

MULTIPLES MYELOM (MM) [C90.00]

Syn: M. Kahler (historisch), Plasmozytom (Begriff nur beim solitären Plasmozytom verwenden)

Def: Niedrig-malignes B-Zell-NHL (Systemerkrankung) mit diffuser oder multilokulärer Infiltration des Knochenmarks durch einen Klon maligne transformierter Plasmazellen (= Myelomzellen). Es besteht eine hohe intraklonale Heterogenität mit multiplen Klonen mit jeweils unterschiedlichen Eigenschaften. Im Laufe der Erkrankung dominieren unterschiedliche Klone, teils unverändert zur Erstdiagnose oder mit neu erworbenen Mutationen.

Vo.: Inzidenz: 5/100.000 jährlich; das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei ca. 70. J.; Männer und Afroamerikaner gehäuft. Häufigster Tumor von Knochenmark und Knochen.

Ät.: Unbekannt; Risikofaktoren: Ionisierende Strahlen, Pestizide, chronische Infektionen

PPh: Trotz der intraklonalen Variabilität produzieren alle Klone Immunglobuline einer einheitlichen Struktur (Idiotyp) = monoklonale Immunglobuline (IgG, IgA, IgD) = Paraprotein oder nur freie Leichtketten (kappa oder lambda). Myelomzellen haben keine eigene osteolytische Aktivität, sondern stimulieren Osteoklasten und hemmen die Osteoblastenfunktion.

MM-Typen: Typ IgG (53 %); Typ IgA (25 %), selten IgD (1 %), Leichtketten (= Bence-Jones)-Myelom (20 %), asekretorisches Myelom (1 %)

KL.: - 20 % bei Diagnosestellung asymptomatisch
- Allgemeinsymptome: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust
- Meist erstmalig symptomatisch durch Komplikationen

Ko.: - Osteolytische Herde im Knochen (80 %, z.B. Schrotschussschädel) mit Schmerz und Spontanfrakturen (pathologische Frakturen ohne adäquates Trauma - bei Wirbelkörperfrakturen Abnahme der Körpergröße, evtl. Gibbusbildung, Gefahr der Querschnittslähmung → DD: Knochenmetastasen)

- Hyperkalzämische Krisen (13 %, oft durch Osteolysen bedingt); KL.: Polyurie, Erbrechen, Somnolenz. Folge: Verschlechterung der Nierenfunktion, ANV; selten Nephrokalzinose

- Myelomniere (30 %): Paraprotein- und Leichtkettenablagerung in Nierentubuli (Cast-Nephropathie), Basalmembranen der Glomeruli oder in Form von AL-Amyloid (siehe auch Kap. Paraproteinämische Nierenerkrankungen).

KL.: Nephrotisches Syndrom - 50 % entwickeln eine Niereninsuffizienz, 10 % dialysepflichtig.
→ Regelmäßige Kontrolle des Gesamteiweiß im Urin und der Nierenfunktion!

Beachte: Nicht-steroidale Antiphlogistika und jodhaltige Kontrastmittel können bei ungenügend hydrierten Patienten zu Nierenversagen führen (auch bei M. Waldenström).

- Zytopenie, besonders Anämie (72 %, oft makrozytär) eher durch direkten Einfluss der Tumorzellen auf Hämatopoese und Mikroenvironment als durch Verdrängung des gesunden Knochenmarks

- Antikörpermangelsyndrom mit Infektanfälligkeit (90 %, verstärkt durch Leukozytopenie)

- Polyneuropathien (durch Ablagerungen von freien Leichtketten)

- Hyperviskositätssyndrom: Erhöhung der Blutviskosität mit evtl. zerebralen Durchblutungsstörungen infolge Polymerenbildung bes. von IgM/A. Erfolgt die Polymerenbildung bei niedriger Temperatur, spricht man von Kryoglobulinen (Raynaud-artige akrale Durchblutungsstörungen).

- In manchen Fällen binden die monoklonalen Immunglobuline Gerinnungsfaktoren, sodass es (bes. bei zusätzlicher Thrombozytopenie) zur Blutungsneigung kommen kann.

- AL-Amyloidose (bis 10 % d.F.): Herz, Niere, Gastrointestinaltrakt, Leber, autonomes und peripheres Nervensystem

- Erhöhtes Risiko für Zweitneoplasien, bes. myeloische Hämoblastosen (7 % nach 5 Jahren)

Di.: Die Diagnose stellt eine Therapieindikation dar und gilt als gesichert, wenn folgende Kriterien vorliegen (International Myeloma Working Group, 2014):

• > 10 % Plasmazellen im Knochenmark und/oder Nachweis eines extramedullären Plasmazellherdes (Histologie) und Vorliegen mind. eines Myelom-definierenden Ereignisses (Endorganschaden oder Biomarker)

• Endorganschaden durch die Plasmazellen (CRAB-Kriterien: Hypercalcemia, renal disease, anemia, bone disease); Kausalzusammenhang zu Plasmazellen muss gesichert sein:

- Hyperkalzämie > 2,75 mmol/l und/oder

- Niereninsuffizienz (Kreatininwert > 2 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) und/oder

- Anämie (Hb-Wert < 10 g/dl oder 2 g/dl unter der Norm) und/oder

- eine oder mehr Knochenläsionen (low-dose Ganzkörper-CT-Skelett, PET-CT, konventionelles Röntgen nach Pariser-Schema veraltet)
- Biomarker (SLiM-CRAB: Sixty-Light Chain-MRI) für Risiko von ≥ 80 % innerhalb von 24 Monaten Endorganschäden zu entwickeln:

- Klonale (gezeigt durch Leichtkettenrestriktion) Plasmazellinfiltration im Knochenmark $\geq 60\%$
- Ratio der involvierten : nicht-involvierten freien Leichtketten ≥ 100 (**Cave:** Laborausdrucke oft mit umgekehrter Berechnung!)
- Mehr als eine fokale Läsion im MRT ($> 5\text{ mm}$) im Knochen oder Knochenmark

Bildgebende Diagnostik:

Merke: Die Low-dose-CT ohne Kontrastmittel als das sensitivste Verfahren für Osteolysen hat das Röntgen nach dem Pariser Schema abgelöst. Die Skelettszintigrafie versagt, da Myelomherde häufig nicht speichern. MRT ist sensitiver für extramedulläre Herde und Myelomkompression, MRT und PET können Tumoraktivität beurteilen. PET hat prognostische Bedeutung.

Lab: • EXTREM BESCHLEUNIGTE BSG ! (1-h-Wert: $> 100\text{ mm n.W.}$, Sturzsenkung)

Aber: Eine nur leicht beschleunigte Senkung schließt ein MM nicht aus: Beim Bence-Jones-Myelom sind BSG und Serumelektrophorese kaum verändert!

• Proteinurie mit L-Ketten-Ausscheidung = "Bence-Jones-Proteine":

Nachweis mittels Immunfixation (Urinstreifen nicht geeignet); BJ-Proteine fallen beim Erhitzen auf 50°C aus und gehen bei hoher Temperatur wieder in Lösung.

Bence-Jones-Proteine finden sich bei 60% aller MM vom Typ IgG- bzw. IgA und immer beim Leichtketten-Myelom.

• Freie Leichtketten im Serum: Nachweis mittels Immunoassay (Freelite®) gegen Epitop des konstanten Teils der leichten Ketten, das im kompletten Immunglobulin verborgen ist. Es wird die Menge der Myelom-assoziierten und der unbeteiligten Kette sowie der Quotient bestimmt (**Cave:** 2022 neue Normalwerte für Patienten mit Niereninsuffizienz!). Sensitiveres Verfahren als Immunfixation. Verwendung zur Remissionsbeurteilung, als Prognosefaktor für MGUS und smoldering myeloma (siehe unten).

• Serumeiweißveränderungen:

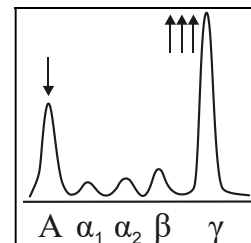
Gesamteiweiß vermehrt

Immunfixation: Nachweis des monoklonalen Immunglobulins

Elektrophorese: Schmalbasiger M-Gradient (Myelom/monoklonal)

meist im γ -Bereich („Paraproteine“)

M-Gradient beim IgA-Myelom oft in den β -Bereich verschoben und daher leicht verkannt. Ein M-Gradient fehlt beim Bence-Jones-Myelom und beim seltenen sekretorischen Myelom. Quantifizierung des Paraproteins über M-Gradient und der gesunden Immunglobuline (IgG, IgA, IgD) mittels Immunnephelometrie. Die Paraproteine haben keine Abwehrfunktion, daher Antikörpermangel-Syndrom trotz hoher γ -Fraktion.



Monoklonale Gammopathie

• Beta2-Mikroglobulin ($\beta_2\text{-M}$) korreliert mit der Myelomzellmasse und dem Grad der Niereninsuffizienz und hat prognostische Bedeutung.

Stadieneinteilung (International Staging System [ISS] 2005 und Revised ISS [R-ISS] 2015):

Stadium	Kriterien	Definition
ISS-1	Niedriges $\beta_2\text{-M}$	$\beta_2\text{-M} < 3,5\text{ mg/l}$ und Albumin $\geq 3,5\text{ g/dl}$
ISS-2	Weder Stadium I noch III	$\beta_2\text{-M} < 3,5\text{ mg/l}$ und Albumin $< 3,5\text{ g/dl}$ oder $\beta_2\text{-M} 3,5\text{ mg/l}$ bis $5,4\text{ mg/l}$
ISS-3	Hohes $\beta_2\text{-M}$	$\beta_2\text{-M} \geq 5,5\text{ mg/l}$
R-ISS1	ISS-1 und keine Hochrisikozytogenetik [del17p, t(4;14), t(14;16)] und normale LDH	
R-ISS2	Weder ISS-1 oder -3	
R-ISS3	ISS-3 und Hochrisikozytogenetik [del17p, t(4;14), t(14;16)] oder hohe LDH	

5-Jahresüberleben (2015): R-ISS-1: 82% , R-ISS-2: 62% , R-ISS-3: 40%

Verlauf: Progredientes Multiples Myelom (Mehrzahl der Fälle), durch Behandlung wird eine Plateauphase unterschiedlicher Dauer (= Remission) erreicht, bis die Erkrankung erneut aktiv wird (= Progress, Rezidiv) und wieder behandelt werden muss. Kann keine Remission erreicht werden, spricht man von einer primär refraktären Erkrankung. Prinzipiell aktuell keine Kuration möglich, aber zahlreiche Therapielinien aufgrund der Vielzahl der wirksamen Substanzen. Wegen des hohen medianen Erkrankungsalters sterben viele Patienten daher nicht am Myelom („operational cure“).

DD: 1. Sekundäre monoklonale Gammopathie bei anderen malignen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (z.B. bei CLL, NHL), Autoimmunerkrankungen u.a.

2. Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)[D47.2]

Vo.: Altersabhängig: Bis 5% bei älteren Personen ($> 70\text{ J.}$), $0,3\%$ bei jüngeren Personen

Intensiveres Monitoring würde signifikant mehr hämatologische Neoplasien und Vorstufen entdecken (finale Ergebnisse iSToppMM-Studie sind abzuwarten)

Diagnosekriterien (Verlaufsbeobachtung entscheidend):

- Konstant niedrige Konzentration des monoklonalen Immunglobulins < 30 g/l
- Infiltration des Knochenmarks mit klonalen Plasmazellen < 10 %
- Keine Endorganschäden (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, osteolytische oder diffuse Knochendestruktion) oder Myelom-definierenden Biomarker
- Ausschluss einer malignen Erkrankung des hämatopoetischen Systems

Prg: Risiko für die Entwicklung einer MM/anderen Plasmazellerkrankung: IgM 1,5%/Jahr, Non-IgM ca. 1 %/Jahr, nur Leichtketten 0,3 %/Jahr (Risikofaktoren: Quotient freie Leichtketten abnormal, Paraprotein > 1,5 g/dl, kein IgG-Subtyp, Suppression der unbeteiligten schweren Ketten [Hevylite®-Assay]); Th.: Halbjährliche Kontrolle

3. Smoldering Myeloma [C90.00]:

Vo.: Unerwartet hohe Prävalenz 0,53 % bei Lebensalter über 40, besonders Ältere mit schwarzer Hautfarbe oder mit Verwandten ersten Grades mit hämatologischer Neoplasie

Di.: Plasmazellen 10 - 59 % im Knochenmark oder Paraprotein > 30 g/l / M-Protein im Urin > 500 mg/24 h und kein Endorganschaden oder Myelom-definierender Biomarker

Prg: Übergang in ein MM in ca. 50 % innerhalb der ersten 5 Jahre, dann 1 %/Jahr; Risiko-Score 2 (> 2 g/dl Paraprotein) - 20 (KM-Infiltration > 20 %; Ersatz durch zirkulierende Plasmazellen mit Grenze 0,02% als besserer Marker wird diskutiert) - 20 (FLC-Ratio > 20): 0, 1, 2 - 3 Punkte entspricht 2-Jahres-Progressionsrisiko von 5, 17 und 46 %

Th.: Kontrolle alle 3 - 6 Monate, Therapie Hochrisiko-Patienten (Score 2 - 3) nur in klinischen Studien (z.B. Daratumumab oder Elotuzumab, aber auch Kombinationen und Hochdosistherapie)

Sonderformen:

- Solitäres Plasmozytom: Singuläre, medulläre oder extramedulläre monoklonale Plasmazellvermehrung ohne Systembeteiligung (Th.: Alleinige Radiatio 60 Gy mit 50 % Heilungen)
- Plasmazell-Leukämie: > 20 % Plasmazellen im peripheren Blut und/oder Plasmazellen > 2.000/µl. Sehr aggressive Variante mit schlechter Prognose
- Osteosklerotisches Myelom: POEMS-Syndrom = Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein, Hautveränderungen (= skin)
- Schwer- bzw. Leichtkettenkrankheit oder AL-Amyloidose: Monoklonale Plasmazellen ohne Wachstumstendenz (MGUS with unlucky protein) aber mit Organschäden durch Ablagerung der leichten oder schweren Ketten bzw. Amyloid (Bildung einer Faltblattstruktur)

Differentialdiagnose monoklonale Gammopathie:

	Multiples Myelom	Smoldering Myeloma	MGUS
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	≥ 10 %	10 - 60 %	< 10 %
Monoklonales Protein	Nachweisbar	≥ 30 g/l im Serum oder 500 mg/24 h i.U.	< 30 g/l im Serum
Myelom-definierendes Ereignis (CRAB oder Biomarker)	Mind. ein Ereignis nachweisbar	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar
Therapie	Immer	Nein (Studien)	Nein

Th.: Ind: Myelom-definierende Ereignisse (mind. ein CRAB-Kriterium oder ein Biomarker)

Allgemein:

- Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs): Thalidomid (ehem. Contergan®), Lenalidomid (Revlimid®) und Pomalidomid (Imnovid®). Sie haben antiangiogene Wirkung, induzieren Apoptose bei Plasmazellen und stimulieren NK-/ T-Zellen. Wirkung über Bindung an Cereblon. Next generation Cereblon-Modulator: Ixeromid in Studien.
NW: Teratogen: Phokomelie! → Antikonzeption gewährleisten, Thromboserisiko → Prophylaxe mit ASS oder LMW-Heparin. Im Gegensatz zu Thalidomid verursachen Lenalidomid/Pomalidomid kaum Neuropathien, wirken dafür aber myelosuppressiv.
- Proteasom-Inhibitoren (PI): Bortezomib (Velcade®), Carfilzomib (Kyprolis®), Ixazomib (Ninlaro®);
NW: Polyneuropathie (PNP), Diarrhö, Myelosuppression. PNP bei Bortezomib geringer bei 1 x wöchentlicher und subkutaner Gabe. PNP kaum bei Carfilzomib (i.v., selten kardiale NW, Hypertonus) und Ixazomib (oral, gastrointestinale NW).
- Histon-Deacetylase-Inhibitoren: Panobinostat (Farydak®, oral). Epigenetische Therapie durch Modifikation von Histonen. NW: Myelosuppression, gastrointestinale Nebenwirkungen
- Antikörper: Elotuzumab (Empliciti®, anti-SLAMF7; Wirkung über ADCC und NK-Zellstimulation), Daratumumab, Isatuximab (Darzalex®, Sarclisa®; anti-CD38; Wirkung über ADCC und Komplementaktivierung). NW: Infusionsreaktionen, Interaktion mit Immunfixation und Blutgruppenbestimmung (nur CD38-Ak: Blutgruppenbestimmung vor Therapiebeginn und Blutgruppenausweis notwendig). Andere CD38-Ak in Studien: MOR202, TAK-079

- **BCMA (B cell maturation Antigen)-Therapie (aktuell bei schwer vortherapierten Patienten):**
 1. **ADC (Antibody-drug conjugate)**, Belantamab mafodotin, Blenrep® (anti-BCMA + MMAF) Monotherapie ohne Steroide 30 % Ansprechen; NW: Keratopathie, Zytopenie
 2. T-cell engager, z.B. bispezifische Antikörper (BCMAxCD3): Teclistamab, Elranatamab, AMG 420, CC-93269 ; Ansprechen: 50 - 83 %; NW: Cytokine release syndrome (CRS, Grad 3/4 0 - 9 %), Neurotox (Grad 3/4 0 - 1 %), Zytopenie. Vorteil: Off-the-shelf
 3. Zelluläre Therapie mit genveränderten autologen T-Zellen, CAR-T-cell (Chimeric antigen receptor) gegen BCMA Single-shot-Infusion nach lymphodepletierender Therapie mit Fludarabin/Cyclophosphamid: Ide-cel® (bb2121), Cita-cel (JNJ-4528); Ansprechen: 76 - 98 %; NW: CRS Grad 3/4 4 - 7 %; Therapie mit Tocilizumab IL-6-Antikörper, ICANS (Immune effector cell associated neurologic syndrome Grad 3/4 2 - 10 %) neurotoxisch, Zytopenie; Probleme: CAR-T-Persistenz kurz, nur in akkreditierten Zentren, Patienten-spezifische Herstellung notwendig, Herstellung für Europa nur in extrem geringen Mengen
- Selinexor (Inhibitor Nuklearexport); NW: Hyponatriämie, Zytopenie, GI
- Targeted Therapie (off label): Venetoclax (bcl-2 Überexpression bei t(11;14)), BRAF/MEK-Inhibitoren bei BRAF-Mutation

A. **Erstlinientherapie:**

- **Patienten < 70 J. in gutem AZ ohne Komorbiditäten:** Hochdosiskonzept Induktion 4 Zyklen VRD = Velcade®/Revlimid®/Dexamethason oder Daratumumab/Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason. Dann zytotoxische Mobilisation (z.B. Cyclophosphamid + G-CSF) mit autologer Stammzellapherese. Dann Hochdosischemotherapie (Melphalan 200 mg/m²) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. Tandemtransplantation (= erneute Hochdosistherapie nach 3 Monaten) bei Patienten mit Hochrisikokonstellation. Im Anschluss Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (ohne Dexamethason, off-label in Kombination mit Carfilzomib bei Hochrisiko) als Dauertherapie bis Progress; Erreichen einer kompletten Remission ist kein Grund für ein Ende der Therapie. Alternativen: Bortezomib bei Hochrisiko oder Ixazomib mit geringerer Effektivität. In klinischen Studien 4er-Kombi aus CD38-Antikörper + VRD überlegen (50 % MRD (minimal residual disease-negativ), 3-Jahres PFS (= progressive free survival) 89 %) aber noch nicht zugelassen. Studien mit Absetzversuchen der Erhaltungstherapie bei MRD-Negativität laufen.
- **Patienten > 70 J. oder Komorbiditäten:** Kombinationstherapie: Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason kontinuierlich (alternativ: 8 Zyklen VRD = Velcade®/ Revlimid®/Dexamethason gefolgt von Erhaltung mit Revlimid®/Dexamethason (Rd) bis Progress. Beachte Dosisanpassung bei alten und gebrechlichen Patienten, aber auch Unterbehandlung vermeiden. Mit Daratumumab kann auch ohne Hochdosistherapie Negativität für minimale Resterkrankung erreicht werden.

B. **Rezidivtherapie:**

- Erneute Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation
- 3er-Kombinationen (IMiD oder PI backbone) sind 2er Kombinationen überlegen! Therapiedauer meist bis zum Progress mit Induktions- und Erhaltungsphase, Auswahl nach vorheriger Exposition und Refraktärität.
Therapieprotokolle: Lenalidomid + Dexamethason + Daratumumab/Carfilzomib/Elotuzumab/Ixazomib; Pomalidomid + Dexamethason + Bortezomib/Elotuzumab/Isatuximab/Daratumumab; Bortezomib + Dexamethason + Daratumumab/Panobinostat; Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethason; 2er-Kombinationen: IMiD + Dexamethason; Carfilzomib + Dexamethason; Bortezomib + Doxorubicin; Bendamustin (nicht-kreuzreagierendes Alkylans) oder orales Cyclophosphamid ± Steroide; Monotherapie: Daratumumab, Blenrep®
- Experimentelle Studienprotokolle unter Verwendung neuer Substanzen, z.B. Filanesib (Kinesin-Spindel-Protein-Inhibitor), Melflufen (lipophilisiertes Alkylanz mit 50-fach gesteigerter Potenz gegenüber Melphalan); bispezifische Antikörper gegen neue Antigene (GPRC5D, CD38, FcRH5), CAR-Zellen gegen andere Antigen (CD19; Light chain, CD38, NKG2D) sowie allogene CAR-T.
- Allogene Stammzelltransplantation bei Höchststrisikoerkrankung, z.B. Frührezidiv nach Hochdosistherapie (= Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Hochdosis)

C. **Ergänzende Therapiemaßnahmen:**

- **Patienten profitieren von einer frühzeitigen Gabe von Bisphosphonaten**, die die Osteoklastenfunktion hemmen, z.B. Pamidronat (Aredia®) oder Zoledronat (Zometa®); alternativ Denosumab (Xgeva®, anti-RANKL-Ak, Vorteile bei Niereninsuffizienz) → Reduktion von Frakturen der Wirbelsäule und von Schmerzen. Beachte NW: Kieferosteonekrosen, bes. nach zahnärztlichen Interventionen → Konsil vor Therapie, Mundhygiene, antibiotische Prophylaxe vor großen Eingriffen. (Einzelheiten zu den Präparaten → siehe Kap. Osteoporose)
- **Bei Knochenherden Prophylaxe einer Spontanfraktur oder Schmerztherapie durch lokale Bestrahlung** (10 - 20 Gy in 1 - 2 Wochen)
- Operative Fixation bei Fraktur, Vertebroplastie oder Kyphoplastie bei WK-Brüchen

- Intravenöse Substitution von IgG bei Antikörpermangelsyndrom und gehäuften Infekten
- Impfungen gegen Pneumokokken (**Cave:** Spezielles RKI Schema bei Immunsupprimierten), Influenza; SARS-CoV-2 (ca. 60 % erreichen keine relevanten Titer, besonders während CD38- bzw. BCMA-Therapien, dann Präexpositionsprophylaxe mit passiver Immunisierung mit monatlich Casivirimab/Imdevimab (nur gegen delta-Variante) möglich).
- Gabe von Erythropoetin bei Anämie und Gabe von G-CSF bei Granulozytopenie
- Plasmaseparation bei Hyperviskositätssyndrom mit ZNS-Ausfällen (selten)
- HCO-Leichtkettendialyse (High cut-off-Membran) bei akutem Myelom-bedingtem Nierenversagen parallel zur systemischen Therapie bis FLC (freie Leichtketten) < 1.000 mg/l.

Partielle Remission:

Abfall Serum-Paraprotein $\geq 50\%$ und Urin-M-Protein $\geq 90\%$ oder $\leq 200\text{mg}/24\text{ h}$ und $> 50\%$ ige Reduktion der Weichteilmanifestation

Komplette Remission (CR) - alle Kriterien:

- Kein monoklonales Protein mehr in Serum und Urin nachweisbar (Immunfixation negativ)
- $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark und Verschwinden von Weichteilplasmozytomen

Minimal Resterkrankung (MRD)-Negativität:

Sensitivität mind. 1 auf 10^5 Zellen; Methoden: FACS, NGS (next generation sequencing); aktuelle Therapiestudien befassen sich mit MRD zur Therapiesteuerung.

Nachsorge:

Monatliche Überwachung von Immunglobulinkonzentration (monoklonal/polyklonal), freien Leichtketten, Blutbild, Serumkalzium, Nierenfunktion

Prg:

- Ungünstige Prognosefaktoren:
 - R-ISS-Stadium, Komplikationen (Niereninsuffizienz), refraktärer klinischer Verlauf (Frührezidiv)
 - FISH-Analyse mit del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), +1q, del 1q
 - Genexpressionsprofil, Next Generation Sequencing: Unterschiedliche Definitionen
- Überlebenszeit: Jüngere Patienten mit optimaler Therapie (Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation sowie neuen Substanzen): 10-Jahresüberleben über 50% (chronische Erkrankung)