

Geschichte des Multiplen Myeloms

H. Dietzfelbinger, C. Straka

Schlagwörter

Geschichte • historischer Fallbericht • Plasmazelle • Waldenström • Knochenmark-Aspiration • Bence-Jones-Protein • Serumelektrophorese

Das Multiple Myelom (MM) ist keine Erscheinung der Neuzeit. Neueste Untersuchungen weisen darauf hin, dass bereits vor Jahrtausenden Menschen von dieser Erkrankung heimgesucht wurden: Die Arbeitsgruppe von Zink aus dem Pathologischen Institut der LMU München untersuchte im Rahmen der Paläopathologie 415 ägyptische Mumien (1500–500 v. Chr.). Bei vier von diesen zeigten sich maligne Skelettveränderungen, bei zwei Mumien multiple, myelomverdächtige Osteolysen an Wirbelsäule, Becken und Schädel (Zink et al. 1999). In einer weiteren Publikation aus der gleichen Arbeitsgruppe wurden bei 905 ägyptischen Mumien aus der Zeit von 3200–500 v. Chr. ebenfalls einige wenige Fälle mit Osteolysen gefunden, die einem Plasmozytom zugeordnet werden können (Nerlich et al. 2006).

ägyptische Mumien

Die neuere Geschichte von Diagnose und Therapie des Multiplen Myeloms setzte Mitte des 19. Jahrhunderts ein (Abbildung 1). 1844 wurde der erste Fall von Solly beschrieben: Die 39 Jahre alte Sarah Newbury entwickelte Fatigue und Knochenschmerzen sowie zahlreiche Frakturen (Abbildung 2). Bei der Autopsie 4 Jahre nach den Erstsymptomen war das Knochenmark durch eine rote Substanz ersetzt,

Fallbericht Solly 1844

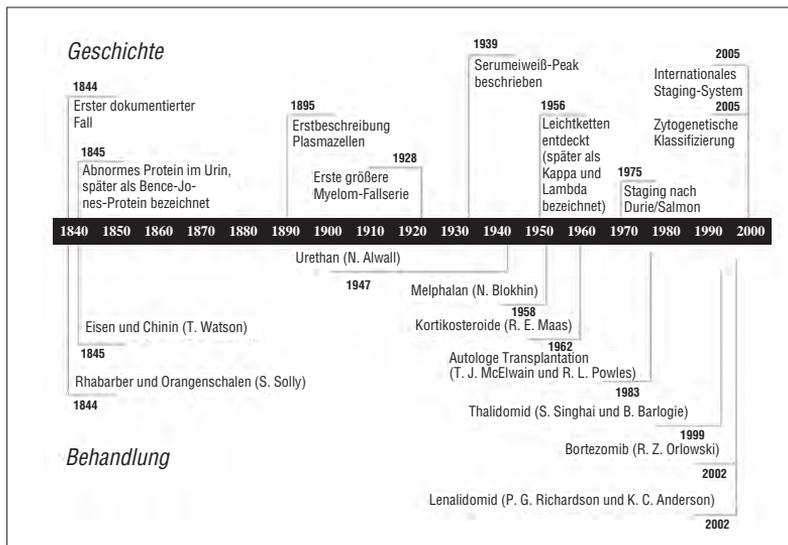


Abbildung 1 Geschichte des Multiplen Myeloms von 1840 bis 2000, (mod. n. Kyle/Rajkumar 2008)



Abbildung 2 Sarah Newbury, die erste dokumentierte Patientin mit einem Multiplem Myelom. (A) Knochendestruktion im Sternum (B) Patientin mit Frakturen in beiden Femora und im rechten Humerus (C) Knochendestruktion im Femur (Kyle/Rajkumar 2008)

Autopsie deren Zellen sehr denen ähnelten, die 2 Jahre vorher bei der Autopsie von Thomas Alexander McBean gesehen worden waren (siehe unten). Solly nahm an, dass die Krankheit einem entzündlichen Prozess entspreche und dass dieser mit einer „morbid action“ der Blutgefäße beginne, in der die „earthy matter of the bone is absorbed and thrown out by the kidneys in the urine“.

Historischer Fallbericht: Thomas McBean (1850)

London 1845

Der erste gut dokumentierte Fall eines Multiplem Myeloms wurde von dem Harley-Street-Facharzt W. Macintyre als „mollities et fragilitas ossium disease“ diagnostiziert. Er beschrieb die Krankheitsgeschichte des englischen Gemischtwarenhändlers Thomas A. McBean in London, der sich 1845 im Alter von 45 Jahren in seiner Arztpraxis vorgestellt hatte. McBean beklagte, dass etwas mit seinem Urin nicht stimme – er verspürte häufig Harndrang, und sein „Leibkleid wurde durch den Urin ganz steif“. Außerdem litt der Patient an ungewöhnlicher Schwäche und Ausgezehrtheit. Während eines Spaziergangs habe er dann das Gefühl gehabt, dass „etwas im Brustkorb knackte oder nachgab“. McBean stürzte und konnte sich „wegen starker Schmerzen für einige Minuten nicht mehr erheben“. Doktor Macintyre behandelte den Patienten mit einer Bandage des Brustkorbes („strengthening plasters“) und verordnete körperliche Schonung. Einen Monat später hatte der Patient erneut starke Schmerzen, woraufhin man wiederholte Aderlässe, Blutegelbehandlungen und Schröpfkegel einsetzte, was jedoch keine dauerhafte Linderung brachte, sodass sich McBean bei einem anderen Arzt, Dr. Watson, vorstellte. Dieser begann eine Behandlung mit Eisen und Chinin, was zu einer erstaunlichen Besserung führte, die ein halbes Jahr anhielt. Im Oktober 1845 erlitt der Patient jedoch starke Schmerzen an der Wirbelsäule und am Ischias, die sich auch durch den Einsatz von warmen Bädern, Kampferpuder und -salbe nicht besserten.

Eisen und Chinin

Dr. Macintyre diagnostizierte außerdem Ödeme am Körper von McBean und untersuchte daher den Urin des Patienten. Dieser war dunkel und flockte bei Erhitzung aus („abound in animal matter“). Fast gleichzeitig schickte Dr. Watson mit der Frage „What is it?“ eine Urinprobe an den Arzt und Chemiker Bence Jones, welcher Proteine im Urin von McBean – und anderer Patienten mit ähnlichen Be-

schwerden – feststellte und diese charakterisierte (Bence Jones 1848). Der Zustand von McBean verschlechterte sich im Verlaufe des Jahres 1845 rapide. Er hatte starke Schmerzen und konnte das Bett nicht mehr verlassen. Am 1. Januar 1846 verstarb McBean schließlich. In seiner Todesurkunde wurde als Todesursache „*Atrophie durch Albuminurie*“ festgehalten (Kyle/Rajkumar 2008, Macintyre 1850). Die Obduktion, bei der die Doktoren Macintyre, Watson und Jones anwesend waren, zeigte Knochen, die „*leicht mit dem Messer zu schneiden waren und einfach brachen*“. Die Rippen zerbröckelten förmlich und enthielten eine blutrote, gelatineartige und ölige Masse. Auch die gesamte Wirbelsäule war von ähnlicher Beschaffenheit. Becken-, Oberarm- und Oberschenkelknochen „*widerstanden jedoch jedem Versuch, sie mit der Hand zu brechen*“. Herz, Lunge und Leber wurden als weitgehend unauffällig beschrieben (Kyle/Rajkumar 2008, Macintyre 1850).

John Dalrymple, Chirurg und Mitglied der mikroskopischen Fachgesellschaft, untersuchte zwei Lendenwirbel und eine Rippe von McBean. Er stellte Löcher im Knochen des Patienten fest, welche mit einer roten, gelartigen Masse gefüllt waren. Diese untersuchte er unter dem Mikroskop und fand große, gleichförmig aussehende, runde bis ovale Zellen, teilweise mit mehreren Nuclei. Die nach Zeichnungen von Dalrymple angefertigten Holzschnitte zeigen die noch heute gültigen Kriterien für Myelomzellen (Abbildung 3)

(Kyle/Rajkumar 2008, Dalrymple 1984, Macintyre 1850; dt. Fallbeschreibung zit. n. wikipedia.org).

Um die pathologischen Befunde multipler Plasmazellherde im Skelett (Knochenauftreibungen mit Infiltration in die umgebenden Gewebe) zu charakterisieren, führte der Chirurg *J. von Rustizky* 1873 die Bezeichnung „*Multiples Myelom*“ ein. Im deutschsprachigen Raum publizierte in Prag und Wien *O. Kahler* erstmals im Jahr 1889 detailliert die Krankheitsgeschichte eines Patienten mit Multiplem Myelom. Für ihn stellten die Bence-Jones-Proteinurie und das Auftreten von Knochentumoren eine klinische Einheit dar. Elf Jahre später konnte *Wright* als Erster mithilfe von Röntgenbildern Osteolysen nachweisen. *Weber et al.* berichteten 1903, dass durch Röntgenaufnahmen Osteolysen bei Patienten mit Multiplem Myelom bereits vor dem Auftreten einer pathologischen Fraktur darstellbar sind.

Der Begriff „*Plasmazelle*“ wurde 1875 von *Waldeyer* eingeführt. Wahrscheinlich beschrieb er aber eher Mastzellen als Plasmazellen. Der Neuroanatom *Ramony Camal* beschrieb als Erster die Plasmazelle genau. 1895 publizierte *Marschalko* die beste

Bence-Jones-Proteine

Löcher im Knochen

„Multiples Myelom“

Osteolysen im Röntgen

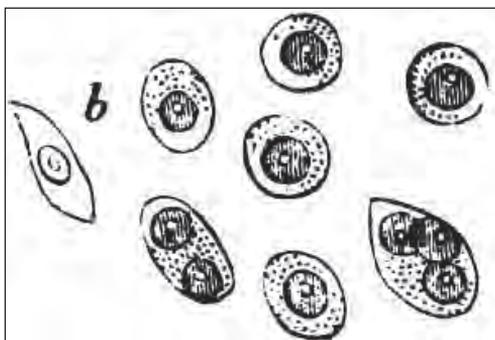


Abbildung 3 Historischer Holzschnitt der histologischen Befunde beim Multiplen Myelom (Dalrymple 1984)

Beschreibung der Plasmazelle mit „*dunklem Chromatin, exzentrischem Nukleus, perinukleärem hellem Hof und sphärischem bzw. irregulärem Zytoplasma*“.

Plasmazelle

Wright ging davon aus, dass die Tumorzellen des Multiplen Myeloms aus Plasmazellen oder aus ihren unmittelbaren Abkömmlingen bestehen. Den Ausdruck „Plasmocytom“ verwendete erstmals der Charité-Pathologe K. Apitz: „*Die Plasmazellen sind physiologische Eiweißbildner und äußern diese Fähigkeit auch in ihren Neubildungen, den Plasmocytomen. Bei den Trägern solcher Geschwülste werden Eiweiß-Stoffe angetroffen, die untereinander eng verwandt sind und zweckmäßig als Paraproteine bezeichnet werden*“ (Apitz 1940).

pathologische Frakturen

Niereninsuffizienz

1928 berichteten *Geschickter* und *Copeland* über 412 MM-Fälle in der Literatur von 1848 bis 1928. Sie hoben die pathologischen Frakturen, die Bence-Jones-Proteinurie, die Anämie und die chronische Niereninsuffizienz hervor, erkannten jedoch noch nicht die Veränderungen der BKS oder der Blutproteine. 1929 führte *Arinkin* die Knochenmark-Aspiration ein, eine bedeutende Erweiterung der Diagnostik des MM.

Bence-Jones-Protein und Leichtkettenisotypen

Bence-Jones-Proteine

1880 wurde der Begriff „Bence-Jones-Eiweiß“ erstmals von *Fleischer* erwähnt. 1922 beschrieben *Bayne-Jones* und *Wilson* zwei Gruppen von Bence-Jones-Proteinen. Ihre technischen Assistenten *Korngold* und *Lipari* identifizierten 1956 mithilfe des Ouchterlony-Tests unterschiedliche Klassen des Bence-Jones-Proteins. Sie zeigten, dass Antiseren gegen Bence-Jones-Protein auch mit dem Myelomprotein im Blut reagierten. Als Tribut an *Korngold* und *Lipari* wurden die beiden Klassen von Bence-Jones-Protein als „Kappa“ und „Lambda“ bezeichnet. 1962 wiesen *Edelman* und *Gally* nach, dass die Leichtketten aus monoklonalem IgG im Serum und das Bence-Jones-Protein aus dem Urin des gleichen Patienten eine identische Aminosäurezusammensetzung sowie viele andere übereinstimmende Eigenschaften haben. Die Leichtketten hatten die gleichen Hitzeeigenschaften wie das Bence-Jones-Protein. Somit wurde erst 115 Jahre nach der Arbeit von Henry Bence Jones das Geheimnis vom Ursprung dieses einzigartigen Proteins gelüftet (Kyle/Rajkumar 2008).

Identifikation des monoklonalen Serumproteins

Serumelektrophorese

1928 wurde von *Perlzweig* die Hyperproteinämie beim Multiplen Myelom gezeigt. *Tiselius* bewies 1930 in seiner Doktorarbeit die Homogenität bestimmter Serumglobuline mit der „moving boundary“ Elektrophorese. Sieben Jahre später unterschied er bei den Serumglobulinen zwischen den drei Komponenten Alpha, Beta und Gamma.

Mit der Serumelektrophorese konnten *Longsworth* et al. im Jahre 1939 die für das Multiple Myelom charakteristische schmalbasige, „kirchturmspitzartige“ Zacke (church spire peak) nachweisen. 1951 wurde in der Elektrophorese Filterpapier verwendet, auf dem die schwach erkennbaren Zonen gefärbt werden konnten. Es folgten Zelluloseazetat-Filter und Agarose-Gel- bzw. Kapillarelektrophorese.

1953 konnten durch die immunoelektrophoretischen Untersuchungen von *Grabar* und *Williams* die verschiedenen Paraproteine genau unterschieden werden. Elf Jahre später beschrieb *Wilson* die Immunfixation.

1961 unterschied *Jan Waldenström* zwischen monoklonalen und polyklonalen Gammopathien. Aus den Beziehungen der Gammopathien zu den Krankheitsbildern ergaben sich die MGUS, aus denen sich das Multiple Myelom, die Makroglobulinämie, die Leichtketten(AL)-Amyloidose oder eine verwandte Erkrankung entwickeln können. *Waldenström* ordnete die monoklonale Gammopathie einem neoplastischen und die polyklonalen Gammopathien entzündlichen oder reaktiven Prozessen zu (Kyle/Rajkumar 2008).

*monoklonale
Gammopathie*

Seit mehr als 20 Jahren ist die Messung der freien Leichtketten im Serum möglich, womit vor allem bei Patienten mit oligosekretorischem Myelom oder AL-Amyloidose eine Beurteilung des Therapieansprechens möglich wird (Kyle/Rajkumar 2008).

AL-Amyloidose

Therapie

Vor 1960 stellte das Multiple Myelom noch eine rätselhafte Krankheit dar, für die es keine systemische Therapie gab. Urethan, das in anekdotischen Beschreibungen aktiv zu sein schien, erwies sich in einer randomisierten Studie als dem Placebo unterlegen.

Die Entwicklung der Therapie des Multiplen Myeloms spielte sich in mehreren Phasen ab (Munshi 2008):

1. In den 1960er-Jahren war Melphalan (M) das erste Medikament, das aktiv gegen das Multiple Myelom wirkte. Die Kombination mit Prednison (MP) wurde zur Standardtherapie. Eine komplette Remission (CR) war selten. Letztendlich rezidierten alle Patienten.
2. In den 1980er-Jahren bestand der entscheidende Fortschritt in der Einführung der Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation, die sich in randomisierten Studien gegenüber der konventionellen Chemotherapie als überlegen erwies.
3. In den 2000er-Jahren begann die Ära der sogenannten Neuen Substanzen. Immunmodulatoren und Proteasomen-Inhibitoren, später auch Anti-CD38-Antikörper wurden eingeführt. Die Therapiemöglichkeiten erweiterten sich enorm und die Therapieergebnisse wurden immer besser.
4. In den 2020er-Jahren folgten als weitere innovative Errungenschaften die CAR-T-Zelltherapie und die bispezifischen Antikörper. Diese Ansätze werden derzeit breit in klinischen Studien getestet und zeigen hohe Ansprechraten auch bei fortgeschrittenen Myelomen in späten Therapiephasen.

Melphalan/Prednison

*Stammzell-
transplantation*

Neue Substanzen

*CAR-T-Zellen und
bispezifische Antikörper*

Prognose

Vor dem Jahre 1962, als noch keine Myelomtherapie zur Verfügung stand, lag das mediane Überleben der Myelompatienten bei 6 Monaten. Mit dem MP-Protokoll wurde es auf 3 Jahre verlängert. Heute liegt es bei 8 Jahren und darüber. Immer bessere Behandlungsergebnisse veranlassen manche Autoren schon, von der „Schwelle zur Kuration“ dieser Krankheit zu sprechen.

Prognose

Literatur

- Apitz K (1940) Die Paraproteinosen (Über die Störung des Eiweiß-Stoffwechsels bei Plasmocytom). *Virchows Arch* 306: 631–699
- Bence Jones H (1848) On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philos Trans R Soc Lond* 138: 55–62
- Dalrymple J (1846) On the microscopical character of mollities ossium. *Dublin Q J Med Sci* 2: 85–95
- Kyle RA, Rajkumar SV (2008) Multiple myeloma. *Blood* 111: 2962–2972
- Macintyre W (1850) Case of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Med Chir Trans London* 33: 211–232
- Munshi NC (2008) Plasma cell disorders: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 297
- Nerlich AG, Rohrbach H, Bachmeier B et al (2006) Malignant tumors in two ancient populations: an approach to historical tumor epidemiology. *Oncol Rep* 16: 197–202
- Zink A, Rohrbach H, Szeimies U et al (1999) Malignant tumors in an ancient Egyptian population. *Anticancer Res* 19: 4273–4277. http://de.wikipedia.org/wiki/Multiples_Myelom (letzter Zugriff 05.08.16)

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Epidemiologie

C. Weyermann, M. Högner

Schlagwörter

**Steigende Inzidenz des Multiplen Myeloms • Rückgang der Mortalität •
Prädisposition MGUS • Verschiedene Risikofaktoren**

Inzidenz und Mortalität

Nach Inzidenzzahlen aus den USA (SEER-Programm) macht das Multiple Myelom (MM) ca. 1–2 % aller malignen und ca. 17 % der hämatologischen Erkrankungen aus (Siegel et al. 2022). Entsprechend der aktuellen Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)-Statistik wurden im Jahr 2020 weltweit 176 404 Neuerkrankungen dokumentiert, davon waren 98 613 Männer und 77 791 Frauen. Dies entspricht einer mittleren jährlichen altersadjustierten Inzidenzrate von 1,8/100 000 insgesamt bzw. 2,2/100 000 bei Männern und 1,5/100 000 bei Frauen. Die altersadjustierten Inzidenzraten sind in Australien und Neuseeland (4,9/100 000) am höchsten, gefolgt von Nordamerika (4,7/100 000). Innerhalb Europas sind die Inzidenzen höher im Norden (3,8/100 000) und im Westen (3,6/100 000) als im Süden (3/100 000) bzw. Osten und Mitteleuropa (2/100 000). Seit 1990 wird ein Anstieg der weltweiten Inzidenz um 126 % berichtet (Cowan et al. 2018). Dies wird auf eine alternde Bevölkerung und das Bevölkerungswachstum zurückgeführt. In hochentwickelten Ländern spielen möglicherweise häufigere Arztkontakte und Routinediagnostik sowie eine gesteigerte Aufmerksamkeit für die Erkrankung ebenfalls eine Rolle. Die Mortalität weltweit betrug im Jahr 2020 gemäß der GLOBOCAN-Statistik 117 077, entsprechend einer altersadjustierten Mortalitätsrate von 1,1/100 000, darunter 65 197 Männer und 51 880 Frauen. Während die Inzidenz stieg, zeigte sich die Mortalität im Verlauf der letzten Jahrzehnte fallend, was Ausdruck der deutlichen Verbesserung der Therapiemöglichkeiten ist. Dementsprechend wurde ein 2,27-facher Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 23,7 % im Jahr 1976 auf 53,9 % im Jahr 2016 berichtet (Howlander et al. 2019). Das Überleben ist außerdem abhängig vom Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung. Mit der zweiten Revision des Internationalen Staging systems (R2-ISS) wurden nach einem medianen Follow-up von 75 Monaten das mediane OS und mediane PFS für R2-ISS-I mit nicht erreicht bzw. 68 Monaten, für R2-ISS-II mit 109,2 und 45,5 Monaten, für R2-ISS-III mit 68,5 und 30,2, für R2-ISS-IV mit 37,9 und 19,9 Monaten angegeben (D'Agostino et al. 2022).

Inzidenzen

Mortalität

Prädisposition

Die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) gilt als prädisponierender Risikofaktor für das MM. Sie hat eine jährliche Inzidenz von 1,4–1,9 % mit einer altersabhängig maximalen Inzidenz von 4–5 % (> 80 Jahre) und einem

monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

Progressionsrisiko

1,2- bis 2,0-fach höheren Risiko beim Mann als bei der Frau und einem 2–3-fach höheren Risiko bei Afrikanern und Afroamerikanern im Vergleich zu weißen Amerikanern (Herrinton 1996, Landgren et al. 2006, Landgren et al. 2007, Landgren et al. 2010). Nach Untersuchungen der Mayo-Klinik (Kyle et al. 2003) beträgt das Progressionsrisiko von der MGUS zum MM oder ähnlichen Erkrankungen ca. 1 % pro Jahr. Im Vergleich zu den Zahlen des SEER ist bei Vorliegen eines MGUS das Risiko für ein MM ca. 25-fach, für einen M. Waldenström 46-fach und für eine primäre Amyloidose 8,4-fach erhöht. Als hauptsächliche Risikofaktoren für den Progress in ein Multiples Myelom wurden ein abnormales Verhältnis der freien Leichtketten, ein Nicht-IgG-MGUS und ein hohes Serum-M-Protein ($\geq 1,5$ g/dl) identifiziert. Das Risiko, dass das MGUS innerhalb von 20 Jahren in ein MM übergeht, beträgt bei Vorhandensein von drei Risikofaktoren 58 %, bei zweien 37 %, bei einem 21 % und bei keinem 5 % (Kyle/Rajkumar 2007). Bezüglich IgM-MGUS lag das relative Progressionsrisiko für eine IgM-bezogene Erkrankung (Lymphom, M. Waldenström, primäre Amyloidose, CLL) 16-fach höher als in der weißen Bevölkerung von Iowa (USA) nach SEER. Die kumulative Progressionsinzidenz betrug 10 % nach 5 Jahren, 18 % nach 10 Jahren und 24 % nach 15 Jahren (Kyle et al. 2018, Rajkumar et al. 2005, Rajkumar et al. 2010). Als weitere Risikofaktoren für den Progress in ein Multiples Myelom wurden ein Knochenmark-Plasmazellinfiltrationsgrad von > 5 % und die verminderte Konzentration von zwei nicht-involvierten Immunglobulinen identifiziert (Kyle et al. 2018). Entsprechend einer spanischen Studie sind ein hoher Anteil von Plasmazellen mit aberrantem Immunphänotyp und eine DNA-Aneuploidie Risikofaktoren für den Übergang in ein Multiples Myelom. Demnach liegt das PFS nach 5 Jahren bei 46 %, 10 % bzw. 2 % bei Vorliegen von keinem, einem oder zwei Risikofaktoren (Pérez-Persona et al. 2007). Eine andere Studie definierte als zytogenetische Risikofaktoren das Vorliegen einer t(4;14)-Translokation oder einer 17p-Deletion (mediane Zeit bis zum Progress 4,7 Jahre vs. nicht erreicht) (Lakshman et al. 2018).

Risikofaktoren**Alter***Patienten über
65 Jahre*

Die mittlere jährliche altersspezifische Inzidenzrate für das MM steigt, unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht, stark mit dem Alter an. Über 60 % der Diagnosen werden bei Patienten über 65 Jahren gestellt und weniger als 15 % bei Patienten unter 55 Jahren (Howlander et al. 2019). Die höchsten Werte finden sich in der 8. Lebensdekade (Ries et al. 1991). Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass die Akkumulation von genetischen Veränderungen, welche schließlich zum Multiplen Myelom führt, Jahrzehnte dauert und somit die Erkrankung erst im höheren Alter manifest wird, falls keine anderen Risikofaktoren bestehen (Jurczynsyn et al. 2019). Ebenso steigt die Prävalenz der MGUS mit zunehmendem Alter an und ist bei Personen über 80 Jahren ca. 4 x so hoch wie bei den 50–59-Jährigen (Kyle et al. 2006).

Geschlecht

Weltweit ist das Multiple Myelom bei Männern ca. 1,5-fach häufiger als bei Frauen (Bray et al. 2018). Ähnliche Zahlen gelten für die MGUS (Kyle et al. 2006).

Ethnische Zugehörigkeit

Das Multiple Myelom ist die häufigste hämatologische Erkrankung bei Afroamerikanern. Die Inzidenzzahlen in den USA zeigen eine mehr als doppelt so hohe Inzidenz bei Afroamerikanern (16,5/100 000 bei Männern und 12,0/100 000 bei Frauen) im Vergleich zu Kaukasierern (8,2/100 000 bzw. 5,0/100 000). Bei den unter 50-Jährigen zeigt sich der Unterschied noch ausgeprägter, d. h., dass Afroamerikaner früher erkranken als Kaukasier. Während sich das Überleben im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 1973–2005 für Kaukasier signifikant verbesserte, zeigte sich bei Afroamerikanern eine geringere, nicht signifikante Verbesserung (Waxman et al. 2010).

häufigste hämatologische Erkrankung bei Afroamerikanern

Andere ethnische Gruppen (native Hawaiianer, weibliche Hispano-Amerikaner, amerikanische Indigene aus New Mexico, Inuit) weisen gegenüber weißen US-Bürgern höhere MM-Raten auf, chinesische oder japanische Bevölkerungsgruppen dagegen eine niedrigere Rate (Marinac et al. 2020).

In mehreren Studien wurden auch für die MGUS unterschiedliche Inzidenzen in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit gezeigt. Ein 2-fach höhere Inzidenz wurde für Westafrikaner im Vergleich zu Einwohnern von Minnesota gezeigt (Landgren et al. 2006) sowie eine 2–3-fach höhere Rate an MGUS unter Afroamerikanern im United States Veterans Affairs hospital (Landgren et al. 2007). In einer großen populationsbasierten Studie amerikanischer Frauen wurde unter Afroamerikanerinnen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein MGUS unabhängig vom sozioökonomischen Status gezeigt, was einen Einfluss genetischer Faktoren nahelegt (Landgren et al. 2010).

Erhöhter Body-Mass-Index

Nach bevölkerungsbasierten Fallkontrollstudien in Kanada (Pan et al. 2004) und den USA (Calle et al. 2003) wird dem Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) ein multivariat gesichertes erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen allgemein einschließlich Multipler Myelome (OR = 2,06) sowie auch spezifisch für die MGUS (Landgren et al. 2010) und das Multiple Myelom (Blair et al. 2005, Wallin/Larson 2011) zugeschrieben.

Strahlenexposition

Multiple Myelome wurden signifikant vermehrt nach einer langen Latenzperiode bei Atombomben-Überlebenden beschrieben, wobei die Atombomben-Überlebenden von Hiroshima ein fast 60 % höheres MM-Mortalitätsrisiko als Nichtexponierte aufwiesen. Ein Drittel der japanischen Myelom-Toten zwischen 1950 und 1985 wurde auf die Atomstrahlung von 1945 zurückgeführt (Shimizu et al. 1990). Dagegen konnte in späteren Studien kein erhöhtes Risiko für ein Multiples Myelom bei Atombomben-Überlebenden belegt werden (Preston et al. 1994, Nersiishi et al. 1993). In einer multivariaten Analyse zeigte sich wiederum ein erhöhtes Risiko für ein MGUS nur bei der Subgruppe der unter 20-jährigen Atombomben-Überlebenden (Tsukasaki et al. 2007).

Atomstrahlung

Eine gepoolte Kohortenstudie von 119 195 US-Nukleararbeitern mit Exposition gegenüber externer ionisierender Strahlung (mittlere Dosis 20 mSv) zeigte im

Vergleich mit der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für alle lymphatischen und hämatopoetischen Malignome und insbesondere für Multiple Myelome (Schubauer-Berigan et al. 2015).

Umweltexposition

Pestizid-Exposition

Ein signifikant erhöhtes MM-Risiko wurde für Landarbeiter (Schweine-, Schaf-, Rinderzucht, Milchproduktion, Tierfarmen und Obstplantagen) beschrieben (Pearce et al. 1986). Weitere Untersuchungen belegen eine Beziehung zwischen Landwirtschafts-Pestiziden einschließlich Herbiziden und Insektiziden und einem circa zweieinhalbfach erhöhten Myelomrisiko (Morris et al. 1986, Frost et al. 2011, Tual et al. 2019). Ebenso wurde eine Pestizid-Exposition mit einem erhöhten Risiko für eine MGUS in Verbindung gebracht (Landgren et al. 2009, Hofmann et al. 2021). Für US-Veteranen, welche im Vietnam-Krieg dem Herbizid Agent Orange exponiert waren, wurde außerdem ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für ein MGUS beschrieben (Landgren et al. 2015).

Körperliche Aktivität

Eine Untersuchung der Erholungszeit im Sitzen in Beziehung zur ortsspezifischen Krebsinzidenz in einer großen US-Kohorte zeigte für Frauen ein erhöhtes Risiko für Multiple Myelome; bei Männern gab es keine entsprechende Risikozunahme. Entsprechend geht die Leitlinienempfehlung an Frauen, die Sitzzeit nach Möglichkeit zu reduzieren (Patel et al. 2015).

Familiäre Disposition

familiäre Häufungen

Familiäre Häufungen von Multiplen Myelomen wurden beschrieben (Lynch et al. 2001, Lynch et al. 2005, Lynch et al. 2008, Camp et al. 2008, Jain et al. 2009, Landgren et al. 2009, Vachon et al. 2009, Brown et al. 1999, Maldonado et al. 1974, Deshpande et al. 1998, Grosbois et al. 1999, Sobol et al. 2002). Retrospektive Analysen zeigten für das Multiple Myelom bei Verwandten 1. Grades eine Odds ratio (OR) von 1,90 (95 % CI: 1,26–2,87) mit einer starken Assoziation bei Männern (OR=4,13, 95 % CI: 2,17–7,85) und Afroamerikanern (OR=5,52, 95 % CI: 1,87–16,27) (Schinasi et al. 2016). Verwandte von Patienten mit MGUS haben ebenfalls ein höheres relatives Risiko, ein MGUS (2,8-fach) oder Multiples Myelom zu entwickeln (2,9-fach) sowie eine Waldenström-Makroglobulinämie (4,0-fach) oder eine CLL (2,0-fach) (Landgren et al. 2009).

Genetische Faktoren

Risikogene

Die beschriebenen familiären Häufungen sowie die unterschiedlichen Inzidenzen in verschiedenen ethnischen Gruppen lassen einen Einfluss genetischer Faktoren auf das Erkrankungsrisiko vermuten. 6 genomweite Assoziationsstudien identifizierten DNA Sequenzvarianten an 24 unabhängigen Loci, welche mit einem erhöhten Myelomrisiko assoziiert sind. Die Risikogene sind involviert in Zellzyklus-

regulation, DNA-Replikation, Apoptose/Autophagie, Plasmazelldifferenzierung und Plasmazellfunktion (Pertesi et al. 2020). Allerdings sind weiterführende funktionelle Untersuchungen erforderlich.

Sequenzierungen familiärer Fälle identifizierten mehrere genetische Varianten, deren Relevanz jedoch noch in größeren Kollektiven untersucht werden sollte (Pertesi et al. 2020).

Viren

Bei einer HIV-Infektion besteht ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für ein MM, ferner, wenn auch geringer, bei Hepatitis A/B/C/D, EBV-Infektion und Infektion mit dem Stealth-Virus (Durie et al. 2001).

[HIV-Infektion](#)

Autoimmunerkrankungen

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Autoimmunerkrankungen mit einem höheren Risiko für ein MGUS oder Multiples Myelom assoziiert sind (Sigurbergsson et al. 2022). Es wird vermutet, dass eine chronische Antigenstimulation zu einer gestörten B-Zell-Funktion und malignen Entartung beiträgt.

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Weyermann war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Referent für Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline. M. Högner gibt keine Interessenkonflikte an.