

**Therapie des Multiplen Myeloms: Eine retrospektive Analyse von 185  
konsekutiven Patienten mit besonderer Berücksichtigung der autologen  
Hochdosis-Chemotherapie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

**Medizinische Fakultät der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

von Damyanova-Efstathiadis, Mariya Ivanova  
geboren am 27.07.1984 in Sofia, Bulgarien

Betreuer: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll, Halle (Saale)  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll, Halle (Saale)  
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dimitrios Mougiakakos, Magdeburg  
3. Gutachter: Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

Datum der Verteidigung: 15.03.2023

## Referat

Die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-CTx) ist derzeit der Therapiestandard für jüngere und/oder fitte Patienten. Allgemein konnte in den letzten Jahren das Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit Multiplem Myelom durch die zahlreichen Therapieoptionen mit neuen Substanzen, sowie mit einer kontinuierlichen Behandlung, deutlich verbessert werden. Zu den neuen Substanzen gehören heute IMiDs (Immunmodulatoren), PIs (Proteasom-Inhibitoren), HDACi (HDAC-Inhibitoren), MABs (monoklonale Antikörper) sowie die sogenannten *novel agents* (BCL2-Inhibitor, CAR-T-Zellen, Immun-Checkpoint-Inhibitoren usw.).

Diese Arbeit vergleicht retrospektiv die Behandlungsergebnisse der Therapieregimen von 252 Patienten, die von Januar 1997 bis Juni 2013 an der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Halle hospitalisiert wurden. Es wurden der Einfluss der angewendeten HD-CTx mit einmaliger oder zweimaliger autologer Stammzelltransplantation (SZT) auf das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS), sowie neue Substanzen versus zuvor entwickelte Wirkstoffe in der Induktion, untersucht.

Von den 185 Patienten, die für die retrospektive Analyse geeignet waren, erhielten 147 der Patienten eine HD-CTx, bei 107 Patienten war diese eine Erstlinien-Therapie.

Die Ergebnisse für das mediane Gesamtüberleben (single HD-CTx (OS 44 Monate), tandem HD-CTx (OS 92 Monate), SD-CTx (OS 23 Monate)) und das mediane progressionsfreie Überleben (respektive single HD-CTx (PFS 39 Monate), tandem HD-CTx (PFS 42 Monate), SD-CTx (PFS 16 Monate)) waren vergleichbar mit den verfügbaren Daten aus den Studiengruppen.

Die vorliegenden Daten unterstützen den aktuellen Behandlungsansatz, der darin besteht, die Induktion der Remission durch HD-CTx zu optimieren, da dies das Gesamtüberleben der Patienten signifikant verbessert. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse entsprechen exakt den Ergebnissen von diversen Studien. In Zukunft könnte sich durch den sequenziellen Einsatz neuer Substanzen das *Outcome* für die nicht geeigneten HD-CTx Patienten dem der HD-CTx angleichen. Dies sollte in prospektiven Studien bewiesen werden.

Damyanova, Mariya: Therapie des Multiplen Myeloms: Eine retrospektive Analyse von 185 konsekutiven Patienten mit besonderer Berücksichtigung der autologen Hochdosischemotherapie, Halle/Saale, Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2022

## Inhaltsverzeichnis

Seite

### Referat

### Abkürzungsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.2	Pathogenese .....	2
1.3	Gruppe der Plasmazellneoplasien – Diagnosekriterien .....	3
1.4	Das symptomatische Multiple Myelom - klinische Symptome und diagnostisches Vorgehen.....	6
1.5	Stadieneinteilung.....	7
1.6	Prognostische Faktoren und Risikostratifikation .....	10
1.7	Therapieindikation und Chronologie der therapeutischen Fortschritte .....	12
1.8	Primärtherapie (Erstlinientherapie) .....	14
1.8.1	Konventionelle Chemotherapie (Standardtherapie) .....	15
1.8.2	Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation .....	15
1.8.3	Hochdosistherapie und allogene Stammzelltransplantation.....	16
1.9	Erhaltungstherapie, Rezidiv Therapie, Stellenwert der neuen Substanzen und Therapieansätze.....	17
1.10	Supportive Therapie .....	20
1.11	Therapieansprechen .....	20
<b>2</b>	<b>Zielstellung</b> .....	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methodik</b> .....	<b>24</b>
3.1	Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
3.2	Datenquellen .....	24
3.3	Therapieansprechen und Remissionskriterien .....	25
3.4	Datenerfassung, Statistische Auswertung und Überlebensberechnung.....	25
3.4.1	Univariate Analyse.....	25
3.4.2	Multivariate Analyse .....	26
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
4.1	Therapiegruppen .....	27
4.2	Patientencharakteristika.....	29
4.2.1	Patientencharakteristika des gesamten Patientenkollektivs.....	29
4.2.2	Erstlinienchemotherapie.....	29
4.2.3	Hochdosis-Chemotherapie.....	35

---

4.3	Induktionstherapie .....	36
4.3.1	Primärtherapie nicht transplantierbarer Patienten .....	36
4.3.2	Induktionstherapie vor Hochdosis-Chemotherapie.....	37
4.3.3	Induktionstherapie vor autologer und allogener SZT.....	38
4.4	Gesamtansprechen, Remissionsdauer und Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs .....	40
4.4.1	Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation .....	43
4.4.2	Prognostische Faktoren, univariate und multivariate Analysen .....	45
4.4.2.1	Hochdosis-Chemotherapie - single-autologe versus tandem-autologe SZT.....	48
4.4.3	Nicht-hämatologische Komplikationen.....	55
4.5	Fehlerbetrachtung und Vergleichbarkeit der Therapiegruppen .....	56
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>57</b>
5.1	Ansprechen, Remissionsdauer und Überleben .....	58
5.2	Stellenwert der verschiedenen Induktionstherapien.....	62
5.3	Stellenwert der Hochdosischemotherapie .....	64
5.3.1	Risikofaktoren .....	65
5.3.2	Toxizität .....	65
5.4	Stellenwert der konventionellen Chemotherapie .....	66
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>69</b>
<b>8</b>	<b>Thesen.....</b>	<b>78</b>

## Abbildungsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

## Selbständigkeitserklärung und Promotionsversuche

## Danksagung

---

**Abkürzungsverzeichnis**

ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
auto	autolog
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BVAP	Vincristin/BCNU/Doxorubicin/Prednisolon
ca.	circa
CAR-T-Zell	CAR=Chimeric Antigen Receptor (gentechnologisch veränderte T-Zellen)
CCT	Konventionelle Chemotherapie
CR	Komplete Remission
CRAB	Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenläsionen (B)
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
CTx	Chemotherapie
CY	Cyclophosphamid
D	Dexamethason
D & S	Durie und Salmon Klassifikation
Diss.	Dissertation
DRD	Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason
DSMM/GMMG	Deutsche Myelom-Studiengruppen
DVD	Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EFS	ereignisfreies Überleben
Elo/RD	Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	freie leichte Immunglobulinkette ( <i>free light chain</i> )
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>

---

gen.	genetisch
GEP	High-risk signature in gene expression profiling
g/l	Gramm pro Liter
Häm.	Hämatologisch
Hb	Hämoglobin
HDACi	HDAC-Inhibitoren
HD-CTx	Hochdosis-Chemotherapie
i.v.	intravenös
ID	Idarubicin/Dexamethason
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgG	Immunglobulin G
IgH	schwere Immunglobulinkette ( <i>heavy chain</i> )
IgL	leichte Immunglobulinkette ( <i>immunoglobulin light chain</i> )
IgM	Immunglobulin M
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IMiDs	Immunmodulatoren
IMWG	International Myeloma Working Group
Inh.	Inhibitoren
Intermed.	Intermediate
IRD	Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason
ISS	International Staging System
KIM IV	Klinik für Innere Medizin IV
KM	Knochenmark
Knochenläs.	Knochenläsionen

---

KRD	Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LenD	Lenalidomid/ Dexamethason
M	Melphalan Monotherapie
MABs	monoklonale Antikörper
max	maximal
Med. Fak.	Medizinische Fakultät
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
min.	mindestens
MLU	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
MM	Multipl. Myelom
MP	Melphalan/Prednisolon
MPT	Melphalan/Prednisolon/Thalidomid
MRD	Minimal Residual Disease
MS-Excel	Microsoft Excel®
MS-Word	Microsoft Word®
NGS	Next Generation Sequencing
norm.	normal
ORR	<i>Overall response rate</i> (Gesamt-Ansprechrage)
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
P	Prednisolon
PD	<i>Progressive disease</i>
PFS	<i>Progression free survival</i> (progressionsfreies Überleben)
PIs	Proteasom-Inhibitoren
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen
Pom/Dex	Pomalidomid/Dexamethason
PR	Partielle Remission

---

RD	Lenalidomid/Dexamethason
Ref.	Referenzgruppe
R-ISS	<i>Revised International Staging System</i>
S.	Seite
s. o.	siehe oben
SD	<i>Stable disease</i>
SD-CTx	Standard Chemotherapie
sing.	<i>single</i>
SLiM-CRAB-Kriterien	S: Plasmazellinfiltration im Knochenmark $\geq 60$ % ( <i>sixty</i> ) Li: Ratio der erhöhten freien Leichtkette zur nicht betroffenen Leichtkette $\geq 100$ , wobei die Konzentration der erhöhten freien Leichtkette $\geq 100$ mg/l betragen muss ( <i>light chain</i> ) M: mehr als eine fokale Läsion im Ganzkörper-MRT, Größe muss $\geq 5$ mm sein (MRI) CRAB: siehe CRAB
SMM	Smouldering Multiples Myelom
sog.	sogenannte
SPSS	Statistical package for the Social Sciences
Subst.	Substanzen
SZ	Stammzellen
SZT	Stammzelltransplantation
T	Thalidomid
Tab.	Tabelle
TBI	<i>Total Body Irradiation</i>
TD	Thalidomid/Dexamethason
UKH	Universitätsklinikum Halle
Univ.	Universität
usw.	und so weiter
V	Bortezomib
VAD	Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason
VBAD	Vincristin/BCNU/Doxorubicin/ Dexamethason

---

VBMCP	Vincristin/BCNU/Melphalan/Cyclophosphamid/Prednisolon
VCD	Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason
VD	Bortezomib/Dexamethason
Veränder.	Veränderungen
VGRP	Sehr gute partielle Remission
VinAD	Vincristin/Adriamycin/Dexamethason
VinCMP	Vincristin/Cyclophosphamid/Prednisolon/Melphalan
VinD	Vincristin/Dexamethason
VinID	Vincristin/Idarubicin/Dexamethason
VMCP	Vincristin/Melphalan/Cyclophosphamid/Prednisolon
VP	Bortezomib/Prednisolon
VPM	Bortezomib/Prednisolon/Melphalan
VRD	Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason
vs.	versus
w & w	<i>Watch and wait</i>
WHO	World Health Organisation
β2M	Beta-2-Mikroglobulin

## 1 Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne Neoplasie, welche nach der WHO-Klassifikation zu den reifzelligen B-Zell-Lymphomen gehört. Charakteristisch ist die Infiltration des Knochenmarks durch maligne monoklonale (proliferierende) Plasmazellen, die Immunglobuline produzieren (sog. „Paraproteine“ oder M-Gradienten), welche im Serum und/oder Urin nachweisbar sind. Dies führt in der Regel zur gehemmten Hämatopoese, Osteolyse, Anämie, Hyperkalzämie, Knochendestruktion, Niereninsuffizienz und Immunkompromittierung im Rahmen eines Antikörpermangelsyndroms (1, 2). Dies sind Symptome, die entweder einzeln oder in Kombination auftreten können.

Die klinische Manifestation und Ausprägung können von unterschiedlicher Dauer sein. Oft geht eine asymptomatische Phase voraus, welche abhängig von der M - Proteinkonzentration und des Anteils der Myelomzellen im Knochenmark ist.

### 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das MM ist eine seltene Erkrankung mit einer relativen Häufigkeit von ca. 1 % aller malignen Erkrankungen und 10 % aller hämatologischen Erkrankungen (3). Die Inzidenz des MM ist alters- und geschlechtsabhängig sowie ethnisch bedingt. In der Bundesrepublik Deutschland lag die altersstandardisierte Inzidenz für das Jahr 2010 für Männer bei 5,7 Erkrankungen je 100.000 Einwohnern pro Jahr und für Frauen bei 3,7 Erkrankungen je 100.000 Einwohnern pro Jahr. Es handelt sich um eine Erkrankung höheren Lebensalters mit einem Altersmedian von 71 Jahren bei Männern und 74 Jahren bei Frauen. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind äußerst selten. Männer erkranken im Verhältnis 1,2:1 etwas häufiger als Frauen (4). Die Prognose der Erkrankung ist eher ungünstig – die 6-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 45 % (5).

Die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) und das Smouldering Multiple Myelom (SMM) sind Vorstufen des MM. Etwa 0,5 bis 1 % der MGUS-Fälle gehen in eine maligne Erkrankung über und 50 % aller SMM entwickeln sich in 5 Jahren zu einem MM (6).

Die Ätiologie der Erkrankung ist ungeklärt. Verschiedene Faktoren können das Risiko, an MM zu erkranken, erhöhen. Zu den in Studien nachgewiesenen Risikofaktoren gehören höheres Alter, männliches Geschlecht, afro-amerikanische Abstammung, positive Familienanamnese (MM oder Lymphom bei Verwandten ersten Grades), sowie bestehende MGUS (7). Es werden auch eine Reihe anderer Risikofaktoren diskutiert wie Adiposität, Essgewohnheiten (*fast food*), AIDS, durchgemachte Herpes zoster Infektion, Landarbeit, Pestizid-Exposition, Autoimmunerkrankungen sowie Strahlenexposition (7).

## 1.2 Pathogenese

Die Entstehung des MM ist ein hochkomplexer und mehrstufiger Prozess. Es werden mehrere Modelle der Entwicklung dieser Erkrankung diskutiert. Die aktuellen Forschungstheorien sprechen von zwei schwerwiegenden Ereignissen, welche die B-Zelle in ihrer Entwicklung erleidet und sich dadurch zu einer malignen Plasmazelle transformiert (8).

Zum besseren Verständnis wird zunächst der normale Weg der Entwicklung einer B-Zelle zu einer Plasmazelle erklärt.

In der Regel entstehen die B-Lymphozyten aus einer pluripotenten Stammzelle im Knochenmark und exprimieren komplette IgM-Immunglobuline auf der Zelloberfläche. Diesem Vorgang geht ein *Rearrangement* von Gensegmenten (V-D-J-Rekombination) in den schweren und leichten Ketten der Immunglobuline voraus (9). Native B-Zellen wandern unter dem Einfluss von Chemokin-Rezeptoren in die Peripherie des Keimzentrums eines Lymphknotens. Im lymphatischen Organ findet eine weitere Selektion statt: durch Antigenkontakt können diese B-Zellen auch andere Antikörperklassen sezernieren (sog. Isotypen-Switch). Die variable Sequenz der konstanten Region einer IgM-Kette wechselt zur konstanten Region eines anderen Immunglobulins (IgA, IgD, IgG, IgE), jeder B-Zell-Klon produziert Antikörper gegen ein spezifisches Antigen (polyklonale B-Zell-Stimulation). Es entstehen sogenannte Post-Keimzentrum-Plasmoblasten, welche wieder in das Knochenmark zurückwandern, sich dort zu Plasmazellen differenzieren und lebenslang verbleiben (10).

Wird dieser Transformations-Vorgang im Keimzentrum durch ein erstes schwerwiegendes Ereignis gestört, kommt es zu einer malignen unkontrollierten monoklonalen Immunglobulin-Produktion eines B-Zell-Klons (11). Der monoklonale B-Zell-Klon wandert in das Knochenmark, wo er sich in eine eigentlich für die Plasmazellen vorgesehene Nische niederlässt. Diese Nische ist zusammen mit ihrer Mikroumgebung für die Nährstoffversorgung der Plasmazellen verantwortlich. Dort kommt es zur Verdrängung und Apoptose der älteren Plasmazellen (12). In der früheren Phase der Erkrankung spricht man von einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz, welche später durch ein zweites Ereignis (genomische Veränderungen, Zugewinn an weiteren Subklonen und Veränderung des KM-Mikromilieus) in ein MM übergehen kann (13).

Wie oben beschrieben, betrifft das erste schwerwiegende Ereignis die B-Zelle. Es werden zwei Pathomechanismen unterschieden - entweder eine IgH-Translokation (Translokation am Genlocus für die schwere Immunglobulinkette) oder eine Hyperdiploidie (Vermehrung der Chromosomenzahl).

Dabei werden diese in zwei Gruppen unterteilt: non-hyperdiploide und hyperdiploide Myelome (14). Die non-hyperdiploide Gruppe umfasst die Translokationen des Gens der schweren Immunglobulinkette (IgH) und betrifft 30 % der Patienten. Zu den häufigsten Translokationspartnern gehören CCND1 (11q13), FGFR3/MMSET (4p16.3), C-MAF (16q23), CCND3 (6p21) und MAFB (20q11). In der nicht-hyperdiploiden Gruppe werden Verluste bevorzugt bei den Chromosomen 13, 14, 16 und 18 beobachtet (15).

Die hyperdiploide Gruppe ist hingegen gekennzeichnet durch multiple Trisomien der Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 und 21, betrifft ca. 50-60 % der Patienten, und ist mit einer günstigen Prognose assoziiert (16).

Etwa 10 % der Patienten haben sowohl Trisomien der Chromosomen als auch ein *Rearrangement* des IgH-Locus.

Häufig treten auch Zugewinne von 1q und 11q, sowie Deletionen von 1p, 6q, 8p, 13q, 16q und 17p auf (17).

Bei der zweiten genomischen Veränderung kommt es zu mehreren zusammenwirkenden Prozessen: das Akkumulieren von MM-Zellen und Stomazellen, die Sezernierung von Wachstumsfaktoren, sowie eine Aktivierung von verschiedenen Signalwegen. Durch die steigende Zellzahl kommt es langsam zur Veränderung dieser Mikroumgebung, welche klinisch mit ossären Veränderungen sowie einer Notwendigkeit zur Therapie einhergehen. Durch Fehler innerhalb des Zellzyklus kommt es zu klonaler Heterogenität und klonaler Evolution. Diese Theorie spielt insbesondere bei der Wahl der möglichen Therapie eine große Bedeutung (8).

### **1.3 Gruppe der Plasmazellneoplasien – Diagnosekriterien**

Das MM gehört zum Formenkreis der Plasmazellneoplasien. Nach der WHO-Klassifikation (18) gehören hierzu auch die MGUS, das SMM, das Plasmozytom und die Immunglobulin-Ablagerungskrankheiten.

Das MM verläuft anfänglich asymptomatisch als sogenanntes MGUS, später geht es in ein SMM über. Da dieser Prozess bis zu mehreren Jahrzehnten andauern kann, benötigen diese Patienten auch keine therapeutische Versorgung. Dennoch sollten sie in regelmäßigen Abständen beobachtet werden. Entscheidend ist die Diagnosestellung zum richtigen Zeitpunkt, da Patienten mit einem symptomatischen MM oder asymptomatischen SMM jeweils kombiniert mit einem positiven SLiM-CRAB-Kriterium, unbehandelt nur ein kurzes Überleben haben. Die Diagnosekriterien beinhalten das Vorhandensein von monoklonalen Plasmazellen, monoklonalem Protein (M-Protein) und myelombedingten Gewebe- und Organschäden (siehe Tabelle 1). Es empfiehlt sich eine kritische

---

Überprüfung, ob die Organschäden tatsächlich eine Folge des Myeloms, oder aber Ursache anderer Erkrankungen wie Diabetes, Nierenversagen oder arterieller Hypertonie sind (19).

Bei der MGUS treten weder Endorganschäden und Knochenläsionen auf noch sind eingehenden Hinweise auf ein malignes Lymphom zu erkennen. Allerdings liegt im Serum der Patienten die Konzentrationen des monoklonalen Proteins  $< 30$  g/l und man kann eine geringe Infiltration des Knochenmarks ( $< 10$  %) nachweisen. Zusätzlich treten bei den Patienten keine typischen klinischen Symptome wie Knochenschmerzen, häufige Infekte, Fatigue, Nierenversagen oder Ödeme auf. Daher ist diese über Jahrzehnte stabile Erkrankung in den meisten Fällen ein Zufallsbefund. In etwa 1-2 % der Fälle pro Jahr findet jedoch ein Übergang zum MM statt (6, 20). Das symptomatische MM wird näher in Kap. 1.4 beschrieben.

Das SMM (asymptomatisches Myelom) und die MGUS zeigen keinerlei Symptome, Endorganschäden oder Knochenläsionen. Allerdings zeichnet es sich durch eine erhöhte Konzentration von monoklonalem Protein und eine höhere Plasmazellinfiltration des Skelettes aus. Das kumulative Risiko eines Überganges des SMM zum MM liegt bei 75 % innerhalb eines Zeitraums von 15 Jahren (21).

In ca. 1 % der MM-Fälle wird kein M-Protein in der Immunfixation gefunden, in diesem Fall spricht man von einem asekretorischen MM. Die klinische Symptomatik ist ähnlich dem des symptomatischen MM, aber seltener kommt es zu einer Niereninsuffizienz und Hyperkalzämie (20, 22).

Die Plasmazelleukämie liegt vor, wenn die klonalen Plasmazellen eine geringere Konzentration als  $2 \times 10^9/l$  im Blut aufweisen und/oder mindestens 20 % Plasmazellen im Differenzialblutbild nachgewiesen werden können. Bei den Plasmazelleukämien werden zwei Formen unterschieden. Eine primäre Form, bei der sich die Erkrankung ohne vordiagnostiziertes Myelom manifestiert und eine sekundäre Form, bei der eine leukämische Transformation des bereits klinisch bekannten Multiplen Myeloms stattfindet (9).

Tabelle 1. Plasmazellneoplasien, diagnostische Kriterien modifiziert nach WHO-Klassifikation (18, 23)

Diagnose		Klonale Plasma- zellen im KM	Para-protein im Serum	Endorgan-schä- den CRAB $\geq 1$	Amyloid Ablage- rung
<b>MGUS</b>		< 10%	< 30 g/l	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
<b>Multiples Myelom</b>	asymptomatisch („ <i>smouldering</i> “)	$\geq 10\%$	nicht nachweisbar	variabel	nicht nachweisbar
	Asekretorisch	$\geq 10\%$	$\geq 30$ g/l	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
	Symptomatisch	$\geq 10\%$	$\geq 30$ g/l	nachweisbar	variabel
	Plasmazell-Leukämie	$\geq 10\%$	variabel	nachweisbar	variabel
<b>Plasmozytom</b>	Solitär	nicht nachweisbar	variabel	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
	Extramedullär (extraossär)	nicht nachweisbar	variabel	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
<b>Monoklonale Immunglobulin- Ablagerungskrankheiten</b>	Primäre Amyloidose	Variabel	nachweisbar	nachweisbar	nachweisbar
	monoklonale Leicht- und Schwerket- tenkrankheit	variabel, Lymphozyten	variabel, Hypogammaglo- bulinämie, inkomplette Ketten	nachweisbar	nachweisbar
<b>Osteosklerotisches Myelom (POEMS Syndrom)</b>		< 10 %	< 30 g/l	nachweisbar	nicht nachweisbar

Als Plasmozytom wird entweder ein Plasmazelltumor des Knochens (solitäres Plasmozytom) oder des Weichteilgewebes (extrameduläres Plasmozytom) bezeichnet. Das mediane Manifestationsalter liegt bei 55 Jahren. Bei einer frühzeitigen Diagnosestellung ist die Heilungsrate des Plasmozytoms durch eine lokale Therapie (Radiatio oder Resektion) sehr hoch (9).

Unter dem Begriff "monoklonale Immunglobulin-Ablagerungserkrankungen" werden die Leichtketten-Amyloidose und die Leicht- und Schwereketten-Ablagerungserkrankung zusammengefasst. Sie haben eine ähnliche Pathogenese und können durch histo- und immunhistochemische Methoden unterschieden werden (2, 18).

Das POEMS-Syndrom ist eine seltene Erkrankung und wird durch eine Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen definiert (24).

#### **1.4 Das symptomatische Multiple Myelom - klinische Symptome und diagnostisches Vorgehen**

Die ersten klinischen Symptome des MM sind oft sehr unspezifisch, hierzu zählen: Leistungsminderung, Fatigue, Infektionsanfälligkeit, Nierenfunktionseinschränkung, Knochenschmerzen, Spontanfrakturen, Knochendestruktionen (Osteolysen), Osteoporose, Hyperkalzämie, Anzeichen eines Hyperviskositätssyndroms oder einer peripheren Neuropathie. Die typische klinische Symptomatik tritt in den meisten Fällen erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf (9).

Das symptomatische MM wird definiert durch Plasmazellinfiltration des Knochenmarks ( $\geq 10\%$ ), M-Protein im Serum und/oder Urin ( $\geq 30\text{ g/l}$ ) und myelombedingte Endorganschäden. Diese werden nach den CRAB-Kriterien (siehe Tabelle 2) erfasst und für die Therapieindikation eingesetzt.

**Tabelle 2. Diagnostische Kriterien nach IMWG (25)**

<b>CRAB-Kriterien</b>
C = Kalziumkonzentration im Serum > 10,5 mg/dl
R = Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl)
A = Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert)
B = Knochenerkrankung (Osteolysen und/oder Osteoporose)
<b>SLiM-Kriterien</b>
S = Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq$ 60 %
Li = Verhältnis von beteiligten zu unbeteiligten freien Leichtketten im Serum $\geq$ 100
M = mehr als eine fokale Läsion im MRT $\geq$ 5 mm
Endorganschäden: CRAB-Kriterien (mindestens eins der folgenden vier Kriterien) und Biomarker: SLiM (mindestens ein Biomarker nachweisbar)

Nach der Empfehlung der IMWG sollte bei allen Patienten das M-Protein mittels Serum- und Urinelektrophorese, sowie Immunfixation im Serum und Urin bestimmt werden. Ebenso ist der Nachweis von freien Leichtketten und deren Verhältnis im Serum sinnvoll. Des Weiteren werden die Durchführung einer Knochenmarkbiopsie (mit zytologischer, zytogenetischer, immunphänotypisierender Diagnostik, sowie FISH), bildgebende diagnostische Untersuchungen (CT, MRT) und weitere Laboruntersuchungen (Albumin-,  $\beta$ 2M-, Kreatinin- Spiegel im Serum) empfohlen.

### 1.5 Stadieneinteilung

Das Multiple Myelom kann nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden: nach Immunglobulin-Spiegel und -art, nach Manifestation der Erkrankung (symptomatisch oder asymptomatisch), Ausprägung der symptomatischen Erkrankung (Stadieneinteilung) und nach genetischer Prädisposition (26).

Wie bereits erwähnt, kann das MM in einen sekretorischen und einen asekretorischen Typ unterteilt werden. Beim nichtsekretorischen MM findet eine Plasmazellvermehrung ohne messbare Paraproteinsekretion statt. Dagegen wird in dem sekretorischen MM das sogenannte M-Protein nachgewiesen. Dieses kommt durch die vermehrte Bildung funktionsloser, monoklonaler Immunglobuline und/oder der Leichtketten zustande. Die unterschiedlichen MM-Subtypen, mit entsprechender Häufigkeit ihres Vorkommens, können der Tabelle 3 entnommen werden.

**Tabelle 3. Subtypen des Multiplen Myeloms modifiziert nach DSMM/GMMG (27)**

MM Subtyp	Häufigkeit (%)
Typ IgG kappa	34 %
Typ IgG lambda	18 %
Typ IgA kappa	13 %
Typ IgA lambda	8 %
Typ IgD (kappa und lambda)	ca. 1 %
Typ IgM (kappa und lambda)	ca. 0,5 %
Leichtkettenmyelom (Bence-Jones-Myelom) kappa	9 %
Leichtkettenmyelom (Bence-Jones-Myelom) lambda	7 %
Biklonale Myelome	ca. 2 %
Asekretorisches (oligosekretorisches) Myelom	7 %

Das Erkrankungsstadium des MM kann in drei Klassifikationssysteme spezifiziert werden: in die D & S Klassifikation (Durie und Salmon Staging System), die ISS (International Staging System) und die R-ISS (Revised International Staging System).

**Tabelle 4. Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (1975)**

Stadien nach Durie und Salmon	
I	Hb > 10 g/dl, normales Serumkalzium, keine oder max. eine Osteolyse, monoklonales Protein im Serum niedrig (IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l), Bence-Jones-Protein im Urin < 4 g/24 h
I	weder Stadium I noch Stadium III
I	Hb < 8,5 g/dl, Serum-Kalzium > 12 mg/dl (> 2,6 mmol/l), ausgeprägte Knochendestruktion (Osteolyse/Osteoporose), monoklonales Protein im Serum hoch (IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l), Bence-Jones-Protein im Urin > 12 g/24 h
Subklassifikation	
A	normale Nierenfunktion (Kreatinin im Serum < 2 mg/dl)
B	eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin ≥ 2 mg/dl)

Vor über 40 Jahren wurde von Durie und Salmon die erste Einteilung für MM entwickelt. Ihre Stadieneinteilung beruht auf Laborwerten (Hämoglobin, Kalzium, Immunglobuline im Serum und freies Bence-Jones-Protein im Urin) und Knochendestruktionen. In der

Subklassifikation wird weiter in A- und B-Stadien unterteilt, wobei Stadium B durch eine eingeschränkte Nierenfunktion gekennzeichnet ist (siehe Tabelle 4).

Die neuere Stadieneinteilung des ISS wurde durch die IMWG im Jahr 2005 eingeführt, 2016 revidiert und ergänzt. Sie ist einfacher und basiert auf zwei als prognostische Faktoren anerkannten Laborparametern -  $\beta$ 2M und Albumin (siehe Tabelle 5). Die Klassifikation (ISS) wurde nach Auswertung von 10.750 Patienten mit einem Medianalter von 60 Jahren erstellt. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Evaluation asymptomatisch und haben zuvor keine CTx erhalten.

**Tabelle 5. International Staging System (ISS)(28, 29)**

ISS Stadium	Laborparameter	R-ISS Stadium	Laborparameter
I	$\beta$ 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin $\geq$ 35 g/l	I	ISS I, keine zytogenetische Hochrisikoveränderungen, norm. LDH
II	$\beta$ 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 35 g/l oder $\beta$ 2-Mikroglobulin 3,5–5,5 mg/l unabhängig vom Level des Serum Albumins	II	Weder R-ISS I noch R-ISS II
III	$\beta$ 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l	III	ISS-III plus zytogenetisches Hochrisiko

Die Patientenverteilung in den drei Stadien dieses Systems ist homogen, im Vergleich zur Patientenverteilung der D & S Klassifikation, in welcher sich die meisten Patienten im Stadium III befinden (Tabelle 6).

Diese Klassifikationen können prognostische Informationen liefern, sollten allerdings aufgrund folgender Nachteile nicht mehr zur Therapieindikation genutzt werden (19). Die Beurteilung des Knochenbildes ist oft fehlerhaft aufgrund des häufigen Einsatzes von Projektionsradiographie, welche keine detaillierten Informationen über den Befall wie etwa MRT oder CT liefert. Zudem ist die Bildgebung oft nicht aktuell und von minderer Qualität. Letztendlich kommt noch ein Untersucher Bias hinzu (1-3). Nachteilig bei der ISS ist die fehlende Unterscheidung zwischen MGUS und SMM, sowie eine Veränderung des  $\beta$ 2M und Albumins auch bei Insuffizienz der Niere oder Leber, welche nicht durch das Myelom verursacht wird (23).

**Tabelle 6. Stadium nach Durie und Salmon, ISS-Stadium und R-ISS-Stadium: Überlebensdauer nach Stadium in Monaten (n = 10.750) (28, 29)**

Stadium nach Durie und Salmon			ISS (International Staging System)			R-ISS (Revised International Staging System)		
Stadium	Patienten (%)	Überleben (Monate, Median)	Stadium	Patienten (%)	Überleben (Monate, Median)	Stadium	Patienten (%)	5-Jahres-Gesamtüberleben
IA	7,5 %	62	I	28 %	62	I	28 %	82 %
IB	0,5 %	22						
IIA	22 %	58	II	33 %	44	II	62 %	62 %
IIB	4 %	34						
IIIA	49 %	45	III	39 %	29	III	10 %	40 %
IIIB	17 %	24						

### 1.6 Prognostische Faktoren und Risikostratifikation

Das Multiple Myelom ist durch eine zytogenetische, molekulare und proliferative Heterogenität gekennzeichnet, die sich stark auf die Überlebensrate von Patientengruppen mit niedrigem Risiko als auch auf Patientengruppen mit sehr hohem Risiko auswirkt. Diese Erkenntnis erklärt die große Schwankung hinsichtlich der Überlebensraten, die in der Literatur zwischen einigen Monaten und mehreren Jahren liegen. Die mediane Überlebenszeit beträgt sechs Monate ohne Therapie, drei Jahre bei Standardtherapie (SD-CTx) und vier bis fünf Jahre bei einer Hochdosis-Chemotherapie (HD-CTx). Mit der Herausarbeitung von Prognosefaktoren wird sowohl eine bestmögliche und risikoadaptierte Therapie, als auch eine genaue Vorhersage des Therapieansprechens und Überlebens erzielt (3, 10, 30).

Der Aktivitätsstatus ermöglicht eine Fremdeinschätzung des Allgemeinzustandes onkologischer und/oder geriatrischer Patienten. Am weitesten verbreitet sind der Karnofsky-Index mit einer 11-stufigen Skala und der Index der Eastern Co-operative of Oncology Group (ECOG), der die Aktivität in sechs Grade einteilt.

Eine gute prognostische Aussagekraft haben sowohl die klinischen Parameter wie der ECOG-Status (siehe Tabelle 7), Alter, Niereninsuffizienz, D & S Status, ISS und die extrameduläre Erkrankung, als auch die Biologie des MMs (Chromosomenveränderungen, LDH, Plasmazellproliferation, Plasmazellleukämie, GEP) (1, 3).

**Tabelle 7. ECOG Performance Status (31).**

Grad	Aktivitätsstatus
0	normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich
2	gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit stehen
3	nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Diese prognostischen Faktoren können in drei große Gruppen zusammengefasst werden: Tumorbiologie-, Tumorlast- und patientenbezogene Faktoren (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8. Prognostische Faktoren des MM (3)**

Tumorbiologische Faktoren	Tumorlastfaktoren	Patientenabhängige Faktoren
Del 17p; t(14;16); t(14;20)	Stadium nach D & S	ECOG-Status
t(4;14); Del 13; Alt1	Stadium nach ISS	Alter
t(11;14); t(6;14)	Extrameduläre Erkrankung	Nierenfunktion
LDH		
Plasmazellproliferation		
Plasmazelleukämie		
Hochrisiko in GEP*		

\*GEP = High-risk signature in gene expression profiling

**Tabelle 9. Risikostratifikation des MM nach Mayo Klinik 2013 (32)**

Standard Risiko	Intermediäres Risiko	Hochrisiko
t (11;14)	t (4;14)	Deletion 17p
t (6;14)	Deletion 13	t (14;16)
Hyperdiploid	Hypodiploid	t (14;20)
		GEP
Inzidenz		
60%	20%	20%
<i>Overall Survival</i> (Median, Jahre)		
8 – 10	4 – 5	3

Jeder neu diagnostizierte Patient mit Multiplem Myelom sollte zytogenetisch untersucht werden, da dies für die Überlebensprognose und die richtige Therapiewahl entscheidend ist.

Die Mayo Klinik hat 2013 die zytogenetischen Merkmale in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit (1) Standard-, (2) Intermediär - und (3) Hochrisiko. 2016 wurde die Risikostratifikation revidiert und besteht nun nur noch aus zwei Gruppen: (1) Patienten mit Standardrisiko und (2) Patienten mit Hochrisiko (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10).

**Tabelle 10. Risikostratifikation des MM nach Mayo Klinik 2016 (33)**

Standard Risiko	Hoch Risiko
Alle anderen inkl.	Deletion 13
t (11;14)	Deletion 17/17p
t (6;14)	t (14;16)
Hyperdiploid	t (14;20)
	GEP, Hypodiploid

### 1.7 Therapieindikation und Chronologie der therapeutischen Fortschritte

Wird ein Multiples Myelom diagnostiziert, so ist die Einleitung einer Therapie nicht zwangsläufig notwendig. Nach ausführlicher Anamnese, Diagnostik sowie Stadienbestimmung wird ein entsprechendes Behandlungskonzept erarbeitet. Bei asymptomatischen Patienten bietet sich ein „watch & wait“ Konzept an, erst beim Fortschreiten der Krankheit kann eine passende Therapie initiiert werden – systemisch (Chemotherapie)

und/oder lokal (Strahlentherapie oder operative Therapie an Knochendefekten oder -frakturen) (9).

Die Therapieindikationen richten sich zum einen nach den CRAB-Kriterien der Tabelle 2 sowie nach weiteren wichtigen Kriterien wie Infektanfälligkeit, Polyneuropathien, symptomatischer Hyperviskosität und extrameduläre Manifestationen (20).

Die Behandlung im Zuge einer systemischen Therapie ist ratsam und wenn immer möglich sollte eine Therapie im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt werden, so die Empfehlung der IMWG. Nach der Therapieindikation des Myeloms wird zunächst zwischen konventioneller Chemotherapie und Stammzelltransplantation unterschieden. Die Transplantation kann mit autologen (körpereigenen) oder allogenen (körperfremden) Stammzellen erfolgen. Entscheidende Kriterien für die Therapiewahl sind das biologische Alter, der Allgemeinzustand des Patienten, genetische Prädispositionen, das Vorliegen von Begleiterkrankungen und Organschäden sowie Infektanfälligkeiten (10).

Das Therapieziel ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission unter längerer Remissionsdauer mit rascher Tumorreduktion, eine damit verbundene Symptomkontrolle und eine möglichst nebenwirkungsarme Therapie. Ein wichtiger Aspekt bei gegebener Notwendigkeit ist das Einsetzen von supportiver Therapie.

Bei einer intensiven Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer SZT wird eine komplette Remission angestrebt. Durch die konventionelle Therapie sollen eine schnelle Remission, eine Reduktion der Symptome und, durch den Einsatz der neuen Substanzen, eine Chronifizierung des Myeloms erzielt werden.

Von der Erstbeschreibung der Erkrankung (1844) bis Mitte des 20. Jahrhunderts bestand die Therapie des Myeloms aus Einnahme von Eisen, Chinin, Rhabarber- und Orangenschalen, sowie Urethan. Nach der Einführung von Melphalan 1962 begann eine neue therapeutische Ära (siehe Abbildung 1). Eine Kombination bestehend aus Melphalan und Prednisolon verlängerte zwar das mediane Überleben, komplette Remissionen wurden aber nur selten erreicht. In den 80er Jahren wurde die erste autologe Stammzelltransplantation durchgeführt und kurze Zeit später sogar allogene Stammzelltransplantationen. Die HD-CTx mit Melphalan und nachfolgender SZT ist bis heute der Standard bei Patienten unter 65 Jahre und auch bei entsprechender fehlender Komorbidität bei Patienten bis 75 Jahre. Aufgrund dieser Eingrenzungen wurde immer häufiger nach Möglichkeiten gesucht, Patienten behandeln zu können, die nicht für eine Transplantation geeignet sind.

Mit dem Einführen von Thalidomid und der damit einhergehenden Beobachtung seiner remissionsinduzierenden Wirkung, wurde die Ära der sog. „*novel agents*“ eingeleitet. Das

„*Target*“ dieser neuen Therapien ist die Mikroumgebung des Knochenmarks, im Gegensatz zu den klassischen Chemotherapeutika, dessen Eingriffspunkt hingegen die DNA-Replikation ist. Diese „*novel agents*“ werden in große Gruppen eingeteilt (siehe Kapitel 1.9): Angiogenese-Hemmer und Immunmodulatoren (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), Tyrosinkinaseinhibitoren, Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), monoklonale Antikörper (Elotuzumab) und Histondeacetylase-Inhibitoren (10).

### 1.8 Primärtherapie (Erstlinientherapie)

Je nachdem, ob bzw. wie oft der Patient bereits eine Therapie erhalten hat, kann diese in eine primäre Therapie, erneute Therapie (sekundär, tertiär usw.), Erhaltungstherapie oder supportive Therapie unterteilt werden.

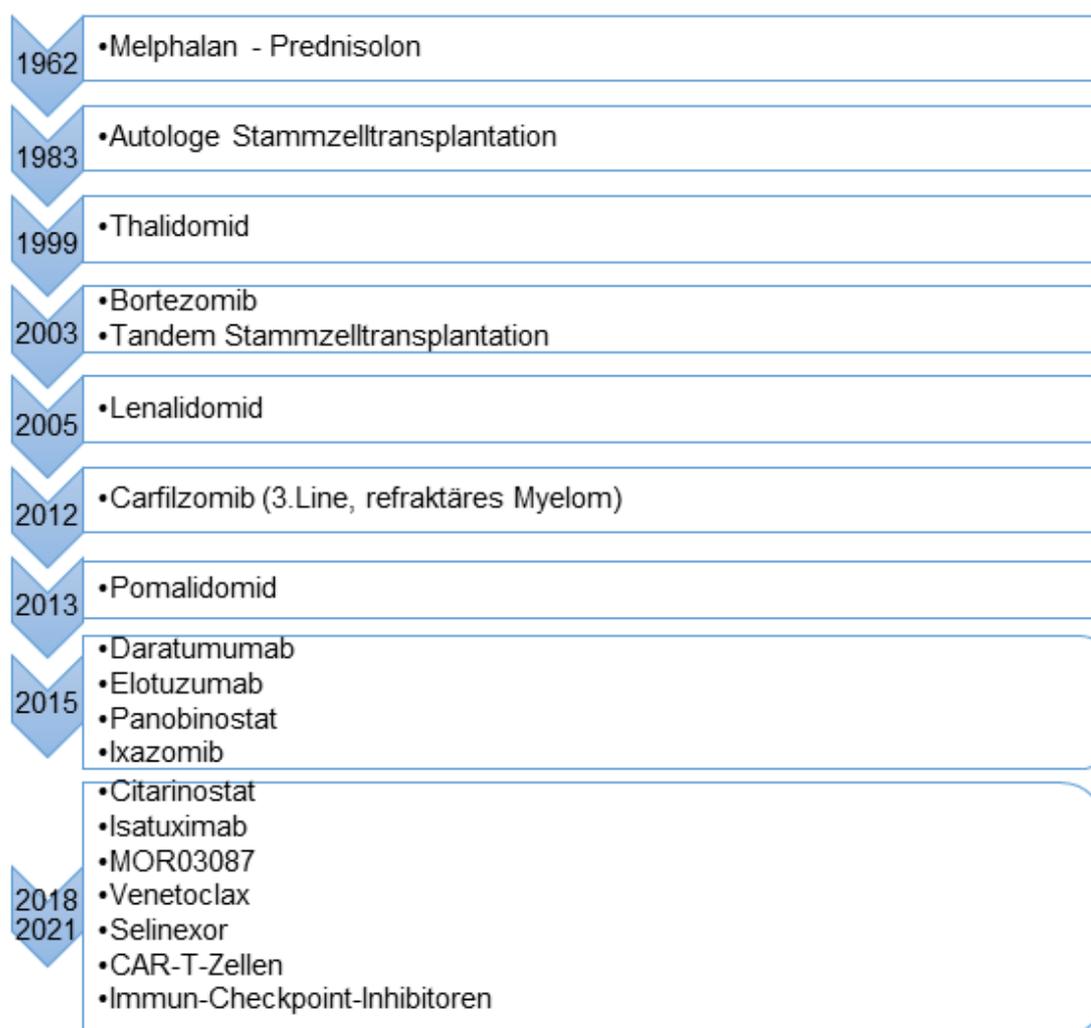


Abbildung 1. Chronologie der therapeutischen Fortschritte, (modifiziert und ergänzt nach Kyle (34))

In der Primärtherapie kann eine konventionelle Therapie oder Hochdosis-Chemotherapie verabreicht werden.

### **1.8.1 Konventionelle Chemotherapie (Standardtherapie)**

Die konventionelle Therapie wird für Patienten, die für eine Blutstammzelltransplantation nicht geeignet sind, angewendet. Meistens betrifft es Patienten über 65 Jahre, hierüber hinaus aber auch jüngere Patienten in reduziertem Allgemeinzustand oder mit Begleiterkrankungen. Zur Auswahl stehen mehrere Therapiekombinationen (siehe Abbildung 2). Über mehrere Jahre wurden aufgrund ihrer guten Wirksamkeit in erster Linie Alkylanzien wie Melphalan und Cyclophosphamid sowie Doxorubicin, Etoposid und Vincaalkaloide angewendet. Heute sind in Europa melphalanhaltige Regime plus mindestens ein oder zwei neue Substanzen der Standard, beispielweise MP (Melphalan/Prednisolon), MPT (Melphalan/Prednisolon/Thalidomid), VMP (Bortezomib/Melphalan/Prednisolon), MPL (Melphalan/Prednisolon/Lenalidomid).

Seit Ende 2018 ist Daratumumab in der Erstlinientherapie (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednisolon) von Patienten mit MM, die nicht für eine Hochdosis-therapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, zugelassen. Ferner ist seit 2020 Daratumumab als erster monoklonaler Antikörper für die Therapie von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom zugelassen, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation geplant ist. Spricht der Patient auf die Therapie an, ist eine Fortführung der Therapie über neun bis zwölf Monate sinnvoll. Vor der Einleitung einer Standardtherapie sollte der Allgemeinzustand des Patienten evaluiert werden, ob der Patient für eine spätere SZT in Frage kommt. In diesem Fall ist eine Therapie mit Melphalan kontraindiziert (1).

### **1.8.2 Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation**

Die Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation gilt bis heute als Goldstandard für alle Myelomerkrankten, welche sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, also keine Komorbidität aufweisen (10, 35). Bei erwartetem Risiko für höhere Toxizität kann auch Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt werden.

Eine Hochdosistherapie besteht aus mehreren Behandlungsstufen (siehe Abbildung 2). Zu Beginn werden in der Regel vier bis maximal sechs Kurse einer Induktionschemotherapie durchgeführt, gefolgt von der Mobilisierung körpereigener Stammzellen und schließlich der Stammzellapharese. Nach ausreichender Gewinnung autologer Stammzellen wird eine Hochdosistherapie mit anschließender Stammzellretransfusion

durchgeführt. Die einmalige Stammzelltransplantation wird dabei als single-autologe SZT und die zweite als tandem-autologe SZT bezeichnet.

Die Induktionstherapie sollte eine Mehrfachkombination mit Verbindung einer "neuen" Substanz sein, wenn eine HD-CTx geplant ist. Aktuell empfohlene Medikamentenkombinationen sind DaraVTD (Daratumumab/Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason), VRd (Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason), VTD (Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason), VCD (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason). Vincristin-Anthrazyklinhaltige Induktionstherapie (VAD) wird aufgrund der niedrigeren Ansprechrate nicht mehr empfohlen (36). Nach der Induktion sollte innerhalb von sechs Wochen die Stammzellmobilisierung und -sammlung erfolgen. Die Stammzellmobilisierung beinhaltet in der Regel Chemotherapie (hochdosiertes Cyclophosphamid, als Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin, Dexamethason oder Vinorelbin; hochdosiertes Etoposid) gefolgt von G-CSF (35).

Die SZT kann als single oder tandem durchgeführt werden. Die zweite autologe SZT sollte nach maximal 6 Monaten nach der ersten SZT erfolgen. Die aktuellen Daten aus den Studien zeigten, dass eine tandem-autologe SZT vs. single-autologe SZT mit einer Verlängerung von OS und PFS verbunden ist. Diese Ergebnisse konnten bei Patienten mit höherem Stadium R-ISS-III und mit Hochrisiko-Zytogenetik gezeigt werden. Von einer tandem-autologen SZT unter Berücksichtigung der Toxizität können insbesondere diese (Hochrisiko-Patienten) profitieren (36).

Nach der Stammzelltransplantation bestehen mehrere Behandlungsmöglichkeiten: Beobachtung, Konsolidierungstherapie, Erhaltungstherapie oder Konsolidierungstherapie plus Erhaltungstherapie (9, 35).

### **1.8.3 Hochdosistherapie und allogene Stammzelltransplantation**

Eine weitere potentiell kurative Therapieoption stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. Bei der allogenen SZT enthält das Stammzellprodukt grundsätzlich keine restlichen Tumorzellen. Hierbei wird ein neues Immunsystem vom Spender auf den Patienten übertragen und somit ein sog. Graft-versus-Myeloma-Effekt (GVM-Effekt) induziert, was in der Folge zu einer niedrigen Rezidivrate führt. Die allogene SZT findet einige Monate nach einer autologen SZT statt und wird somit als Auto-allo-Tandem-Transplantation bezeichnet (37). Sie wird bei Patienten mit einem Frührezidiv (unter 24 Monate) nach autologer SZT, bei jungen Patienten mit fehlender Komorbidität, bei Hochrisiko-Patienten, sowie bei Einschluss in eine klinische Studie empfohlen (35).

Aufgrund der ausgedehnten und chronischen Entwicklung der GvHD, der erhöhten Morbidität und Mortalität infolge der Therapie, sowie der diskrepanten Studienlage bleibt die allogene SZT sehr umstritten.

### **1.9 Erhaltungstherapie, Rezidiv Therapie, Stellenwert der neuen Substanzen und Therapieansätze**

Die myelomaktive Therapie ist in einer ständigen Entwicklung. Die vielen Behandlungsoptionen bieten eine individuelle und patientenbezogene Behandlung, was mit einer Verbesserung des Ansprechens und der Prognose verbunden ist. Eine dauerhafte Heilung ist in der Regel nicht möglich. Insbesondere im Bereich der Immuntherapien gibt es jedoch vielfältige neue Therapieansätze, um die Behandlung und die Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom weiter zu verbessern. In den letzten zehn Jahren wurden viele „neue Substanzen“ zugelassen, zahlreiche weitere Substanzen sind momentan in der klinischen Prüfung.

Diese können in folgende Substanzklassen unterteilt werden: IMiDs (Immunmodulatoren), PIs (Proteasom-Inhibitoren), HDACi (HDAC-Inhibitoren), MABs (monoklonale Antikörper) und eine weitere Gruppe mit Medikamenten, die keiner der o.g. Klassen zugeordnet werden können. Zu dieser Gruppe gehören Substanzen z. B. Venetoclax, Selinexor, Immun-Checkpoint-Inhibitoren, CAR-T-Zellen und BiTE (bispecific T-cell engagers).

Bis vor Kurzem waren unter der sog. neuen Substanzen der IMiDs, Thalidomid und Lenalidomid sowie der Proteasom-Inhibitor Bortezomib einsetzbar. 2013 wurde Pomalidomid (IMiD), 2015 Carfilzomib (PIs), Panobinostat (HDAC-Inhibitor), Elotuzumab, Daratumumab (MABs) und 2016 Ixazomib (PIs) für die Rezidivtherapie zugelassen. Daratumumab war auch für Patienten, für die keine autologe SZT in Frage kommt, zugelassen. Seit 2020 ist Daratumumab, wie bereits erwähnt, in der Erstlinientherapie mit geplanter autologer Stammzelltransplantation zugelassen. Zwei weitere Antikörper Isatuximab und Elotuzumab werden derzeit in der Erstlinientherapie geprüft.

Im Jahr 2020 wurde Belantamab-Mafodotin (Blenrep®) zur Monotherapie von Patienten mit fortgeschrittenem und vielfach therapierefraktärem Multiplem Myelom zugelassen. Das ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welcher aus einem monoklonalen Antikörper gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) auf Myelomzellen und dem Mitosehemmstoff Monomethylauristatin F besteht. Nach der Bindung wird der Hemmwirkstoff aufgenommen und führt zum Zelltod der Myelomzelle (36).

Bei der CAR-T-Zellen-Therapie (CAR - Chimeric Antigen Receptor) handelt sich um eine neuartige Krebs-Immuntherapie, bei der gentechnologisch veränderte T-Zellen (sogenannte CAR-T-Zellen) mit synthetischen antigenspezifischen Rezeptoren zur

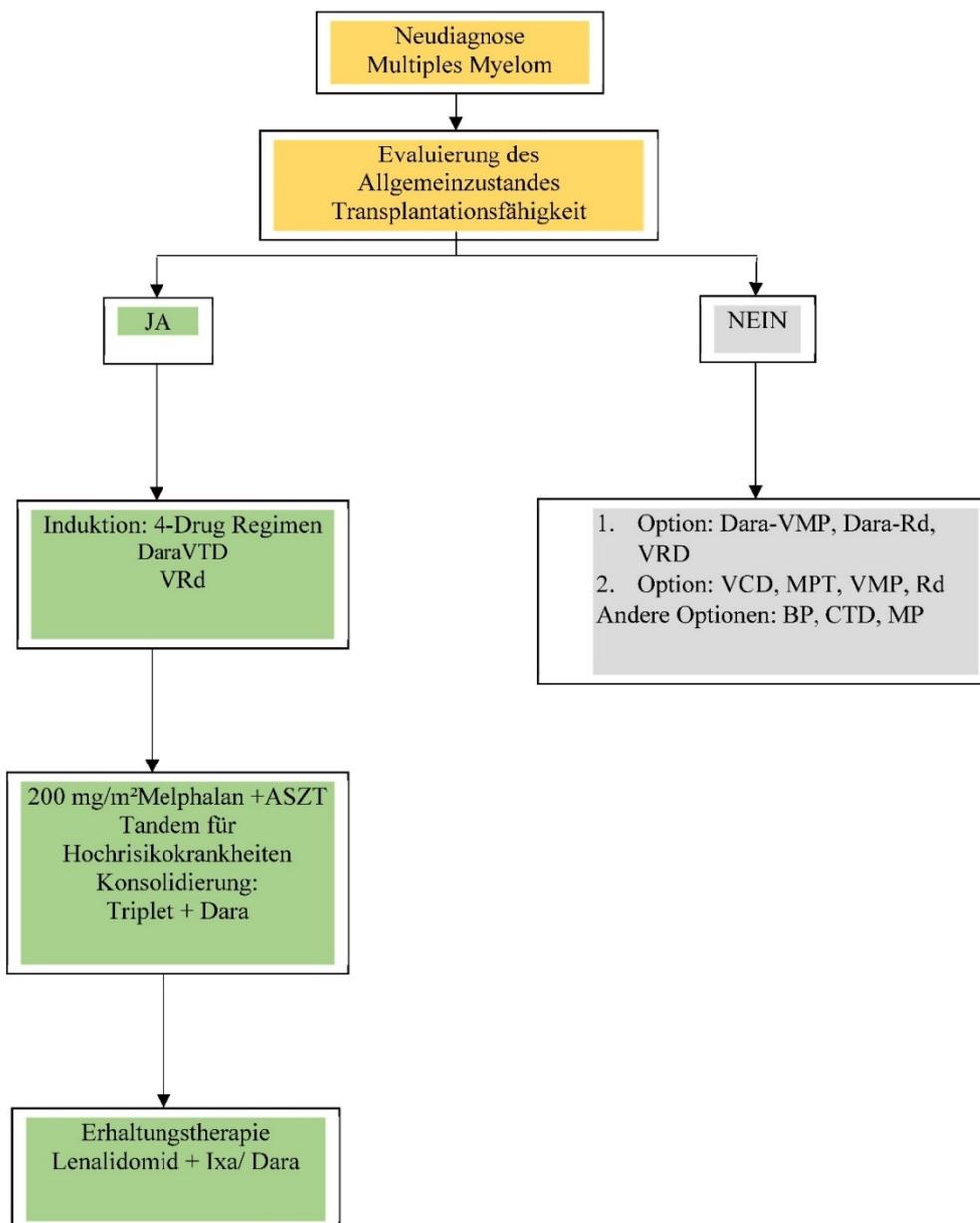
---

Anwendung kommen. Das ist eine sehr wirksame Therapie mit gutem Ansprechen, langanhaltender Remission und geringer Toxizität und kann auch bei älteren Patienten durchgeführt werden. Bisher wurde diese Therapie bei intensiv vorbehandelten Patienten durchgeführt (mit mehr als 6 Vortherapien). Als Ergebnis zeigten sich Ansprechsraten bis 100% und eine CR bei 2/3 der Patienten. Im Jahre 2021 wird die Zulassung erster Anti-BCMA CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom erwartet (38).

Andere vielversprechende Therapien sind die bispezifische T-Zell-rekrutierenden Antikörper (sog. BiTE), die aus zwei Antikörperteilen bestehen. Ein Fragment dockt an ein typisches Oberflächenprotein der Myelomzellen und das zweite an ein Oberflächenantigen von T-Zellen. Auf diese Weise wird direkt die zytotoxische Aktivität der T-Zellen gegen Krebszellen ausgelöst (39–41).

Die Erhaltungstherapie ist eine niedrig dosierte Therapie im Anschluss einer Hochdosis-Induktion, beziehungsweise nach einer vorherigen konventionellen Induktion. Ihr Ziel ist das Aufrechterhalten der bisher erreichten Therapieergebnisse, oder zum Verlängern des PFS. Zudem sollte diese Therapie möglichst nebenwirkungsarm sein, um eine gute Lebensqualität zu erzielen.

Die Art der Erhaltungstherapie hängt von der Vortherapie ab. Die in der Vergangenheit als Standard geltenden Steroide, Chemotherapien oder Interferon-alpha-Gaben werden nicht mehr empfohlen (39). Empfohlen ist stattdessen eine Erhaltungstherapie mit den neuen Substanzen. Die Erhaltungstherapie verlängert das PFS, ohne nachteilig für die nachfolgende Rezidivtherapie zu sein (42).



**Abbildung 2.** Behandlungsalgorithmus bei Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms sowohl für älteren Patienten, als auch für jüngere Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet oder nicht geeignet sind ASZT autologe Stammzelltransplantation (Abbildung ergänzt nach Dimopoulos (40))

### **1.10 Supportive Therapie**

Ergänzend zur systemischen oder lokalen Therapie sollten supportive therapeutische und präventive Maßnahmen ergriffen werden. Diese dienen zum einen der Thrombose- und Impfprophylaxe und zum anderen der Schmerzlinderung, sowie der Reduktion der Begleiterscheinungen, wie Hyperkalzämie, Hyperurikämie, Niereninsuffizienz oder Infektionen (19). Bei ossärer Beteiligung, mindestens eine Osteolyse, ist die Gabe von Bisphosphonaten zur Hemmung der Osteoklastenfunktion indiziert (43).

### **1.11 Therapieansprechen**

Das Therapieansprechen ist sehr individuell und hängt von vielen Faktoren ab. Für eine Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie und zum Vergleich verschiedener Therapieprotokolle wurden 2006, 2014 und 2016 neue Kriterien durch die IMWG definiert (siehe Tabelle 11).

Insgesamt werden Analysemethoden wie Serum- und Urin-Paraprotein-Bestimmung durch Elektrophorese oder Immunfixation, Freie-Leichtketten-Test (FLC) und Plasmazellen in Knochenmarkausstrich, sowie Bildgebung für die Bewertung des Therapieansprechens genutzt.

Nach der Einführung der neuen Medikamente hat sich die Prognose der Myelomerkrankten bezogen sowohl auf OS als auch auf PFS verbessert. Eine sehr große Zahl an Patienten erreichten ein CR (sehr gutes Therapieansprechen). Trotzdem kam es nach gewisser Zeit bei vielen Patienten zu einem Rezidiv der Erkrankung. Dies liegt daran, dass mit den oben genannten Analysemethoden die detektierende Resterkrankung (MRD, Minimal Residual Disease) nicht erfasst werden kann (44).

In den IMWG-Remissionskriterien von 2016 wurde das Kriterium MRD-Negativität eingeführt. Es ist nicht nur wichtig, diese tiefe Remission zu erreichen, sondern auch, sie zu halten. Für die MRD-Diagnostik werden die Mehrfach-Durchflusszytometrie, das Next Generation Sequencing (NGS) und die Bildgebung mittels PET-CT und MRT angewendet (siehe Tabelle 11).

Eine MRD-Negativität geht mit einer sehr guten Prognose einher, gezeigt wurde dies in der PETHEMA/GEM 2012-Studie und IFM/DFCI 2009-Studie (45, 46).

**Tabelle 11. Remissionskriterien nach International Myeloma Working Group (47).**

<b>Standard-IMWG-Kriterien für das Therapieansprechen</b>	
<b>Stringente komplette Remission (sCR)</b>	Zusätzlich zu den für eine CR geltenden Kriterien. Normales Verhältnis der freien Leichtketten im Serum, keine klonalen Plasmazellen im Knochenmark mittels Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz nachweisbar.
<b>Komplette Remission (CR)</b>	Negative Immunfixation, sowie < 5 % Plasmazellen im Knochenmark und Verschwinden von Weichteilplasmozytomen.
<b>Sehr gute partielle Remission (VGPR)</b>	Serum- und/oder Urin-M-Protein in der Immunfixation nachweisbar, jedoch nicht in der Elektrophorese, oder $\geq 90$ %ige Reduktion des Serum-M-Proteins plus Urin-M-Protein < 100 mg pro 24 h.
<b>Partielle Remission (PR)</b>	$\geq 50$ %ige Reduktion des Serum-M-Proteins und Reduktion der Leichtkettenausscheidung im 24-Stunden-Urin entweder um $\geq 90$ % oder bis auf weniger als 200 mg/24 h. Wenn Serum- und Urin-M-Proteine nicht messbar sind, ist eine Abnahme von $\geq 50$ % in der Differenz von "betroffener" und "nicht betroffener" FLC erforderlich (anstelle der M-Protein-Kriterien). Mindestens 50%ige Größenreduktion von Weichteilplasmozytomen.
<b>Minimale Remission (MR)</b>	25-49%ige Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum; 50-89%ige Reduktion der Leichtkettenausscheidung im 24-Stunden-Urin, welche dabei noch 200 mg/24 h überschreitet; 25-49%ige Reduktion der Größe von Weichteilplasmozytomen.
<b>Stabile Erkrankung (SD)</b>	Weder die Kriterien der CR, VGPR, PR oder MR noch die der Krankheitsprogression werden erfüllt.
<b>Krankheitsprogression (PD)</b>	Für die Klassifikation als Krankheitsprogression und/oder vor dem Start einer neuen Therapie ist die Bestätigung durch eine zweite Untersuchung erforderlich. Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen - mit Zunahme von $\geq 25$ % im Vergleich zum Nadir.
<b>IMWG-MRD-Kriterien</b>	(Voraussetzung: CR laut IMWG-Kriterien)
<b>Anhaltend MRD-negativ</b>	12 Monate nach der ersten MRD-Negativität erneut Negativität im Knochenmark in der Durchflusszytometrie und/oder NGS-Analyse und MRD-Negativität in der Bildgebung
<b>Flow MRD-negativ</b>	Kein Nachweis aberranter, klonaler Plasmazellen im Knochenmark in der Next Generation durchflusszytometrischen Analyse, EuroFlow Standard Operation Procedure zur MRD-Diagnostik, Minimum-Sensitivität: 1 in $10^5$ mononukleären Zellen
<b>Sequencing MRD-negativ</b>	Kein Nachweis klonaler Plasmazellen im Knochenmark in der Next Generation Sequenzierungsanalyse mit < 2 identischen Sequenzen (clonoseq® Plattform), Minimum-Sensitivität: 1 in $10^5$ mononukleären Zellen

---

**Standard-IMWG-Kriterien für das Therapieansprechen****Imaging-negativ**

MRD-Negativität im Knochenmark in der Durchflusszytometrie und/oder NGS-Analyse sowie kein Nachweis von Läsionen im PET-CT

## 2 Zielstellung

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Analyse der Erstlinien-Chemotherapie bei 185 Patienten mit Multiplem Myelom dar und soll folgende Fragestellungen beantworten:

Welche Behandlungsergebnisse werden beim Multiplen Myelom im Rahmen der Erstlinien-CTx erreicht? Wie lange ist das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) unter Hochdosis- (HD-CTx) und konventioneller Chemotherapie (SD-CTx) im Rahmen der Erstlinien-CTx?

Detaillierter sollten die Behandlungsergebnisse nach einer Erstlinien-HD-CTx mit nachfolgender SZT untersucht werden.

- Welches PFS und OS wird bei single vs. tandem SZT im Vergleich erreicht?
- Welche Faktoren haben einen Einfluss auf die Überlebenszeitprognose (das PFS und OS) und sind diese therapieabhängig?
- Gibt es einen Unterschied bezüglich PFS und OS bei „alten“ vs. „neuen“ Substanzen in der Induktionstherapie?
- Kann das Ansprechen auf HD-CTx durch den Einsatz neuer Substanzen verbessert werden?

### **3 Patienten und Methodik**

Diese Arbeit stellt eine retrospektive, monozentrische Studie der Patientendaten mit gesicherter Diagnose eines Multiplen Myeloms im Zeitraum vom 01.01.1997 bis einschließlich 30.06.2013 dar. Die entsprechenden Daten hierfür wurden an der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätskrankenhauses der Martin-Luther-Universität-Halle/Wittenberg (KIM IV, UKH der MLU) erhoben. Die Erstlinientherapieregime wurden bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS), Gesamtüberleben (OS), prognostisch relevanten Faktoren für das Überleben sowie schweren nicht-hämatologischen Ereignissen verglichen.

#### **3.1 Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien**

252 konsekutive Patienten konnten analysiert werden, davon wurden 185 Patienten in die Auswertung aufgenommen. Die Einschlusskriterien wurden erfüllt, sobald ein symptomatisches MM vorlag, keine vorherige Chemotherapie durchgeführt wurde und die Erstlinienchemotherapie an der KIM IV, UKH der MLU stattfand.

Von den 67 ausgeschlossenen Patienten wurden 21 Patienten nicht in UKH therapiert, 25 Patienten haben keine Chemotherapie erhalten und bei weiteren 21 Patienten wurde die HD-CTx als Zweit- oder Drittlinientherapie zugeführt. Die 185 verbliebenen in die Analyse eingeschlossenen Patienten bekamen Erstlinienchemotherapie, davon 126 HD-CTx und 59 Patienten SD-CTx (siehe Abbildung 3).

#### **3.2 Datenquellen**

Um möglichst alle Patienten mit einem MM zu erfassen, wurden nach der Diagnose sowohl das elektronische Krankenhausinformationssystem ORBIS und das Chemotherapieplanungs- und medizinische Informationssystem megaMANAGER durchsucht als auch die zytologischen Befunde der Knochenmarkbiopsien, die Transplantationsdatenbank der Klinik und das Sterberegister des Krankenhauses begutachtet. Anschließend wurden die relevanten Befunde und Arztberichte aus dem Patientenaktenarchiv aufgearbeitet.

Für den vollständigen follow-up der Patienten, welche sich während des Nachbeobachtungszeitraumes nicht mehr in der Behandlung am UKH befanden, wurden die betreffenden Hausärzte oder niedergelassenen Kollegen kontaktiert. Der Kontakt erfolgte mittels eines Fragebogens per Post, Fax oder telefonisch. Für die statistische Auswertung wurden ausschließlich anonymisierte Daten genutzt.

### 3.3 Therapieansprechen und Remissionskriterien

Nach IMWG - Kriterien wurden das Therapieansprechen sowie das Voranschreiten der Erkrankung erhoben. Hierbei wurde jedoch, aufgrund unzureichender Dokumentation in den Patientenunterlagen, der Remissionsstatus der sCR (stringente komplette Remission) mit dem CR (Komplette Remission) zusammengeführt. Das Remissionsstadium wurde 13 Tage vor der HD-CTx, sowie drei und neun Monate nach HD-CTx beurteilt. Die „best response“ wurde aus dem besten Remissionsstatus nach drei oder neun Monaten gebildet (siehe Kapitel 1.11 und Tabelle 11).

Die Toxizität der Therapie wurde anhand der stationären Patientenakten dokumentiert und anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 3.0) bewertet

### 3.4 Datenerfassung, Statistische Auswertung und Überlebensberechnung

Zum 30.06.2013 wurde von allen 252 Patienten der Status „lebt“ oder „verstorben“ erhoben. Bei 16 Patienten konnte der Status aufgrund des Kontaktverlustes nicht erhoben werden. Für jeden Patienten wurde das Datum der Erstdiagnose als Anfang und das Todesdatum oder Datum des letzten Kontaktes als Ende der Beobachtungszeit erhoben. Bei den Patienten, deren Nachbeobachtung nicht in der Klinik für Innere Medizin IV, UKH erfolgte, wurden die Hausärzte kontaktiert (s. o.). Mithilfe eines Fragebogens wurden die Mortalität des Patienten, der Progress der Erkrankung sowie der letzte stationäre Aufenthalt evaluiert. Bei fehlender Antwort der Hausärzte wurden diese telefonisch kontaktiert. Eine Datenbank in Form einer Excel-Tabelle (Version 2010, Microsoft, USA) mit Patientencharakteristika zur Erstdiagnose, Therapieart, Komplikationen und Ergebnis wurde erstellt.

Die Patienten wurden zunächst in Behandlungsgruppen eingeteilt und die Patientencharakteristika deskriptiv beschrieben. Das Überleben (sowohl PFS als auch OS) wurde mittels Kaplan-Meier-Methode eingeschätzt und anhand des Log-Rank Tests verglichen.

Das PFS wurde als Zeitintervall zwischen dem ersten Tag der Chemotherapie (Induktion oder Standardtherapie) bis zum Tag des Progresses definiert. Das OS wurde als Dauer vom ersten Tag der Chemotherapie bis zum Tod definiert, unabhängig von dessen Ursache (9).

#### 3.4.1 Univariate Analyse

Die potenziellen Einflussfaktoren auf das Überleben wurden zuerst mittels univariaten statistischen Analysen ermittelt. Nur prognostische Faktoren mit einem signifikanten

Ergebnis ( $p < 0,05$ ) in der univariaten Analyse wurden in der multivariaten Analyse einbezogen. Mithilfe eines COX-Regressionsmodells wurden die Behandlungsgruppen (HD-CTx vs. SD-CTx; single vs. tandem; autologe SZT vs. allogene SZT) nach möglichen Cofounder adjustiert und die Einschlussmethode angewendet, d. h. alle Faktoren wurden gleichzeitig in die Analyse einbezogen.

### **3.4.2 Multivariate Analyse**

Für die multivariate Analyse wurde das Signifikanzniveau auf 5 % ( $p < 0,05$ ) festgesetzt. Die angegebene Hazard-Ratio beim COX-Regressionsmodell ist in der Überlebenszeit hier unter Annahme eines 95 %-Konfidenzintervalls.

Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics (Version 20.0, IBM, USA) verwendet.

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt wurden die Patienten entsprechend der durchgeführten Therapien in Gruppen eingeteilt und bezüglich der Art der Erstlinienchemotherapie (siehe Kapitel 4.1 und Kapitel 4.4) analysiert.

Es erfolgte eine detaillierte Auswertung der Erstlinien-Hochdosistherapie-Gruppe (1. Linie HD-CTx) und der Einfluss der angewendeten Hochdosis-Chemotherapie mit einmaliger oder zweimaliger autologer Stammzelltransplantation (SZT) in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und auf das Gesamtüberleben (OS). Ebenfalls wurden die dafür relevanten Einflussfaktoren untersucht (siehe Kapitel 4.2.3 und Kapitel 4.4.1). Die Arten der Induktionstherapie („alte“ vs. „neue“ Substanzen, siehe Kapitel 4.3), der einmalig (single) oder zweimalig (tandem) transplantierten Patienten und der autolog oder allogon transplantierten Patienten wurden separat analysiert.

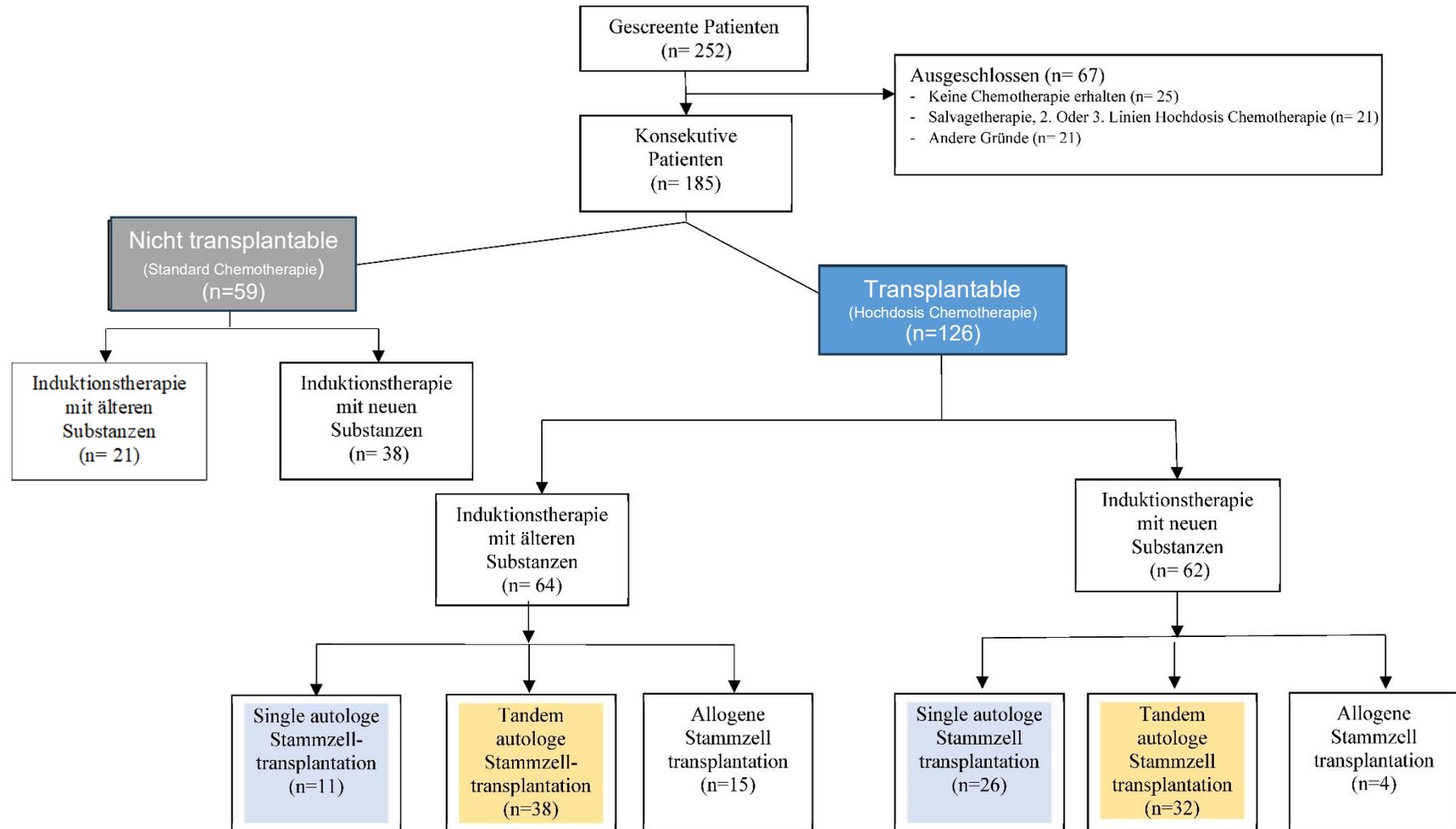
### 4.1 Therapiegruppen

Es wurden 252 Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom identifiziert. Wie bereits erwähnt, wurden in die hier vorliegende Analyse 185 Patienten aufgenommen (siehe Abbildung 3), die in zwei große Hauptgruppen der Erstlinientherapie unterteilt worden sind – insgesamt 59 Patienten in der Gruppe der SD-CTx und 126 Patienten in der HD-CTx Gruppe. Des Weiteren wurden die zwei großen Gruppen nach Art der Induktionstherapie wie folgt unterteilt. In der SD-CTx-Gruppe wurden 38 Patienten mit neuen und 21 mit älteren Substanzen therapiert. In der HD-CTx-Gruppe bekamen 62 Patienten neue Substanzen und 64 ältere Substanzen.

Von den 126 Patienten, die eine HD-CTx mit nachfolgender SZT erhalten haben, waren 19 allogon und 107 autolog transplantiert worden - davon 37 nur einmalig (single) und 70 zweimalig (tandem).

Die Gruppe Erstlinien-HD-CTx erfasst alle 126 Patienten, welche eine tandem oder allogene SZT erhalten haben. Um ähnliche und vergleichbare Gruppen zu identifizieren, wurden in die Auswertung nur die Patienten mit single-autologer SZT (n = 37) versus SD-CTx-Gruppe (n = 59) hinzugezogen.

Für die Analyse der HD-CTx-Gruppe wurde die Gruppe der single-autologen SZT mit der tandem SZT-Gruppe verglichen.



**Abbildung 3. Therapieanalyse bei allen 252 dokumentierten Patienten mit Multiplem Myelom (Klinik für Innere Medizin IV, UKH, im Zeitraum 1997–2013)**

## 4.2 Patientencharakteristika

Als Patientencharakteristika wurden patientenspezifische Daten wie Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose bzw. Erstvorstellung, ECOG Performance Status (als Indikator für den Allgemeinzustand) siehe Tabelle 7, letzter Besuch oder Kontakt und ggf. Todesdatum erfasst. Außerdem wurden krankheitsspezifische Daten ermittelt, wie das Stadium nach Durie & Salmon, Stadium nach ISS, Zytogenetik, Grad der Knochenläsionen bei Erstdiagnose, oder Erstvorstellung und Immunglobulin-Typ.

Ebenso wurden nicht-hämatologische Komplikationen nach der Chemotherapie und das beste Ansprechen auf die Therapie erfasst.

### 4.2.1 Patientencharakteristika des gesamten Patientenkollektivs

Die Patientencharakteristika der 185 Patienten bei Diagnosestellung sind Tabelle 12 zu entnehmen. Die Altersverteilung lag im Median bei 60 Jahren (Spannweite (R) 30-86 Jahre), in der HD-CTx-Gruppe bei 57 Jahren und in der SD-CTx-Gruppe bei 69 Jahren. In der Gesamtgruppe waren 58,9 % männliche Patienten vertreten. Bei der Erstdiagnose waren die Patienten überwiegend im Performance Status ECOG < 2, 27,6 % davon im Stadium I und II und 67 % in Stadium III nach D & S und bei 5,4% war das Stadium bei der Erstdiagnose unbekannt. 36,2 % der Patienten in der Gesamtgruppe waren im Stadium B nach D & S, 27 % in der HD-CTx-Gruppe und 55,9 % in der SD-CTx-Gruppe. 81,1 % aller Patienten der Gesamtgruppe Erstlinienchemotherapie hatten mehr als zwei Knochenläsionen. Der Myelom-Subtyp war in 52,4 % der Fälle IgG, in 16,8 % IgA, in 1,1 % IgD und in 4,9 % Bence-Jones-Plasmozytom. 19,4 % der Gesamtgruppe hatten ein Multiples Myelom vom Leichtkettentyp und 3,2 % wiesen einen asekretorischen Typ auf. 60,5 % der Patienten hatten einen Leichtkettentypus vom Typ Kappa. Nur bei 57,8 % des Patientenkollektivs wurde eine Untersuchung auf genetische Anomalien durchgeführt. 27,6 % dieser Fälle wiesen keine genetischen Veränderungen auf, 13 % entsprachen Fälle mit Standardrisiko, 14,1 % mit intermediärem Risiko und 3,2 % im Hochrisiko-Bereich (siehe Tabelle 12). In den Akten von 78 (42,2 %) Patienten ließen sich keine Angaben über eine zytogenetische Untersuchung finden. Zu dem Zeitpunkt der Datenerfassung galt noch die IMWG Risikostratifikation von 2013, aus diesem Grund sind die Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt. Für die Auswertung wurde jedoch die neue Einteilung Hochrisiko – und Standardrisiko genutzt.

### 4.2.2 Erstlinienchemotherapie

37 (20 %) der insgesamt 185 Patienten erhielten eine single-autologe HD-CT als Erstlinientherapie, hiervon waren 23 (62,5 %) Patienten männlich, 31 (83,8 %) hatten einen ECOG < 2. Stadium III wiesen 26 (70,3 %) Patienten nach Durie & Salmon auf. Die

Analyse der Myelom-Typen ergab dabei folgende Häufigkeiten: 19 (52,4 %) Patienten erkrankten an einem IgG-Myelom, 10 (27 %) an einem IgA-Myelom. Bei 3 (8,1 %) Patienten konnte ein Hochrisiko-Genotyp nachgewiesen werden.

Eine konventionelle Therapie (SD-CTx) in der Erstlinie haben 59 (31 %) Patienten erhalten. In der SD-CTx-Gruppe waren 29 (49,2 %) männlichen Geschlechts. Bei der Erstdiagnose hatten 36 (59,3 %) Patienten einen ECOG unter 2, 17 (26,8 %) mit Stadium I/II nach Durie & Salmon klassifiziert. 33 (55,9 %) Patienten hatten eine Niereninsuffizienz (Stadium B nach Durie & Salmon). 27 (45,8 %) Patienten hatten einen IgG- und 8 (13,6 %) Patienten ein IgA-Myelom Typ. Bei 11 (18,6 %) Patienten konnten keine genetischen Veränderungen festgestellt werden und bei 35 (59,3 %) Patienten wurden keine genetischen Untersuchungen durchgeführt oder dokumentiert.

Die beiden Hauptgruppen in Abhängigkeit der Induktionstherapie (neue oder ältere Substanzart) wurden in jeweils vier weitere Gruppen unterteilt.

In der Induktionstherapie erhielten von den 37 single-autolog transplantierten Patienten (single-autologe HD-CTx) 11 Patienten „alte Substanzen“ und 26 Patienten „neue Substanzen“. Bei der Diagnosestellung waren die Patienten, die ältere Substanzen erhielten, in Median 54 Jahre und somit etwas jünger als diejenigen, die neuere Substanzen bekamen. 72 % der Patienten waren männlich in der Patienten-Gruppe der neuen Substanzen, jedoch nur 57,7 % in der Patienten-Gruppe der älteren Substanzen.

Einen ECOG-Status < 2 wiesen 72,7 % in der Patienten-Gruppe der neuen Therapien und 88,5 % in der Patienten-Gruppe der alten Therapien auf.

Eine SD-CTx erhielten 59 (31 %) Patienten, diese wurde bei 21 Patienten mit alten Substanzen durchgeführt und bei 38 mit den neuen Substanzen. In beiden Gruppen gibt es keine großen Altersunterschiede bei Therapiebeginn, hier waren die Patienten im Median 69 Jahre alt.

**Tabelle 12. Patientencharakteristika bei der Erstdiagnose für die Erstlinienchemotherapie**

Variablen	Gesamt 1. Line (n = 185)	HD-CTx 1.Line (n=126) alle Patient.	HD-CTx sing.- auto (n=37) alle Patient.	HD-CTx sing.- auto (n=11) alte Subst.	HD-CTx sing.- auto (n=26) neue Subst.	SD-CTx 1.Line (n=59)	SD-CTx 1. Line (n=21) alte Subst.	SD-CTx 1. Line (n=38) neue Subst.
<b>Alter, median (max-min)</b>	60 (30-86)	57 (30-75)	57 (39-70)	54 (39 -68)	59 (42 -70)	69 (35-86)	69 (36-79)	69,5 (35-86)
<b>Männlich, n (%)</b>	109 (58,9)	80 (63,5)	23 (62,2)	8 (72,7)	15 (57,7)	29 (49,2)	9 (42,9)	20 (52,6)
<b>ECOG, n (%)</b>								
<2	139 (75,1)	104 (82,5)	31 (83,8)	8 (72,7)	23 (88,5)	36 (59,3)	13 (61,9)	22 (57,9)
>2	37 (20,0)	19 (15,1)	4 (10,8)	2 (18,2)	2 (7,7)	18 (30,58)	7 (33,3)	11 (28,9)
unbekannt	9 (4,9)	3 (2,4)	2 (5,4)	1 (9,1)	1 (3,8)	6(10,2)	1 (4,8)	5 (13,2)
<b>ISS Stadium, n (%)</b>								
Stadium 1	12 (6,5)	12 (9,5)	6 (16,2)	0 (0)	6 (23,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stadium 2	23 (12,4)	14 (11,1)	9 (24,3)	0 (0)	9 (34,6)	9 (15,3)	0 (0)	9 (23,7)
Stadium 3	15 (8,1)	11 (8,7)	1 (2,7)	0 (0)	1 (3,8)	4 (6,8)	1 (4,8)	3 (7,9)
unbekannt	135 (73,0)	89 (70,6)	21 (56,8)	11 (100)	10 (38,5)	46 (78,0)	20 (95,2)	26 (68,4)
<b>Stadium D&amp;S</b>	<b>n (%)</b>							
Stadium I/II	51 (27,6)	34 (27,0)	9 (24,3)	4 (36,4)	5 (19,2)	17 (26,8)	8 (38,1)	9 (23,7)
Stadium III	124 (67,0)	89 (70,6)	26 (70,3)	7 (63,6)	19 (73,1)	35 (59,3)	11 (52,4)	24 (63,2)
unbekannt	10 (5,4)	3 (2,4)	2 (5,4)	0 (0)	2 (7,7)	7 (11,9)	2 (9,5)	5 (13,2)

Variablen	Gesamt 1. Line (n = 185)	HD-CTx 1.Line (n=126) alle Patient.	HD-CTx sing.- auto (n=37) alle Patient.	HD-CTx sing.- auto (n=11) alte Subst.	HD-CTx sing.- auto (n=26) neue Subst.	SD-CTx 1.Line (n=59)	SD-CTx 1. Line (n=21) alte Subst.	SD-CTx 1. Line (n=38) neue Subst.
Stadium B, n (%)	67 (36,2)	34 (27,0)	11 (29,7)	2 (18,2)	9 (34,6)	33 (55,9)	9 (42,9)	24 (63,2)
unbekannt	2 (1,1)	2 (1,6)	1 (2,7)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Knochenläs., n (%)								
keine	25 (13,5)	11 (8,7)	2 (5,4)	1 (9,1)	1 (3,8)	14 (23,7)	4 (19)	10 (26,3)
eine	7 (3,8)	5 (4,0)	1 (2,7)	1 (9,1)	0 (0)	2 (3,4)	1 (4,8)	1 (2,6)
>2	150 (81,1)	108 (85,7)	33 (89,2)	9 (81,8)	24 (92,3)	42 (71,2)	16 (76,2)	26 (68,4)
unbekannt	3 (1,6)	2 (1,6)	1 (2,7)	0 (0)	1 (3,8)	1 (1,7)	0 (0)	1 (2,6)
<b>Myelom-Typ, n (%)</b>								
IgG	97 (52,4)	70 (55,6)	19 (52,4)	4 (36,4)	15 (57,7)	27 (45,8)	14 (66,7)	13 (34,2)
IgA	31 (16,8)	23 (18,3)	10 (27)	4 (36,4)	6 (23,1)	8 (13,6)	3 (14,3)	5 (13,2)
IgD	2 (1,1)	1 (0,8)	0	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	1 (4,8)	1 (2,6)
Leichtketten - Subtyp	36 (19,4)	21 (16,7)	6 (16,2)	2 (18,2)	4 (15,4)	15 (25,5)	2 (9,5)	12 (31,6)
Bence-Jones-Protein	9 (4,9)	8 (6,3)	2 (5,4)	1 (9,1)	1 (3,8)	1 (1,7)	0 (0)	1 (2,6)
Kein	6 (3,2)	3 (2,4)	0	0 (0)	0 (0)	3 (5,1)	0 (0)	3 (7,9)
unbekannt	4 (2,2)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	4 (6,8)	1 (4,8)	3 (7,9)
<b>Leichtketten, n (%)</b>								
Kappa	112 (60,5)	82 (65,1)	20 (54,1)	2 (18,2)	13 (50)	30 (50,8)	9 (42,9)	21 (55,3)
Lambda	64 (34,6)	38 (30,2)	15 (40,5)	7 (63,6)	13 (50)	26 (44,1)	11 (52,4)	15 (39,5)

Variablen	Gesamt 1. Line (n = 185)	HD-CTx 1.Line (n=126) alle Patient.	HD-CTx sing.- auto (n=37) alle Patient.	HD-CTx sing.- auto (n=11) alte Subst.	HD-CTx sing.- auto (n=26) neue Subst.	SD-CTx 1.Line (n=59)	SD-CTx 1. Line (n=21) alte Subst.	SD-CTx 1. Line (n=38) neue Subst.
keine	7 (3,8)	6 (4,8)	2 (5,4)	2 (18,2)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	1 (2,6)
unbekannt	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,4)	1 (4,8)	1 (2,6)
<b>Genetik*, n (%)</b>								
<i>High Risk</i>	6 (3,2)	4 (3,2)	3 (8,1)	0 (0)	3 (11,5)	2 (3,4)	1 (4,8)	1 (2,6)
<i>Intermediate Risk</i>	26 (14,1)	19 (15,1)	7 (18,9)	2 (18,2)	5 (19,2)	7 (11,9)	1 (4,8)	6 (15,8)
<i>Standard Risk</i>	24 (13)	20 (15,9)	2 (5,4)	0 (0)	2 (7,7)	4 (6,8)	1 (4,8)	3 (7,9)
ohne gen. Veränder.	51 (27,6)	40 (31,7)	10 (27)	0 (0)	10 (38,5)	11 (18,6)	3 (14,3)	8 (21,1)
unbekannt	78 (42,2)	43 (34,1)	15 (40,5)	9 (81,8)	6 (23,1)	35 (59,3)	15 (71,4)	20 (52,6)

\*Zu dem Zeitpunkt der Datenerfassung galt noch die IMWG Risikostratifikation von 2013

**Tabelle 13. Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, betreffend die Hochdosis-Chemotherapie (HD-CTx) mit autologer und allogener Stammzelltransplantation (SZT)**

Variablen	HD-CTx 1.Line (n = 126) alle Patienten	Auto SZT (n = 107) alle Patien- ten	Single- auto SZT (n = 37)	Tandem- Auto SZT (n = 70)	Allo SZT (n = 19) alle Pati- enten
Alter, median (max-min)	57 (30-75)	58 (33-75)	57 (39-70)	58 (33-70)	54 (30-66)
Männlich, n (%)	80 (63,5)	71 (66,4)	23 (62,2)	48 (68,6)	9 (47,4)
ECOG, n (%)					
<2	104 (82,5)	87 (81,3)	31 (83,8)	56 (80)	17 (89,5)
>2	19 (15,1)	17 (15,9)	4 (10,8)	13 (18,6)	2 (10,5)
Unbekannt	3 (2,4)	3 (2,8)	2 (5,4)	1 (1,4)	0 (0)
ISS Stadium, n (%)					
Stadium 1	12 (9,5)	8 (7,5)	6 (16,2)	2 (2,9)	4 (21,1)
Stadium 2	14 (11,1)	14 (13,1)	9 (24,3)	5 (7,1)	0 (0)
Stadium 3	11 (8,7)	10 (9,3)	1 (2,7)	9 (12,9)	1 (5,3)
Unbekannt	89 (70,6)	75 (70,1)	21 (56,8)	54 (77,1)	14 (73,7)
Stadium D&S, n (%)					
Stadium I/II	34 (27,0)	28 (26,2)	9 (24,3)	19 (27,1)	6 (31,6)
Stadium III	89 (70,6)	76 (71,0)	26 (70,3)	50 (71,4)	13 (68,4)
Unbekannt	3 (2,4)	3 (2,8)	2 (5,4)	1 (1,4)	0 (0)
Stadium B, n (%)	34 (27,0)	33 (30,8)	11 (29,7)	22 (31,4)	1 (5,3)
Unbekannt	2 (1,6)	2 (1,9)	1 (2,7)	1 (1,4)	0 (0)
Knochenläsionen, n (%)					
Keine	11 (8,7)	8 (7,5)	2 (5,4)	6 (8,6)	3 (15,8)
1	5 (4,0)	4 (3,7)	1 (2,7)	3 (4,3)	1 (5,3)
>2	108 (85,7)	93 (86,7)	33 (89,2)	60 (85,7)	15 (78,9)
unbekannt	2 (1,6)	2 (1,9)	1 (2,7)	1 (1,4)	0 (0)
Immunglobulin Isotyp, n (%)					
IgG	70 (55,6)	63 (58,9)	19 (52,4)	44 (62,9)	7 (36,8)
IgA	23 (18,3)	16 (15,0)	10 (27)	6 (8,6)	7 (36,8)

Variablen	HD-CTx 1.Line (n = 126) alle Patienten	Auto SZT (n = 107) alle Pati- enten	Single- auto SZT (n = 37)	Tandem- Auto SZT (n = 70)	Allo SZT (n = 19) alle Pati- enten
IgD	1 (0,8)	1 (0,8)	0	1 (1,4)	0 (0)
MM Leichtketten	21 (16,7)	17 (15,9)	6 (16,2)	10 (15,8)	4 (21,0)
Bence-Jones-Protein	8 (6,3)	7 (6,5)	2 (5,4)	5 (7,1)	1 (5,3)
Kein	3 (2,4)	3 (2,8)	0	3 (4,3)	0 (0)
Unbekannt	0 (0)	0 (0)	0	0	0 (0)
Leichtketten, n (%)					
Kappa	82 (65,1)	69 (64,5)	20 (54,1)	49 (70)	13 (68,4)
Lambda	38 (30,2)	33 (30,8)	15 (40,5)	18 (25,7)	5 (26,3)
Keine	6 (4,8)	5 (4,7)	2 (5,4)	3 (4,3)	1 (5,3)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Genetik, n (%)					
High Risk	4 (3,2)	3 (2,8)	3 (8,1)	0 (0)	1 (5,3)
Intermediate Risk	19 (15,1)	12 (11,2)	7 (18,9)	5 (7,1)	7 (36,8)
Standard Risk	20 (15,9)	15 (14,0)	2 (5,4)	13 (18,6)	5 (26,3)
Ohne gen. Veränderungen	40 (31,7)	37 (34,6)	10 (27)	27 (38,6)	3 (15,8)
Unbekannt	43 (34,1)	40 (37,4)	15 (40,5)	25 (35,7)	3 (15,8)

\*Zu dem Zeitpunkt der Datenerfassung galt noch die IMWG Risikostratifikation von 2013

#### 4.2.3 Hochdosis-Chemotherapie

Die Patientenpopulation in der Subgruppenanalyse bestand aus 126 Patienten, davon wurden 37 einmalig autolog transplantiert, 70 zweimalig autolog und nur 19 Patienten haben eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. 63 % der Subgruppe waren Männer. Das mediane Alter betrug 57 Jahre (Spannweite (R) 30-75 Jahre) bei der HD-CTx, wobei die allogenen SZT-Patienten mit 54 Jahren etwas jünger waren (Spannweite (R) 30-66) Jahre (siehe Tabelle 13).

Die Stadieneinteilung (D & S) erfasste insgesamt 89 Patienten im Stadium III, 26 Patienten in der single-autologen Gruppe, 50 Patienten in der tandem Gruppe und sechs Patienten in der allogenen Gruppe. 82,5 % der Patienten des Gesamtkollektivs hatten einen ECOG < 2, von diesen 104 Patienten hatten 31 eine single-autologe, 56 eine tandem-autologe und 17 eine allogene SZT. In dem gesamten HD-CTx-Kollektiv ergab die Proteintypisierung bei 70 Patienten den Typ-IgG, bei 23 Patienten den Typ-IgA und bei

21 Patienten das Leichtketten Myelom. 49 Patienten hatten ein intermediäres und Standardrisiko.

### **4.3 Induktionstherapie**

Für alle HD-CTx Patienten bestand die Behandlung aus der Induktionstherapie, Mobilisierungstherapie, Stammzellapharese und einer oder zwei Hochdosis-Konditionierungstherapien mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.

Alle SD-CTx Patienten haben eine aus mehreren Zyklen bestehende Chemotherapie erhalten, welche mit der Induktionstherapie vergleichbar ist.

#### **4.3.1 Primärtherapie nicht transplantierbarer Patienten**

Zur Behandlung im Rahmen der SD-CTx der hier ausgewerteten Patienten (n = 59) wurden 16 verschiedene Therapieschemata verwendet (siehe Tabelle 14). Diese wurden in die Kategorien „ältere“ und „neue“ Substanzen unterteilt.

Bei 21 (35,6 %) Patienten wurden ältere Therapeutika angewendet, 15 % dieser Patienten erhielten MP (Melphalan/Prednisolon) und 8,5 % der Patienten erhielten ID (Idarubicin/Dexamethason). Bei jeweils zwei Patienten wurde D (Dexamethason Monotherapie), VinAD (Vincristin/Adriamycin/Dexamethason) appliziert. M (Melphalan Monotherapie), P (Prednisolon Monotherapie) und VinCMP (Vincristin/Cyclophosphamid/Prednisolon/Melphalan) wurden bei jeweils einem Patienten angewendet.

Die sog. neuen Substanzen wurden in neun verschiedene Therapie-Regime unterteilt - (1) LenD (Lenalidomid/Dexamethason), (2) MPT (Melphalan/Prednisolon/Thalidomid), (3) T (Thalidomid), (4) TD (Thalidomid/Dexamethason); (5) V (Bortezomib); (6) VAD (Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason); (7) VCD (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason); (8) VD (Bortezomib/Dexamethason), (9) VPM (Bortezomib/Prednisolon/Melphalan). Die meisten Patienten, insgesamt 16, bekamen Bortezomib/Dexamethason und 11 Patienten erhielten die Kombination Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason.

**Tabelle 14. Verwendete Therapieregime im Rahmen der Erstlinien SD-CTx**

„alte“ Substanzen	Häufigkeit (n = 21)	Prozente (%)	„neue“ Substanzen	Häufigkeit (n = 38)	Prozente (%)
D	2	3,4	LenD	2	3,4
ID	5	8,5	MPT	1	1,7
M	1	1,7	T	3	5,1
MP	9	15,3	TD	2	3,4
P	1	1,7	V	1	1,7
VinAD	2	3,4	VAD	1	1,7
VinCMP	1	1,7	VCD	11	18,6
			VD	16	27,1
			VPM	1	1,7

#### 4.3.2 Induktionstherapie vor Hochdosis-Chemotherapie

Zwölf verschiedene Chemotherapieregime wurden zur Induktion vor der Hochdosis-Chemotherapie bei den 126 Patienten angewendet (siehe Tabelle 15). Die Induktionstherapie-Regime der Erstlinien-HD-CTx sind in zwei Gruppen „ältere“ und „neue“ Substanzen, bestehend aus sieben bzw. fünf Medikament-Kombinationen, unterteilt.

Von den 62 Fällen der Gruppe („alte Substanzen“) wurde in 34 Fällen das ID (Idarubicin/Dexamethason)-Schema, in 14 Fällen das VinAD (Vincristin/Adriamycin/Dexamethason)-Schema, bei 9 Patienten eine VinID (Vincristin/Idarubicin/Dexamethason), bei einem Patienten wurde D (Dexamethason Monotherapie) und bei einem Patienten wurde BP (Bendamustin/Prednisolon) angewendet. In zwei Fällen erfolgte die initiale Therapie mithilfe CAD (Cyclophosphamid/Adriamycin/Dexamethason) und bei einem Patienten mit dem Melphalan/Prednisolon (MP)-Schema.

Von den neueren Medikamenten-Regimen haben 40 Patienten VCD (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason), 18 VD (Bortezomib/Dexamethason) und 4 Patienten VAD (Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason) erhalten. Bei jeweils einem Patienten wurde IDT (ID/Thalidomid) und VBD (Bortezomib/Dexamethason/ Bendamustin) angewendet.

**Tabelle 15. Induktionstherapie-Regime der Erstlinien HD-CTx, unterteilt in zwei Gruppen (alte und neue Substanzen) für alle 126 Patienten**

„alte“ Substanzen	Häufigkeit (n = 62)	Prozente (%)	„neue“ Substanzen	Häufigkeit (n = 64)	Prozente (%)
BP	1	1 %	VAD	4	3 %
CAD	2	2 %	VCD	40	32 %
D	1	1 %	VD	18	14 %
ID	34	27 %	VBD	1	1 %
VinAD	14	11 %	IDT	1	1 %
VinD	1	1 %			
VinID	9	7 %			

#### 4.3.3 Induktionstherapie vor autologer und allogener SZT

Bei allen 126 erkrankten Patienten der Gruppe der Hochdosis-Chemotherapie wurde recherchiert, welche Induktionstherapie-Regime vor jeder Stammzelltransplantationsart angewendet wurden. Diese wurden unterteilt in single-autologe (siehe Tabelle 16), tandem-autologe (siehe Tabelle 17) und allogene SZT (siehe Tabelle 18).

Vor einer einmaligen autologen SZT wurde häufiger neueres Therapieregime gegeben. Am häufigsten wurde mit VCD (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason) induziert, dieses Regime haben 16 Patienten erhalten. Bei den Patienten mit zweimaliger autologer Transplantation war die Verteilung in den Gruppen gleich groß. Hier haben 32 Patienten die älteren und 38 Patienten die neueren Therapieregime bekommen. 20 Patienten erhielten das Regime ID (Idarubicin/Dexamethason), 20 weitere Patienten haben VCD (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason) erhalten.

**Tabelle 16. Induktionstherapie-Art vor einer HD-CTx mit einer single-autologen SZT, unterteilt in zwei Gruppen („alte“ und „neue“ Substanzen)**

„alte“ Substanzen	Häufigkeit (n = 11)	Prozente (%)	„neue“ Substanzen	Häufigkeit (n = 26)	Prozente (%)
BP	1	2,7	VAD	1	2,7
ID	4	10,8	VCD	16	43,2
VinAD	4	10,8	VD	9	24,3
VinID	2	5,4			

**Tabelle 17. Induktionstherapie-Art vor einer HD-CTx mit einer tandem-autologen SZT, unterteilt in zwei Gruppen („alte“ und „neue“ Substanzen)**

„alte“ Substanzen	Häufigkeit (n = 38)	Prozente (%)	„neue“ Substanzen	Häufigkeit (n = 32)	Prozente (%)
CAD	2	2,9			
D	1	1,4	VAD	3	4,3
ID	20	28,6	VCD	20	28,6
VinAD	8	11,4	VD	8	11,4
VinD	1	1,4	VBD	1	1,4
VinID	6	8,6			

**Tabelle 18. Induktionstherapie-Art unterteilt in zwei Gruppen („alte“ und „neue“ Substanzen) für die Patientengruppe, welche eine HD-CTx mit einer allogenen SZT erhalten haben**

„alte“ Substanzen	Häufigkeit (n = 13)	Prozente (%)	„neue“ Substanzen	Häufigkeit (n = 6)	Prozente (%)
ID	10	52,6	VCD	4	21,1
VinID	1	5,3	VD	1	5,3
VinAD	2	10,5	IDT	1	5,3

Die Induktion vor der ersten Hochdosis-Chemotherapie und der nachfolgenden allogenen Transplantation wurde bei 52 % der Patienten mit ID (Idarubicin/Dexamethason) durchgeführt.

#### **4.4 Gesamtansprechen, Remissionsdauer und Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs**

Ein Gesamtansprechen wird definiert mit Erreichen einer Remission (CR, VGPR oder PR). Zur besseren Übersicht wird zunächst das Ansprechen und Überleben der Gesamtgruppe betrachtet und in die drei Hauptgruppen (1) HD-CTx mit single SZT, (2) HD-CTx mit tandem SZT und (3) SD-CTx unterteilt. Im Kapitel 4.4.1 werden diejenigen Patientendaten detailliert beschrieben, welche eine einmalige oder zweimalige Hochdosis-Therapie erhalten haben.

In dem Gesamtkollektiv von 185 Patienten erreichten insgesamt 126 Patienten eine Remission nach der Therapie, bei 23 war die Erkrankung stabil und 4 Patienten hatten einen Progress, bei 32 war der Status nach der Therapie nicht bekannt (siehe Tabelle 19).

Von allen 126 Patienten, die eine HD-CTx mit nachfolgender SZT erhalten haben, zeigten 85,7 % ein Ansprechen auf die Therapie. 41 (32,5 %) Patienten haben eine CR, 36 (28,6 %) Patienten eine VGPR und 31 (24,6 %) der Patienten eine PR erreicht. In der gesamten Gruppe der HD-CTx hatten 15 Patienten (11,9 %) eine stabile Erkrankung.

Von den Patienten, die eine einmalige Hochdosistherapie erhalten haben, erreichten 83,7 % eine Remission, bei zweimaliger Hochdosis waren es 85,8 % und bei allogenen transplantierten Patienten sogar 89,4 %. Bei den Patienten, die nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie geeignet waren, haben 69 % eine Remission erreicht. Diese Zahl bezieht sich somit nur auf die dokumentierten Fälle (48% der Patienten) (siehe Tabelle 19).

Die hohe Zahl an fehlenden Staging-Daten in der Gruppe der Standardtherapie liegt vermutlich zum einen daran, dass viele dieser Patienten ein kürzeres Überleben hatten, und zum anderen daran, dass die meisten dieser Patienten nicht in Studien eingeschlossen worden waren oder nach strikten Therapieprotokollen mit vorgegebenen Staging-Zeiten behandelt worden waren.

Zum Zeitpunkt der Auswertung (Juni 2013) hatten von den insgesamt 185 Patienten 121 Patienten nach der Therapie einen Progress der Erkrankung bekommen, und 87 Patienten davon sind verstorben. Das mediane progressionsfreie Überleben des Gesamtkollektivs betrug 33 Monate und das Gesamtüberleben 67 Monate mit einer sehr weiten Spannweite (siehe Tabelle 20). Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 60 % für das Gesamtkollektiv. Die 3-Jahres-PFS Wahrscheinlichkeit betrug wiederum 36 %.

**Tabelle 19. Bestmögliches Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie**

Variablen	Gesamt 1. Line (n = 185)	HD-CTx 1.Line (n = 126) alle Pati- enten	HD-CTx single- auto (n = 37) alle Patienten	HD-CTx tandem-auto SZT (n = 70)	HD-CTx allo SZT (n = 19) alle Patienten	SD-CTx 1.Line (n = 59)	SD-CTx 1.Line (n = 21) alte Substanzen	SD-CTx 1.Line (n = 38) neue Sub- stanzen
IMWG Status, n (%)								
<i>Best Response</i>								
CR	43 (23,2)	41 (32,5)	10 (27)	24(34,3)	7 (36,8)	2 (3,4)	2 (9,5)	0
VGPR	46 (24,9)	36 (28,6)	13 (35,1)	16 (22,9)	7 (36,8)	10 (16,9)	1 (4,8)	9 (23,7)
PR	37 (20,0)	31 (24,6)	8 (21,6)	20 (28,6)	3 (15,8)	6 (10,2)	3 (14,3)	3 (7,9)
SD	23 (12,4)	15 (11,9)	5 (13,5)	8 (11,4)	2 (10,5)	8 (13,6)	2 (9,5)	6 (15,8)
PD	4 (2,2)	2 (1,6)	0	2(2,9)	0	2 (3,4)	0	2 (5,3)
Unbekannt	32 (17,3)	1 (0,8)	1 (2,7)	0	0	31 (52,5)	13 (61,9)	18 (47,4)

**Tabelle 20. Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival) aller Patienten unterteilt nach Art der CTx**

Variablen	Gesamt 1. Line (n = 185)	HD-CTx 1.Line (n = 126) alle Patienten	HD-CTx single auto (n = 37) alle Patienten	HD-CTx tandem auto SZT (n = 70)	HD-CTx allo SZT (n = 19) alle Patienten	SD-CTx 1.Line (n = 59)	SD-CTx 1.Line (n = 21) alte Substanzen	SD-CTx 1.Line (n = 38) neue Substanzen
<b>Überleben</b>								
PFS (Monate)	33 (1-157)	35 (1-147)	39 (2-77)	42 (1-147)	27 (9-138)	16 (1-157)	41 (5-157)	8 (1-144)
OS (Monate)	67 (1-177)	85 (3-177)	44 (3-177)	92 (9-170)	67 (22-138)	23 (1-157)	101 (7-157)	10 (1-143)

Von den 37 Patienten, welche eine HD-CTx mit einmaliger SZT erhalten haben, betrug das mediane OS 44 Monate und das progressionsfreie Überleben 39 Monate (siehe Tabelle 22 und Tabelle 20). Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 48 % für einmalig autolog transplantierte Patienten. Die Wahrscheinlichkeit des 3-Jahres-PFS betrug hier 20 %.

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit zweimaliger Hochdosis-CTx betrug hier 92 Monate und das PFS 42 Monate (siehe Tabelle 22 und Tabelle 20). Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 74 % für zweimalig autolog transplantierte Patienten. Die 3-Jahres-PFS Wahrscheinlichkeit lag hier bei 48 %.

10 Patienten von den 19 Transplantierten mit allogenen Stammzellen waren zum Auswertungszeitpunkt bereits verstorben. In dieser Gruppe beträgt die PFS 27 Monate und OS 67 Monate (siehe Tabelle 20). Für allogene transplantierte Patienten betrug die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 68 %, die 3-Jahres-PFS Wahrscheinlichkeit wiederum 32 %.

In der SD-CTx-Gruppe hatten zum Zeitpunkt der Erhebung 43 von 59 Patienten ein Rezidiv erlitten und hiervon sind 37 Patienten verstorben. 14 Patienten, die keine neuen Substanzen in der Induktion erhalten hatten, erlitten ein Rezidiv, hiervon sind 11 verstorben. Von den 38 Patienten in der SD-CTx-Gruppe, welche die neuen Substanzen erhalten hatten, erlitten 29 ein Rezidiv und 26 Patienten sind verstorben (siehe Tabelle 20). Die 3-Jahres-PFS Wahrscheinlichkeit betrug hier 25 %.

Das mediane PFS betrug für die SD-CTx-Gruppe der alten Substanzen 41 Monate und das OS 101 Monate. In der Gruppe SD-CTx mit den neuen Substanzen betrug das PFS 8 Monate und die OS 10 Monate (siehe Tabelle 20). Erstaunlicherweise ist das OS und PFS deutlich besser in der SD-CTx-Gruppe mit alten Substanzen. Es liegt wahrscheinlich daran, dass die neuen Therapien erst ab 2003 angewendet wurden und somit der Beobachtungszeitraum der beiden Gruppen unterschiedlich ist. Wird der Beobachtungszeitraum entsprechend angepasst und werden nur Patienten mit Erstdiagnose nach 2003 eingeschlossen, ergeben sich fast keine Unterschiede im Überleben, das PFS ist hier 6 Monate für die neuen Substanzen und 8 Monate für die alten Substanzen. Die Patientenanzahl ist hier aber sehr klein und die Gruppenverteilung ungleichmäßig, sodass von weiteren Vergleichen bzgl. der neu angewendeten Medikamente in der konventionellen Therapie abgesehen wurde.

#### **4.4.1 Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation**

Der Fokus dieser Arbeit liegt in der Analyse der Therapieergebnisse der Patienten, die eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten haben

(n = 107). Dies umfasst die Korrelation der Therapieergebnisse bezogen auf das Ansprechen nach einer Transplantation und das Progressionsfreie- und Gesamtüberleben.

Weiterhin wurden die Patienten nach der Anzahl der Hochdosis-Therapien und Art der Induktionstherapie unterteilt sowie getrennt untersucht.

**Tabelle 21. Bestmögliches Ansprechen auf die Hochdosis-Chemotherapie in der Erstlinien-Chemotherapie unterteilt nach Chemotherapiehäufigkeit, Transplantationsart und Therapieregime, genutzt in der Induktion**

Variablen	HD-CTx single-auto (n = 37) alle Patienten	HD-CTx single-auto (n = 11) alte Sub- stanzen	HD-CTx single-auto (n = 26) neue Sub- stanzen	HD-CTx tandem- auto SZT (n = 70)	HD-CTx tandem- auto SZT (n = 38) alte Substanzen	HD-CTx tandem- auto SZT (n = 32) neu Sub- stanzen
IMWG Status, n (%)						
CR	10 (27)	3 (27,3)	7 (26,9)	24(34,3)	14 (36,8)	10(31)
VGPR	13 (35,1)	1 (9,1)	12 (46,2)	16 (22,9)	9 (23,7)	7 (21,9)
PR	8 (21,6)	4 (36,4)	4 (15,4)	20 (28,6)	9 (23,7)	11 (34,4)
SD	5 (13,5)	2 (18,2)	3 (11,5)	8 (11,5)	4 (10,5)	4 (12,5)
PD	0	0	0	2(2,9)	2 (5,3)	0
Unbekannt	1 (2,7)	1 (9,1)	0 (0)	0	0	0

**Tabelle 22. Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival) von hochdosistherapie-behandelten Patienten unterteilt nach Art und Häufigkeit der CTx**

Variablen	HD-CTx single-auto (n = 37) alle Patienten	HD-CTx single-auto (n = 11) alte Sub- stanzen	HD-CTx single-auto (n = 26) neue Sub- stanzen	HD-CTx tandem- auto SZT (n = 70)	HD-CTx tandem- auto SZT (n = 38) alte Substan- zen	HD-CTx tandem- auto SZT (n = 32) neue Sub- stanzen
PFS (Mo- nate)	39 (2-77)	14 (2-77)	39 (3-47)	42 (1-147)	42 (1-147)	48 (4-84)
OS (Mo- nate)	44 (3-177)	44 (4-177)	39 (3-46)	92 (9-170)	85 (9-92)	92 (1-170)

Im Staging nach Therapieabschluss, d. h. nach einer Hochdosistherapie oder bei tandem-transplantierten Patienten nach zwei Hochdosistherapien, erreichten mehr als ein Drittel der Patienten eine CR: 10 Patienten (27 %) der single-autolog Transplantierten

und 24 (34,3 %) der tandem Transplantierten. Eine VGPR hatten 13 (35,1 %) der single-autolog Transplantierten und 16 (22,9%) der tandem Transplantierten. Fünf Patienten der single-autolog Transplantierten und acht der tandem transplantierten Patienten hatten eine stabile Erkrankung und zwei der zweimalig transplantierten Patienten waren progredient.

Tabelle 21 stellt die Ergebnisse der Hochdosis-Chemotherapie in Abhängigkeit des Remissionsstatus unterteilt auch nach Art der Induktions-Chemotherapie dar. Es zeigt sich, dass es nach Gabe einer neuen Substanz in der Induktion vor einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei den meisten Patienten zu einer Verbesserung des Therapieergebnisses kommt.

Zuerst wird die Gruppe der einmalig hochdosistherapierten Patienten besprochen. Bei diesen Patienten, die eine Therapie mit Immunmodulatoren oder Proteasom-Inhibitoren erhalten haben, konnte ein Gesamtansprechen von 87,9 % erreicht werden. Das OS lag bei 39 Monaten und das ereignisfreie progressionsfreie Überleben ebenfalls bei 39 Monaten (siehe Tabelle 22).

Patienten, die keine neuen Substanzen in der Induktion vor einmaliger HD-CTx erhalten haben, hatten ein Gesamtansprechen von 72,8 %. Hier lag das OS bei 44 und das PFS bei 14 Monaten (Tabelle 22).

Diejenigen, welche neue Medikamente vor der tandem HD-CTx bekamen, hatten ein Gesamtansprechen von 87,5 %. In dieser Gruppe wurde ein OS von 92 Monate und ein PFS von 48 Monate erreicht. In der Patientengruppe ohne Einsatz von neuen Substanzen konnte dagegen nur ein kürzeres Überleben erreicht werden, hier lag das OS bei 85 Monaten und das PFS bei 42 Monaten.

#### **4.4.2 Prognostische Faktoren, univariate und multivariate Analysen**

In der univariaten Kaplan-Meier-Analyse wurde die prognostische Bedeutung der bekannten relevanten Faktoren untersucht. Die schließt Art der Therapie, Geschlecht, Alter, Stadium der Erkrankung, Performance Stadium, Ig-Typ, sowie genetische Veränderungen bei Patienten ein.

Es konnte die prognostische Bedeutung der neuen Substanzen als Parameter für die Induktionschemotherapie ( $p = 0,046$ ), die zweimalige Hochdosistherapie mit autologer SZT ( $p = 0,048$ ) für das PFS (siehe Tabelle 23 und Abbildung 4), die Niereninsuffizienz ( $p = 0,07$ ) und genetische Veränderungen ( $p = 0,02$ ) für das OS bestätigt werden.

Für die Faktoren Alter ( $p = 0,583$ ), Geschlecht ( $p = 0,521$ ), Ig-Typ ( $p = 0,667$ ) und Leichtketten ( $p = 0,607$ ) fanden sich keine signifikante prognostische Relevanz (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7).

Die signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse wurden der multivariaten Analyse unterzogen. Hierbei zeigten sich die zweimalige Hochdosistherapie mit autologer SZT, genetische Anomalien und Niereninsuffizienz als signifikante Parameter für ein verlängertes Leben und Gesamtüberleben (siehe Abbildung 5). Als einziger signifikanter Parameter für das PFS zeigten sich die genetischen Anomalien.

**Tabelle 23. Univariate Analyse der Hochdosis-Chemotherapie - single-autologe versus tandem-autologe**

Univariate Analyse	PFS				OS				n
	HR	95 % CI		p	HR	95 % CI		p	
HD single vs. tandem	1,78	0,992	3,21	0,048	1,74	0,85	3,52	0,124	107
Geschlecht m-w	1,197	0,69	2,07	0,521	1,479	0,72	3,05	0,289	107
Stadium III vs. I/II	1,28	0,726	2,256	0,393	1,534	0,756	3,11	0,236	107
Stadium B vs. A	1,449	0,845	2,485	0,178	2,522	1,285	4,95	0,007	105
ECOG > 2 vs. < 2	1,26	0,71	3,18	0,284	0,95	0,397	2,277	0,909	103
MM Subtyp IgG - Rest	0,894	0,536	1,49	0,667	0,924	0,489	1,743	0,806	106
MM Subtyp IgA - Rest	0,893	0,424	1,879	0,765	0,886	0,346	2,27	0,801	106
Alter >54	1,324	0,769	2,210	0,324	1,249	0,65	2,399	0,505	107
Alter >56	1,22	0,741	2,01	0,432	1,197	0,639	2,243	0,574	107
Alter >55	1,351	0,802	2,274	0,258	1,338	0,69	2,56	0,381	107
Alter >60	1,14	0,69	1,88	0,583	1,385	0,742	2,587	0,307	107
Knochenläsionen >2 vs. 0-1	1,042	0,529	2,055	0,905	1,689	0,656	4,348	0,277	107
LK kappa-lambda	0,857	0,475	1,544	0,607	1,031	0,495	2,15	0,934	107
Genetik mit Veränd vs. norm	1,876	0,951	3,702	0,07	3,039	1,19	7,76	0,02	67
Genetik norm. /Standard – Intermed. /hoch	1,013	0,418	2,455	0,977	1,572	0,561	4,406	0,39	67
Radiatio - keine Radiatio	0,924	0,557	1,535	0,76	0,949	0,477	1,891	0,882	106
Induktion alte vs. neue Substanzen	0,529	0,283	0,988	0,046	0,625	0,268	1,457	0,276	107

**Tabelle 24. Multivariate Analyse der Hochdosis-Chemotherapie - single-autologe versus tandem-autologe SZT, mit und ohne Berücksichtigung der Genetik**

Multivariate Analyse	PFS				OS				n
	HR	95 % CI		P	HR	95 % CI		p	
HD single vs. tandem	2,099	0,816	5,398	0,124	3,83	1,01	14,54	0,048	67
Stadium B vs. A	1,376	0,661	2,868	0,393	2,75	1,030	7,34	0,043	
Genetik mit Veränd. vs. norm	1,909	0,942	3,867	0,073	3,302	1,209	9,017	0,020	
Induktion alt vs. neu	1,293	0,583	2,867	0,528	2,47	0,824	7,408	0,107	
Multivariate Analyse	PFS				OS				n
	HR	95 % CI		p	HR	95 % CI		p	
HD single vs. tandem	2,097	1,121	3,924	0,021	2,04	1,003	4,157	0,049	103
Stadium B vs. A	1,587	0,98	2,74	0,098	2,80	1,41	5,55	0,003	
Induktion alt vs. neu	0,176	0,841	2,583	1,473	1,5	0,712	3,162	0,286	

#### 4.4.2.1 Hochdosis-Chemotherapie - single-autologe versus tandem-autologe SZT

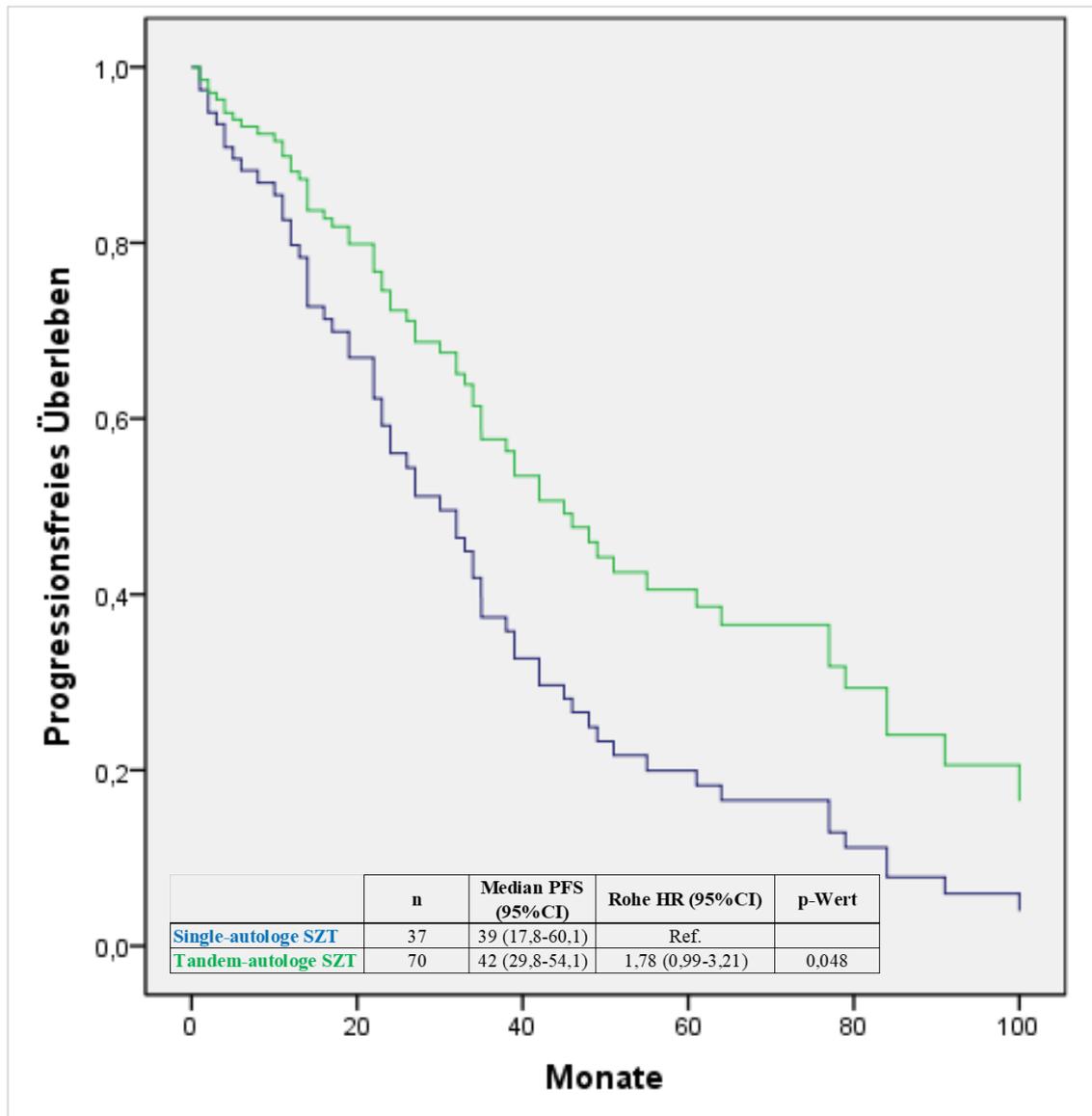
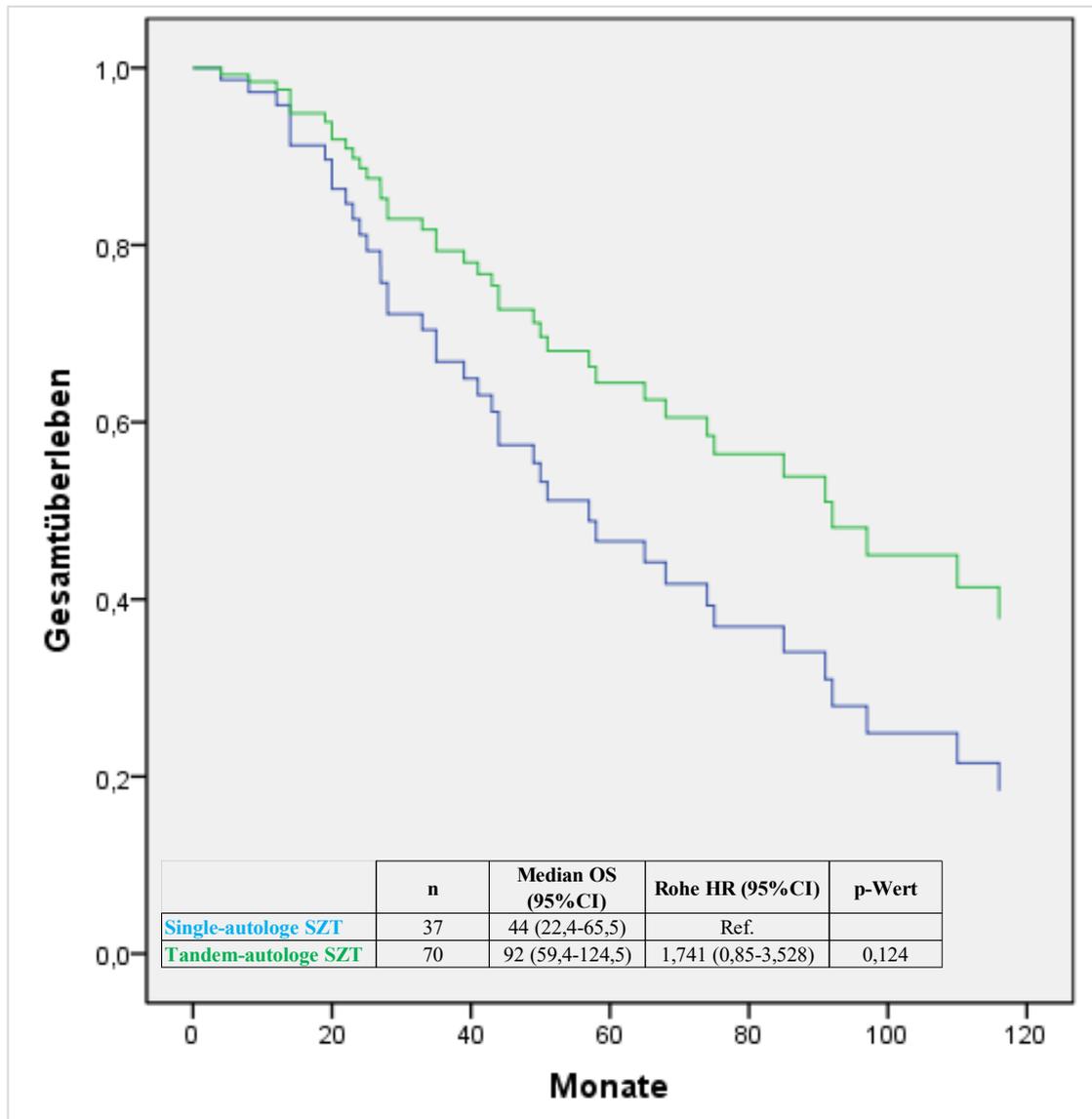
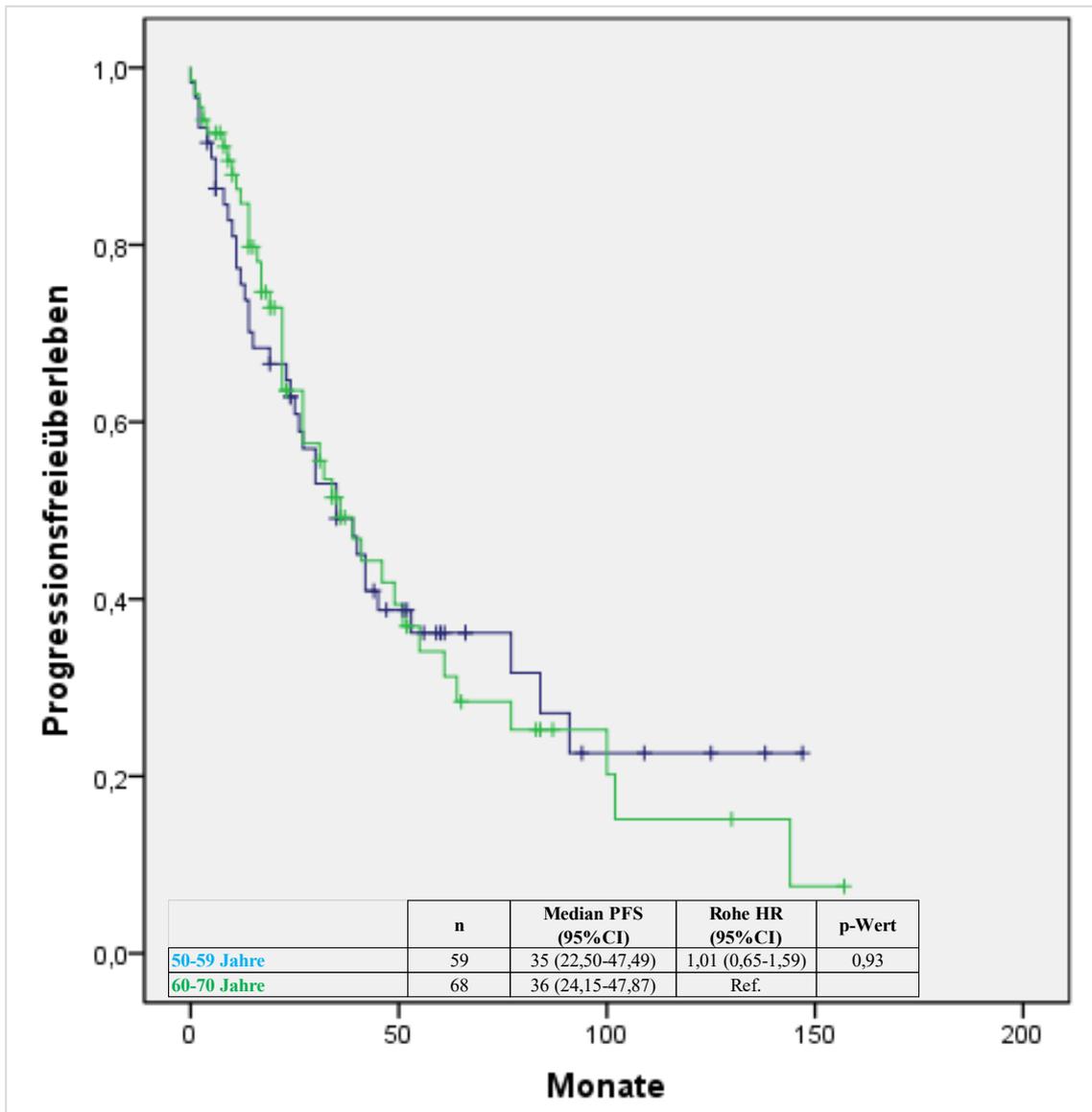


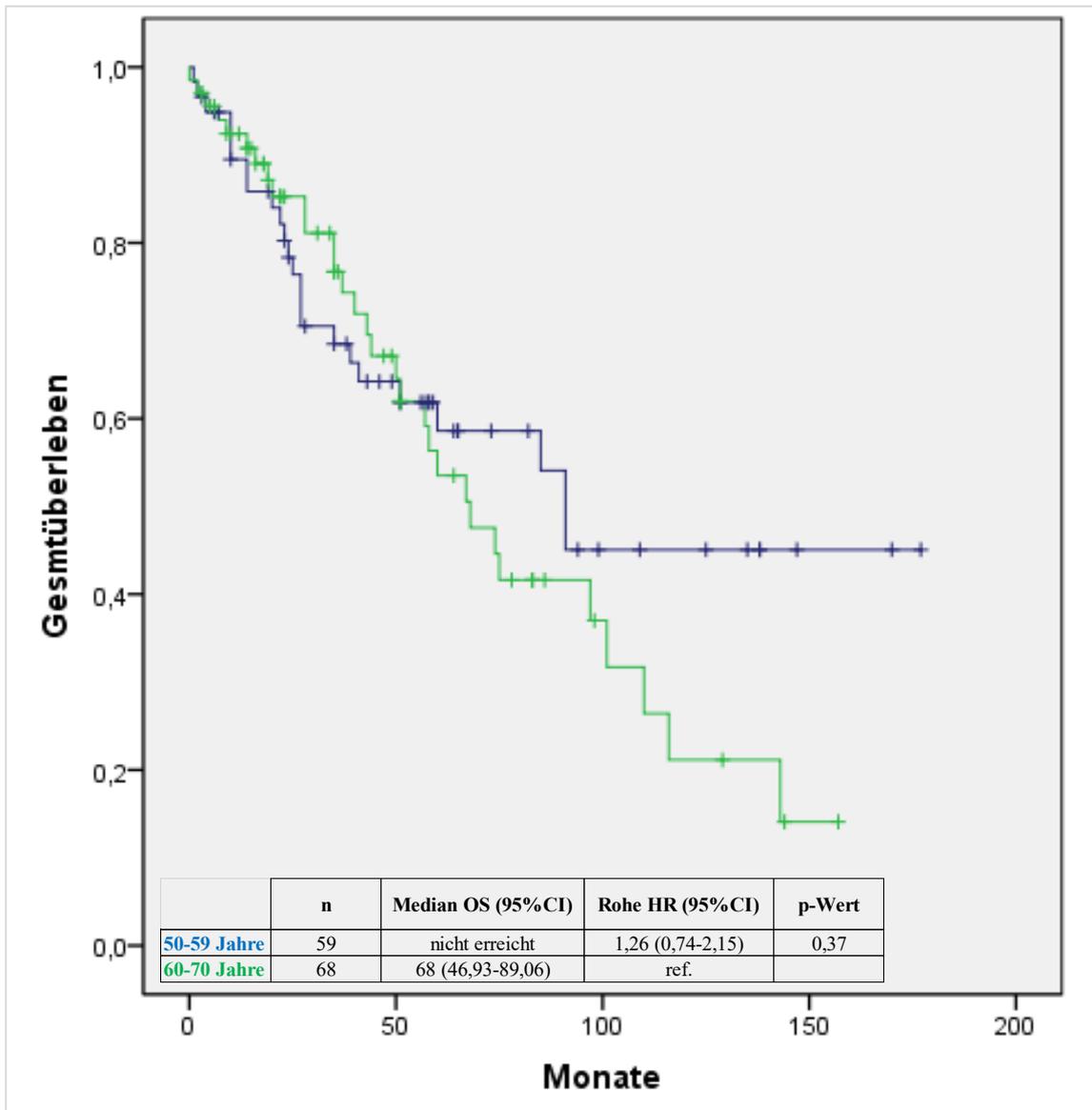
Abbildung 4. Progressionsfreies Überleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (n = 107)



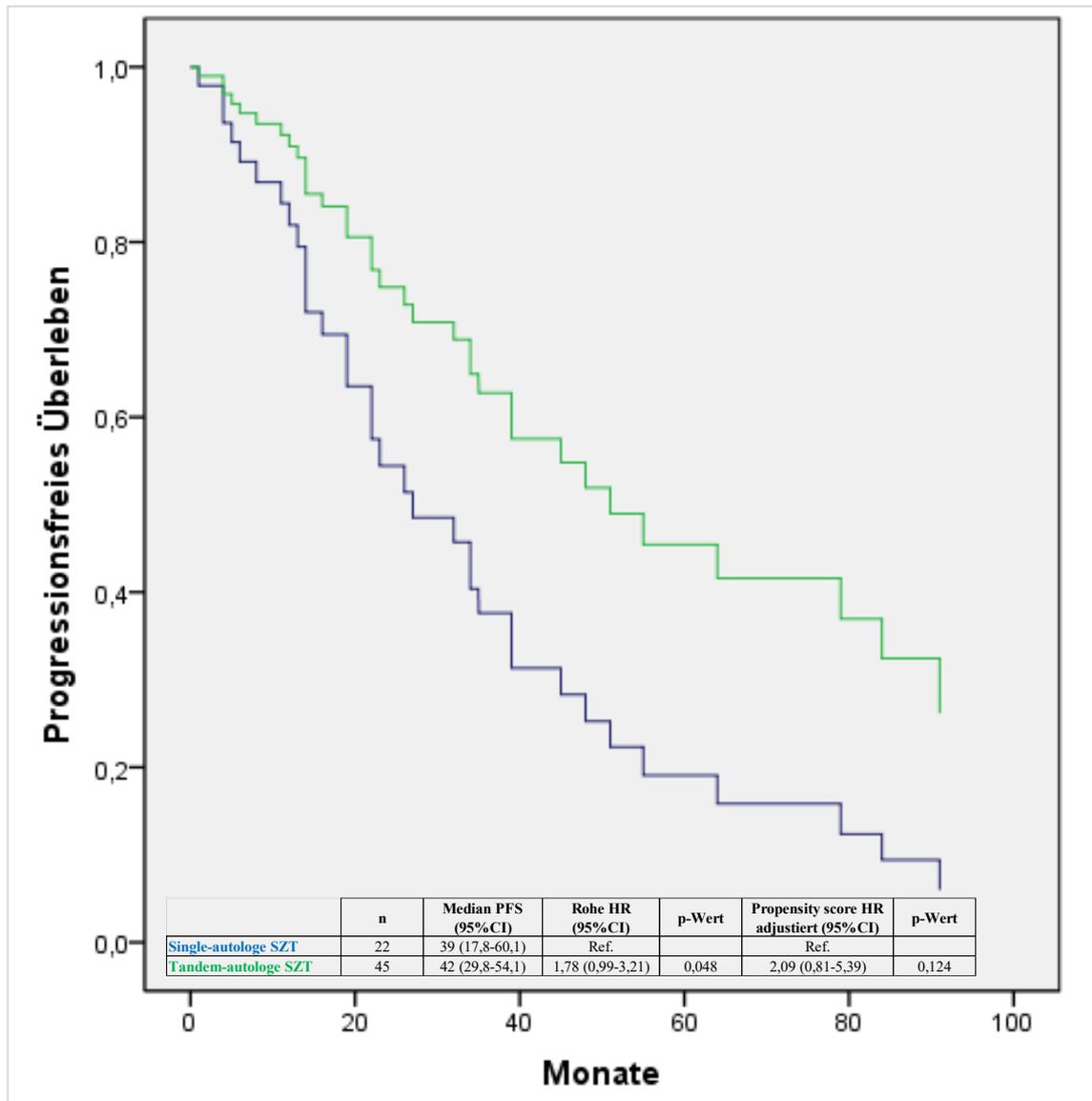
**Abbildung 5. Gesamtüberleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (n = 107)**



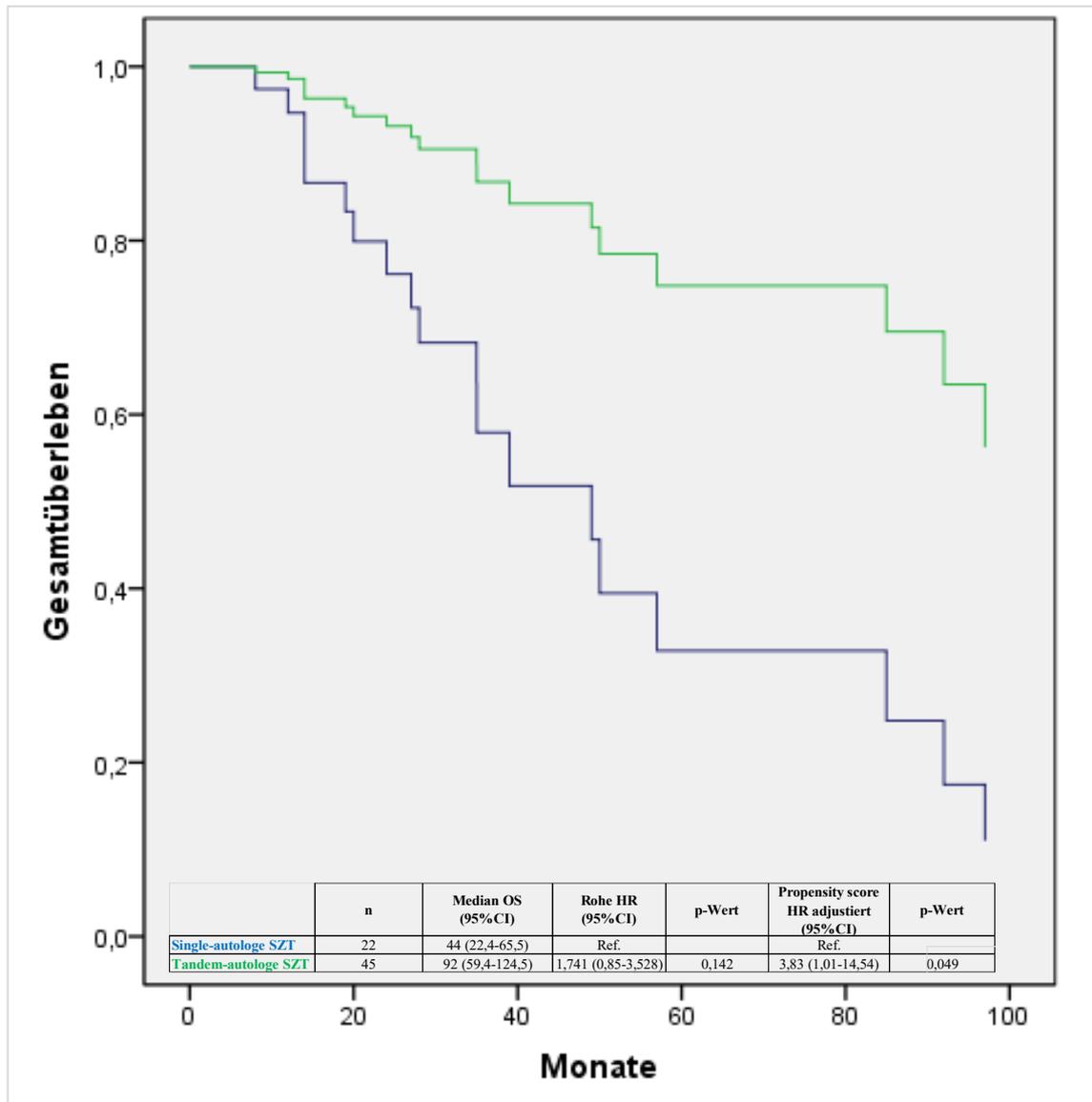
**Abbildung 6. Progressionsfreies Überleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterteilt in zwei Gruppen nach Alter (n = 127)**



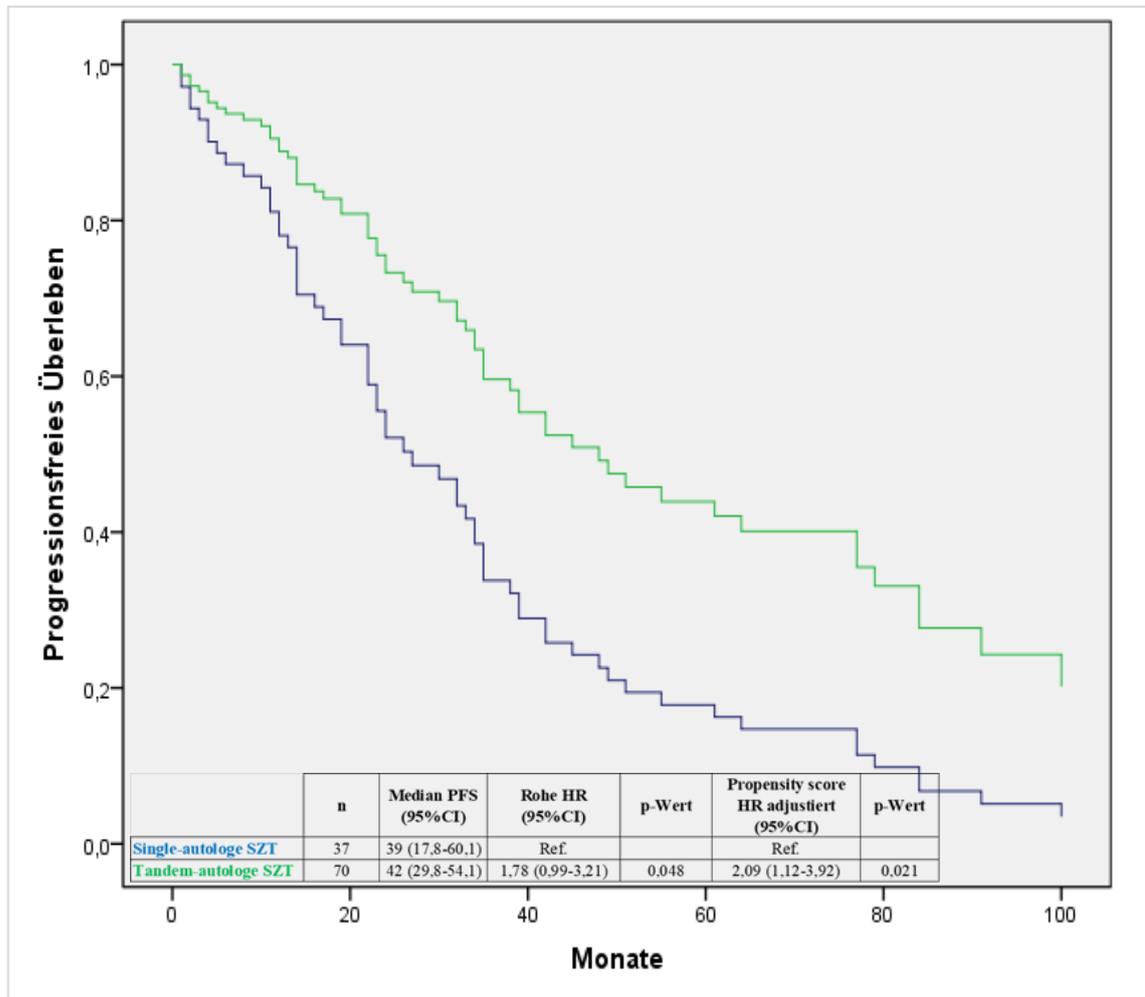
**Abbildung 7. Gesamtüberleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterteilt in zwei Gruppen nach Alter (n = 127)**



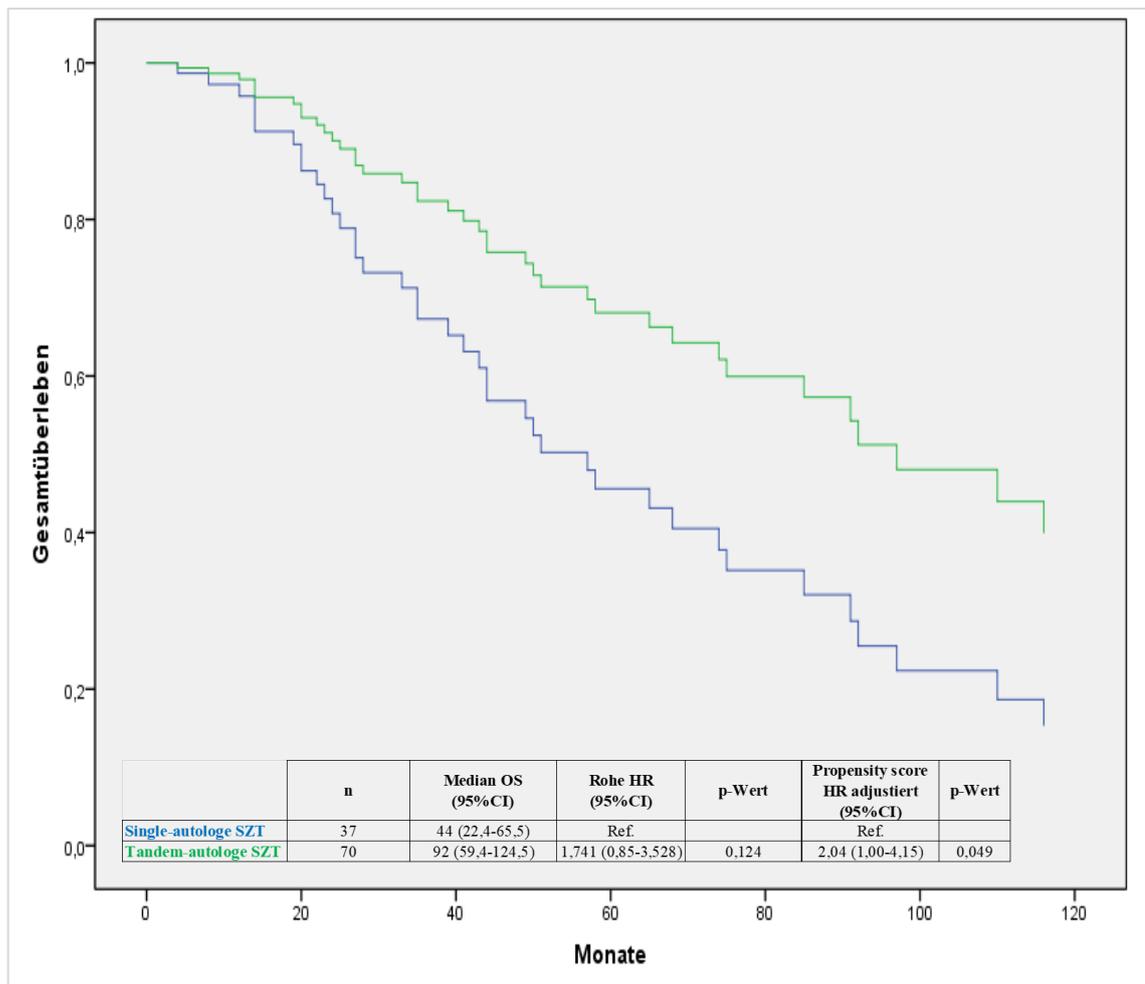
**Abbildung 8. Multivariate Analyse, Progressionsfreies Überleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation single vs. tandem SZT mit Berücksichtigung der Genetik (n = 67)**



**Abbildung 9.** Multivariate Analyse, Gesamtüberleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation single vs. tandem SZT mit Berücksichtigung der Genetik (n = 67)



**Abbildung 10. Progressionsfreies Überleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation single vs. tandem SZT ohne Berücksichtigung der Genetik (n = 107)**



**Abbildung 11. Gesamtüberleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation single vs. tandem SZT ohne Berücksichtigung der Genetik (n = 107)**

#### 4.4.3 Nicht-hämatologische Komplikationen

Abseits der zentralen Untersuchungsparameter zeigten sich interessante Aspekte bei den aufgetretenen nicht-hämatologischen Komplikationen (siehe Tabelle 25). Zunächst wurde nach verschiedenen Komplikationen gesucht, die während der gesamten Therapiedauer eingetreten sind. Diese wurden in Infektionen vom Grad 3 bis 4 (andere Art einer Infektion, jedoch ohne Erfüllung der Sepsis-Kriterien), Sepsis und thromboembolische Ereignisse eingeteilt. Selten oder vereinzelt vorkommende Komplikationen wurden unter "andere Toxizität" erfasst. (In Tabelle 25 sind die dazugehörigen Daten zu entnehmen.) Hier ist zu beachten, dass die Patienten oft mehr als eine Komplikation hatten. Aus diesem Grund bezieht sich die relative Zahl für jede Komplikationsart separat. Am häufigsten sind Infektionen der Grade 3 bis 4 aufgetreten, gefolgt von Sepsis und thromboembolische Ereignisse.

**Tabelle 25. Nicht-hämatologische Komplikationen.**

Variablen	Gesamt 1. Line (n = 185)	HD-CTx 1.Line (n = 126)	Autolog SZT (n = 107)	Allogen SZT (n = 19)	SD-CTx 1.Line (n = 59)
<b>Nicht-häm. Komplikationen*, n (%)</b>					
<b>Infektion Grad 3-4</b>	94 (50,8)	67 (53,2)	52 (45,6)	15 (78,9)	27 (45,8)
<b>Sepsis</b>	69 (37,3)	53 (42,1)	43 (40,2)	10 (52,6)	16 (27,1)
<b>Thromboembolische Ereignisse</b>	51 (27,6)	45 (35,7)	37 (34,6)	8 (42,1)	6 (10,2)
<b>Andere Toxizität</b>	92 (49,7)	60 (47,6)	44 (41,2)	16 (84,2)	32 (54,2)

\* Jede Komplikationsart bezieht sich auf 100 %, Mehrfachauswahl möglich.

#### **4.5 Fehlerbetrachtung und Vergleichbarkeit der Therapiegruppen**

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, lagen die Ergebnisse bereits vor der Fragestellung der Studie vor. Somit besteht kein Einfluss auf die Auswahlbeobachtungsmöglichkeiten, die zu erfassenden Merkmale und auch auf die Dokumentationstechniken. Retrospektive Studien liefern wertvolle Hinweise auf mögliche Zusammenhänge, diese können dann später in prospektiven Studien weiter untersucht werden (48).

## 5 Diskussion

Das Multiple Myelom ist eine neoproliferative Erkrankung höheren Lebensalters mit einer relativen Häufigkeit von 10 % unter allen hämatologischen Neoplasien. Eine Heilung ist nach aktuellem medizinischen Wissenstand nicht möglich, dennoch wird durch die Anwendung neuer Medikamente und Therapiekombinationen eine mögliche Umwandlung in eine chronische Erkrankung diskutiert.

Zudem haben sich in den letzten Jahren die Erkenntnisse und die Therapie vom MM sehr rasch entwickelt. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit dem 1954 eingeführten Alexanian-Protokoll (Melphalan und Prednisolon) betrug unter 10 % mit HD-CTx, mit einer oder zwei SZT stieg sie auf 30 % an und bei zusätzlicher Anwendung von neuen Substanzen in den bekannten Protokollen beträgt sie fast 50 %<sup>(1)</sup>. 1996 wurde in der prospektiv-randomisierten Studie IFM-90-Trial die konventionelle Chemotherapie mit der Hochdosis-Chemotherapie (Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> mit Ganzkörperbestrahlung) mit darauffolgender autologer SZT verglichen. Hier wurden eine signifikant bessere Remissionsrate, längere Remissionsdauer und ein längeres Überleben für die Hochdosis-Therapie-Gruppe nachgewiesen (49). Diese Daten konnten in weiteren Studien bestätigt werden. Die Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan (200 mg/m<sup>2</sup> oder 140 mg/m<sup>2</sup>) ist heute eine Standardtherapie zur Behandlung von Multiplem Myelom. Weitere Therapie-regime wie Cyclophosphamid mit Busulfan, Melphalan mit Busulfan, und Ganzkörperbestrahlung werden aufgrund hoher Toxizität nicht empfohlen (50, 51).

In den 90er Jahren wurde das tandem Hochdosis-Konzept mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> und SZT über eine Durchführungsdauer von 6 Monaten eingeführt. Durch die zweimalige Hochdosistherapie konnte eine Steigerung der CR-Rate erreicht werden (52). Später wurden nur noch in wenigen prospektiv-randomisierten Studien die tandem und single HD-CTx-Behandlungen verglichen. In der Bologna-96-Studie konnten zwar bessere CR und verlängerte PFS erreicht werden, aber keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (53). Weiteren Studien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der einmaligen und zweimaligen Hochdosistherapie mit SZT nachweisen (37). Entscheidendes Kriterium für die Durchführung einer tandem Hochdosis-Chemotherapie sind die gute Verträglichkeit und durch die bisherige Behandlung nicht erreichte komplette Remission.

Die retrospektive Datenanalyse zur Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom im Universitätsklinikum Halle erfolgte mit dem primären Ziel, den Einfluss der angewendeten Hochdosis-Chemotherapie mit einmaliger oder zweimaliger autologer SZT auf das PFS und auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, sowie die dafür

relevanten Einflussfaktoren zu identifizieren. Das sekundäre Ziel der Arbeit beschäftigte sich mit dem Ansprechen auf die Therapie und den Nebenwirkungen der CTx.

Die vorliegende *real-life* Arbeit stellt deskriptiv und explorativ die Daten der Klinik für Hämatologie und Onkologie in Kontext mit großen bekannten prospektiven und retrospektiven Studien. Insgesamt sind bei der Interpretation dieser Ergebnisse eine Reihe von Störfaktoren zu berücksichtigen. Diese sind Unterschiede in der Quantität und Heterogenität der Patientengruppen sowie die diversen angewendeten Therapieschemata.

### **5.1 Ansprechen, Remissionsdauer und Überleben**

Zentrales Ziel jeder Myelom-Therapie ist die bestmögliche Remissionsinduktion sowie eine schnelle Reduktion der Symptomatik und myelombedingten Komplikationen. Zudem sollte die individuelle Situation der betroffenen Patienten berücksichtigt werden, um die auftretenden Nebenwirkungen der Therapie möglichst gering zu halten.

In unserem Patientenkollektiv (Hochdosis-Chemotherapie und konventionelle Chemotherapie) konnte insgesamt eine Ansprechrate von 68 % erreicht werden, das Gesamtüberleben beträgt 67 Monate und das progressionsfreie Überleben 33 Monate.

Prospektive-randomisierte Studien, die eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Chemotherapie verglichen haben, sind in Tabelle 26 aufgeführt. Die Remissionsraten von unseren Patienten entsprachen, sowohl nach einer einmaligen autologen Hochdosis-Chemotherapie, einer zweimaligen Hochdosis-Chemotherapie als auch einer konventionellen Chemotherapie, dem internationalen Vergleich. Das Gesamtansprechen auf eine konventionelle Therapie (SD-CTx) in den Studien lag zwischen 48-66 %, unser Patientenkollektiv lag mit 60 % ähnlich hoch. Stärker schwankte das Gesamtansprechen in den Studien für eine single Hochdosis-Chemotherapie mit 59-93 %, für die tandem Hochdosis-Chemotherapie lag dieser Wert zwischen 84-90 %.

83,7 % der single HD-CTx Patienten haben in unserer Auswertung mit einer Remission angesprochen. Das Gesamtansprechen bei den zweimalig transplantierten Patienten lag bei 85,8 % (siehe Tabelle 19).

Unsere Ergebnisse für das mediane Gesamtüberleben, single Hochdosis-Therapie (OS 44 Monate), tandem Hochdosis-Therapie (OS 92 Monate), konventionelle Chemotherapie (OS 23 Monate) und das mediane progressionsfreie Überleben (respektive single Hochdosis (PFS 39 Monate), tandem Hochdosis (PFS 42 Monate), konventionelle Chemotherapie (PFS 16 Monate)) waren mit den prospektiven Studien vergleichbar. In den Studien lag das OS für die einmalig transplantierten Patienten zwischen 48 und 73

Monaten, für die zweimal transplantierten Patienten zwischen 58-75 Monaten und für die Standardtherapie zwischen 42-64 Monaten (54). Das PFS war für die single HD-CTx zwischen 28 und 42 Monaten. Für die tandem HD-CTx lag dieser Wert bei 28-49 Monaten und für die SD-CTx bei 13-18 Monaten (54–56). Schlussfolgernd kann man feststellen, dass bei den Ergebnissen unserer teils heterogenen Patientengruppen studienähnliche Werte hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht werden konnten.

**Tabelle 26. Klinische Studien, welche autologe Stammzelltransplantation und konventionelle Chemotherapie verglichen haben (57)**

Studien	Randomisierung	Patienten (n)	ORR (%)	CR (%)	PFS	OS
Attal et al., 1996	ASCT: 4-6 alternierende Zyklen von VMCP und BVAP, gefolgt von Melphalan (140 mg/m <sup>2</sup> ) und TBI (8 Gy)	100	81	22	28 Mo.	57 Mo.
(IMF90)	CCT: alternierende Zyklen von VMCP und BVAP über 12 Monate	100	57	5	18 Mo.	44 Mo.
Child et al., 2003	ASCT: Melphalan (200 mg/m <sup>2</sup> ) oder Melphalan (140 mg/m <sup>2</sup> ) plus TBI; IFN-Erhaltungstherapie	200	86	44	31,6 Mo.	54,1 Mo.
(MRC VII)	CCT: 4-12 Zyklen Adriamycin/Cyclophosphamid/Melphalan/Car-mustin; IFN-Erhaltungstherapie	201	48	8	19,6 Mo.	42,3 Mo.
Ferland et al., 1998	ASCT: Lomustin/VP16/Cyclophosphamid/Melphalan plus TBI CCT: Vincristin (1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1), Melphalan (6 mg/m <sup>2</sup> postoperativ an den Tagen 1-4), CY (600 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1)	91 94	78 58	57 20	39 Mo. 13 Mo.	65 Mo. 64 Mo.
Ferland et al., 2005	ASCT: Melphalan (200 mg/m <sup>2</sup> ) oder Melphalan plus Busulfan	94	59	6	25,3 Mo.	47,8 Mo.
(MAG91)	CCT: VMCP	96	56	4	18,7 Mo.	47,6 Mo.
Barlogie et al., 2006	ASCT: Melphalan (140 mg/m <sup>2</sup> ) plus TBI, gefolgt von Randomisie-rung zu IFN-Erhaltungstherapie	261	93	17	17 % (7 J.)	38 % (7 J.)
(SWOG9321)	CCT: VBMCP, gefolgt von Randomisierung zur IFN-Erhaltungstherapie	255	90	15	14 % (7 J.)	38 % (7 J.)
Bladé et al., 2005	ASCT: Melphalan (200 mg/m <sup>2</sup> ) oder Melphalan (140 mg/m <sup>2</sup> ) plus TBI; IFN-Erhaltungstherapie	81	82	30	42 Mo.	66 Mo.
(PETHEMA)	CCT: VBMCP alternierend mit VBAD und IFN-Erhaltungstherapie	83	83	11	33 Mo.	61 Mo.

---

Studien	Randomisierung	Patienten (n)	ORR (%)	CR (%)	PFS	OS
Palumbo et al., 2004	ASCT: Melphalan (100 mg/m <sup>2</sup> ) x 2	95	72	25	28 Mo.	58 Mo.
	CCT: Melphalan plus Prednisolon	99	66	6	16 Mo.	42 Mo.

## 5.2 Stellenwert der verschiedenen Induktionstherapien

Ein Ergebnis dieser Arbeit ist, dass mittels neuer Substanzen in der Induktionstherapie zwar keine signifikante Verbesserung bezüglich des Gesamtüberlebens, aber eine Tendenz zur Verbesserung des Therapie-Ansprechens sowie des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden konnte. In den aktuellen klinischen Studien wird die Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation und neuen Substanzen in der Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie kombiniert. Die Ergebnisse dieser Studien konnten nachweisen, dass die neuen Substanzen die Wirksamkeit der Hochdosisstherapie steigern können, was wiederum das Gesamtansprechen, das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben verbessert (38).

Bortezomib-, thalidomid-, lenalidomidhaltige Regime werden standardmäßig seit ca. 20 Jahren in der Induktion angewendet (38). In den prospektiv-randomisierten Studien konnte ein deutlich besseres Ansprechen und ein höheres progressionsfreies Überleben mit den neuen Substanzen in der Induktion gegenüber den konventionellen Standard mit VinAD gezeigt werden (58). In Tabelle 27 sind diese Studien im Vergleich dargestellt (59).

Wie bereits in Kapitel 4.3.2 beschrieben, wurden sehr viele verschiedene Induktionsregime in unserer Patientenkohorte zwischen 1998 und 2003 angewendet. Aufgrund der hohen Heterogenität dieser Substanz-Kombination und der resultierenden kleinen Patientengruppen mit gleichem Therapieregime, konnte kein statistisch sinnvoller Vergleich gezogen werden. Daher wurden Gruppen von „alten“ Substanzen und „neuen“ Substanzen jeweils für die einmalig und zweimalig stammzelltransplantierten Patienten, als auch für die Gruppe der Standardtherapie gebildet. Beispielsweise gab es ID/VinAD versus VAD/VCD, ID versus VCD, also Idarubicin und vincristinhaltige Regime gegenüber bortezomibhaltige. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die „alte“ versus „neue“ Therapieregime.

**Tabelle 27. Prospektive Studien mit Bortezomib oder Lenalidomid in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms prüfen (59)**

Therapieprotokoll	Anzahl Patienten	CR+PR (%)	CR	PFS/EFS, TTP (Monate)	OS (Monate)
VMP vs. MP					3-Jahres-OS <sup>b</sup> :
	337	71 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>	72 % <sup>a</sup>
	331	35	4	16,6	59 %
VMP vs. VTP (Bortezomib 1x wöchentlich)				2-Jahres-TTP:	2-Jahres-OS:
	98	81	22	81 %	92 %
	107	81	27	83 %	94 %
VMP vs. VMPT (Bortezomib 1x wöchentlich)				3-Jahres-PFS:	3-Jahres-OS:
	229	78	21 <sup>a</sup>	56 %	89 %
	221	84	35	71 %	90 %
LD vs. Ld	Patienten >65 J.				1-Jahres-OS:
	119	81 <sup>b</sup>	18 <sup>b</sup>	19,1 <sup>b</sup>	83 %
	114	70 <sup>b</sup>	14 <sup>b</sup>	25,3 <sup>b</sup>	94 %

a: Statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. B: Medianes OS wurde in keinem Therapiearm erreicht.

### 5.3 Stellenwert der Hochdosischemotherapie

Grundsätzlich unterscheidet sich die Therapie eines Myeloms entsprechend der Möglichkeit, ob eine HD-CTx mit autologer Stammzelltransplantation angewendet werden kann. Es gibt keine feste Altersobergrenze für die Verabreichung einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer STZ, jedoch werden üblicherweise nur Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren eingeschlossen.

Wichtige Einschlusskriterien sind: biologisches Alter (< 70 bzw. 75 Jahre), wenige Begleiterkrankungen, regelrechte Organfunktionen (insbesondere Nierenfunktion), guter Allgemeinzustand (ECOG <2) und der Wunsch des Patienten (1).

Wie bereits oben beschrieben in Kapitel 5.2, gab es in verschiedenen Studien Diskussionen eines Vorteils der tandem Hochdosis-Chemotherapie gegenüber der single Hochdosis-Chemotherapie, sowie des Einsatzes von neuen Substanzen in der Induktionstherapie.

In der hier vorliegenden Analyse konnte in der Tandemgruppe ein Gesamtansprechen von 85,8 % gegenüber 83,7 % in der single-autologen Gruppe erreicht werden. Das Gesamtüberleben in der Tandemgruppe lag bei 92 Monate gegenüber 44 Monaten in der single-autologen Gruppe und das progressionsfreie Überleben entsprach 42 Monaten in der Tandemgruppe gegenüber 39 Monaten in der single-autologen Gruppe.

Die zweite Hochdosis-Chemotherapie (Tandemgruppe) führte hier zu einem Anstieg der Remissionsrate und zu einem verbesserten Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben, wobei das Signifikanzniveau nur bezüglich des progressionsfreien Überlebens erreicht wurde.

Zusätzlich wurden die Altersgruppen der Patienten im Alter von 50-59 mit denen von 60-69 Jahren verglichen, hier konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, sodass auch ältere Patienten von einer zweimaligen Transplantation profitieren können (siehe Abbildung 7).

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Konsolidierung mittels autologer SZT das PFS und OS im Vergleich zu einer Bortezomib- und/oder Lenalidomid-basierter konventionellen Therapie signifikant verlängert wird. Zwei italienische Arbeiten diesbezüglich (EMN02/HO 95) zeigten, dass sowohl PFS, als auch OS nach einer tandem SZT im Vergleich zu einfacher SZT verlängert werden kann (60). Sowohl die IFM 2009 Studie als auch die HO95 Studie zeigten eine Verlängerung des PFS bei einer Behandlung mit autologer SZT im Vergleich zur Behandlung mit Bortezomib-haltiger Chemotherapie. Aufgrund aller dieser Daten ist es vorteilhaft, bei jungen Patienten ohne

Begleiterkrankungen mit neudiagnostiziertem MM eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer SZT durchzuführen.

Bezüglich der Durchführung einer zweiten Transplantation diskutiert man folgende Aspekte: 1. Eine zeitnahe, d. h. innerhalb von vier Monaten, zweite Transplantation bei Patienten mit zytologischem Hochrisikoprofil für ein längeres Überleben (55).

Weitere Gründe für die tandem SZT sind 2. Eine Durchführung bei guter Verträglichkeit der ersten Hochdosis-Chemotherapie und bisher nicht kompletter Remission. 3. Der Wunsch des Patienten. 4. Ein Benefit im Rahmen einer Dosisreduktion bei älteren Patienten (10).

### **5.3.1 Risikofaktoren**

Die bekannten Risikofaktoren für ein Multiples Myelom konnten zum Teil in unserer Arbeit statistisch bestätigt werden (7). Als signifikante Faktoren stellten sich die Häufigkeit der Hochdosis-Chemotherapie (einmalig oder zweimalig), vorhandene Niereninsuffizienz sowie genetische Prädispositionen heraus. Eine separate Subgruppenanalyse einer Niedrigrisikogruppe und einer Hochrisikogruppe war aufgrund der kleinen Zahl von Patienten nicht möglich. Hierbei wurden lediglich die Patienten ohne genetische Veränderungen mit den anderen verglichen. Als ein weiterer prognostischer Faktor konnte die Art der verabreichten Induktionstherapie („neue“ vs. „alte“ Substanzen) identifiziert werden.

Für das Vorliegen einer Niereninsuffizienz und genetischer Prädisposition konnte ein signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben von 92 bzw. 44 Monaten gezeigt werden. Ein erhöhter Kreatininwert im Serum wurde bereits in der Klassifikation von Durie & Salmon belegt. Eine Niereninsuffizienz an sich ist keine Kontraindikation für eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan. Wenn aber die stark pathologische Kreatininerhöhung nicht durch die Therapie gesenkt werden kann, ist die Prognose schlecht. Dadurch kann die transplantationsbedingte Mortalität erhöht werden und in diesem Fall ist zwar die progressionsfreie Zeit gleich, aber das Gesamtüberleben wird verringert (61).

### **5.3.2 Toxizität**

Die häufigsten, nicht knochenmarkassoziierten Toxizitäten im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation zeigten sich im Auftreten von Infektionen mit Grad 3 und 4 bei 50 % der Patienten sowie thromboembolischen Ereignissen bei 27 % der Patienten. Weitere Toxizitäten, wie zum Beispiel neurologische, kardiologische oder nephrologische Komplikationen, traten bei 49,7 % der Patienten auf. Die relative Häufigkeit lag im Bereich, was in großen internationalen Studien nachgewiesen werden konnte (62).

#### 5.4 Stellenwert der konventionellen Chemotherapie

Einen sehr großen Teil der myelomerkrankten Patienten bei Erstdiagnose stellen ältere Menschen mit multiplen Begleiterkrankungen oder in reduziertem Allgemeinzustand dar, wie auch bei unserer Arbeit. Bis vor Kurzem war der Standard für den nicht-transplantierbaren Patienten eine Chemotherapie mit Melphalan und Prednisolon. Mit der Einführung von neuen Substanzen wurden diese Therapie-Schemata erweitert. Zugelassen seit 1999 für die Induktion ist die Kombination MPT (Melphalan/Prednisolon/Thalidomid), hier jedoch mit hohem Nebenwirkungsprofil, sowie VMP (Bortezomib/Melphalan/Prednisolon). Dieses Regime ist insbesondere für Patienten mit ungünstigem zytologischem Befund geeignet. Weiterhin zählen dazu VRd (Bortezomib/Lenalidomid), ebenfalls mit vielen Nebenwirkungen verbunden und RD (Lenalidomid/Dexamethason), letzteres kann kontinuierlich bis zu Erreichen eines Progresses verabreicht werden. Daratumumab, als erster Antikörper in der Erstlinientherapie, wird für nicht hochdosisgeeignete Patienten verwendet.

Nennenswert und entscheidend für die konventionelle Therapie sind nicht nur das Alter und Begleiterkrankungen, sondern auch die kognitiven und körperlichen Funktionen. Folglich ist die Rekonvaleszenz bei fitten älteren Menschen schnell (63). Bei fitten älteren Patienten kann eine SZT oder ein dreifach-Therapie (VMP, MPT, Rd, VRD) mit voller Dosis angewendet werden. Mittel der Wahl bei etwas weniger fitten Patienten ist eine zweifach-Therapie (Rd, VD) in voller Dosis oder die bereits genannte dreifach-Therapie mit reduzierter Dosis. Gebrechliche Patienten sollten zweifach-Therapie-Kombinationen in reduzierter Dosis erhalten (64).

## 6 Zusammenfassung

Die hier vorgelegte Arbeit befasst sich mit der Therapie des Multiplen Myeloms zwischen 1998 bis 2013 in der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätskrankenhauses Halle. Die Ergebnisse der Behandlung mittels konventioneller Chemotherapie und einer Hochdosischemotherapie mit single oder tandem SZT werden präsentiert und der Stellenwert der Hochdosischemotherapie bei dieser Erkrankung darstellt. Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Diskussion und Interpretation klinischer Studiendaten und Übertragung der Ergebnisse auf die klinische Praxis leisten, insbesondere bezüglich der Parameter Remissionsrate, Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Toxizität.

Mit der Einführung neuer Medikamente (Immunmodulatoren, Proteasom-Inhibitoren, HDAC-Inhibitoren, monoklonale Antikörper und CAR-T-Zellen) und Verwendung von drei- und vierfach-Kombinationen in der Induktion können nicht nur stärkere und längere Remissionen erzielt werden, zudem weisen sie auch weniger Nebenwirkungen auf. Die Therapie für ältere Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sollte sehr sorgfältig und individuell adaptiert werden. In sehr stark reduziertem Allgemeinzustand ist RD das Mittel der Wahl. Für Patienten mit vorwiegend kardiologischen oder nephrologischen Begleiterkrankungen stellt VP eine gute Therapieoption dar. Die meisten neuen Substanzen sind auch als Kombinationspartner für die Rezidiv- und Erhaltungstherapie zugelassen (RD, Pom/Dex, VCD, KRd, IRd, DVD, Elo/RD, DRD). Aus dem Grund wird der Stellenwert der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei jeder Neuzulassung hinterfragt. Allerdings bleibt die Hochdosis-Chemotherapie bei neudiagnostizierten, fitten Myelom-Patienten der Goldstandard und die neuen Substanzen müssen zunächst noch weiter in Langzeitstudien auf Wirksamkeit evaluiert werden.

In unserem Beobachtungs-Zeitraum (1998 bis 2013) wurden viele neue Chemotherapeutika und Therapie-Standards entwickelt und etabliert. Die derzeit am häufigsten genutzten neuen Substanzklassen, wurden jedoch erst nach 2013 eingeführt, somit kann diese Arbeit keine Schlussfolgerungen über deren Wirkung liefern.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse erzielten die Patienten nach Tandemtransplantation im Vergleich zu den Patienten nach einmaliger Transplantation höhere Remissionsraten, ein längeres Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben. Die signifikanten Risikofaktoren waren eine eingeschränkte Nierenfunktion und veränderte Zytogenetik. Dieser Aspekt betont die Wichtigkeit einer prätherapeutisch durchgeführten Risikostratifikation. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich des Einsatzes neuer Chemotherapeutika konnte aufgrund des heterogenen Charakters der Patientengruppen und Therapiearten nicht nachgewiesen werden. Tendenziell zeigten

die neuen Chemotherapeutika aber gute Remissionsraten, ein längeres Gesamtüberleben und weniger Progression.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass sich in den letzten Jahrzehnten die Krankheitsprognose des Multiple Myeloms deutlich verbessert hat. Neue und vielversprechende Therapien befinden sich derzeit in der Entwicklung, insbesondere hervorzuheben sind Immuntherapien, die sowohl für die Ersttherapie als auch für Second- oder Third-Line Therapie in Frage kommen. Um letztendlich eine verbesserte Aussage zu möglichen Prognosefaktoren treffen zu können, sind weitere prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien mit ausreichender Fallzahl nötig.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kortüm M, Kröger N, Ludwig H, Mügge L-O, Naumann R, Pritzkeleit R, Röllig C, Scheid C, Taverna C, Weisel K, Weißinger F. Multiples Myelom: Onkopedia Leitlinien; 2018 [Stand: 07.02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
2. Peest D, Hrsg. Multiples Myelom: Moderne Diagnoseverfahren, aktuelle Behandlungsoptionen und Supportivtherapie; 1. Auflage. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2012.
3. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, Dispenzieri A, Fonseca R, Sher T, Kyle RA, Lin Y, Russell SJ, Kumar S, Bergsagel PL, Zeldenrust SR, Leung N, Drake MT, Kapoor P, Ansell SM, Witzig TE, Lust JA, Dalton RJ, Gertz MA, Stewart K, Rajkumar SV, Chanan-Khan A, Lacy MQ. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(4):360–76. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
4. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Krieghoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Tremel K, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2013.
5. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar SV. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014; 28(5):1122–8. doi: 10.1038/leu.2013.313.
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton III LJ. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346(8):564–9. doi: 10.1056/NEJMoa01133202.
7. Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007; 120(Suppl 12):40–61. doi: 10.1002/ijc.22718.
8. Hose D, Seckinger A. Biologie des multiplen Myeloms. *Onkologe* 2014; 20(3):208–16. doi: 10.1007/s00761-013-2568-z.

- 
9. Schmoll H-J. Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie. 4. Auflage. Dordrecht: Springer; 2009.
  10. Straka C, Hrsg. Multiples Myelom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 5., überarbeitete Auflage. München: Zuckschwerdt; 2017.
  11. Pezzutto A, Ulrichs T, Burmester G-R. Taschenatlas der Immunologie: Grundlagen - Labor - Klinik. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Thieme; 2007.
  12. Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KGC, Dörner T, Hiepe, F. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10):741–50. doi: 10.1038/nri1886.
  13. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, Dispenzieri A, Kumar S, Clark RJ, Baris D, Hoover R, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113(22):5412–7. doi: 10.1182/blood-2008-12-194241.
  14. Bergsagel PL, Chesi MV. Molecular classification and risk stratification of myeloma. *Hematol Oncol* 2013; 31(Suppl 1):38–41. doi: 10.1002/hon.2065.
  15. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(1):296–303. doi: 10.1182/blood-2005-01-0034.
  16. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Hayman SR, Buadi, FK, Dingli D, Knudson RA, Greenberg A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Lust JA, Kyle RA, Bergsagel L, Rajkumar SV. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood* 2012; 119(9):2100–5. doi: 10.1182/blood-2011-11-390658.
  17. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Garderet L, Marit G, Michaux L, Voillat L, Renaud M, Grosbois B, Guillermin G, Benboubker L, Monconduit M, Thieblemont C, Casassus P, Caillot D, Stoppa A-M, Sotto J-J, Wetterwald M, Dumontet C, Fuzibet J-G, Azais I, Dorvaux V, Zandecki M, Bataille R, Minvielle S, Harousseau J-L, Facon T, Mathiot C. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007; 109(8):3489–95. doi: 10.1182/blood-2006-08-040410.

18. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Hrgs. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
19. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, Landgren O, Hajek R, Einsele H, Anderson KC, Dimopoulos MA, Richardson PG, Cavo M, Spencer A, Stewart AK, Shimizu K, Lonial S, Sonneveld P, Durie BGM, Moreau P, Orlowski RZ. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32(6):587–600. doi: 10.1200/JCO.2013.48.7934.
20. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121(5):749–57.
21. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson RD, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton III LJ, Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(25):2582–90. doi: 10.1056/NEJMoa070389.
22. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(1):21–33. doi: 10.4065/78.1.21.
23. Fuchs R, Staib P, Brümmendorf T. *Manual Hämatologie*. 27. Auflage. Stolberg: Nora-Verl; 2017.
24. Resnick D, Greenway GD, Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman DR. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Distinctive radiographic abnormalities. *Radiology* 1981; 140(1):17–22. doi: 10.1148/radiology.140.1.7244223.
25. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BGM, San Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12):e538-e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

- 
26. Goldschmidt H, Raab M-S, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf I. Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom. *Onkologe* 2014; 20(3):250–6. doi: 10.1007/s00761-013-2573-2.
  27. Deutsche Myelom-Studiengruppen (DSMM/GMMG). Multiples Myelom: Stadium & Risikofaktoren; 2018 [Stand: 07.02.2022]. Verfügbar unter: <https://lymphome.de/multiples-myelom/stadium-risikofaktoren/>.
  28. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BGM, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33(26):2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
  29. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3412–20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
  30. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, Gertz MA, Greipp PR, Hayman SR, Kyle RA, Lacy MQ, Lust JA, Reeder CB, Roy V, Russell SJ, Detweiler Short KE, Stewart AK, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Rajkumar SV, Bergsagel PL. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(12):1095–110. doi: 10.4065/mcp.2009.0603.
  31. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649–55.
  32. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88(3):226–35. doi: 10.1002/ajh.23390.
  33. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, Chng W-J, Moreau P, Attal M, Kyle RA, Caers J, Hillengass J, San Miguel J, van de Donk NWCJ, Einsele H, Bladé J, Durie BGM, Goldschmidt H, Mateos M-V, Palumbo A, Orłowski R. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus

- of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016; 127(24):2955–62. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.
34. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6):2962–72. doi: 10.1182/blood-2007-10-078022.
35. Bensinger W, Rotta M, Storer B, Chauncey T, Holmberg L, Becker P, Sandmaier BM, Storb R, Maloney D. Allo-SCT for multiple myeloma: a review of outcomes at a single transplant center. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(10):1312–7. doi: 10.1038/bmt.2012.1.
36. Shah UA, Mailankody S. Emerging immunotherapies in multiple myeloma. *BMJ* 2020; 370:m3176. doi: 10.1136/bmj.m3176.
37. Giralt S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B, Hari P, Lokhorst H, McCarthy P, Krishnan A, Sonneveld P, Goldschmidt H, Jagannath S, Barlogie B, Mateos M, Gimsing P, Sezer O, Mikhael J, Lu J, Dimopoulos M, Mazumder A, Palumbo A, Abonour R, Anderson K, Attal M, Blade J, Bird J, Cavo M, Comenzo R, de la Rubia J, Einsele H, Garcia-Sanz R, Hillengass J, Holstein S, Johnsen HE, Joshua D, Koehne G, Kumar S, Kyle R, Leleu X, Lonial S, Ludwig H, Nahi H, Nooka A, Orlowski R, Rajkumar V, Reiman A, Richardson P, Riva E, San Miguel J, Tureson I, Usmani S, Vesole D, Bensinger W, Qazilbash M, Efebera Y, Mohty M, Gasparreto C, Gajewski J, LeMaistre CF, Bredeson C, Moreau P, Pasquini M, Kroeger N, Stadtmauer E. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(12):2039–51. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.016.
38. Steinbrunn T, Knop S, Einsele H. Multiples Myelom – dynamische Entwicklungen in Krankheitsverständnis und Therapie. *Onkologe* 2020; 26(7):661–72. doi: 10.1007/s00761-020-00780-z.
39. Zojer N, Ludwig H. Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie beim multiplen Myelom. *Onkologe* 2014; 20(3):242–9. doi: 10.1007/s00761-013-2572-3.
40. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>. *Ann Oncol* 2021; 32(3):309–22. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.

- 
41. Gagelmann N, Eikema D-J, Koster L, Caillot D, Pioltelli P, Lleonart JB, Reményi P, Blaise D, Schaap N, Trneny M, Passweg J, Porrás RP, Cahn JY, Musso M, Poiré X, Fenk R, Itälä-Remes M, Pavone V, Fouillard L, Maertens J, Bron D, Pouli A, Schroyens W, Schönland S, Garderet L, Yakoub-Agha I & Kröger N. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(11):2134–42. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.004.
  42. Palumbo A, Gay F, Cavallo F, Di Raimondo F, Larocca A, Hardan I, Nagler A, Petrucci MT, Hajek R, Pezzatti S, Delforge M, Patriarca F, Donato F, Cerrato C, Nozzoli C, Yu Z, Boccadifuoco L, Caravita T, Benevolo G, Guglielmelli T, Vincelli D, Jacques C, Dimopoulos MA, Ciccone G, Musto P, Corradini P, Cavo M, Boccadoro M. Continuous Therapy Versus Fixed Duration of Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2015; 33(30):3459–66. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2466.
  43. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, Sezer O, García-Sanz R, Shimizu K, Turesson I, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BGM, Roodman GD. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013; 31(18):2347–57. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7901.
  44. Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015; 125(20):3059–68. doi: 10.1182/blood-2014-11-568907.
  45. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, Vídriales M-B, Montalbán M-Á, Martínez-López J, Mateos M-V, Cibeira M-T, Cordón L, Oriol A, Terol M-J, Echeveste M-A, de Paz R, de Arriba F, Palomera L, de la Rubia J, Díaz-Mediavilla J, Sureda A, Gorosquieta A, Alegre A, Martín A, Hernández MT, Lahuerta J-J, Bladé J, San Miguel JF. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2012; 119(3):687–91. doi: 10.1182/blood-2011-07-370460.
  46. Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, Facon T, Benboubker L, Escoffre-Barbe M, Stoppa A-M, Laribi K, Hulin C, Perrot A, Marit G, Eveillard J-R,

- Caillon F, Bodet-Milin C, Pegourie B, Dorvaux V, Chaletteix C, Anderson K, Richardson P, Munshi NC, Avet-Loiseau H, Gaultier A, Nguyen J-M, Dupas B, Frampas E, Kraeber-Bodere F. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(25):2911–8. doi: 10.1200/JCO.2017.72.2975.
47. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos M, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng W, Usmani S, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen H, Terpos E, Reiman A, Kyle R, Sonneveld P, Richardson P, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau J, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar S, Miguel J, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2016; 17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
48. Weiß C, Rzany B. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
49. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Naucke S, Cheson B, Mattox S, Bracy D, Salmon S, Jacobson J, Crowley J, Tricot G. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89(3):789–93.
50. Einsele H, Bamberg M, Budach W, Schmidberger H, Hess CF, Wörmann B, Meisner C, Straka C, Hebart H, Trümper L, Kröger N, Zander AR, Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK, Schmidt H, Müller P, Schlimok G, Hertenstein B, Peest D, Metzner B, Frickhofen N, Kanz L, Bensinger W. A new conditioning regimen involving total marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide followed by autologous PBSCT in patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(6):593–9. doi: 10.1038/sj.bmt.1704192.
51. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, Sotto J-J, Guilhot F, Gérard Marit, Doyen C, Jaubert J, Fuzibet J-G, François S, Benboubker L, Monconduit M, Voillat L, Macro M, Berthou C, Dorvaux V, Pignon B, Rio B, Matthes T, Casassus P, Caillot D, Najman N, Grosbois B, Bataille R, Harousseau J-L. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell

- transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99(3):731–5. doi: 10.1182/blood.v99.3.731.
52. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, Tricot G, Munshi N, Fassas A, Singhal S, Mehta J, Anaissie E, Dhodapkar D, Naucke S, Cromer J, Sawyer J, Epstein J, Spoon D, Ayers D, Cheson B, Crowley J. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93(1):55–65.
  53. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, Di Raimondo F, Volpe E, Ronconi S, Cangini D, Narni F, Carubelli A, Masini L, Catalano L, Fiacchini M, de Vivo A, Gozzetti A, Lazzaro A, Tura S, Baccarani M. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 25(17):2434–41. doi: 10.1200/JCO.2006.10.2509.
  54. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, Mateos MV, Palomera L, Fernández-Calvo J, Martí JM, Giraldo P, Carbonell F, Callís M, Trujillo J, Gardella S, Moro MJ, Barez A, Soler A, Font L, Fontanillas M, San Miguel J. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106(12):3755–9. doi: 10.1182/blood-2005-03-1301.
  55. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet J-G, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto J-J. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349(26):2495–502. doi: 10.1056/NEJMoa032290.
  56. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348(19):1875–83. doi: 10.1056/NEJMoa022340.
  57. Goldschmidt H. *Das Multiple Myelom (Plasmozytom) - Diagnose und Therapie*. 2. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag; 2011.
  58. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon M-O, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment

- prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4621–9. doi: 10.1200/JCO.2009.27.9158.
59. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos M-V, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(9):906–17. doi: 10.1056/NEJMoa0801479.
60. Cavo M, Palumbo A, Zweegman S, Dimopoulos MA, Hajek R, Pantani L, Beksac M, Wester R, Johnsen HE, Mellqvist U-H, Petrucci MT, Driessen C, Di Raimondo F, Troia R, Pezzi A, van der Holt B, Wu KL, Ludwig H, Gay F, Sonneveld P. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): A randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). *JCO* 2016; 34(15\_suppl):8000. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.8000.
61. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S, Leung N, Gastineau DA. Impact of age and serum creatinine value on outcome after autologous blood stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(10):605–11. doi: 10.1038/sj.bmt.1705627.
62. Moreau P, Hullin C, Garban F, Yakoub-Agha I, Benboubker L, Attal M, Marit G, Fuzibet J-G, Doyen C, Voillat L, Berthou C, Ketterer N, Casassus P, Monconduit M, Michallet M, Najman A, Sotto J-J, Bataille R, Harousseau J-L. Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood* 2006; 107(1):397–403. doi: 10.1182/blood-2005-06-2573.
63. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet* 2013; 381(9868):752–62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
64. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wäsch R, D'Agostino M, Scheubeck S, Goldschmidt H, Gay F, Cavo M, Ludwig H, Straka C, Bringhen S, Auner HW, Caers J, Gramatzki M, Offidani M, Dimopoulos MA, Einsele H, Boccadoro M, Sonneveld P, Engelhardt M. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 2018; 32(8):1697–712. doi: 10.1038/s41375-018-0142-9.

## 8 Thesen

1. Standard in der Therapie des Multiplen Myeloms ist die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.
2. Die Konsolidierung mittels autologer SZT verlängert signifikant das PFS und OS im Vergleich zu einer konventionellen Therapie.
3. In der vorliegenden retrospektiven Analyse erzielten die Patienten nach Tandemtransplantation im Vergleich zu den Patienten nach einmaliger Transplantation höhere Remissionsraten, eine längeres Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben.
4. Die signifikanten Risikofaktoren waren eine eingeschränkte Nierenfunktion und veränderte Zytogenetik.
5. Insbesondere Hochrisikopatienten profitieren von einer Tandemtransplantation.
6. Moderne zytogenetische Prognosefaktoren sollten in der Stratifizierung nach verschiedenen Therapiemöglichkeiten genutzt werden, damit Patienten in der Hochrisikogruppe eine intensiviertere CTx erhalten und Patienten in der Niedrigrisikogruppe eine etwas mildere CTx.
7. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich des Einsatzes neuer Chemotherapeutika konnte aufgrund des heterogenen Charakters der Patientengruppen und Therapiearten nicht nachgewiesen werden.
8. Die am häufigsten aufgetretenen nicht-hämatologischen Komplikationen sind Infektionen der Grade 3 bis 4, gefolgt von Sepsis und thromboembolischen Ereignissen.

## Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1. Chronologie der therapeutischen Fortschritte .....	14
Abbildung 2. Behandlungsalgorithmus bei Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms sowohl für älteren Patienten, als auch für jüngeren Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet oder nicht geeignet sind.....	19
Abbildung 3. Therapieanalyse bei allen 252 dokumentierten Patienten mit Multiplem Myelom.....	28
Abbildung 4. Progressionsfreies Überleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation .....	48
Abbildung 5. Gesamtüberleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation .....	49
Abbildung 6. Progressionsfreies Überleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterteilt in zwei Gruppen nach Alter .....	50
Abbildung 7. Progressionsfreies und Gesamtüberleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterteilt in zwei Gruppen nach Alter .....	51
Abbildung 8. Multivariate Analyse, Gesamtüberleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation single vs. tandem SZT mit Berücksichtigung der Genetik .....	52
Abbildung 9. Multivariate Analyse, Gesamtüberleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation single vs. tandem SZT mit Berücksichtigung der Genetik .....	53
Abbildung 10. Multivariate Analyse, Progressionsfreies Überleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation single vs. tandem SZT ohne Berücksichtigung der Genetik.....	54
Abbildung 11. Multivariate Analyse, Gesamtüberleben nach einer Erstlinien-Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation single vs. tandem SZT ohne Berücksichtigung der Genetik .....	55

## Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1. Plasmazellneoplasien, diagnostische Kriterien.....	5
Tabelle 2. Diagnostische Kriterien nach IMWG .....	7
Tabelle 3. Subtypen des Multiplen Myeloms .....	8
Tabelle 4. Stadieneinteilung nach Durie und Salmon.....	8
Tabelle 5. International Staging System (ISS).....	9
Tabelle 6. Stadium nach Durie und Salmon, ISS-Stadium und R-ISS-Stadium: Überlebensdauer nach Stadium in Monaten .....	10
Tabelle 7. ECOG Performance Status .....	11
Tabelle 8. Prognostische Faktoren des MM .....	11
Tabelle 9. Risikostratifikation des MM nach Mayo Klinik 2013.....	12
Tabelle 10. Risikostratifikation des MM nach Mayo Klinik 2016 .....	12
Tabelle 11. Remissionskriterien nach International Myeloma Working Group . .....	21
Tabelle 12. Patientencharakteristika bei der Erstdiagnose für die Erstlinienchemo- therapie.....	31
Tabelle 13. Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, betreffend die Hochdosis-Chemotherapie (HD-CTx) mit autologer und allogener Stammzelltransplantation (SZT).....	34
Tabelle 14. Verwendete Therapieregime im Rahmen der Erstlinien SD-CTx.....	37
Tabelle 15. Induktionstherapie-Regime der Erstlinien HD-CTx, unterteilt in zwei Gruppen (alte und neue Substanzen) für alle 126 Patienten .....	38
Tabelle 16. Induktionstherapie-Art vor einer HD-CTx mit einer single-autologen SZT, unterteilt in zwei Gruppen („alte“ und „neue“ Substanzen).....	39
Tabelle 17. Induktionstherapie-Art vor einer HD-CTx mit einer tandem-autologen SZT, unterteilt in zwei Gruppen („alte“ und „neue“ Substanzen).....	39
Tabelle 18. Induktionstherapie-Art unterteilt in zwei Gruppen („alte“ und „neue“ Substanzen) für die Patientengruppe, welche eine HD-CTx mit einer allogenen SZT erhalten haben .....	39
Tabelle 19. Bestmögliches Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie .....	41
Tabelle 20. Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival) aller Patienten unterteilt nach Art der CTx.....	42

---

Tabelle 21.	Bestmögliches Ansprechen auf die Hochdosis-Chemotherapie in der Erstlinien-Chemotherapie unterteilt nach Chemotherapiehäufigkeit, Transplantationsart und Therapieregime, genutzt in der Induktion.....	44
Tabelle 22.	Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival) von hochdosistherapie-behandelten Patienten unterteilt nach Art und Häufigkeit der CTx.....	44
Tabelle 23.	Univariate Analyse der Hochdosis-Chemotherapie - single-autologe versus tandem-autologe.....	46
Tabelle 24.	Multivariate Analyse der Hochdosis-Chemotherapie - single-autologe versus tandem-autologe SZT, mit und ohne Berücksichtigung der Genetik .....	47
Tabelle 25.	Nicht-hämatologische Komplikationen.....	56
Tabelle 26.	Klinische Studien, welche autologe Stammzelltransplantation und konventionelle Chemotherapie verglichen haben.....	60
Tabelle 27.	Prospektive Studien mit Bortezomib oder Lenalidomid in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms prüfen .....	63

**Selbständigkeitserklärung und Promotionsversuche**

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Düsseldorf, den 14.04.2022

## **Danksagung**

Ich möchte mich recht herzlich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit entscheidend beigetragen haben.

Allen voran danke ich Herrn Professor Dr. med. Hans-Joachim Schmoll (Leiter, Arbeitsgruppe Klinische Forschung in der Onkologie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg), der mir das Thema überlassen hat und mich mit Geduld und Zeit bei der wissenschaftlichen Arbeit unterstützt hat. Ebenfalls danke ich ihm für die hervorragende Möglichkeit, bereits als Studentin als wissenschaftliche Hilfskraft in dem Studiensekretariat tätig zu sein. Es hat nicht nur mein Interesse an die Fächer Hämatologie und Onkologie geweckt, sondern auch mein Wissen über Krankheitsbilder und Durchführung von Studien vertieft, sowie mein Studium ermöglicht.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Epidemiologie der Universität Halle/Wittenberg. Allen voran Herrn Prof. Dr. Andreas Wienke für die Beratung der statistischen Auswertung der Daten.

Ferner gilt mein Dank Frau Kleibauer und Frau Groß von dem Studiensekretariat der Onkologie des Uniklinikums Halle für Ihre Unterstützung und die zahlreichen Tipps beim Sammeln und Bearbeiten der Daten für die Doktorarbeit und Akten aus dem Archiv.

Ich möchte mich bei meiner Familie und meinem Ehemann für die unendlich große Geduld und Unterstützung, die Motivation und den Glauben an diese Arbeit bedanken.