.

### Diagnose und Untersuchung

Die Erkennung eines multiplen Myeloms erfordert zunächst den Nachweis einer monoklonalen Gammopathie (Paraprotein). Die Analysetechniken zum Nachweis eines Paraproteins waren Gegenstand einer früheren Ausgabe von Caduceus Express (1). Die sensibelste Methode bei der Suche nach einer monoklonalen Gammopathie ist eine Immunfixierung der Serumproteine und eine Bestimmung der freien Leichtketten. Durch die Kombination dieser beiden Methoden können 98 % der monoklonalen Gammopathien nachgewiesen werden. Die Myelome können in seltenen Fällen nicht-sekretierend sein. Dann liegt bei der Immunfixierung eine Panhypogammaglobulinämie ohne monoklonales Band vor.

Der Rest der klinischen Untersuchung dient dem Nachweis der Auswirkungen des multiplen Myeloms, um ein indolentes von einem aktiven und damit behandlungsbedürftigen Myelom zu unterscheiden (Untersuchung nach „SLIM-CRAB“-Kriterien (Tabelle 1):

- Hämatogramm: Suche nach einer in der Regel normochromen normozytären Anämie und seltener Leukopenie und/oder Thrombopenie
- Kreatininämie: Untersuchung auf Niereninsuffizienz
- Kalzämie: Untersuchung auf Hyperkalzämie durch Osteolyse

Sowie Erhebung der biologischen Prognoseparameter (R-ISS-Score): LDH, Albumin, Beta-2-Mikroglobulin.

Mit der Knochenmarkpunktion/-Biopsie kann die Diagnose (Vorliegen einer monotypischen Plasmazytose  $\geq 10$  % der Knochenmarkszellularität) bestätigt und der Nachweis über prognostische Genomanomalien erbracht werden, um die Behandlung abzustimmen.

Schliesslich erfolgt eine Röntgenuntersuchung auf Knochenschädigungen infolge des multiplen Myeloms. Die Bildung der ersten Wahl ist ein Ganzkörper-CT mit geringer Strahlendosis. Bei einer isolierten plasmazytären Infiltration des Knochenmarks  $\geq 10$  % (ohne das Vorliegen weiterer CRAB-Kriterien) wird ein Ganzkörper-MRT empfohlen (Suche nach SLIM-Kriterien).

C	Hyperkalzämie (HyperCalcemia)	Kalzämie $> 0,25$ mmol/l im Vergleich zum Referenzwert oder $> 2,75$ mmol/l
R	Renale Insuffizienz	Kreatininämie $> 177$ mmol/l oder Cl Kreat. $< 40$ ml/min
A	Anämie	Hämoglobin $< 20$ g/l im Vergleich zum Referenzwert oder $< 100$ g/l
B	Knochenläsionen (Bone)	$\geq 1$ osteolytische Läsion
S	Prozentsatz der plasmazytären Infiltration (Sechzig)	Monotypische Plasmazyten $\geq 60$ % der Knochenmarkszellularität
Li	Freie Leichtketten (free Light chain)	Verhältnis zwischen der pathologischen und der polyklonalen freien Leichtkette $\geq 100$ oder $\leq 0,01$
M	MRT	Das MRT zeigt mehr als eine fokale Läsion (hypointensives Signal auf T1, hyperintensiv auf T2), die grösser als 5 mm ist

**Tabelle 1:** Kriterien eines aktiven multiplen Myeloms («SLIM-CRAB») (übernommen aus Rajkumar et al. Lancet Oncol 2014.)

### Behandlung

Wird ein Myelom diagnostiziert, so ist zunächst zu untersuchen, ob die Erkrankung aktiv oder indolent ist (vgl. Tabelle 1 – Kriterien eines aktiven multiplen Myeloms), und ob ein klinisches Bild vorliegt, dass eine umgehende Behandlung erforderlich macht. Zu den medizinischen Notfällen aufgrund eines Myeloms zählen schwere Hyperkalzämie, akute Niereninsuffizienz, Rückenmarkskompression oder Hyperviskositätssyndrom. Mit Ausnahme des isolierten Plasmazytoms, das durch kurative Röntgenbestrahlung behandelt wird, erfolgt die Therapie bei aktivem Myelom in der Regel als Chemotherapie mit immer besseren Optionen. Je nach Alter und Begleiterkrankungen des Patienten ist eine intensiviertere Chemotherapie gefolgt von einer Transplantation autologer Stammzellen ebenfalls fester Bestandteil der Behandlung. Heutzutage wird einer durchgehenden Therapie im Vergleich zu episodischen Behandlungen der Vorzug gegeben, da ihre Vorteile in vielen Studien klar nachgewiesen wurden.

### Literatur

- [1] Arlettaz L, Lovey P-Y, Maniu C. Electrophorèse des protéines sériques, immunofixation et dosages des chaînes légères libres : indications et interprétation. Caduceus Express. 2018, Vol. 20, N°3.
- [2] Rajkumar SV. Multiple myeloma : 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. American Journal of Hematology. 2022 ;97(8) :1086-1107.

### Ansprechpartner

Dr. med. Matt Goodyer  
Dr. med. Grégoire Stalder

Matthew.Goodyer@hopitalvs.ch  
Gregoire.Stalder@hopitalvs.ch

Bei Polyneuropathie, Proteinurie oder Herzinsuffizienz ungeklärter Ursache muss eine Untersuchung auf monoklonale Gammopathien erfolgen.