

# Multiplres Myelom

Erläuterung der wichtigsten Laborwerte  
und Untersuchungen beim Multiplen Myelom

Ein Ratgeber für Patienten,  
Angehörige und Interessierte

**myelom&  
lymphom**  
HILFE ÖSTERREICH

[www.myelom.at](http://www.myelom.at)



**Herausgeber:**

Selbsthilfe Myelom- und Lymphomhilfe Österreich  
ZVR: 847140381

**Vereinsanschrift:**

Elke Weichenberger  
Josef Mayburgerkai 54  
5020 Salzburg  
elke.weichenberger@myelom.at

**Verfasser des medizinischen Textes:**

Priv. Doz. OA Dr. Niklas Zojer, Wilhelminenspital Wien

**Redaktion:**

Priv. Doz. OA Dr. Niklas Zojer, Wilhelminenspital Wien  
DGKS Elke Weichenberger und Friedrich Richter,  
Myelom- und Lymphomhilfe Österreich

**Quelle zu Begriffserklärungen**

**und Referenztabellen:**

<http://www.med4you.at/>

Mit freundlicher Genehmigung von Univ. Doz. Dr. Wolfgang Hübl,  
Vorstand des Zentrallabors des Wilhelminenspitals Wien.

Stand Juni 2008

**Copyright:**

Nachdruck, Wiedergabe, Vervielfältigung und Verbreitung (gleich welcher Art) auch von Teilen oder von Abbildungen bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Herausgebers.

## Multiples Myelom

Wichtige Befunde verständlich gemacht

Erläuterung der wichtigsten Laborwerte und Untersuchungen  
beim Multiplen Myelom

Ein Ratgeber für  
PatientenInnen, Angehörige und Interessierte

## Besonderer Dank

gilt Herrn Priv. Doz. OA Dr. Niklas Zojer vom Wilhelminenspital Wien als Verfasser des medizinischen Textes und den an der Begutachtung dieser Broschüre beteiligten Personen, u. a. Elfi Jirsa und Heidrun Weichenberger.

Mit inhaltlich nicht einschränkender Unterstützung der Firma Celgene GmbH.

Erstellt mit freundlicher Unterstützung des Österreichischen Forums gegen Krebs.



## Haftungsausschluss:

Die Selbsthilfegruppe Myelom- und Lymphomhilfe Österreich übernimmt keinerlei Gewähr für die Vollständigkeit, Richtigkeit, Aktualität oder Qualität jeglicher von ihr erteilten Auskünfte, jeglichen von ihr erteilten Rates und jeglicher von ihr zur Verfügung gestellter Informationen. Eine Haftung für Schäden, die durch Rat, Information und Auskunft der Myelom- und Lymphomhilfe Österreich verursacht wurden, ist ausgeschlossen.

## Vermerk zur geschlechterneutralen Formulierung:

Auch wenn im Text nicht explizit geschrieben, beziehen sich alle personenbezogenen Formulierungen auf weibliche und männliche Personen.



Priv. Doz. OA. Dr. Niklas Zojer  
Oberarzt im Wilhelminenspital Wien,  
Abteilung für Hämatologie und Onkologie

Was bedeutet es, wenn das  $\beta$ -2 Mikroglobulin erhöht ist oder die Leichtketten im Serum bei Verlaufskontrollen sinken? Natürlich müssen diese Fragen im Gespräch mit dem Arzt geklärt werden. Oftmals höre ich allerdings von PatientInnen, dass es gut wäre, zusätzlich eine schriftliche Anleitung zu haben, mit der wichtige Befunde beim Myelom auch eigenständig interpretiert werden können. Damit ergibt sich ein besseres Verständnis der Erkrankung selbst. Die hier vorgestellte Broschüre soll Sie dabei unterstützen. Keineswegs ist dies eine komplette Abhandlung über Labor-Medizin. Es können also bei weitem nicht alle Labor-Parameter besprochen werden. Der Schwerpunkt liegt bei den Parametern, die zur Beurteilung der Myelomerkrankung wichtig sind.

Neben Laborparametern werden auch wichtige Befunde bei Knochenmarkspunktion und der Stellenwert verschiedener Röntgenuntersuchungen besprochen.

Bei den einzelnen Punkten werden jeweils die wichtigsten Bezüge zur Myelomerkrankung dargestellt. Es kann nicht im Detail auf Veränderungen der jeweiligen Parameter aufgrund anderer Erkrankungen eingegangen werden. So könnte ein erhöhter Kalziumwert im Blut viele verschiedene Ursachen haben, etwa Störungen der Nebenschilddrüse, Einnahme bestimmter Medikamente, Vitamin-D-Überdosierung oder das Vorliegen von Knochenmetastasen bei einer Erkrankung wie Brustkrebs. Im Folgenden soll das Hauptaugenmerk auf die Bedeutung der Befunde bei einer Myelomerkrankung gelegt sein.

Ich hoffe, dass diese kurze Broschüre für PatientInnen hilfreich ist, die eigenen Befunde besser zu verstehen.

Für Interessierte sei eine Webseite der Labormedizin von Univ. Doz. Dr. Wolfgang Hübl empfohlen, auf der in auch für Laien verständlicher Form die Bedeutung verschiedener Laborparameter in großer Ausführlichkeit dargestellt wird: [www.med4you.at](http://www.med4you.at)

## Vorwort des Herausgebers

Elke Weichenberger (MM-Patientin)

Friedrich Richter (MM-Patient)



Liebe interessierte Leserinnen und Leser!

In Österreich erkranken jährlich rund 350 Menschen an Multiplen Myelom. Viele von Ihnen kennen das Informationsangebot unserer Selbsthilfe, unser Magazin, aber auch unsere Informationsveranstaltungen in ganz Österreich. Dabei werden auch immer wieder Fragen zu den eigenen Befunden mit den vortragenden medizinischen Experten diskutiert bzw. waren Vorträge über das Thema „Laborparameter“ immer überdurchschnittlich stark frequentiert. Denn beispielsweise Blut- und Harnwerte sind eine wertvolle Hilfe bei Diagnose und Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms. Die vorliegende Broschüre soll Ihnen helfen, die für diese Erkrankung relevanten Werte in Ihren Befunden zu verstehen. Keinesfalls kann jedoch das wichtige Arzt-/Patientengespräch ersetzt werden! Denn erst der Arzt Ihres Vertrauens kann auf Grund seiner Ausbildung und Erfahrungen die Vielzahl an Laborwerten in den richtigen Kontext bringen und damit Art und Erfolg einer Behandlung interpretieren bzw. steuern.

Aber mit dem Wissen um die eigene komplexe Erkrankung und dem richtigen Verständnis der eigenen Befunde können vielfach Therapieentscheidungen gemeinsam mit dem Arzt getroffen werden. Zumindest werden Sie aber viele Entscheidungen besser verstehen. Signale der Erkrankung besser erkennen und gezielt Fragen stellen. Auch Ihr Arzt schätzt aufgeklärte, informierte Patienten. Mit gemeinsamem Verständnis fällt es allen Beteiligten leichter, oftmals schwierige Situationen zu meistern.

Dieses Wissen kann Ihnen auch helfen, mit der Krankheit besser umzugehen, unnötige Ängste abzubauen bzw. zu vermeiden und zu einer besseren Lebensqualität führen.

Wir wünschen Ihnen alles Gute für den Verlauf Ihrer Erkrankung!

Univ. Prof. Dr. Heinz Ludwig

Vorstand der 1. Med. Abteilung,  
Wilhelminenspital Wien



Sehr geehrte, liebe Patientinnen und Patienten!

Umfassende Information über Laborbefunde und deren Bedeutung ist eine wichtige Voraussetzung für die Bewertung der Krankheitssituation. Dies ermöglicht oft die frühzeitige Erkennung von sich anbahnenden Problemen, andererseits können damit auch oft unbegründete Sorgen aus der Welt geschafft werden.

Mögen möglichst viele Leser dieses Büchleins bei der Lektüre erkennen, dass ihre Befunde einen optimalen Erkrankungsverlauf widerspiegeln.

## Inhaltsverzeichnis

Das Multiple Myelom	10		
<b>1. Blutbild</b>	<b>13</b>		
1.1. Erythrozyten (Ery) – Rote Blutkörperchen	14		
1.2. Hämoglobin (Hb) – Roter Blutfarbstoff	15		
1.3. Hämatokrit (Hkt) – fester Anteil des Blutes	15		
1.4. Leukozyten – Weiße Blutkörperchen	16		
1.5. Thrombozyten – Blutplättchen	17		
<b>2. Laborwerte beim Myelom</b>	<b>19</b>		
2.1. Serumelektrophorese – Quantitative Bestimmung der Immunglobuline (Ig)	21		
2.2. Proteinelektrophorese	23		
2.3. Immunfixation (IF)	25		
2.4. Bestimmung der freien Leichtketten im Serum	26		
2.5. Albumin	28		
2.6. $\beta$ -2 Mikroglobulin ( $\beta$ -2 MG)	29		
2.7. Kreatinin	30		
2.8. C-reaktives Protein (CRP)	31		
2.9. Kalzium (Ca <sup>+</sup> )	32		
2.10. Laktatdehydrogenase (LDH)	34		
2.11. Blutsenkung (BSG)	34		
<b>3. Harnuntersuchungen</b>	<b>37</b>		
3.1. Proteinurie, Albuminurie, Harnlektrophorese	37		
3.2. Kreatininclearance	39		
3.3. Leichtketten im Harn	40		
		<b>4. Knochenmarkspunktion</b>	<b>43</b>
		4.1. Zytologie	45
		4.2. Histologie	46
		4.3. Immunphänotypisierung	47
		4.4. Zytogenetische Untersuchung der Myelomzellen	48
		<b>5. Bildgebende Verfahren</b>	<b>53</b>
		5.1. Konventionelles Röntgenbild	53
		5.2. Magnetresonanz (MR)	54
		5.3. Computertomographie (CT)	55
		5.4. Ganzkörperknochenscan (GKS)	56
		5.5. Positronenemissionstomographie (PET)	56
		5.6. Knochendichtemessung	57
		<b>6. Stadieneinteilung und Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie</b>	<b>59</b>
		6.1. Klassische Stadieneinteilung nach Durie-Salmon	59
		6.2. Internationales Staging System (ISS)	61
		6.3. CRAB-Kriterien	62
		6.4. Kriterien zur Abgrenzung MGUS	63
		6.5. Beurteilung des Ansprechens	64
		<b>Fragen an den Arzt</b>	<b>67</b>
		Einige weitere wichtige Begriffe ...	70
		Kostenloses Informationsmaterial	72
		Über unsere Selbsthilfe	73
		Weitere wichtige Adressen	76



## Das Multiple Myelom

Beim Multiplen Myelom (Plasmozytom, Morbus Kahler) handelt es sich um eine diffus oder herdförmig im Knochenmark auftretende Krebserkrankung. Das Multiple Myelom geht von den so genannten Plasmazellen aus, die im Immunsystem für die Antikörperbildung zuständig sind. Durch eine bösartige Entartung der Plasmazellen gerät die Vermehrung der Zellen im Knochenmark außer Kontrolle.

Die krankhaft veränderten Plasmazellen produzieren Antikörper oder Bruchstücke von Antikörpern, die so genannten Paraproteine. Diese sind nicht mehr in der Lage, ihre Aufgaben in der Infektionsabwehr zu erfüllen. Treten die entarteten Plasmazellen an mehreren Stellen im Skelett auf, spricht man vom Multiplen Myelom. Weist der Körper nur eine befallene Stelle auf, wird die Krankheit auch als Plasmozytom bezeichnet.

Die unkontrollierte Vermehrung der Plasmazellen im Knochenmark und die Bildung der Paraproteine können zur Auflösung der Knochensubstanz, zur Veränderung des Blutbildes und zur Schädigung von anderen Organsystemen, z. B. der Nieren, führen.

Das Multiple Myelom macht etwa ein Prozent aller Krebserkrankungen aus, betroffen sind vor allem ältere Menschen. Eine dauerhafte Heilung ist mit den zurzeit zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden nur bei einem solitären Plasmozytom möglich.

**Wo Sie weitere ausführliche und kostenlose Informationsmaterialien zum Multiplen Myelom erhalten können, erfahren Sie am Ende dieser Broschüre.**



## 1. Blutbild

Begriffserklärung:

Erythrozyten	Rote Blutkörperchen
Hämoglobin	Roter Blutfarbstoff
Anämie	Mangel an roten Blutkörperchen
Leukozyten	Weiße Blutkörperchen
Lymphozyten	Untergruppe der <b>Leukozyten</b>
Granulozyten	Untergruppe der <b>Leukozyten</b>
Leukopenie	Mangel an weißen Blutkörperchen
Leukozytose	Vermehrung von weißen Blutkörperchen
Thrombozyten	Blutplättchen
Plasmazellen	Ausgereifte B-Lymphozyten (Antikörperbildung)
Myelomzellen	Krankhafte monoklonale Plasmazellen

Unter dem Blutbild versteht man eine Analyse der Zellen des Blutes. Die Blutzellen sind der „feste“ Anteil des Blutes. Zu diesen zählen die **Erythrozyten, Leukozyten** und **Thrombozyten**.

- Die Untersuchung des Blutbildes ist u. a. wichtig zur Erkennung einer **Anämie** oder eines Mangels an weißen Blutkörperchen.

Mit einem Blutbild alleine kann die Diagnose eines Myeloms nicht gestellt werden. Es können allerdings wichtige Hinweise auf die Schwere der Erkrankung gewonnen werden.

- Eine ausgeprägte **Anämie** bei Diagnosestellung eines Myeloms spricht etwa für eine starke Verdrängung der Blutbildung im Knochenmark durch **Plasmazellen** und damit für eine eher fortgeschrittene Erkrankung.

- Der **Hämoglobin**-Wert, mit dem das Ausmaß einer **Anämie** am besten festgelegt werden kann, fließt auch in die Stadieneinteilung des Myeloms ein, die so genannte Durie-Salmon-Stadieneinteilung.

Ein Blutbild wird auch bestimmt, um die **Leukozyten**-Werte unter Chemotherapie zu überprüfen, da diese nach Therapie vorübergehend abfallen können.

Wichtig ist, die Referenzbereiche und die Einheiten, in denen die Werte angegeben sind, zu beachten!

- Diese können von Labor zu Labor unterschiedlich sein.
- Referenzbereiche geben den Normalbereich an, in dem sich die Werte von gesunden Personen bewegen.
- Manchmal werden abnorme Laborbefunde mit Sternchen gekennzeichnet.

### 1.1. Erythrozyten (Ery) – Rote Blutkörperchen

Die Erythrozyten werden, wie die meisten anderen Bestandteile des Blutes, im Knochenmark gebildet. Eine Besiedlung des Knochenmarks durch bösartige Zellen, wie beim Myelom der Fall, kann durch Verdrängung der blutbildenden Zellen zu einer **Anämie** führen.

Auch eine Chemotherapie kann vorübergehend zu einer **Anämie** führen, da die Produktion von roten Blutkörperchen durch eine Chemotherapie gedrosselt wird. Bei einer **Anämie** finden sich niedrige Werte von **Erythrozyten** und folglich auch niedrige **Hämoglobin**-Werte.

Eine ausgeprägte **Anämie** führt zu Blässe, Schwäche, Leistungsabfall, sowie gelegentlich zu Atemnot und Schwindel.

Referenzbereich:

Erythrozyten	Referenzbereich	Einheit
	Männer 4,5 – 5,5	Tera/l oder Millionen/ $\mu$ l
	Frauen 4,0 – 5,0	Tera/l oder Millionen/ $\mu$ l

### 1.2. Hämoglobin (Hb) – Roter Blutfarbstoff

Das **Hämoglobin** ist wichtigster Bestandteil der roten Blutkörperchen, die den Sauerstoff von der Lunge zu den Geweben des Körpers transportieren.

Referenzbereich:

Hämoglobin	Referenzbereich	Einheit
	Männer 13 – 17,5	g/dl = g %
	Frauen 12,5 – 16	g/dl = g %

### 1.3. Hämatokrit (Hkt) – fester Anteil des Blutes

Der **Hämatokrit**-Wert bezeichnet den festen Anteil am Volumen des Blutes, also die Blutzellen. Da die roten Blutzellen bei weitem den größten Anteil der Blutzellen ausmachen, kann der **Hämatokrit**-Wert auch als Maß für die Menge an **Erythrozyten** im Blut gesehen werden. Ein niedriger **Hämatokrit**-Wert kann daher Zeichen einer **Anämie** sein.

Referenzbereich:

Hämoglobin	Referenzbereich	Einheit
	Männer 40 – 54	%
	Frauen 37 – 47	%



## 1.4. Leukozyten – Weiße Blutkörperchen

Diese Zellen haben die Aufgabe, Infektionen abzuwehren, also eindringende Bakterien oder Viren abzutöten. Die **Leukozyten** unterteilt man weiter in

- **Granulozyten**, spezialisiert auf die Abwehr von Bakterien und
- **Lymphozyten**, die überwiegend Viren abwehren.

Eine Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen findet man vor allem als Folge einer Chemotherapie, da diese die Produktion dieser Zellen im Knochenmark hemmt.

Auch neuere Medikamente, die zur Behandlung des Myeloms eingesetzt werden, können zu einer vorübergehenden Abnahme der **Leukozyten** führen.

Bei niedrigen **Leukozytenwerten** spricht man von **Leukopenie**. Ist diese sehr ausgeprägt, besteht eine verstärkte Anfälligkeit gegenüber Infektionen.

Gelegentlich ist die Besiedlung des Knochenmarks durch Myelomzellen so massiv, dass dadurch auch die Neubildung von weißen Blutkörperchen behindert ist, was sich ebenfalls in einer **Leukopenie** äußert.

Eine Leukozytose, also eine Vermehrung von Leukozyten, findet man hingegen häufig bei bakteriellen Infektionen.

Referenzbereich:

Leukozyten	Referenzbereich	Einheit
	4 – 10	Tausend/ $\mu$ l
	4 – 10	$\times 10^9/l$

## 1.5. Thrombozyten – Blutplättchen

Dies sind kleine Zellelemente, die für die Blutgerinnung zuständig sind. Dieselben Faktoren, die zu einer **Anämie** oder **Leukopenie** führen, können auch eine Abnahme der **Thrombozytenzahl** verursachen.

Bei einer starken Abnahme der **Thrombozytenzahl** kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Beispielsweise bluten Wunden verstärkt nach. Auch kann es spontan zu Nasenbluten kommen oder zu kleinen, flohstichartigen Hautblutungen, vor allem an den Beinen.

Referenzbereich:

Thrombozyten	Referenzbereich	Einheit
	150 – 360	Tausend/ $\mu$ l



## 2. Laborwerte beim Myelom

Begriffserklärung:

<b>Proteine</b>	Eiweißstoffe des Blutes
<b>Albumin</b>	Größte Gruppe der Eiweißstoffe des Blutes
<b>Hypoalbuminämie</b>	Niedriger Albuminspiegel
<b>Immunglobuline</b>	(Ig) Eiweißstoffe des Blutes, auch als Antikörper bezeichnet
<b>Schwere Ketten</b>	Bestandteil der Immunglobuline (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD)
<b>Leichte Ketten</b>	Bestandteil der Immunglobuline (κ [Kappa] und λ [Lambda])
<b>β-2 Mikroglobulin</b>	(Beta-2 MG) Eiweißstoff der Zellmembran
<b>Plasmazellen</b>	Ausgereifte B-Lymphozyten (Antikörperbildung)
<b>Myelomzellen</b>	Krankhafte monoklonale Plasmazellen
<b>Paraprotein</b>	Monoklonales Immunglobulin
<b>Plasma</b>	Flüssiger Anteil des Blutes
<b>Serum</b>	Flüssiger Anteil des Blutes (Plasma) ohne Gerinnungsfaktoren
<b>Hyperkalzämie</b>	Kalzium-Überschuss im Blut
<b>Hypokalzämie</b>	Kalzium-Mangel im Blut
<b>Kreatinin</b>	Parameter für die Nierenfunktion

Die Bestimmung der Laborwerte erfolgt aus dem „flüssigen“ Anteil des Blutes (etwa 55 % der Gesamtblutmenge). Dieser flüssige Anteil heißt Plasma bzw. Serum. Aus technischen Gründen werden die meisten Werte aus dem Serum bestimmt.

Nachstehend werden folgende Untersuchungen bzw. Parameter kurz erläutert:

- Serumelektrophorese zur quantitativen Bestimmung der Immunglobuline (Ig)
- Proteinelektrophorese zur Trennung der Eiweißstoffe des Blutes
- Immunfixation zum Nachweis schon kleiner Mengen an Paraprotein
- Bestimmung der freien Leichtketten
- Weitere wichtige Laborparameter

Wichtig ist, die Referenzbereiche und die Einheiten, in denen die Werte angegeben sind, zu beachten (siehe dazu Abbildung 1)!

Analyse	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>KLINISCHE CHEMIE</b>			
Glucose (S.)	* 116	mg/dl	50-110
Cholesterin(S.)	* 70	mg/dl	100-200
Triglyceride(S)	97	mg/dl	50-150
Harnsäure (S.)	5.8	mg/dl	3.5-7.0
Bilirubin, ges. (S.)	0.4	mg/dl	-1.0
AST(GOT)S., IFCC, 37°C	21	U/l	-35
ALT(GPT)S., IFCC, 37°C	23	U/l	-45
GT, gamma S, IFCC, 37°C	7	U/l	-71
Phosph. alk, IFCC, 37°C	120	U/l	40-129
LDH (S.), IFCC, 37°C	53	U/l	-248
Eisen (S.)	85	ug/dl	60-160
Transferrin(S.)	* 1.17	g/l	1.74-3.31
Transferrinsättigung	* 51.6	%	16-45
BUN (S.)	*** 66	mg/dl	6-25
Kreatinin (S.)	* 2.6	mg/dl	0.5-1.2
Natrium (S.)	* 134	mmol/l	135-150
Kalium (S.)	3.7	mmol/l	3.5-5.5
Calcium (S.)	2.67	mmol/l	2.1-2.7
Phosph.anorg(S)	1.2	mmol/l	0.8-1.6
Magnesium (S.)	0.93	mmol/l	0.7-1.0
Ferritin (S.)	*** 781	ug/l	30-300
<b>PROTEINCHEMIE - IMMUNOLOGIE</b>			
Eiweiß (S.)	*** 10.9	g/dl	6.0-8.0
Albumin(S.)rel	* 38.85	%	54.29-66.73
alpha1Globulin(S.)re	* 2.45	%	2.65-6.15
alpha2Globulin(S.)re	* 4.00	%	6.41-11.43
beta-Globulin(S.)rel	* 13.85	%	8.36-13.76
gamma-Globulin(S.)re	* 40.85	%	10.04-20.91
Albumin(S.)	4.23	g/dl	3.62-4.93
alpha-1-Globulin(S.)	0.27	g/dl	0.19-0.45
DVR:0000191	KAV-ADV/AGF - PBMS		Seite 1

Abbildung 1: Beispiel: Laborbefunde eines Myelompatienten

## WICHTIG: Referenzbereiche und Einheiten beachten!

**Referenzbereiche beachten.** Diese können von Labor zu Labor unterschiedlich sein. Referenzbereiche geben den Normalbereich an, in dem sich die Werte von gesunden Personen bewegen. Manchmal werden abnorme Laborbefunde mit Sternchen gekennzeichnet.

**Einheiten beachten,** in denen die Werte angegeben sind. Die **Immunglobulin**-Werte (z. B. IgG quant) können etwa in g/l (Gramm/Liter), g/dl (Gramm/Deziliter) oder mg/dl (Milligramm/Deziliter) angegeben werden. IgG quant 22.21 g/l = 2.22 g/dl = 2221 mg/dl

## 2.1. Serumelektrophorese – Quantitative Bestimmung der Immunglobuline (Ig)

Die **Immunglobuline** sind Eiweißstoffe des Blutes mit Abwehrfunktion. Sie werden von **Plasmazellen** des Knochenmarks produziert. Normalerweise findet sich eine Vielfalt von **Immunglobulinen** im Blut, die jeweils die Aufgabe haben, unterschiedliche „Feinde“ des Organismus, wie etwa Bakterien, zu erkennen und für die Zerstörung durch andere Abwehrzellen zu markieren. In der **Serumelektrophorese** finden sich die **Immunglobuline** im so genannten Gamma (γ)-Bereich. **Immunglobuline** setzen sich aus „schweren Ketten“ und „leichten Ketten“ zusammen (siehe Abbildung 2).

Myelomzelle produziert Immunglobuline und auch freie Leichtketten

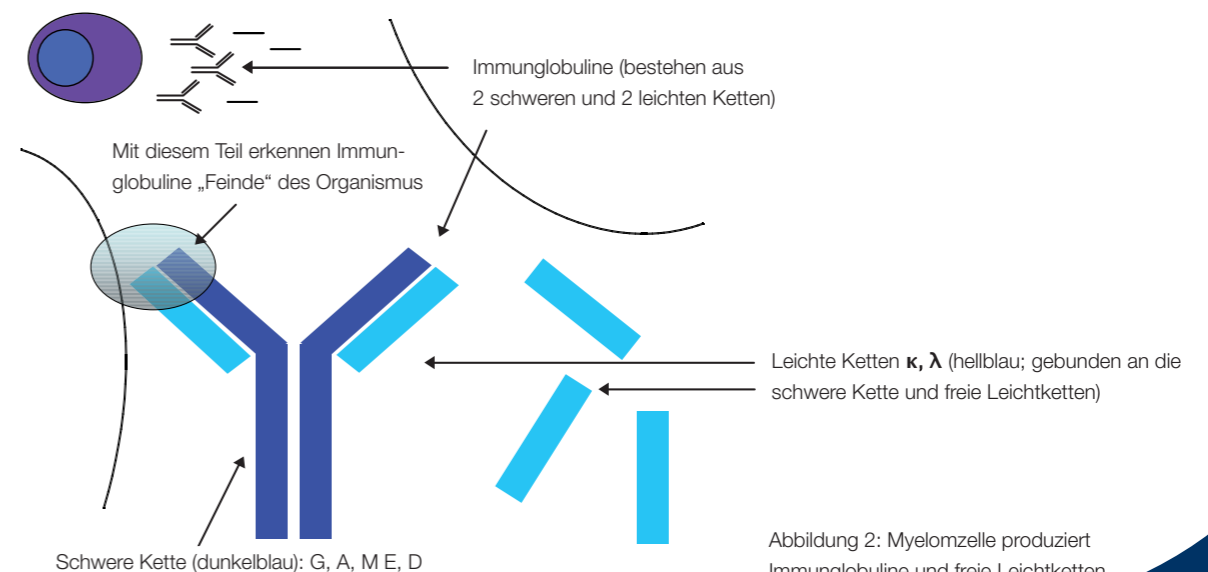


Abbildung 2: Myelomzelle produziert Immunglobuline und freie Leichtketten

- Es gibt 5 unterschiedliche Grundformen von schweren Ketten, und zwar G, A, M, D, E. Man spricht auch abgekürzt von IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Ig steht dabei für **Immunglobulin**.
- Dagegen gibt es nur 2 Arten von leichten Ketten, die mit griechischen Buchstaben bezeichnet werden:  $\kappa$  (Kappa) und  $\lambda$  (Lambda).

Wenn sich ein komplettes **Immunglobulinmolekül** z. B. aus einer schweren Kette G und einer leichten Kette  $\kappa$  zusammensetzt, spricht man abgekürzt von IgG  $\kappa$  (ausgesprochen: IGG Kappa).

Beim Myelom produzieren bösartige **Myelomzellen ein Immunglobulin (Paraprotein)** bestimmter Form in großer Menge.

- Man spricht auch von einer „klonalen“ Erkrankung, da sich die **Myelomzellen** von einer einzigen bösartigen **Plasmazelle** ableiten.

Dieses einzigartige „klonale“ **Immunglobulin (= Paraprotein)** ist in der **Serumelektrophorese** als **monoklonale Bande** erkennbar (siehe Abbildung 3 auf Seite 24).

- Werden die **Immunglobuline** quantitativ bestimmt (wird also deren Menge im Serum ermittelt), kann man etwa bei einem Myelom mit Paraprotein IgG  $\kappa$  erhöhte IgG Werte nachweisen.
- Oftmals sind dann die Werte der anderen **Immunglobuline** (also in unserem Beispiel: IgA, IgM, IgE, IgD) verringert, weil bei der Myelomerkrankung die gesunden, normalen **Plasmazellen**, die diese **Immunglobuline** produzieren, durch die bösartigen **Myelomzellen** verdrängt werden.

- Es kann auch der Leichtkettenanteil des **Immunglobulins** nachgewiesen werden (in unserem Beispiel:  $\kappa$ ). Heute wird allerdings zunehmend nicht mehr die Gesamtmenge der **Leichtketten** im Serum bestimmt (also **Leichtketten** gebunden an die schweren Ketten als Bestandteil eines kompletten **Immunglobulinmoleküls** und freie, ungebundene **Leichtketten**), sondern nur mehr die freien **Leichtketten**, da der Wert der freien **Leichtketten** die größere Bedeutung für die Myelomerkrankung hat (siehe unten unter „Bestimmung der freien Leichtketten im Serum“).

Referenzbereiche:

		Referenzbereich	Einheit	Referenzbereich	Einheit
<b>IgG</b>		7 – 16	g/l	700 – 1600	mg/dl
<b>IgA</b>		0,7 – 4,0	g/l	70 – 400	mg/dl
<b>IgM</b>	Männer	0,4 – 2,3	g/l	40 – 230	mg/dl
	Frauen	0,4 – 2,8	g/l	40 – 280	mg/dl
<b>IgD</b>		0,003 – 0,14	g/l	0,3 – 14	mg/dl
<b>*IgE</b>		bis 220	U/ml		

\* Erwachsene haben 100 U/ml als Obergrenze

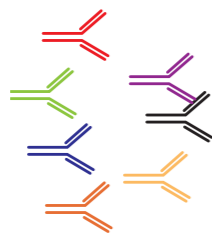
## 2.2. Proteinelektrophorese

Bei der Proteinelektrophorese werden die Eiweißstoffe (**= Proteine**) des Blutes entsprechend ihrer Größe und elektrischen Ladung auf einer Folie aufgetrennt. Anschließend werden diese **Proteine** mit einer Färbung auf der Folie sichtbar gemacht. Die Färbintensität entspricht dann der Menge eines bestimmten **Proteins** und kann mit bestimmten Methoden zahlenmäßig erfasst werden. So entsteht die Elektrophorese-Kurve, die die jeweilige Menge bestimmter **Protein**-Gruppen anzeigt.

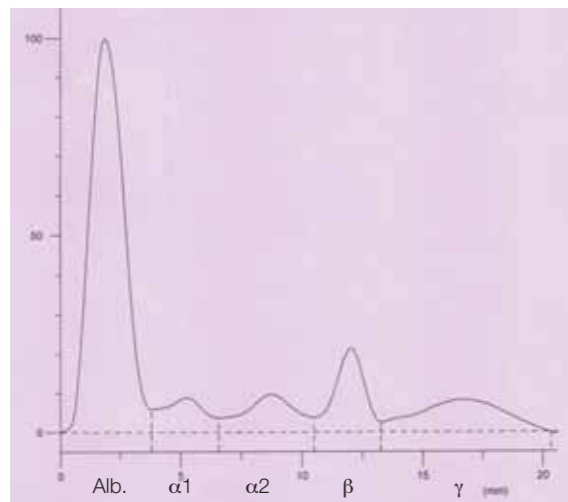
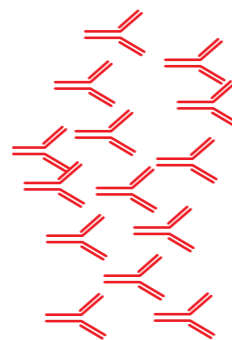
Die **Myelomzellen** produzieren einen Eiweißstoff mit bestimmter Größe und Ladung, das so genannte **Paraprotein**. In der Elektrophorese-Kurve erscheint dieses **Paraprotein** als „Zacke“. Man spricht auch von **monoklonaler Bande** oder „**M-Gradient**“, weil eben eine große Menge dieses gleichartigen Eiweißstoffes produziert wird. Der **M-Gradient** findet sich üblicherweise im Gamma ( $\gamma$ )- oder Beta ( $\beta$ )- Bereich der Elektrophoresekurve (siehe Abbildung 3).

Die Proteinelektrophorese kann auch sehr gut dazu herangezogen werden, das Ansprechen auf Therapie zu überprüfen. Bei wirksamer Therapie sterben die **Myelomzellen** ab, es wird weniger **Paraprotein** produziert und der **M-Gradient** wird kleiner.

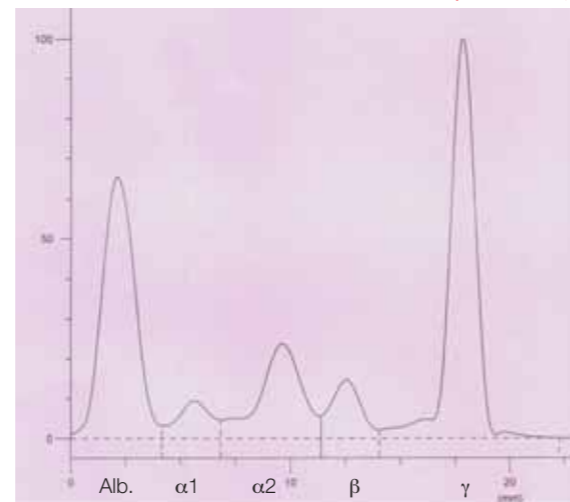
Bei einer Elektrophorese einer gesunden Person findet sich im Gamma ( $\gamma$ )-Bereich eine relativ flache Kurve. Diese wird hervorgerufen durch eine Vielfalt von Immunglobulinen, die durch normale Plasmazellen produziert werden.



Eine klonale Plasmazelle (Myelomzelle) produziert große Mengen eines Immunglobulins eines einzigen Typs. Dieses Immunglobulin („Paraprotein“) erscheint in der Elektrophorese als Zacke („M-Gradient“)



Elektrophorese: gesunde Person



Elektrophorese: Myelompatient

Abbildung 3: Elektrophoresekurve

Referenzbereiche:

Im Serum	Referenzbereich	Einheit	Referenzbereich	Einheit
<b>Albumin rel.</b>	59 – 70	%		
<b>alpha-1-Globulin rel.</b>	2,0 – 3,5	%		
<b>alpha-2-Globulin rel.</b>	5,3 – 9,3	%		
<b>beta-Globulin rel.</b>	7,6 – 13,0	%		
<b>gamma-Globulin rel.</b>	10,5 – 19,0	%		
<b>Albumin abs.</b>	3,8 – 5,2	g/dl	38 – 52	g/l
<b>alpha-1-Globulin abs.</b>	0,14 – 0,25	g/dl	1,4 – 2,5	g/l
<b>alpha-2-Globulin abs.</b>	0,25 – 0,69	g/dl	2,5 – 6,9	g/l
<b>beta-Globulin abs.</b>	0,50 – 0,90	g/dl	5,0 – 9,0	g/l
<b>gamma-Globulin abs.</b>	0,70 – 1,50	g/dl	7,0 – 15,0	g/l

## 2.3. Immunfixation (IF)

Die Methode der Immunfixation ist genauer im Nachweis kleiner Mengen von **Paraprotein**. Bei dieser Methode wird nach Auftrennung der **Proteine** auf einer Folie eine Färbung mit bestimmten Antikörpern durchgeführt. Es werden also Eiweißstoffe eingesetzt, die spezifisch bestimmte **Immunglobulin**-Arten erkennen können.

Diese Untersuchung spielt eine Rolle bei der Diagnose einer Myelomerkrankung, aber auch bei der Beurteilung eines Therapieansprechens. Auch wenn der „M-Gradient“ in der Elektrophoresekurve nach Therapie verschwindet, ist es doch vielfach noch möglich, mittels Immunfixation geringe Mengen des **Paraproteins** nachzuweisen. Erst wenn auch in der Immunfixation keine Bande mehr nachweisbar ist, kann man von „Immunfixation-negativer“ kompletter Remission sprechen.

## 2.4. Bestimmung der freien Leichtketten im Serum

**Leichtketten** ( $\kappa$  und  $\lambda$ ) werden auch normalerweise in einem leichten Überschuss produziert. Das heißt also, dass sich **Leichtketten** nicht nur gebunden im **Immunglobulin**-Molekül im **Serum** finden, sondern auch in „freier“, ungebundener Form.

Beim Myelom ist die Überschussproduktion der **Leichtketten** mitunter besonders ausgeprägt, d. h., es finden sich dann besonders viele freie **Leichtketten** im **Serum**. Das ist deswegen von Bedeutung, weil freie **Leichtketten**, im Gegensatz zum kompletten **Immunglobulinmolekül** über die Niere in den Harn gelangen. Auf ihrem Weg über die Niere können **Leichtketten** zur Nierenschädigung beitragen, besonders wenn sie in großer Menge vorliegen und die Nierenkanälchen verstopfen.

Mittlerweile ist es möglich, **freie Leichtketten** im **Serum** und Harn zu messen. Man spricht bei Vorhandensein eines abnormen Eiweißstoffes im Harn bei Myelompatienten nach dem Entdecker von „**Bence-Jones Proteinurie**“ („Proteinurie“ = Ausscheidung eines Eiweißstoffes mit dem Urin).

Gelegentlich kommt es vor, dass die **Myelomzellen** nicht in der Lage sind, eine **schwere Kette** zu produzieren. Es findet dann ausschließlich eine **Leichtketten-Produktion** statt, und man findet im **Serum** dann freie Leichtketten, aber kein komplettes **Immunglobulin-Molekül**. In diesen Fällen (etwa 20 % aller Myelompatienten) spricht man von **Leichtketten-Myelom**.

Da **freie Leichtketten** rasch über den Harn ausgeschieden werden, ist in diesen Fällen in der Proteinelektrophorese kein M-Gradient erkennbar. Mit einem speziellen Test ist allerdings die Bestimmung der **freien Leichtketten**

im **Serum** dennoch möglich. Dieser Test (der „Freie Leichtketten Test“) hat die Diagnosestellung bei Leichtketten-Myelomen wesentlich erleichtert. Der Test ist in diesen Fällen auch besonders wichtig, um das Ansprechen auf Therapie zu überprüfen.

Aber auch bei anderen Typen der Myelomerkrankung hat sich der Test als wertvoll erwiesen. Unter anderem ist eine raschere Beurteilung des Therapieansprechens möglich, da bei erfolgreicher Therapie die **freie Leichtketten** früher absinken als die kompletten **Immunglobulinmoleküle**.

Außerdem kann ein höherer Wert für **freie Leichtketten** eine aggressivere Erkrankung anzeigen und eine größere Gefahr für Nierenschädigung. Auch bei drohendem Rückfall der Erkrankung (nach zunächst erfolgreicher Erstbehandlung) steigen die **freien Leichtketten** oft früher an als die kompletten **Immunglobulinmoleküle**.

- Die  $\kappa / \lambda$ -Ratio (das Verhältnis von  $\kappa$  zu  $\lambda$ ) wird bestimmt, da die freien **Leichtketten** auch bei Personen mit Nierenfunktionsstörung ohne Myelom erhöht sein können. Es kommt zu einer verminderten Ausscheidung der auch von normalen **Plasmazellen** gebildeten **freie Leichtketten** und die **Serumspiegel** sowohl von  $\kappa$ - als auch von  $\lambda$ - **Leichtketten** steigen an. Das Verhältnis von  $\kappa$ - zu  $\lambda$ - Konzentration ändert sich allerdings dabei kaum.

Die Bestimmung der  $\kappa / \lambda$ -Ratio ist also bei der Diagnosestellung vorteilhaft, da bei einer Myelomerkrankung üblicherweise nur ein Typ einer Leichtkette vermehrt ist und es daher – anders als bei einer Nierenfunktionseinschränkung alleine – zu einer deutlichen Verschiebung der  $\kappa / \lambda$ -Ratio kommt.

Eine Normalisierung der  $\kappa / \lambda$ -Ratio gilt, zusammen mit dem fehlenden Nachweis monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark mittels **Immuno-phänotypisierung** – siehe unten –, als Indikator für ein besonders gutes Ansprechen auf Therapie. Man spricht dann von „stringenter“ kompletter Remission.

Referenzbereiche:

Freie Leichtketten im Serum	Referenzbereich	Einheit
Freies Kappa	3,3 – 19,4	mg/l
Freies Lambda	5,7 – 26,3	mg/l
$\kappa / \lambda$ -Ratio	0,26 – 1,65	

## 2.5. Albumin

Das **Albumin** ist ein Eiweißstoff und hat normalerweise den höchsten Anteil an der Gesamtmenge der **Proteine** des **Serums**. In der Proteinelektrophorese findet man die **Albumin**-Zacke ganz links noch vor dem Alpha ( $\alpha$ )- Bereich.

- **Albumin** ist erstens wichtig, um Flüssigkeit in den Gefäßen zu halten (bei starkem **Albumin**-Mangel kann es zu Ödemen kommen), zweitens dient es auch als Transport-Protein (bestimmte kleinere Moleküle werden an Albumin gebunden im Blut transportiert). Unter anderem ist auch ein gewisser Teil des Serumkalziums albumingebunden.
- **Albumin** wird in der Leber produziert.

Niedrige **Albumin**-Spiegel können bei Myelompatienten eine erhöhte Krankheitsaktivität anzeigen. Man nimmt an, dass von **Myelomzellen** produzierte Botenstoffe (wie Interleukin-6) die **Albumin**-Produktion in der Leber drosseln können (im Gegensatz dazu wird die Produktion des C-reaktiven Proteins [CRP] in der Leber durch Interleukin-6 gesteigert; siehe unten). **Albumin** kann bei Nierenschädigung mit dem Urin verloren

gehen. Auch dieser Mechanismus kann bei Myelomerkrankung zur **Hypoalbuminämie** beitragen.

Referenzbereiche:

Im Serum	Referenzbereich	Einheit	Referenzbereich	Einheit
<b>Albumin rel.</b>	59 – 70	%		
<b>Albumin abs.</b>	3,8 – 5,2	g/dl	38 – 52	g/l

## 2.6. $\beta$ -2 Mikroglobulin ( $\beta$ -2 MG)

Dies ist ein Eiweißstoff, der Bestandteil der Zellmembran fast aller Zellen ist. Große Mengen von  **$\beta$ -2 Mikroglobulin** (Sprich: Beta 2 Mikroglobulin) finden sich an weißen Blutkörperchen, vor allem an **Lymphozyten**, aber auch an **Plasmazellen**. Da dieser Eiweißstoff in der Proteinelektrophorese im Beta ( $\beta$ )- Bereich zu finden ist, wird er mit diesem griechischen Buchstaben bezeichnet.

Erhöhte Werte im Blut finden sich bei Myelompatienten, da im Zuge des raschen Wachstums der Tumorzellen  **$\beta$ -2 Mikroglobulin** aus der Zellmembran freigesetzt wird, auch deshalb, weil ein Teil der rasch neugebildeten Zellen nicht lange lebensfähig ist und zugrunde geht. Die Höhe des Wertes für  **$\beta$ -2 Mikroglobulin** spiegelt die Tumormasse wieder, d. h., je mehr **Myelomzellen** im Körper vorhanden sind, desto höher ist der  **$\beta$ -2 Mikroglobulin**-Wert.

Auch bei Nierenfunktionseinschränkung kann der Wert für  **$\beta$ -2 Mikroglobulin** erhöht sein, da dieses **Protein** mit der Niere ausgeschieden wird. Dies muss bei der Interpretation des  **$\beta$ -2 Mikroglobulin-Wertes** berücksichtigt werden.

Referenzbereich:

Beta-2 Mikroglobulin	Referenzbereich	Einheit
	0 – 2,7	mg/l
methodenabhängig		

## 2.7. Kreatinin

Mit dem **Kreatinin**-Wert kann die Nierenfunktion überprüft werden. Das Kreatinin wird über die Nieren ausgeschieden, d. h., der Wert im Blut steigt an, wenn die Nieren schlechter arbeiten. Mit der Kreatinin-Clearance können allerdings Frühphasen einer Nierenschädigung noch wesentlich besser erfasst werden (siehe unten unter „Harnuntersuchungen“).

- Für die Errechnung der Clearance muss **Kreatinin** auch im Harn gemessen werden.

Die Überprüfung der Nierenfunktion beim Myelompatienten ist sehr wichtig, da bei dieser Erkrankung durch viele Faktoren eine Gefährdung der Niere besteht.

- An erster Stelle ist die Produktion von **freien Leichtketten** durch die **Myelomzellen** zu erwähnen, die zu einer Verstopfung der Nierenkanälchen führen können.
- Aber auch erhöhte **Kalziumwerte** im Blut (siehe unten), Harnwegsinfektionen oder nierenschädigende Medikamente (wie z. B. bestimmte Schmerzmittel) können zu dieser Komplikation beitragen.

Mit dem Kreatininwert wird in der **Durie-Salmon-Stadieneinteilung** auch eine Unterteilung des Myeloms in Subgruppen vorgenommen, und zwar in Stadium A (Kreatinin < 2 mg/dl) und B (Kreatinin ≥ 2 mg/dl). Das Stadium B bezeichnet also ein Myelom, bei dem es durch die Erkrankung bereits zu einer gewissen Nierenschädigung mit Anstieg des **Kreatinins** gekommen ist.

Referenzbereiche:

Kreatinin	Referenzbereich	Einheit	Referenzbereich	Einheit
<b>Männer</b>	0,5 – 1,2	mg/dl=mg %	44 – 106	µmol/l
<b>Frauen</b>	0,5 – 1,0	mg/dl=mg %	44 – 88	µmol/l

Kreatininclearance	Referenzbereich	Einheit
<b>Männer</b>	97 – 137	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>Frauen</b>	88 – 128	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

## 2.8. C-reaktives Protein (CRP)

Das **C-reaktive Protein** ist bei Vorliegen einer bakteriellen Entzündung im Blut erhöht. Da Myelompatienten verstärkt infektionsgefährdet sind, ist diesem Wert besondere Beachtung zu schenken. Bei erfolgreicher Behandlung der Infektion, etwa durch eine antibiotische Therapie, sinkt der CRP-Wert rasch wieder ab.

- Geringere Erhöhungen können sich beim Myelom auch ohne Vorliegen einer Entzündung finden. Ursächlich hierfür dürften Botenstoffe (z. B. Interleukin-6) sein, die von den Myelomzellen produziert werden und die die CRP Produktion in der Leber ankurbeln.



- Höhere CRP-Werte sprechen in diesen Fällen also für eine aktivere **Myelomkrankung**.

Referenzbereich:

CRP	Referenzbereich	Einheit	Referenzbereich	Einheit
	- 10	mg/l	- 1,0	mg/dl

## 2.9. Kalzium (Ca<sup>+</sup>)

Das **Kalzium** im Körper des Menschen ist für vielfältige Zellfunktionen notwendig.

- Eine speziellere Aufgabe ist die Aufrechterhaltung der Nervenleitung und Muskelkontraktion.
- Auch im Herzmuskel spielt das Kalzium eine wichtige Rolle, sowohl betreffend die Pumpfunktion als auch den Herzrhythmus.

Geringe Mengen von Kalzium finden sich auch im Blut (zum Teil an **Albumin** gebunden, zum Teil in freier Form). Dieser Serum-Kalziumspiegel wird von körpereigenen Regulationssystemen genau kontrolliert. Bei einem Mangel oder Überschuss an Kalzium im Blut wird durch Ausschüttung bestimmter Hormone gegengesteuert.

Die größte Menge Kalzium im Körper des Menschen findet sich allerdings im Knochen in Form von Kalziumverbindungen. Beim Myelom kann es durch den verstärkten Knochenabbau zur Freisetzung von Kalzium ins Blut und damit zur **Hyperkalzämie** kommen. Die erhöhte Kalziumkonzentration im Blut kann zu vielfältigen Symptomen führen.

- Typisch ist unter anderem starker Durst und vermehrte Harnausscheidung, weiters Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Müdigkeit und Schwächegefühl, in extremen Fällen auch Verwirrtheit oder Bewusstseinsverlust.
- Eine ausgeprägte **Hyperkalzämie** ist typischerweise eine Notfallsituation und bedarf sofortiger Behandlung.
- Auch ein Mangel an Kalzium wird gelegentlich beim Myelom beobachtet. Oftmals ist dies durch Medikamente bedingt, besonders sind hier die Bisphosphonate zu erwähnen.
- Die **Hypokalzämie** führt allerdings seltener zu Beschwerden, meist ist keine Therapie notwendig. Bei niedrigem Albuminwert, wie es bei Myelompatienten häufig vorkommt, werden falsche (niedrige) Kalziumwerte gemessen. Der Albuminwert muss also bei Beurteilung einer **Hypokalzämie** berücksichtigt werden.

Referenzbereich:

		Referenzbereich	Einheit	Referenzbereich	Einheit
<b>Blutflüssigkeit</b>	gesamtes Kalzium	8,4 – 10,6	mg/dl	2,1 – 2,7	mmol/l
<b>Blutflüssigkeit</b>	ionisiertes Kalzium	4,6 – 5,4	mg/dl	1,2 – 1,4	mmol/l

## 2.10. Laktatdehydrogenase (LDH)

Die **Laktatdehydrogenase** ist ein Enzym (Katalysator) mit einer wichtigen Rolle im Energiestoffwechsel. Prinzipiell ist dieses Enzym in allen Zellen zu finden. Erhöhte Werte im Serum finden sich bei einer Vielzahl von Erkrankungen, bei denen es zum Zelltod kommt, etwa auch beim Zerfall roter Blutkörperchen (Hämolyse).

- Beim Myelom kann es zu erhöhten Werten kommen, wenn die LDH aus zerfallenden **Myelomzellen** freigesetzt wird.
- Stetig gehen einige der Myelomzellen zugrunde, speziell wenn es durch das rasche Zellwachstum zu einer Mangelversorgung der Zellen mit Energie kommt.
- Man kann davon ausgehen, dass der LDH-Serumspiegel steigt, je größer die Anzahl der **Myelomzellen** im Körper ist (steigende Tumorlast).

Referenzbereich:

LDH	Referenzbereich	Einheit
<b>Männer</b>	135 – 225	U/l
<b>Frauen</b>	135 – 215	U/l

Referenzbereiche stark methodenabhängig

## 2.11. Blutsenkung (BSG)

Die **Blutsenkung** ist eine sehr alte Methode, bei der gemessen wird, wie schnell die roten Blutkörperchen absinken, wenn das Blut in einem Röhrchen abgestellt wird.

Üblicherweise liest man den Wert in Millimetern nach 1 Stunde und nach 2 Stunden ab. Veränderungen kommen bei einer Vielzahl von Erkrankungen

vor. Erhöhte Werte werden u. a. bei Entzündungsreaktionen im Organismus gemessen.

- Beim Myelom kann es auch durch eine höhere Paraproteinkonzentration im Serum zu einem raschen Absinken der Erythrozyten kommen und dadurch zu erhöhten Werten bei der Blutsenkung.

Heute wird diese Methode seltener eingesetzt, da mit anderen Tests eine bessere Aussagekraft erzielt werden kann (z. B. CRP-Wert als Maß der Entzündungsaktivität).

Referenzbereich:

Blutsenkung	Referenzbereich	Einheit
<b>Männer</b>	< 8	mm nach 1 h
<b>Frauen</b>	< 11	mm nach 1 h
<b>Männer</b>	5 – 18	mm nach 2 h
<b>Frauen</b>	6 – 20	mm nach 2 h

Als Untergrenze wird von manchen 3 mm nach 1h angesehen. Im Alter Anstieg der Referenzwerte.



### 3. Harnuntersuchungen

#### Begriffserklärung:

<b>Amyloidose</b>	Zustand, bei dem Eiweiße in Geweben und Organen (z. B. in Nieren) abgelagert werden
<b>Proteine</b>	Eiweißstoffe des Blutes
<b>Albumin</b>	Größte Gruppe der Eiweißstoffe des Blutes
<b>Immunglobuline</b>	(Ig) Eiweißstoffe des Blutes, auch als Antikörper bezeichnet
<b>Leichtketten</b>	Bestandteil der <b>Immunglobuline</b> ( $\kappa$ [Kappa] und $\lambda$ [Lambda])
<b>Serum</b>	Flüssiger Anteil des Blutes ( <b>Plasma</b> ) ohne Gerinnungsfaktoren
<b>Kreatinin</b>	Messwert für die Nierenfunktion

#### 3.1. Proteinurie, Albuminurie, Harnelektrophorese

Mitunter ist es bei Diagnosestellung und auch zur Verlaufskontrolle eines Myeloms notwendig, die Ausscheidung von **Proteinen** im Harn festzustellen.

Werden die im Überschuss produzierten freien Leichtketten ausgeschieden, spricht man von „**Bence-Jones-Proteinurie**“ (siehe auch „Bestimmung der **freien Leichtketten** im **Serum**“).

Durch die besondere Struktur der **freien Leichtketten** können sich diese an bestimmten Elementen der Niere ablagern.

- Kommt es zur Ablagerung der **freien Leichtketten** in den Nierenkanälchen, können diese verstopft werden, was die Harnausscheidung behindert.

- Die Niere reagiert mit einer Entzündungsreaktion und schließlich einer Vernarbung, die letztlich nicht mehr rückgängig gemacht werden kann.
- Bei Vorliegen eines solchen Nierenschadens spricht man von **Myelomniere**.

In anderen Fällen kommt es zur Ablagerung der **Leichtketten** im Nierenge-webe in besonderer Konformation, wobei man von **Amyloidose** spricht.

- Eine solche abnorme Ablagerung kann auch andere Organe betreffen, wie das Herz oder den Verdauungstrakt.

Bei der **Amyloidose** der Niere wird vor allem das Filtersystem der Niere (Glomeruli) geschädigt. Dadurch wird der Nierenfilter vermehrt durchlässig und andere Eiweißstoffe gelangen in den Harn, so etwa auch das **Serumprotein Albumin**. Man spricht dann von **Albuminurie**.

- Der Albuminverlust kann dann zur Hypoalbuminämie (= verringerte Menge von **Albumin** im **Serum**) beitragen.

Um ein möglichst genaues Ergebnis zu erzielen, wird üblicherweise Harn über 24 Stunden gesammelt und dann analysiert. Es kann die Gesamteiweißmenge im Harn bestimmt werden. Normalerweise liegt die 24-Stunden-Proteinausscheidung mit dem Harn unter 150 mg.

Bei **Proteinurie** (also abnorm erhöhter Eiweißausscheidung mit dem Harn) kann – ähnlich wie für das **Serum** – auch eine Elektrophorese durchgeführt werden.

- Bei der Harnelektrophorese werden die **Proteine** im Harn entsprechend ihrer Größe und elektrischen Ladung auf einer Folie aufgetrennt.

Referenzbereiche:

Proteinurie	Referenzbereich	Einheit	Referenzbereich	Einheit
<b>Teststreifen-Gesamteiweiß</b>	negativ			
<b>Gesamteiweiß (= Totalprotein; Biuret-Methode*)-Konzentration</b>	5 – 24	mg/dl	50 bis 240	mg/l
<b>Gesamteiweiß (= Totalprotein; Biuret-Methode*)-24-h-Ausscheidung</b>	40 bis 150	mg pro Tag		

\*Referenzbereiche methodenabhängig

### Einteilung Albuminurie

Gruppe	Albuminausscheidung
normale Albumin-Ausscheidung	unter 30 mg/Tag
Mikroalbuminurie	30 bis 300 mg/Tag
Makroalbuminurie	über 300 mg/Tag

## 3.2. Kreatininclearance

Mit Hilfe des 24-Stunden-Harns kann auch die Nierenfunktion überprüft werden. Es werden der **Serum-Kreatinin**-Wert und die **Kreatinin**-Ausscheidung im Harn zueinander in Beziehung gesetzt, sodass man berechnen kann, wie viel Liter Blut pro Tag von **Kreatinin** gereinigt werden. Je höher die **Kreatininclearance** („Reinigung“), desto besser die Nierenfunktion.

In frühen Stadien der Nierenschädigung gibt die **Kreatininclearance** genauere Ergebnisse als der Serum-**Kreatinin**-Wert, da letzterer erst ansteigt, wenn sich die Nierenfunktion um etwa 50 % verschlechtert hat.

Referenzbereich:

Kreatininclearance	Referenzbereich	Einheit
<b>Männer</b>	97 – 137	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>Frauen</b>	88 – 128	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

### 3.3. Leichtketten im Harn

Freie **Leichtketten** können auch im Harn bestimmt werden, allerdings ist die Bestimmung ungenauer als die Messung im **Serum**. Dieser Test wird daher nur selten durchgeführt.

Referenzbereich:

Freie Leichtketten im Harn	Referenzbereich	Einheit
<b>Freies Kappa</b>	1,35 – 24,19	mg/l
<b>Freies Lambda</b>	0,24 – 6,66	mg/l
<b>κ / λ-Ratio</b>	2,04 – 10,37	

Vermehrte Ausscheidung von freien Lambda-Leichtketten mit dem Urin (werden auch im Eiweißbefund angezeigt; alleinige Bestimmung von Eiweiß allerdings nicht ausreichend, da zum Beispiel auch eine erhöhte Albuminausscheidung einem hohen Eiweißwert im Harn zugrunde liegen kann).

**Diagnose:** 24 h harnmenge: 3400 ml

Analyse	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>HARNANALYSEN</b>			
E-Phorese (U.)	-		-
Alb/quant (U.)	1.23	mg/dl	-3
Eiweiß (U)	226	mg/dl	-
Eiweiß (U)/24h *	7684	mg/24h	-150
Freies Kappa (U.)	9.35	mg/l	1.35-24.19
Freies Lambda (U.) *	6600	mg/l	0.24-6.66
Kappa/Lambda Ratio(U *	0.001		2.04-10.37

**Kommentar :**

IF(2/08): freie Lambda Ketten

Abbildung 4: Beispiel: Harnbefund bei einem Myelompatienten



## 4. Knochenmarkspunktion

### Begriffserklärung:

<b>Chromosomen</b>	Träger der Erbinformation
<b>Erythrozyten</b>	Rote Blutkörperchen
<b>Leukozyten</b>	Weißer Blutkörperchen
<b>Myelomzellen</b>	Monoklonale Plasmazellen
<b>Plasmazellen</b>	Ausgereifte B-Lymphozyten (Antikörperbildung)
<b>Thrombozyten</b>	Blutplättchen
<b>Immunglobuline</b>	(Ig) Eiweißstoffe des Blutes, auch als Antikörper bezeichnet
<b>Paraprotein</b>	Monoklonales Immunglobulin
<b>Serum</b>	Flüssiger Anteil des Blutes ohne Gerinnungsfaktoren

Das **Knochenmark** ist das schwammige Gewebe zwischen den kompakten Knochenanteilen. Sowohl die **Leukozyten** als auch die **Erythrozyten** und **Thrombozyten** werden hier gebildet und dann in ausgereifter Form ins Blut ausgeschwemmt. Das Knochenmark ist also der Ort der Blutbildung.

Reichlich blutbildendes Knochenmark findet sich in den Wirbelkörpern (Rückgrat), dem Beckenskelett und auch in den langen Röhrenknochen (z. B. Oberschenkel-Knochen).

Normale **Plasmazellen** finden sich in geringer Menge im Knochenmark; der Anteil dieser Zellen liegt nur maximal bei wenigen Prozent aller kernhaltigen Zellen.

- **Plasmazellen** sind spezialisierte Zellen der Immunabwehr. Sie produzieren **Immunglobuline**, die verschiedene Infektionserreger, vor allem Bakterien, als Eindringlinge erkennen und abtöten können. Beim Myelom kommt es zur unkontrollierten Vermehrung einer **Plasmazelle**. Die Abkömmlinge dieser bösartig gewordenen **Plasmazelle** sind dann die **Myelomzellen**.
- Typischerweise findet sich bei einer Myelomerkrankung eine deutliche Vermehrung von **Plasmazellen** im Knochenmark, man spricht auch von Myelominfiltration. Für die Diagnose eines Myeloms wird eine Vermehrung von **Myelomzellen** im Knochenmark auf über 10 % (der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks) gefordert.
- Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Diagnose eines Myeloms ist das Vorliegen eines **Paraproteins** in **Serum** oder Harn (Ausnahme: die sehr seltenen Fälle von asekretorischem Myelom, wo die **Myelomzellen** kein **Paraprotein** produzieren).

Die **Knochenmarkspunktion** ist für die Diagnosestellung dieser Erkrankung unerlässlich und wird normalerweise am Beckenkamm durchgeführt. Nachstehend eine kurze Beschreibung der Untersuchung.

- Der Patient liegt in entspannter Lage auf dem Bauch.
- Es findet eine lokale Betäubung der Punktionsstelle statt.
- Dann wird mit einer Punktionsnadel der feste Knochenmantel durchbohrt, um zum Mark vorzudringen.
- Der Arzt muss die Lokalanästhesie (Betäubung der Punktionsstelle) gründlich vornehmen und genügend Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt verstreichen lassen, bevor die eigentliche Punktion durchgeführt wird. So sollte dieser Eingriff ohne wesentliche Schmerzen ablaufen.
- Es wird etwas Knochenmarksflüssigkeit (Knochenmarksaspirat) abgezogen, üblicherweise mehrere Milliliter. Dies kann ein etwas

unangenehm „ziehendes“ Gefühl verursachen.

- Dann wird ein kleiner, nur wenige Millimeter im Durchmesser haltender, Knochenmarkszylinder gewonnen.
- Nach der Punktion wird ein Druckverband angelegt und/oder die Punktionsstelle mit einem kleinen Sandsack beschwert, um Nachblutungen (Blutergüsse) zu verhindern.

Im Folgenden eine kurze Vorstellung der Untersuchungen des Knochenmarks.

## 4.1. Zytologie

Die **Zytologie** gibt Aufschluss über den Infiltrationsgrad (prozentueller Anteil der **Myelomzellen** an den kernhaltigen Zellen des Knochenmarks), der umso höher liegt, je weiter fortgeschritten die Erkrankung ist.

Bei der **zytologischen Untersuchung** wird die Knochenmarksflüssigkeit (das „Aspirat“) auf einem Objektträger ausgestrichen und nach einer Färbung werden die Zellen mikroskopisch untersucht. Die **Plasmazellen** sind typischerweise eiförmige Zellen mit einem runden, exzentrisch gelegenen Zellkern und umgebendem himmelblauen Zytoplasma (siehe Abbildung 5).

- Oftmals findet man im Zytoplasma kleine, weiße Einschlüsse (so genannte „Vakuolen“), die die **Paraprotein**-Produktion anzeigen.

Weiters kann auch das Erscheinungsbild der Myelomzellen beurteilt werden.

- Wenn es sich um eher unreife Myelomzellen handelt („plasmablastisches“ Erscheinungsbild), spricht dies für eine aggressivere Erkrankung.

Gelegentlich kommt es vor, dass die **Myelomzellen** vorwiegend entlang der Knochenbälkchen wachsen, sodass im flüssigen Knochenmarksanteil („Aspirat“) nur relativ wenige **Myelomzellen** nachweisbar sind. Die Histologie

würde dann aber Aufschluss über dieses „interstitielle“ Infiltrationsmuster geben.

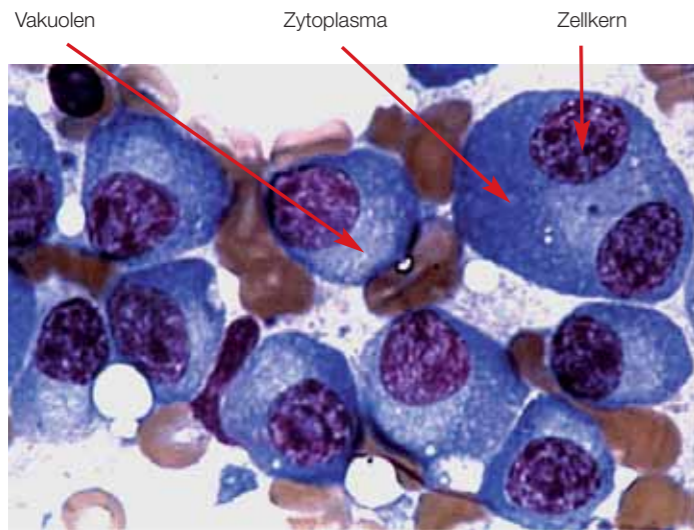


Abbildung 5

Typische Myelomzellen: Eiförmige Zellen mit himmelblauem Zytoplasma, exzentrisch gelegenen Kern, Vakuolen (weißlich; im Zytoplasma um den Zellkern gelegen; zeigen die Paraprotein-Produktion an)

## 4.2. Histologie

Die **histologische Untersuchung** bietet gegenüber der zytologischen Untersuchung den Vorteil, dass das Knochenmark in seiner Gesamtheit dargestellt werden kann.

Bei dieser Untersuchung wird der Knochenmarkszylinder durch den Pathologen aufgearbeitet und analysiert. Da in diesem Material auch Knochenanteile vorliegen, muss der Zylinder erst entkalkt werden, bevor dünne Gewebsschnitte zur Färbung und mikroskopischen Untersuchung angefertigt werden können. Diese Verarbeitungsschritte nehmen normalerweise einige Tage in Anspruch.

Bei nicht eindeutigen Befund in der **Zytologie** kann die **Histologie** die Diagnose üblicherweise absichern.

## 4.3. Immunphänotypisierung

Mit der **Immunphänotypisierung** kann auch eine kleine Anzahl **Myelomzellen** nachgewiesen werden.

**Myelomzellen** sind durch bestimmte Strukturen an der Zelloberfläche gekennzeichnet. Diese lassen sich mit farbstoffmarkierten Antikörpern nachweisen.

- Die markierten Antikörper binden sich an die Oberfläche der Zellen, wenn das zu untersuchende Merkmal vorhanden ist, und machen diese durch den Farbstoff kenntlich.
- **Myelomzellen** sind typischerweise positiv für die Oberflächenproteine CD38, CD138, CD56 und negativ für CD19 und CD45.

Der Nachweis dieser **Proteine** kann an den **histologischen Schnitten** geführt werden, oder das Aspirat wird mittels **Durchflusszytometrie** untersucht. Bei letzterer Technik werden fluoreszenzmarkierte Antikörper eingesetzt, wobei dann markierte Zellen, also solche, die den fluoreszierenden Antikörper an der Oberfläche gebunden haben, in einer Messkammer mittels eines Laserstrahls erkannt werden. Der Fluoreszenzfarbstoff leuchtet auf, sobald er von dem Laserstrahl getroffen wird.

Bei einem besonders guten Therapieansprechen sind auch mit dieser Methode keine **Myelomzellen** mehr im Knochenmark nachweisbar und man spricht (bei gleichzeitiger Normalisierung der  $\kappa / \lambda$ -Ratio – siehe 2.4.) von „stringenter“ kompletter Remission.



## 4.4. Zytogenetische Untersuchung der Myelomzellen

Bei der **zytogenetischen Untersuchung** werden Veränderungen der Chromosomen in den **Myelomzellen** untersucht.

- Die Chromosomen sind Träger der Erbinformation des Menschen. In ihnen ist die Anleitung gespeichert, wie Zellen funktionieren können.
- Die Zellen des menschlichen Körpers können sehr unterschiedliche Funktionen wahrnehmen, weil in bestimmten Zellen nur jeweils ein kleiner Anteil der Erbinformation abgerufen wird, nämlich der Anteil, der für die Aufgabe der Zelle notwendig ist.
- So braucht etwa eine Herzmuskelzelle eine andere „Betriebsanleitung“ als eine Haarfollikelzelle.

Bestimmte Veränderungen der Erbinformation können die Krebsentstehung begünstigen. In den meisten Fällen sind mehrere Veränderungen notwendig, bevor die Kontrolle über die Zellteilung verloren geht und es zur Krebs-erkrankung kommt. Gelegentlich ist aber auch eine oder nur wenige dieser Veränderungen ausreichend, falls es den Reparaturmechanismen der Zelle nicht gelingt, den Schaden zu beheben.

- Typische Veränderungen sind etwa ein Verlust eines oder mehrerer Chromosomen oder auch nur eines Teils eines Chromosoms. In diesen Fällen spricht man von **Deletionen**.
- Manchmal wird ein Teil eines Chromosoms auch auf ein anderes Chromosom verlagert. Man spricht dann von **Translokation**.

Diese Veränderungen können zur Krebsentstehung beitragen, wenn durch eine **Deletion** ein Kontrollelement des Zellwachstums verloren geht oder

bei einer **Translokation** ein Wachstumselement in einen Zustand der Daueraktivierung übergeführt wird.

- **Deletionen** und **Translokationen** sind typische Veränderungen beim Myelom. Die zytogenetischen Veränderungen unterscheiden sich von Fall zu Fall und bestimmen die Aggressivität der Erkrankung.

Bei Kenntnis der Chromosomenveränderungen kann also auch ein Rückschluss auf die Gefährlichkeit der Erkrankung gezogen werden.

**Bitte beachten Sie aber, dass die Erkrankungen dennoch individuell sehr unterschiedlich verlaufen.**

Die **Chromosomenuntersuchung** kann mit verschiedenen Methoden durchgeführt werden.

- Bei der Metaphasenzytogenetik wird ein komplettes Profil der Chromosomenveränderungen erhoben. Nachteil ist allerdings, dass nur bei maximal der Hälfte der Myelompatienten ein so genannter „informativer Karyotyp“ gewonnen werden kann. Bei den anderen Patienten gelingt es nicht, die Myelomzellen im Reagenzglas zur Teilung zu bringen, was aber für die Darstellung der Chromosomenveränderungen notwendig ist.
- Mit der „Fluoreszenz in-situ Hybridisierung“ (FISH) hingegen können bestimmte Chromosomenveränderungen mit Fluoreszenz-markierten Sonden auch an Zellen dargestellt werden, die sich nicht in Teilung befinden. Der FISH-Test wird heute häufig zur Feststellung bestimmter Chromosomenveränderungen von Myelompatienten eingesetzt (siehe Abbildung 6).

Im Folgenden sind häufige zytogenetische Veränderungen beim Myelom aufgelistet, die auch Bedeutung für den Krankheitsverlauf haben können.

FISH Bild mit Nachweis von Chromosomenveränderungen

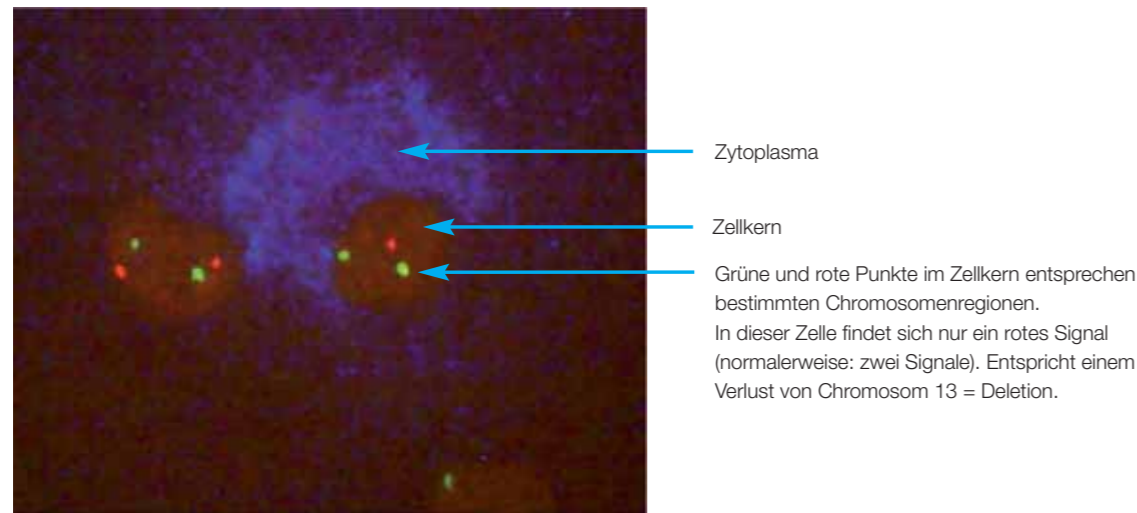


Abbildung 6

- Deletion 13 = Verlust des ganzen Chromosoms 13 oder eines Teils davon. Findet sich bei bis zu 50 % aller Myelompatienten und ist mit eher aggressiver Erkrankung vergesellschaftet.
- Deletion p53 = Verlust einer Region auf Chromosom 17, die ein bestimmtes Kontrollgen (p53) trägt. Findet sich bei etwa 10 % der Myelompatienten, besonders bei fortgeschrittener, aggressiver Erkrankung.
- t(11;14) = Translokation zwischen Chromosom 11 und 14. Findet sich bei 15–20 % der Myelompatienten. Das Vorliegen dieser Veränderung spricht (meist) für eine eher weniger aggressive Erkrankung und ein gutes Ansprechen auf die Therapie.
- t(4;14) = Translokation zwischen Chromosom 4 und 14. Bei etwa 15 % der Myelompatienten nachweisbar. Diese Veränderung ist mit einem sehr aggressiven Verlauf vergesellschaftet und einem schlechten Ansprechen

auf konventionelle Chemotherapie. Auch eine Hochdosistherapie mit autologer Knochenmarkstransplantation führt bei Patienten mit dieser Veränderung zu schlechten Ergebnissen. Bei Vorliegen einer t(4;14) scheint am ehesten eine Therapie mit einer der neuen Substanzen erfolgversprechend, also mit Bortezomib (Velcade®) oder Lenalidomid (Revlimid®).

- Amplifikation 1q21 = Vermehrung eines Stücks von Chromosom 1. Ist mit fortgeschrittener Erkrankung und eher aggressiver Erkrankung vergesellschaftet.

## 5. Bildgebende Verfahren

### Begriffserklärung:

#### Osteolyse

Knochenherd, an dem verstärkt Knochensubstanz abgebaut wird

#### Kontrastmittel

Substanzen zur besseren Darstellung unterschiedlicher Strukturen. Werden während der Untersuchung in eine Vene gespritzt (es gibt auch Kontrastmittel zur Darstellung des Verdauungstraktes, die vom Patienten vor der Untersuchung getrunken werden).

Mittels verschiedener bildgebender Verfahren kann das Ausmaß der Knochenveränderungen bei einer Myelomerkrankung festgestellt werden.

- Zunächst werden konventionelle Röntgenuntersuchungen eingesetzt, um einen vermehrten Knochenabbau bzw. Knochenzerstörungen durch das Myelom festzustellen.
- Auch die weiterführende Magnetresonanz zählt mittlerweile zu den Standarduntersuchungen beim Myelom.

### 5.1. Konventionelles Röntgenbild

Im normalen Röntgenbild erscheint der Knochen durch den Kalkgehalt weißlich. Wenn durch die Myelomerkrankung ein umschriebener Knochenabbau zustande kommt, spricht man von **Osteolysen**, die im Röntgenbild als dunkle Flecken erscheinen.



- **Osteolysen** können etwa am knöchernen Schädel auftreten, wo diese aber üblicherweise keine Beschwerden hervorrufen.
- **Osteolysen** an den Knochen der Arme, der Beine (so genannte lange Röhrenknochen) oder im Beckenbereich können Schmerzen und im schlimmsten Fall eine Instabilität des Knochens verursachen, mit Auftreten von Knochenbrüchen.
- Im Bereich der Wirbelsäule können **Osteolysen** zu schmerzhaften Wirbelkörpereinbrüchen führen.
- Manchmal ist der myelombedingte Knochenabbau allerdings mehr diffus, d. h., er betrifft alle Teile des Knochens. Im normalen Röntgenbild kommt es dann nicht zu umschriebenen Aufhellungen, sondern zu einer generalisierten Abnahme der Knochendichte. Im konventionellen Röntgenbild kann diese Veränderung von einer Osteoporose nicht klar unterschieden werden. Dazu ist dann der Einsatz der Magnetresonanz notwendig.

## 5.2. Magnetresonanz (MR)

Bei dieser Untersuchung werden keine Röntgenstrahlen eingesetzt, sondern man macht sich bestimmte magnetische Eigenschaften der Zellen zunutze, um ein Abbild verschiedener Körperregionen zu gewinnen.

- Es können Schnittbilder vom Körper gewonnen werden, wobei sich diese Untersuchung besonders gut zur Darstellung der Wirbelsäule und des Beckens eignet.
- Es können Veränderungen im Bereich der Wirbelkörper nachgewiesen werden, die bei alleiniger Untersuchung mit konventionellem Röntgen nicht darstellbar sind.

- Die Magnetresonanz wird aber nicht ausschließlich zur Untersuchung der Wirbelsäule und des Beckens eingesetzt. Auch andere Körperregionen können mit dieser Untersuchung dargestellt werden.

Die Magnetresonanz gehört zu den Standardverfahren für die Bestimmung der Ausdehnung der Myelomkrankung.

- Bei der Magnetresonanz wird ein spezielles **Kontrastmittel** eingesetzt, das für die Nierenfunktion keine wesentliche Gefahr darstellt (anders als die jodhaltigen **Kontrastmittel** – siehe unter „Computertomographie“). Nur bei sehr schlechter Nierenfunktion sollte auch bei der Magnetresonanz auf **Kontrastmittel** verzichtet werden.

## 5.3. Computertomographie (CT)

Die **Computertomographie** macht sich Röntgenstrahlen zunutze, um Schnittbilder vom Körper zu gewinnen. Diese Untersuchung wird beim Myelom seltener eingesetzt. Für die Untersuchung des Knochens ist die Computertomographie weniger geeignet.

- Die Untersuchung ist allerdings sehr nützlich, um etwaige Myelomveränderungen außerhalb des Knochens darzustellen (z. B. Weichteilplasmazytome).
- Bei der Computertomographie werden jodhaltige **Kontrastmittel** eingesetzt, die bei Myelompatienten (speziell bei aktiver Erkrankung und/oder Vorschädigung der Niere) zu einem akuten Nierenversagen führen können. In den seltenen Fällen, in denen eine Computertomographie bei Myelompatienten nötig ist, sollte die Untersuchung ohne **Kontrastmittel** („nativ“) durchgeführt werden.

## 5.4. Ganzkörperknochenscan (GKS)

Beim **Ganzkörperknochenscan** (Szintigraphie) wird eine radioaktiv markierte Substanz eingesetzt, um Knochenveränderungen nachweisen zu können. Es werden alle Knochen des Körpers schematisch abgebildet. Knochenareale mit verstärktem Knochenumbau zeigen eine verstärkte Speicherung der radioaktiven Substanz („Knochenumbauherde“).

- Knochenmetastasen, etwa bei Brustkrebs, können so gut dargestellt werden.

Beim Myelom hat sich diese Untersuchung allerdings als weniger nützlich erwiesen.

## 5.5. Positronenemissionstomographie (PET)

Hier wird ein radioaktiv markierter Zucker eingesetzt, um aktive Tumorareale bei bestimmten Krebserkrankungen darstellen zu können. Aktive Tumore speichern den radioaktiv markierten Zucker vermehrt. Auch Entzündungsareale können mitunter eine vermehrte Speicherung aufweisen.

- Diese Untersuchung wird beim Myelom nur bei Spezialfragestellungen eingesetzt.

## 5.6. Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessung ist zur Diagnose und Verlaufskontrolle einer Osteoporose sehr nützlich. Beim Myelom ist diese Untersuchung zur Aktivitätsbeurteilung nicht geeignet, da der Knochenabbau hier ja an verschiedenen Stellen sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann.

- Bei der üblichen Knochendichtemessung werden Messwerte nur im Bereich der Lendenwirbelsäule und im Bereich des Schenkelhalses erhoben.



## 6. Stadieneinteilung und Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie

Mit Hilfe bestimmter Kriterien hat man versucht, die Myelomerkrankung in verschiedene Stadien einzuteilen.

### 6.1. Klassische Stadieneinteilung nach Durie-Salmon

Die **klassische Stadieneinteilung ist die nach Durie-Salmon**, die das Ausmaß der Erkrankung unter anderem anhand verschiedener Laborparameter abzuschätzen versucht (Tabelle 1).

- In die Beurteilung fließen die Höhe des **Paraproteins**, der Kalziumwert, der **Hämoglobin**-Wert, aber auch das Ausmaß der Knochenzerstörung mit ein.
- So ergibt sich eine Stadieneinteilung von I bis III, wobei das Stadium einem Frühstadium entspricht, das nicht unbedingt einer sofortigen Behandlung bedarf.
- Die Stadien I bis III können jeweils in eine Subgruppe A und B unterteilt werden, wobei hierfür die Nierenfunktion ausschlaggebend ist.

## Tabelle 1 – Klassische Stadieneinteilung nach Durie-Salmon

### STADIUM I (geringe Zellmasse)

Jeder der folgenden Punkte muss erfüllt sein:

- Hämoglobinwert >10 g/dl
- Serumkalzium-Wert normal oder <10,5 mg/dl
- Im Knochenröntgen normale Knochenstruktur oder nur ein einziger Knochenherd
- Geringe Werte für M-Gradient  
IgG-Wert < 5,0 g/dl  
IgA-Wert < 3,0 g/dl  
Leichtketten M-Komponente in der Harnelektrophorese <4 g/24 h

### STADIUM II (mittlere Zellmasse)

Weder Stadium I noch Stadium III zutreffend STADIUM III (große Zellmasse)

### STADIUM III (große Zellmasse)

Einer oder mehrere der folgenden Punkte:

- Hämoglobinwert < 8,5 g/dl
- Serum-Kalziumwert > 12 mg/dl
- Fortgeschrittene Osteolysen
- Hohe Werte für M-Gradient  
IgG-Wert > 7,0 g/dl  
IgA-Wert > 5,0 g/dl  
Leichtketten M-Komponente in der Harnelektrophorese > 12 g/24 h

### SUBKLASSIFIZIERUNG (entweder A oder B)

- A: relativ normale Nierenfunktion Serumkreatinin < 2,0 mg/dl
- B: abnorme Nierenfunktion Serumkreatinin  $\geq$  2 mg/dl

## 6.2. Internationales Staging System (ISS)

Heute wird zunehmend das **Internationale Staging System (ISS)** verwendet, das die Laborwerte  **$\beta$ -2 Mikroglobulin** und **Albumin** zu einem Algorithmus verbindet (Tabelle 2).

- Je niedriger der Albumin-Wert und je höher der  **$\beta$ -2 Mikroglobulin** Wert, desto höher das Stadium (Stadium I bis III).

### Tabelle 2 – Internationales Staging System (ISS)

STADIUM	KRITERIEN
STADIUM I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum <math>\beta</math>2 Mikroglobulin &lt; 3,5 mg/L</li> <li>• Serum-Albumin <math>\geq</math> 3,5 g/dL</li> </ul>
STADIUM II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum <math>\beta</math>2 Mikroglobulin 3,5 – 5,5 mg/L und/oder</li> <li>• Serum-Albumin &lt; 3,5 g/dL</li> </ul>
STADIUM III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum <math>\beta</math>2 Mikroglobulin &gt; 5,5 mg/L</li> </ul>

### 6.3. CRAB-Kriterien

Zur Diagnose eines „Symptomatischen Myeloms“ werden die „CRAB“-Kriterien angewandt (Tabelle 3).

#### Tabelle 3 – CRAB-Kriterien

- C**- Kalziuserhöhung (> 10 mg/L)
- R**- (Renale Dysfunktion) Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 2mg/dl)
- A**- Anämie (Hämoglobin < 10 gm/dl)
- B**- (Bone)Knochenerkrankung (lytische Läsionen oder Osteoporose)  
Zumindest ein Faktor ist erforderlich für die Diagnose „Symptomatisches Myelom“.

### 6.4. Kriterien zur Abgrenzung MGUS

Zu erwähnen wären hier auch die **Kriterien zur Abgrenzung** einer „Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)“ von einem „Asymptomatischen Myelom“ (Tabelle 4).

- In beiden Fällen besteht keine Indikation zur Behandlung.
- Allerdings ist beim „Asymptomatischen Myelom“ die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in ein symptomatisches Stadium höher.
- Bei Vorliegen eines MGUS ist in etwa 10 % der Fälle mit der Entwicklung eines behandlungspflichtigen Myeloms zu rechnen.

#### Tabelle 4 – Kriterien zur Abgrenzung MGUS

MGUS (Monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Plasmazellanteil im Knochenmark &lt; 10 %</li><li>• M-Gradient &lt; 3 g/dl</li><li>• Keine Symptome oder Organschädigung</li></ul>
Asymptomatisches Myelom	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wie MGUS ohne Symptome oder Organschädigung, aber höherer M-Gradient und/oder höherer Plasmazellanteil im Knochenmark</li></ul>
Symptomatisches Myelom	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zumindest ein „CRAB“-Kriterium</li></ul>



## 6.5. Beurteilung des Ansprechens

Ein Ansprechen auf die Therapie wird **Remission** genannt.

Ein „teilweises“ Ansprechen wird als **partielle Remission (PR)** bezeichnet.

- Hier ist es zu einem zumindest 50 %-igen Rückgang der Tumorzellen gekommen, was etwa am M-Gradient oder der Myelomzellinfiltration des Knochenmarks abgelesen wird.

Sind mit den gängigen Untersuchungsmethoden keine Myelomzellen mehr nachweisbar, spricht man von **kompletter Remission (CR)**.

- Wenn eine komplette Remission vorliegt, darf auch mittels Immunfixation kein Paraprotein mehr in Serum oder Harn messbar sein und der Plasmazellanteil im Knochenmark muss unter 5 % liegen. Manchmal wird noch eine **sehr gute partielle Remission (VGPR = very good partial remission)** abgegrenzt.
- Dabei kommt es zu einem Rückgang der Tumorzellmasse um zumindest 90 %, aber die Kriterien für eine komplette Remission sind noch nicht erfüllt.

Weiters unterscheidet man die **Stringente komplette Remission (sCR)**.

- Es besteht eine normale Leichtketten-Ratio und auch mittels Immunphänotypisierung sind keine klonalen Plasmazellen mehr nachweisbar.

**Molekulare Remission:** Wird nicht routinemäßig erfasst.

- Bei der molekularen Remission können auch mittels spezieller molekularer Methoden keine klonalen Plasmazellen mehr nachgewiesen werden.

**Progression:** Fortschreiten der Erkrankung oder Übergang von einem Stadium ins nächste.

**Rezidiv:** Wiederauftreten der Erkrankung nach einer beschwerde- und symptomfreien Zeit.



## Fragen an den Arzt

Bringen Sie alle relevanten Dokumente und Unterlagen (z. B. Befunde, Patiententagebuch, Patientenkarte, falls vorhanden) mit zu Ihrem nächsten Arztbesuch, und schreiben Sie sich vorher die Fragen auf, die Sie besprechen möchten.

Überlegen Sie, ob Sie eine Person Ihres Vertrauens beim Arztbesuch dabei haben möchten – vier Ohren hören mehr als zwei. Fragen Sie bei jeder möglichen Behandlungsmethode nach Chancen, Risiken, Nebenwirkungen, Behandlungsdauer, Anwendungsvorschriften, Gegenanzeigen, Verhalten bei Unverträglichkeit, anderen Behandlungsmöglichkeiten, klinischen Studien, der Möglichkeit, statt Behandlung zunächst weiter abzuwarten und zu beobachten, begleitenden Therapiemöglichkeiten (z. B. psycho-onkologische Begleitung), Kosten, die Sie selbst zu tragen haben, sowie Kostenerstattung.

Überprüfen Sie, ob Sie auf alle Ihre Fragen Antworten bekommen haben, lassen Sie sich Kopien Ihres Befundes geben und machen Sie sich selbst Notizen, oder bitten Sie Ihre Begleitung darum. Fragen Sie immer nach, wenn Sie etwas nicht verstanden haben. Sie haben das Recht, alles so erklärt zu bekommen, dass Sie es auch verstehen.

### **Fragen an den Arzt zum Zeitpunkt der Diagnose, noch vor Beginn der Behandlung**

- Welche **Art** von Multiplem Myelom habe ich? In welchem Stadium ist es? Habe ich Risikofaktoren, die den Verlauf der Erkrankung beeinflussen?
- Welche **Behandlungsmöglichkeiten** gibt es?
- Was sind die **Vor- und Nachteile** der verschiedenen Behandlungen?
- Welche **Erfolgsaussichten** bieten die Behandlungen?
- Welche **Risiken** und möglichen **Nebenwirkungen** hat jede Behandlung?
- Wie **lange** wird jede Behandlung dauern?

- Muss die Behandlung im Krankenhaus durchgeführt werden oder kann sie **ambulant** erfolgen?
- Wird sich die **Behandlung** auf meine normalen Aktivitäten **auswirken**? Wenn ja, wie und für wie lange?
- Könnte es unter Umständen notwendig sein, arbeitsfrei zu nehmen oder spezielle Vorkehrungen zu treffen (z. B. dafür zu sorgen, dass sich jemand um Kinder oder ältere Angehörige kümmert)?

#### Fragen an den Arzt zu Beginn der Behandlung

- **Welche Behandlungen** werden durchgeführt? Wie wirken sie?
- Was ist das **Ziel dieser Behandlung**?
- **Wie** wird die Behandlung durchgeführt? Wie lange dauert jede einzelne Behandlung? Wie oft wird sie durchgeführt?
- Muss die Behandlung im **Krankenhaus** durchgeführt werden oder kann sie **ambulant** erfolgen?
- Falls sie im Krankenhaus erfolgt, **wie lange** werde ich voraussichtlich für jede Behandlungssitzung im Krankenhaus bleiben müssen?
- Falls sie ambulant erfolgt, **wie viele Stunden** wird jede Behandlungssitzung voraussichtlich dauern?
- Wird sich die Behandlung auf meine **normalen Aktivitäten** auswirken? Wenn ja, für wie lange? Könnte es unter Umständen notwendig sein, arbeitsfrei zu nehmen oder spezielle Vorkehrungen zu treffen (z. B. dafür zu sorgen, dass sich jemand um Kinder oder ältere Angehörige kümmert)?
- Was kann ich tun, um die Therapie zu unterstützen/den Therapieerfolg zu fördern? Was muss ich vermeiden?
- Wie können wir sehen, ob die **Behandlung wirkt**?
- Wie lange hält eine **Remission** wahrscheinlich an?
- Welche **Nebenwirkungen** könnten auftreten? Kann ich etwas tun,

um diese Nebenwirkungen zu vermeiden oder wenigstens abzumildern?

- Welche **Nebenwirkungen** sollten dem Arzt mitgeteilt werden?
- Wann sollte ich mich an den **Facharzt** wenden, falls ich mir über irgendetwas Sorgen mache? Wann ist es besser, mich an die Schwester zu wenden? Welche Rolle spielt der Hausarzt?

#### Fragen an den Arzt nach Abschluss der Behandlung

- Wie können wir feststellen, ob die **Behandlung** erfolgreich war?
- Welche weiteren **Untersuchungen** sind eventuell notwendig? Wie oft müssen sie unter Umständen durchgeführt werden? Was zeigen diese Untersuchungen?
- Was passiert, wenn das Myelom wiederkehrt (= Rezidiv)?
- Wie oft muss ich zur Nachsorge in die Klinik kommen? Für wie lange?
- An wen soll ich mich wenden, wenn mir etwas Sorgen bereitet?

## Einige weitere wichtige Begriffe ...

**Allogen:** allos, griechisch = anders, verschieden. In diesem Zusammenhang Übertragung von Knochenmark bzw. Stammzellen von einem anderen Menschen; Voraussetzung dafür ist, dass die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger weitestgehend übereinstimmen.

**Autolog:** eigen (z. B. autologe Transplantation = Transplantation von eigenem Knochenmark bzw. von eigenen Stammzellen)

**Bisphosphonate:** Die Bisphosphonate vermögen die Knochenfresszellen in ihrer Aktivität zu bremsen und bewirken so neben einer Schmerzlinderung eine Verringerung des Frakturrisikos.

**Differentialblutbild:** Beim Differentialblutbild wird die prozentuale Verteilung der verschiedenen Arten weißer Blutkörperchen untersucht.

**Dialyse:** Wenn die Nieren eines Patienten das Blut nicht mehr filtern können, wird das Blut mit Hilfe einer Dialysemaschine gesäubert, durch die das Blut fließt.

**Extramedullärer Befall:** Befall außerhalb des Knochenmarks

**Klinische Studie:** Eine Forschungsstudie dient zur Beurteilung neuer Wege der Erkennung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung einer Krankheit. In klinischen Studien beim MM wird häufig eine neue Behandlung mit einer Standardtherapie verglichen.

**Niereninsuffizienz:** Funktionsstörung der Nieren durch verschiedenste Ursachen, einhergehend mit teilweisem oder komplettem Verlust der Nierenfunktion

**Prognose:** Abschätzung des Verlaufs einer Erkrankung. Wird u. a. danach bestimmt, welche Symptome ein Patient hat, wie lange der Patient bereits an der Krankheit leidet sowie nach dem Alter und Allgemeinzustand.

**Stammzellen:** Normale Stammzellen sind Blutvorläuferzellen, aus denen die roten und weißen Blutzellen sowie Blutplättchen entstehen. Diese Stammzellen befinden sich im Knochenmark und teilweise auch im Blut. Hieraus können sie für eine Transplantation entnommen, behandelt und gegebenenfalls zurück transfundiert werden (autologe Stammzelltransplantation) oder einem HLA-identischen Empfänger transplantiert werden (allogene Transplantation). Nach einer Chemotherapie mit Zytostatika (u. a. Melphalan) ist in Abhängigkeit von der Dosis eine Gewinnung von Stammzellen erschwert bzw. über längere Zeit nicht mehr möglich.

## Kostenloses Informationsmaterial

Nachfolgende Informationsbroschüren

- Ratgeber Plasmozytom/Multiples Myelom
- Patientenhandbuch
- Autologe Stammzelltransplantation
- Thalidomid
- Leben mit Cortison
- Revlimid (Lenalidomid)
- Velcade (Bortezomib)
- Bisphosphonat-Therapie
- Kleines Wörterbuch für Leukämie- und Lymphompatienten
- MMagazin, unsere Vereinszeitschrift

sowie viele andere Broschüren zum Thema Krebs können kostenlos bei uns angefordert werden.

Eine Bestellliste erhalten Sie kostenlos bei unserer Selbsthilfe

### **Myelom- und Lymphomhilfe Österreich**

**Vereinsanschrift:**

**Elke Weichenberger**

**Josef Mayburgerkai 54**

**5020 Salzburg**

**elke.weichenberger@myelom.at**

## Über unsere Selbsthilfe

### **Diagnose Multiples Myelom/Plasmozytom bzw. Lymphom-Erkrankung**

Diese Diagnose kommt für die meisten Betroffenen einem Erdbeben gleich. „Multiples Myelom“ oder „Plasmozytom“ ist eine derzeit noch nicht heilbare, selten auftretende Krebserkrankung von Zellen des Immunsystems. Auch die meisten Lymphom-Erkrankungen sind derzeit noch nicht heilbar. In Österreich wird jährlich bei ca. 400 Menschen ein Multiples Myelom und bei ca. 1.100 Personen ein Lymphom neu diagnostiziert.

### **Wie lebt man mit dieser schweren Erkrankung?**

#### **Als Selbst-Betroffene möchten wir Ihnen Mut machen!**

**Ihr Wegbegleiter sollte der Arzt Ihres Vertrauens sein.** Die Selbsthilfe stellt eine **wichtige Ergänzung für Patienten und Angehörige** dar und ist gekennzeichnet durch gegenseitige Unterstützung zur Steigerung von Kompetenz, Eigenverantwortung und Lebensqualität.

### **Wir bieten Ihnen kostenlos ...**

- Unterstützung für Betroffene und Angehörige, telefonisch, per E-Mail usw.
- eine umfangreiche Sammlung an Patienten-Literatur und Broschüren
- selbst betroffene Ansprechpartner in ganz Österreich
- medizinische Ansprechpartner, die unsere Mitglieder kostenlos informieren
- Erfahrungsaustausch bei regelmäßigen Treffen in ganz Österreich
- Informationen über medizinische, psychologische und soziale Aspekte im Rahmen von Fachvorträgen und Seminaren mit namhaften nationalen und internationalen Experten
- ständig aktuell gehaltene Homepages [www.myelom.at](http://www.myelom.at) und [www.lymphomhilfe.at](http://www.lymphomhilfe.at)

- 3x jährlich unsere Vereinszeitschrift, das „MMagazin“, mit medizinischen Fachartikeln, Patientenberichten, Serviceangeboten usw.

Wir pflegen Kontakte mit nationalen und internationalen Organisationen und vertreten dort Ihre Interessen.

### **Mitgliedschaften unserer Selbsthilfe in nationalen und internationalen Organisationen:**

Die Myelom- und Lymphomhilfe Österreich ist u. a. Mitglied bei

- Myeloma Euronet (Gründungsmitglied)
- ECPC (European Cancer Patient Coalition)
- APM (International arbeitende Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiples Myelom)
- DLH (Deutsche Leukämie- und Lymphom Hilfe e.V.)
- Österreichische Krebshilfe
- Regionale Selbsthilfe Dachverbände
- AHOP (AG hämato-onkologischer Pflegepersonen in Österreich)

### **Wie kann ich Mitglied werden?**

Durch Übermittlung eines Mitgliedsantrages, durch Anmeldung auf unserer Homepage oder nehmen Sie einfach mit uns Kontakt auf.

**Die Mitgliedschaft ist kostenlos.**

### **Unterstützen Sie uns!**

Bei der Finanzierung unserer dringend notwendigen Projekte und Hilfsangebote sind wir auf freiwillige Spenden angewiesen. Wenn Sie unsere Arbeit unterstützen wollen, bitten wir Sie, Ihre Spende an die nachstehende Bankverbindung zu überweisen oder uns für jede weitere Art der Unterstützung direkt zu kontaktieren.

### **Spendenkonto:**

Myelom- und Lymphomhilfe Österreich, 5020 Salzburg  
 Salzburger Sparkasse Bank AG  
 Konto Nr.: 6509152299, BLZ: 20404  
 IBAN: AT202040406509152299, BIC: SBGSAT2S

## Weitere wichtige Adressen

### **DACHVERBAND Österreichische Krebshilfe**

1010 Wien, Wolfengasse 4  
Tel.: (01) 796 64 50, Fax: (01) 796 64 50-9  
E-Mail: [service@krebshilfe.net](mailto:service@krebshilfe.net)  
[www.krebshilfe.net](http://www.krebshilfe.net)

### **Myeloma Euronet**

Europäisches Netzwerk von Myelom-Patientengruppen  
Myeloma Euronet ist eine in Belgien eingetragene  
internationale Non-Profit-Organisation  
mit Hauptsitz in:  
rue de Dampremy, 67/32  
B-6000 Charleroi  
Belgien  
Registrierungsnummer: 883.729.287  
[www.myeloma-euronet.org](http://www.myeloma-euronet.org)

Myeloma Euronet Sekretariat  
c/o Robert Schäfer  
Brunnenstraße 178/179  
D-10119 Berlin  
Deutschland  
Tel.: ++ 49 (0) 30 / 28 87 97 55  
Fax: ++ 49 (0) 30 / 28 87 97 66  
[info@myeloma-euronet.org](mailto:info@myeloma-euronet.org)

## **Impressum**

Herausgeber und Verleger:  
Selbsthilfe Myelom- und Lymphomhilfe Österreich  
Josef Mayburgerkai 54  
5020 Salzburg  
Tel.: +43 (0) 664 / 42 50 161  
ZVR: 847140381  
E-Mail: [info@myelom.at](mailto:info@myelom.at)  
Homepage: [www.lymphomhilfe.at](http://www.lymphomhilfe.at), [www.myelom.at](http://www.myelom.at)

Gestaltung:  
Studio Krebs, Wien 08/2008

Auflage:  
3000 Stk.

Druck:  
Donau Forum Druck, Wien

# Register

Begriff	Seiten		Seiten
Albumin	19,25,28,29,32,37,38,61	Klinische Studie	70
Albuminurie	37,38,39	Knochendichtemessung	57
Allogen	70	Knochenmarkspunktion	5,43,44
Amyloidose	37,38	Komplette Remission (CR)	64
Anämie	12,13,14,15,17,62	Kontrastmittel	53,55
Asymptomatisches Myelom	63	Kreatinin	19,30,31,37,39,40,62
Autolog	70	Kreatininclearance	39,40
Bence-Jones-Proteinurie	26,37	Laktatdehydrogenase (LDH)	34
$\beta$ -2 Mikroglobulin	19,29,30,61	Leichte Ketten	19,21,22
Bisphosphonate	33,70	Leukopenie	13,16,17
Blutbild	13,14	Leukozyten	13,14,16,43
Blutsenkung (BSG)	34	Leukozytose	13,16
Chromosomen	43,48	Lymphozyten	13,16,19,29,43
Chromosomenuntersuchung	49	Magnetresonanz	53,54,55
Computertomographie (CT)	55	M-Gradient	25,26,59,60,63,64
CRAB Kriterien	61	MGUS	63
C-reaktives Protein (CRP)	31	Molekulare Remission (MR)	65
CRP-Wert	31,35	Multiples Myelom	3,72,73,74
Deletion	48,50	Myelomniere	38
Dialyse	70	Myelomzellen	13,16,19,22,24,26,28-31,34,43-45,47-49,64
Differentialblutbild	70	Niereninsuffizienz	70
Durchflusszytometrie	47	Osteolyse	53,54,60
Durie-Salmon-Stadieneinteilung	14,31	Paraprotein	19,20,22,24,25,43,44,45,64
Erythrozyten	13,15,35,43	Partielle Remission (PR)	64
Extramedullärer Befall	70	Plasma	19,37
Freie Leichtketten	26,27,40	Plasmazellen	11,13,19,21,22,27,29,43,44,45,64,65
Ganzkörperknochenscan (GKS)	56	Positronenemissionstomographie (PET)	56
Granulozyten	13,16	Prognose	71
Hämatokrit (Hkt)	15	Progression	65
Hämoglobin (Hb)	13,14,15,59,62	Proteine	19,23,25,28,37,38,47
Hämolyse	34	Proteinelektrophorese	20,23,24,26,29
Histologie	45,46,47	Proteinurie	26,37,38,39
Hyperkalzämie	19,32,33	Remission	64,68
Hypoalbuminämie	19,29,38	Rezidiv	65,69
Hypokalzämie	19,33	Röntgen	53,54,55
Immunfixation (IF)	20,25	Schwere Ketten	19,21,22,23,26
Immunglobuline	19,20,21,22,37,43,44	Sehr gute partielle Remission (VGPR)	64
Immunphänotypisierung	47	Serum	19-29,34-38,40-44,61,64
Internationales Staging System (ISS)	61	Serumelektrophorese	20,21,22
$\kappa$ (Kappa), $\lambda$ (Lambda)	19	Stammzellen	70,71
$\kappa$ / $\lambda$ -Ratio	27,28,40	Stringente komplette Remission (sCR)	64
Kalzium (Ca <sup>++</sup> )	32,33	Symptomatisches Myelom	62,63
		Thrombozyten	13,17,43
		Translokationen	48,49,50
		Zytogenetische Untersuchung	48
		Zytologie	45,47



The logo is contained within a circular frame with a light blue border. The text 'myelom &' is in orange, 'lymphom' is in dark teal, and 'HILFE ÖSTERREICH' is in grey. The website address 'www.myelom.at' is located below the main text.

**myelom &  
lymphom**

HILFE ÖSTERREICH

[www.myelom.at](http://www.myelom.at)