

Aus der
Medizinischen Klinik
am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. Wolff-H. Schmiegel

**Einfluss einer Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie
auf das Outcome bei Multiplem Myelom nach
Hochdosis-Chemotherapie**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Matthias Eckhardt
aus Dortmund
2019

Dekan:	Prof. Dr. med. R. Gold
Referent:	PD. Dr. med. A. Baraniskin
Korreferent:	PD. Dr. med. C. Teschendorf
Tag der mündlichen Prüfung:	07.07.2020

Abstract

Eckhardt
Matthias

Retrospektive Analyse des Einflusses einer Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie auf das Outcome bei Multiplem Myelom nach Hochdosis-Chemotherapie

Einleitung: Die Therapie des Multiplen Myeloms (MM) hat sich in den letzten Jahrzehnten enorm gewandelt. Dies hat zu einem deutlich längeren Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) der Patienten geführt. Gründe dafür sind zum einen die Etablierung der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation und zum anderen die Einführung sogenannter „neuer Substanzen“, insbesondere die Zulassung von Bortezomib. In einer retrospektiven Analyse soll der Einfluss der Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie auf das Outcome nach Hochdosis-Chemotherapie in einem Real-World-Setting am Standort Knappschafts Krankenhaus Bochum untersucht werden.

Methode: In der retrospektiven Analyse wurden am Knappschafts Krankenhaus Bochum 88 Patienten mit MM untersucht, welche im Zeitraum von März 1999 bis Januar 2016 im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation behandelt wurden. Dabei wurde der Einfluss der Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie in Bezug auf die Ansprechraten und den Einfluss auf das OS sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) analysiert. Außerdem wurden weitere Patientencharakteristika sowie Behandlungsdaten zur Erstlinien-Behandlung und Hochdosis-Chemotherapie mittels uni- und multivariater Analyse in Bezug auf OS- und PFS-Einflüsse untersucht.

Ergebnis: Im Zeitraum von 1999 bis 2008 erhielten insgesamt 43 Patienten (48,9%) eine Induktions-Behandlung ohne Bortezomib. Ab dem Jahr 2006 wurde eine Bortezomib-haltige Induktions-Therapie bei insgesamt 45 Patienten (51,1%) durchgeführt. Bei den Patienten ohne Bortezomib konnte eine Gesamtansprechrates (ORR) von 81,4% erreicht werden, im Vergleich zu einer ORR von 93,3% mit Bortezomib. Die Raten an kompletten Remissionen (Complete Remission; CR) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich mit 15,6% mit Bortezomib und 18,6% ohne Bortezomib. Gleiches galt für die Rate an partiellen Remissionen (PR) mit 51,1% mit Bortezomib und 53,5% ohne Bortezomib. Bei den Ansprechraten im Sinne einer very good partial Remission (VGPR) konnte mit Bortezomib ein deutlicher Vorteil erzielt werden mit 26,7% im Vergleich zu nur 9,3% ohne Proteasomen-Inhibitor-(PI)-Behandlung. Das mediane PFS und OS in dem analysierten Patientenkollektiv lag bei 23 bzw. bei 116 Monaten. In den analysierten Daten zeigte sich ein klarer Trend für einen Überlebensvorteil durch die Bortezomib-haltige Induktions-Therapie. Jedoch ließ sich dieser positive Trend nicht in eine statistische Signifikanz transferieren, obwohl das Erreichen einer CR oder VGPR nach Induktions-Therapie mit Bortezomib deutlich verbessert werden konnte. Auch die Subgruppenanalyse der einzelnen Therapie-Regime der Induktions-Behandlung der untersuchten Patienten erbrachte keinen signifikanten Einfluss auf OS und PFS. Nachfolgend wurden spezifische Patientencharakteristika und Behandlungsdaten untersucht und deren Einfluss auf PFS und OS betrachtet. Als unabhängige prognostische Faktoren auf das PFS wurden eine Hochrisiko-Zytogenetik sowie das Alter bei Erstdiagnose identifiziert. Die übrigen untersuchten Parameter zeigten keinen Einfluss auf das OS oder PFS.

Diskussion: Durch den Einsatz von Bortezomib in der Induktions-Therapie konnte eine deutliche Verbesserung der ORR zugunsten einer „high quality response“ (CR und VGPR) im Vergleich zu einer rein chemotherapeutischen Behandlung in einem Real-World-Setting erzielt werden. Bezüglich einer Verbesserung des PFS und OS konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der Bortezomib-haltigen Behandlungen dokumentiert werden. Ein positiver Trend in den Kaplan-Meier-Analysen bzgl. einer OS-Verbesserung zeigte jedoch keine statistische Signifikanz. Gründe hierfür liegen zum einen in der relativ kleinen Patientenkohorte und zum anderen an dem enormen therapeutischen Stellenwert der Hochdosis-Chemotherapie sowie den wirksamen Salvage-Therapien in der Zweit- und Drittlinienbehandlung. Bei den analysierten Patientencharakteristika und Behandlungsdaten konnte die Hochrisiko-Zytogenetik als signifikanter Faktor in der univariaten Analyse in Bezug auf das PFS identifiziert und validiert werden. Ferner wurde in der multivariaten Analyse dem zunehmenden Patientenalter ein negativer Einfluss auf das PFS zugeschrieben. Neue Risikofaktoren konnten anhand der vorliegenden Analyse nicht definiert werden.

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Monoklonale Plasmazell-Erkrankungen	5
1.1.1	Monoklonale Gammopathie unspezifischer Signifikanz	6
1.1.2	Smouldering Myelom	7
1.1.3	Multiples Myelom	8
1.2	Das klinische Bild des Multiplen Myelom	9
1.3	Stadien-Einteilung des Multiplen Myelom	9
1.4	Diagnose-Stellung des Multiplen Myelom	12
1.5	Therapie des Multiplen Myelom	15
1.5.1	Remissions-Stadien.....	15
1.5.2	Induktions-Therapie	17
1.6	Bortezomib	18
1.7	Hochdosis-Chemotherapie	20
1.7.1	Hochdosis-Chemotherapie und autologe Blutstammzelltransplantation	21
1.8	Erhaltungstherapie	22
2	Zielsetzung	23
3	Methoden	24
3.1	Patientenkollektiv	24
3.2	Methodik	25
3.3	Statistische Methoden	26

4	Ergebnisse	28
4.1	Patientencharakteristika bei Erstdiagnose	28
4.2	Behandlungsdaten	30
4.2.1	Induktions-Therapie	30
4.2.2	Ansprechraten nach Induktions-Therapie	30
4.2.3	Hochdosis-Chemotherapie	32
4.2.4	Erhaltungs-Therapie	33
4.3	Medianes PFS und OS	33
4.4	Einfluss von Bortezomib auf PFS und OS	35
4.5	Patientencharakteristika und deren Einfluss auf PFS und OS	36
4.6	Behandlungsdaten und deren Einfluss auf PFS und OS	41
4.7	Multivariate Analyse in Bezug auf PFS und OS	44
5	Diskussion	46
6	Zusammenfassung	55
7	Literaturverzeichnis	57

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CR	Complete response/remission
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency / Europäische Arzneimittel-Agentur
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FLC	Freie-Leichtketten-Ratio
G-CSF	Granulozyten Colony stimulierender Faktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HR	Hazard Ratio
iFISH	Interphasen Fluoreszenz in situ Hybridisierung
ISS	International-Staging-System
KM	Knochenmark
KRd	Carfilzomib (Kyprolis [®]), Lenalidomid (Revlimid [®]), Dexamethason
LDH	Laktatdehydrogenase
MGUS	Monoklonale Gammopathie unspezifischer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
M-Protein	Monoklonales Protein
MR	Minimal response/remission
MRD	Minimal residual disease
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NGF	Next-Generation Flow Cytometrie
NGS	Next-Generation Sequenzierung
NYHA	New York Heart Association
ORR	Overall response Rate, Gesamtansprechen
OS	Overall survival, Gesamtüberleben

PAd	Bortezomib (Proteasomen-Inhibitor), Adriamycin (Doxorubicin) Dexamethason
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival, progressionsfreies Überleben
PI	Proteasomen-Inhibitor
PNP	Polyneuropathie
PR	Partial response/remission
Rd	Lenalidomid (Revlimid [®]), Dexamethason
R-ISS	Revised-International-Staging-System
sCR	Stringent complete response/remission
SD	Stable disease
sM	Smouldering Myeloma, schwelendes Myelom
SPE	Serum-Protein-Elektrophorese
VAd	Vincristin, Adriamycin und Dexamethason
VCd	Bortezomib (Velcade [®]), Cyclophosphamid, Dexamethason
Vd	Bortezomib (Velcade [®]), Dexamethason
VMP	Bortezomib (Velcade [®]), Melphalan, Prednison
VRd	Bortezomib (Velcade [®]), Lenalidomid (Revlimid [®]), Dexamethason
VTd	Bortezomib (Velcade [®]), Thalidomid, Dexamethason
VGPR	Very good partial response

1 Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) gehört nach WHO-Kriterien zu den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL). Die Erkrankung wird definiert durch eine klonale Plasmazellproliferation. Ursprung dieser Plasmazelldyskrasie ist das Knochenmark (KM), wo es im Verlauf der Erkrankung zu einer Verdrängung der normalen Hämatopoese kommt. Das MM entwickelt sich fast ausnahmslos aus einer Vorstufe, der monoklonalen Gammopathie unspezifischer Signifikanz (MGUS) [1]. Die Inzidenz bei über 50-Jährigen liegt bei 1-3% [2]. Zusätzlich muss das sog. smouldering Myeloma (schwelendes Myelom, sM) abgegrenzt werden. Sowohl das MGUS als auch das sM grenzen sich vom MM durch fehlende Endorganschäden ab [2].

Das MM macht ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus und mehr als 10% aller malignen hämatologischen Erkrankungen in den Vereinigten Staaten von Amerika [3]. Die amerikanischen Daten sind auf die europäische Bevölkerung übertragbar. Die jährliche Inzidenz wird mit 4-5 pro 100.000 Einwohner angegeben [4-6] und scheint über die Jahre hinweg stabil zu bleiben [7-8]. Weltweit werden pro Jahr ca. 154.000 Neuerkrankungen und ca. 101.000 Todesfälle dokumentiert [9]. Die Erkrankung betrifft vor allem ältere Menschen. Das mediane Alter bei Diagnose-Stellung liegt bei 66 Jahren. Nur 10% bzw. 2% der Patienten sind jünger als 50 bzw. 40 Jahre [10-11].

Die Therapie des MM hat sich in den letzten Jahrzehnten enorm gewandelt. Dies hat zu einem deutlich längeren Gesamtüberleben der Patienten geführt [12-13]. Wesentliche Gründe waren die Etablierung der Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Transplantation von zuvor gesammelten peripheren Blutstammzellen [14-15] sowie die Einführung sogenannter „neuer Substanzen“, insbesondere Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid [16-18]. In der jüngsten Vergangenheit wurden weitere innovative Medikamente wie beispielsweise die monoklonalen Antikörper Daratumumab [19] und Elotuzumab [20] sowie die neuen Proteasomen-Inhibitoren Carfilzomib [21] und Ixazomib [22] zugelassen, welche die Behandlungsmöglichkeiten des MM weiter verbessert haben. Im Folgenden werden die Erkrankung und ihre Therapieoptionen näher beschrieben.

1.1 Monoklonale Plasmazell-Erkrankungen

Unter dem Begriff monoklonale Plasmazell-Erkrankungen wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst. Zu ihnen zählt die MGUS, das sM, das manifeste oder symptomatische MM mit Endorganschäden sowie das solitäre Plasmozytom, die AL-

Amyloidose, das POEMS-Syndrom und andere hämatologische Erkrankungen aus der Gruppe der Non-Hodgkin Lymphome. Die definierende Gemeinsamkeit ist die Klonalität, das heißt ein einziger maligner Klon einer Plasmazelle vermehrt sich unkontrolliert und produziert ein pathologisches monoklonales Protein, das sogenannte M-Protein. Dieses M-Protein kann in der Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) oder in Urinuntersuchungen über 24 Stunden kombiniert mit einer Immunfixation im Serum oder Urin aufgedeckt werden. Dazu können freie Leichtketten quantitativ im Serum nachgewiesen werden. Die klonalen Plasmazellen sind in der Lage, Immunglobulin-Schwerketten sowie Immunglobulin-Leichtketten oder Leichtketten alleine zu produzieren. In absteigender Häufigkeit werden folgende Immunglobulin-Klassen nachgewiesen: IgG in 69%, gefolgt von IgM in 17% und IgA in 11% der Fälle. Der Nachweis von IgD ist sehr selten und liegt unter 1% der Fälle. Der Nachweis zweier klonaler Immunglobulin-Klassen wird als biklonal bezeichnet und in ca. 3% beobachtet. Die Leichtkette kappa wird am häufigsten monoklonal sezerniert mit 68%, während auf die Leichtkette lambda nur 38% entfallen [23-24].

Nachfolgend werden die einzelnen Erkrankungen beschrieben.

1.1.1 Monoklonale Gammopathie unspezifischer Signifikanz

Die monoklonale Gammopathie unspezifischer Signifikanz (MGUS) ist eine klinisch asymptomatische prä-maligne klonale Plasmazellerkrankung. Sie wird definiert durch das Vorhandensein eines M-Proteins im Serum in einer Konzentration von < 3 g/dl sowie den Nachweis von weniger als 10% klonaler Plasmazellen im Knochenmark und das Fehlen von Endorganschäden. Unter Endorganschäden werden im Allgemeinen eine Hyperkalziämie mit einer Kalziumkonzentration von > 11 mg/dl oder $0,25$ mmol/l über dem Normalwert, eine Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin-Wert von > 2 mg/dl oder einer gemessenen Kreatinin-Clearance von < 40 ml/Minute sowie eine Anämie mit einer Hämoglobinkonzentration von < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert und das Vorhandensein einer Knochenerkrankung mit einer oder mehreren Osteolysen, welche projektionsradiographisch oder via Computertomographie (CT) nachgewiesen wurden, subsummiert. Diese Punkte werden unter den sog. „CRAB-Kriterien“ zusammengefasst (C = Hyperkalziämie, R = Niereninsuffizienz, A = Anämie, B = Knochenerkrankung). In Tabelle 1 sind die CRAB-Kriterien aufgeführt. Häufig wird eine MGUS als Zufallsbefund im Rahmen einer SPE aufgedeckt, bei Erwachsenen in ca. 1-2% [25-28]. Es handelt sich um eine Erkan-

kung des älteren Menschen. Das mediane Alter bei Diagnose-Stellung liegt bei 70 Jahren, bei weniger als 2% der Patienten wird die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert [29-30]. Es werden drei klinisch unterschiedliche MGUS-Varianten unterschieden, mit jeweils niedrigem Risiko für einen Übergang in eine Plasmazelldyskrasie oder lymphoproliferative Erkrankung. Das Risiko einer Progression zu einer höhergradigen Erkrankungsebene wird bei allen MGUS Subtypen mit ca. 1% pro Jahr angegeben [31]. Eine regelmäßige Überwachung dieser Patienten ist daher medizinisch indiziert. Eine systemische Behandlung ist nicht notwendig.

Tabelle 1: CRAB-Kriterien beim Multiplen Myelom

Endorganschäden, mindestens eines der nachfolgenden Schädigungen :	
C	Kalziumkonzentration im Serum von > 11 mg/dl oder 0,25 mmol/l über dem Normalwert
R	Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin-Wert von > 2 mg/dl oder einer gemessenen Kreatinin-Clearance von < 40ml/Minute
A	Anämie mit einer Hämoglobinkonzentration von < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert
B	Vorhandensein einer Knochenerkrankung mit einer oder mehreren Osteolysen welche projektionsradiographisch oder via Computertomographie (CT) oder Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) nachgewiesen wurden

1.1.2 Smouldering Myelom

Das sM ist definiert über ein M-Protein von ≥ 3 g/dl oder 10-60% monoklonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark ohne Endorganschäden. Wesentlich ist also das Fehlen der sogenannten Myelom-definierenden Ereignisse im Sinne von Endorganschäden bzw. CRAB-Kriterien. Neben den CRAB-Kriterien sind im Jahr 2014 durch die International Myeloma Working Group (IMWG) die SLIM-Kriterien als Myelom-definierende Kriterien im Sinne von drohenden Endorganschäden festgelegt worden. Dies sind im Einzelnen eine mehr als 60%ige Infiltration des Knochenmarks durch den malignen Plasmazellklon [32-33], eine Leichtketten-Ratio, bestehend aus betroffener zu nicht betroffener Leichtkette ≥ 100 [34-36] und der Nachweis von mehr als einer fokalen Läsion in der Magnet-Resonanztomographie (MRT) der Wirbelsäule von > 5 mm [37-40] (Tabelle 2). Diese Punkte wer-

den mit den CRAB-Kriterien als sog. SLIM-CRAB-Kriterien subsummiert (S = Mehr als 60%, LI = Leichtketten-Ratio, M = Läsionen im MRT). Das sM grenzt sich vom MGUS zum einen durch die Höhe des M-Proteins, welches beim MGUS > 3 g/dl betragen muss, und zum anderen über den Knochenmark-Infiltrationsgrad, welcher bei sM per definitionem über 10% liegt, ab. Das Risiko des Übergangs in ein manifestes MM oder eine Amyloidose liegt bei 10% pro Jahr für die ersten 5 Jahre, 3% pro Jahr für die nächsten 5 Jahre und 1-2% für die Zeit nach 10 Jahren [41]. Daher sind auch hier regelmäßige Kontrolluntersuchungen notwendig, um den Übergang in ein manifestes MM aufzudecken. Eine systemische Therapie außerhalb von Studien wird derzeit nicht durchgeführt.

Tabelle 2: SLIM-Kriterien beim Multiplen Myelom

SLIM-Kriterien :	
S	> 60% klonale Plasmazellen im Knochenmark
LI	Leichtketten-Index bestehend aus betroffener zu nicht betroffener Leichtkette \geq 100
M	Nachweis von mehr als einer fokalen Läsion im MRT der Wirbelsäule von > 5 mm

1.1.3 Multiples Myelom

Das Multiple Myelom (MM), welches nach WHO-Kriterien den B-Zell-Non-Hogdkin-Lymphomen zugeordnet wird, ist eine maligne hämatologische Erkrankung mit monoklonaler Plasmazellvermehrung im Knochenmark und der pathologischen Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline. Die pathologische Plasmazellvermehrung im Knochenmark führt häufig zu einer ausgeprägten ossären Destruktion mit Osteolysen, Osteopenie und nachfolgend pathologischen Frakturen. Die produzierten Immunglobuline werden als M-Protein bezeichnet und können sowohl im Serum als auch im Urin nachgewiesen werden. Neben dem Nachweis eines M-Proteins im Serum und/oder Urin findet man eine mindestens 10% klonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark sowie Endorganschäden im Sinne der CRAB-Kriterien bzw. SLIM-CRAB-Kriterien. Eine Sonderstellung nimmt das solitäre Plasmozytom, welches eine solitäre extramedulläre Plasmazellansammlung darstellt, ein. Zusätzlich muss die Plasmazellleukämie, welche mit $\geq 2 \times 10^9/l$ klonale Plasmazellen im peripheren Blut oder > 20% Plasmazellen im Differentialblutbild auftritt, abgegrenzt werden.

Aus den Endorganschäden ergibt sich die Therapie-Indikation. Weitere Therapie-Indikationen sind eine symptomatische Hyperviskosität, vermehrte Infektkomplikationen und eine Amyloidose.

1.2 Das klinische Bild des Multiplen Myelom

Das klinische Bild des MM kann vielgestaltig und unspezifisch sein. Führend sind die Symptome, welche aus der Plasmazellinfiltration der Knochen oder anderer Organe resultieren, insbesondere Nierenschädigungen durch die exzessive Produktion des M-Proteins. Diese Symptome bestehen meist viele Monate vor Diagnose-Stellung. Jedoch sind bis zu 25% der Patienten mit MM zum Zeitpunkt der Diagnose-Stellung beschwerdefrei [42-43]. An konkreten klinischen Symptomen finden sich in absteigender Häufigkeit eine symptomatische Anämie in 79%, Knochenschmerzen in 58%, eine Kreatinin-Wert Erhöhung in 48%, Abgeschlagenheit/Fatigue in 32%, eine Hyperkalziämie in 28% und signifikanter ungewollter Gewichtsverlust in 24% der Fälle [44]. Seltener Symptome sind Parästhesien, Hepato-/Splenomegalie, Lymphadenopathie oder Fieber. Extramedulläre Plasmozytome mit entsprechenden klinischen Zeichen werden bei ca. 7% der Patienten diagnostiziert. Das zusätzliche Vorhandensein von extramedullären Manifestationen geht mit einer schlechteren Langzeitprognose einher [45].

Weiterhin kann es aufgrund eines sekundären Antikörpermangels zu gehäuften Infektionen kommen.

1.3 Stadien-Einteilung des Multiplen Myelom

Nach der Diagnose-Stellung eines MM erfolgt eine Stadien-Einteilung. Dabei existieren zwei/drei relevante Systeme, nämlich die Klassifikation nach Durie und Salmon sowie das International-Staging-System (ISS) bzw. Revised-ISS. Diese Systeme erlauben eine prognostische Einschätzung und ermöglichen eine Vergleichbarkeit der Erkrankung, beispielsweise in klinischen Studien.

1.3.1 Stadien-Einteilung nach Durie und Salmon

Eine historische Stadien-Einteilung erfolgt nach Durie und Salmon, welche im Jahre 1975 veröffentlicht wurde. Die eingehenden Parameter korrelieren mit der Tumormasse und lassen Aussagen zur Prognose und zum Gesamtüberleben zu [46]. In die Stadien-Einteilung fließen Ausmaß der Endorganschäden, Höhe des M-Proteins und subjektive Tumorzelldichte ein (Tabelle 3).

Tabelle 3: Stadien-Einteilung nach Durie und Salmon

Stadien-Einteilung nach Durie und Salmon	
I	Hb > 10 g/dl, normales Serumkalzium, maximal eine Osteolyse, monoklonales Protein im Serum niedrig (IgG < 50 g/l bzw. IgA < 30 g/l), Bence-Jones Protein im Urin < 4 g/24h
II	Weder Stadium I noch Stadium III
III	Hb < 8,5 g/dl, Serumkalzium >12 mg/dl (> 3mmol/l), ausgeprägte Knochenstrukturen (Osteolysen, Osteoporose), monoklonales Protein im Serum hoch (IgG > 70 g/l bzw. IgA > 50 g/l), Bence-Jones Protein im Urin > 12 g/24h
Subklassifikation nach Nierenfunktion:	
A	Normale Nierenfunktion, Kreatinin im Serum < 2 mg/dl
B	Eingeschränkte Nierenfunktion, Kreatinin im Serum > 2 mg/dl

1.3.2 International Staging System

Das ISS wurde aus einer großen wissenschaftlichen Studie mit mehr als 10000 unbehandelten Patienten mit MM an mehr als 17 Institutionen weltweit entwickelt. Dabei werden anhand der Beta-2-Mikroglobulin- und Albumin-Werte im Serum drei Stadien unterteilt [47] (Tabelle 4).

Tabelle 4: Stadien-Einteilung nach ISS

Stadien-Einteilung nach ISS	
I	Beta-2 Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin > 35 g/l
II	Weder Stadium I noch Stadium III
III	Beta-2 Mikroglobulin > 5,5 mg/l

Durch das ISS ist eine prognostische Einschätzung des medianen Überlebens möglich. Patienten im Stadium I leben im Median 62 Monate, während Patienten des Stadium II und III 44 bzw. 29 Monate im Median überleben. Der ISS ist nur beim symptomatischen, behandlungsbedürftigen MM validiert und darf nicht bei Patienten mit MGUS und sM genutzt werden [47].

1.3.3 Revised International Staging System

Das Revised International Staging System (R-ISS) nutzt neben den klassischen Parametern des ISS weitere Prognosefaktoren. Dazu zählen eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) sowie Hochrisiko-Chromosomenveränderungen in der Interphasen Fluoreszenz in situ Hybridisierung (iFISH). Das R-ISS basiert auf einer Untersuchung von 3060 Patienten mit neu diagnostiziertem MM [48]. Aus den Daten des ISS sowie LDH-Level und iFISH konnten drei Risikogruppen mit signifikanten Unterschieden im PFS und OS differenziert werden. Als Hochrisiko-Veränderungen in der Zytogenetik wurden die Deletion 17p, Translokation (4;14) sowie Translokation (14;16) definiert. Bei Patienten im Stadium R-ISS I lag das mediane PFS bei 66 Monaten und das mediane OS wurde nicht erreicht. Im R-ISS Stadium II lag das mediane OS und PFS bei 83 und 42 Monaten. Das R-ISS Stadium III unterscheidet sich signifikant in den medianen OS-, und PFS-Daten von den übrigen Stadien und war mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet. Das mediane OS und PFS im Stadium R-ISS III lag bei nur 43 und 29 Monaten. In Tabelle 5 ist die Stadien-Einteilung nach R-ISS dargestellt.

Tabelle 5: Stadien-Einteilung nach R-ISS

Stadien-Einteilung nach R-ISS	
R-ISS I	Stadium ISS I, normale LDH und fehlende Hochrisiko-Zytogenetik
R-ISS II	Weder R-ISS Stadium I noch III
R-ISS III	Erhöhte LDH und/oder Nachweis einer Deletion 17p, Translokation (4;14) oder Translokation (14;16)

1.4 Diagnose-Stellung des Multiplen Myelom

Bei der Verdachtsdiagnose eines MM sollten die nachfolgenden diagnostischen Schritte eingeleitet werden. Neben einer ausführlichen und zielführenden Anamnese und körperlichen Untersuchung sind dies vor allem laborchemische Untersuchungen, bildgebende Diagnostik sowie zytologische und histologische Analysen via Knochenmarkpunktion [2].

Die laborchemischen Untersuchungen sind in Tabelle 6 zusammengefasst:

Tabelle 6: Laborchemische Untersuchungen bei Verdacht auf ein MM

Laborchemische Untersuchungen bei Verdacht auf ein MM (Quelle: Onkopedia)
Blutbild einschließlich Differenzialblutbild, Blutaussstrich zum Ausschluss einer Plasmazellleukämie, plasmatische Gerinnung, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid), Nierenretentionsparameter/Kreatinin inklusive berechneter glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Harnstoff, C-reaktives Protein (CRP), LDH, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
Gesamteiweiß, Albumin im Serum, Serumprotein-Elektrophorese (SPE) mit Bestimmung des M-Gradienten
Beta 2-Mikroglobulin im Serum
Immunfixations-Elektrophorese im Serum und Urin
Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) im Serum, quantitativ
Freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum
24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweiß- und Leichtkettenausscheidung

Weiterhin ist eine bildgebende Diagnostik zur Erfassung ossärer Manifestationen und Komplikationen im Sinne von Osteolysen, pathologischen Frakturen oder sonstigen ossären Pathologien obligat [49]. Das sogenannte Pariser Schema, welches sich der konventionellen projektionsradiographischen Untersuchungen bediente, ist heute durch modernere Schnittbildgebungsverfahren abgelöst worden [50]. Empfohlen wird eine Low-Dose-Ganzkörper-CT ohne Kontrastmittel. Diese dient zur Diagnostik von Osteolysen, Osteopenie und zur Stabilitätsbeurteilung des Skelettsystems. Weitere bildgebende Verfahren sind die MRT und die FDG-PET. Die MRT kann bei Verdacht auf extramedulläre Myelom-Manifestationen eingesetzt werden. Zusätzlich hat die MRT einen Stellenwert bei der Beurteilung der sog. SLIM-CRAB-Kriterien. Mittels FDG-PET können extramedulläre Läsionen sensitiv dargestellt werden. Sowohl die MRT als auch die FDG-PET sind keine Standarduntersuchungen. Eine weitere Säule der Diagnostik stellt die histologische bzw.

zytologische Sicherung via Knochenmarkpunktion oder bei Verdacht auf ein solitäres Plasmozytom durch andere bioptische Verfahren dar. Darüber hinaus wird durch eine Knochenmarkpunktion Material für zytogenetische Analysen gewonnen, z.B. die konventionelle Chromosomenanalyse und die iFISH. Dies erlaubt die oben beschriebene Risikostratifizierung.

Die endgültige Diagnose-Stellung des MM und Abgrenzung gegenüber der MGUS und des sM erfolgt nach den Kriterien der IMWG [51]. Hervorzuheben sind dabei insbesondere die Endorganschäden bzw. drohenden Endorganschäden, welche ein therapiepflichtiges Myelom mitdefinieren (SLIM-CRAB-Kriterien). Dabei muss mindestens eines oder mehrere der Myelom-definierenden Ereignisse vorhanden sein.

In Tabelle 7 sind die diagnostischen Kriterien und Abgrenzungen der einzelnen Erkrankungen dargestellt:

Tabelle 7: Diagnostische Kriterien

Diagnostisches Kriterium	MGUS	sM	MM	Solitäres Plasmozytom
Monoklonales Protein	< 30 g/l im Serum	≥ 30 g/l im Serum, geringe Mengen (< 1 g/24 Stunden) im Urin	Vorhanden im Serum und/oder Urin	Nicht obligat
Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark	< 10%	> 10%	> 10%	< 10%
Endorganschäden (SLIM-CRAB-Kriterien)	Keine	Keine	Vorhanden	Keine
Andere Manifestationen				Singuläre Osteolyse ggf. mit Weichteilkomponente und Nachweis klonaler Plasmazellen

Nach der Diagnose-Stellung eines behandlungspflichtigen MM soll eine Risikostratifizierung mittels zytogenetischer Untersuchungen und iFISH aus dem Knochenmark

erfolgen [52]. Dabei können drei Gruppen von MM unterschieden werden, nämlich high-risk MM, intermediate-risk MM und standard-risk MM. Neben diesen Untersuchungen bestimmen weitere Faktoren die Bewertung der Risiko-Konstellation. Dazu gehören patientenspezifische Faktoren wie Alter, Performance-Status und Komorbiditäten sowie ein erhöhter Wert der LDH. Als high-risk Situation wird das Vorhandensein einer Translokation t(14;16), Translokation t(14;20), Deletion 17p in der iFISH, eine Erhöhung der LDH über das Zweifache der Norm, Anzeichen für eine primäre Plasmazell-Leukämie mit Nachweis von ≥ 2000 Plasmazellen/ μl peripheren Blutes oder $> 20\%$ im manuellen Differenzialblutbildes sowie eine high-risk Signatur im Gen-Expressing-Profil bezeichnet. Der Nachweis einer t(14;16), t(14;20), oder del17p13 in der iFISH gelingt bei ca. 15% der MM und geht mit einer schlechten Prognose einher sowie einem medianen OS unter Standardtherapie von 2-3 Jahren [52-53]. Die Erhöhung der LDH scheint mit einer konsistent schlechten Prognose vergesellschaftet zu sein [54-55]. Zu den intermediate-risk Myelomen werden Patienten gezählt mit dem Nachweis einer t(4;14) oder Zugewinn (1q) in der iFISH-Diagnostik oder Deletion 13/Hypodiploidie in der konventionellen Zytogenetik. Diese Patienten wurden vormals zu der high-risk Gruppe gezählt, jedoch konnten aktuelle Daten zeigen, dass diese Patientengruppe unter einer Bortezomib-haltigen Therapie ähnliche Überlebensdaten wie Patienten aus der standard-risk Gruppe aufweist [52-53]. Alle anderen Patienten, die o.g. Merkmale nicht aufweisen, werden der standard-risk Gruppe zugeordnet. Dazu gehören auch die Patienten mit Trisomien und t(11;14) sowie t(6;14) [52-53]. Mit den modernen Therapien haben Patienten dieser Gruppe eine mediane errechnete Überlebenszeit von 8-10 Jahren [34, 52]. Die einzelnen Risikogruppen mit ihren definierenden Merkmalen sind in Tabelle 8 nochmals zusammengefasst.

Tabelle 8: Risiko-Stratifizierung beim Multiplen Myelom

high-risk	intermediate-risk	standard-risk
17p13 deletion	t (4;14)	Trisomien (Hyperdiploidie)
t (14;16)	Deletion 13/Hypodiploidie in der konventionellen Zytogenetik	t (11;14)
t (14;20)	Zugewinn 1q	t (6;14)
LDH ≥ 2 fache der Norm		
Primäre Plasmazell-Leukämie		

1.5 Therapie des Multiplen Myelom

Die Einleitung einer Therapie bei behandlungspflichtigem MM ist abhängig von der zuvor erfolgten Risiko-Stratifizierung und der grundsätzlichen Durchführbarkeit einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. Ziel der Induktions-Therapie ist es, die Erkrankung soweit wie möglich zurückzudrängen und den bestmöglichen Remissionsstatus zu erreichen. Dazu sollen Myelom-bedingte Endorganschäden kontrolliert oder verbessert werden. Eine dauerhafte Heilung gelingt in nur wenigen Fällen. Per definitionem ist die Behandlung des MM eine palliative Therapie. Bei jungen Patienten bis zum 65. Lebensjahr, aber auch bei älteren Patienten bis zu 75 Jahren und fehlenden Komorbiditäten und gutem Performance-Status kann mittels der Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation das OS und PFS verbessert werden.

1.5.1 Remissions-Stadien

Um eine einheitliche Nomenklatur zu verwenden sowie eine Vergleichbarkeit der Therapie-Ergebnisse zu gewährleisten, werden beim MM definierte Remissions-Stadien verwendet. Ein wesentlicher Parameter zur Beurteilung des Remissionsstatus ist der Abfall des M-Proteins. Die Remissions-Stadien der IMWG werden derzeit favorisiert, um den Therapieerfolg oder den Rückfall der Erkrankung zu beschreiben [56-58]. Die einzelnen Stadien sind nachfolgend in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Remissions-Stadien beim MM

Remissions-Stadien beim MM	
MRD Negativität	Fehlen von monoklonalen Plasmazellen in der Next-Generation Flow Cytometrie (NGF) oder Next-Generation Sequenzierung (NGS) in einer Knochenmarkprobe mit einer Sensitivität von einer in 10^5 nukleären Zellen oder höher.
Stringent complete response (sCR)	Kriterien der CR plus normale Freie-Leichtketten-Ratio (FLC) und keine klonalen Plasmazellen in der Immunhistochemie und Immunfluoreszenz im Knochenmark.
Complete response (CR)	Kein monoklonales Protein in der Immunfixation im Serum und Urin, kein Nachweis eines Plasmozytoms und weniger als 5% klonale Plasmazellen in der Knochenmarkprobe.
Very good partial response (VGPR)	Positive Immunfixation im Serum und Urin bei fehlendem Nachweis eines M-Proteins in der Serum-Elektrophorese oder 90% Reduktion des Serum M-Proteins und < 100 mg M-Protein/24h Urin.
Partial response (PR)	Mehr als 50% Reduktion des M-Proteins im Serum und Abfall des Urin-M-Proteins pro 24 Stunden um mehr als 90% bzw. unter 200 mg/24 Stunden Urin.
Minimal response (MR)	$\geq 25\%$ aber $\leq 49\%$ Reduktion des M-Proteins im Serum und Reduktion des Urin-M-Proteins pro 24 Stunden um 50-89%.
Stable disease (SD)	Alle Remissions-Stadien, die nicht zu den Stadien CR, VGPR, PR und PD passen.
Progressive disease (PD)	25% Anstieg vom niedrigsten response-Level des Serum bzw. Urin M-Proteins, in der kappa-lambda FLC (Anstieg mehr als 0,5 g/dl) und mehr als 10% klonale Plasmazellen in der Knochenmarkbiopsie. Zunahme der Osteolysen von mehr als 50% oder Entwicklung neuer Knochenläsionen.

Im klinischen Alltag kann man zusätzlich von einer progredienten Erkrankung bei neu aufgetretener Hyperkalzämie, progredienter Anämie oder Niereninsuffizienz sowie beim Auftreten eines Hyperviskositätssyndroms ausgehen. Dazu nimmt der Stellenwert der „minimalen Resterkrankung“ (MRD) und deren Beurteilung kontinuierlich zu.

1.5.2 Induktions-Therapie

Ziel der Induktions-Therapie ist eine schnelle Krankheitskontrolle durch ein weitgehendes Zurückdrängen des pathologischen Plasmazellklons. Bei geeigneten Patienten erfolgt während der Induktions-Therapie die Vorbereitung auf die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. Bei diesen transplantationsfähigen Patienten muss bei der Auswahl der Medikamente die dafür notwendige Stammzellsammlung mitberücksichtigt werden. So sollte beispielsweise Melphalan als Alkylanz und potenziell stammzell-schädigendes Medikament vermieden werden, um eine suffiziente Stammzellsammlung nicht zu gefährden [59]. Neben dem Gesamtkonzept in Hinblick auf die Hochdosis-Chemotherapie orientiert sich die Auswahl der Induktions-Therapie auch am Risikoprofil der Patienten. Viele der möglichen Kombinationstherapien wurden bisher nicht miteinander verglichen. Nachfolgend werden die Empfehlungen zur Auswahl der Induktions-Therapie der IMWG vorgestellt [60-66]:

Gemäß den aktuellen Empfehlungen der IMWG sollen Patienten mit einer high-risk Konstellation mit vier Zyklen Carfilzomib, Lenalidomid und low-dose Dexamethason (KRd) oder alternativ Bortezomib, Lenalidomid und low-dose Dexamethason (VRd) behandelt werden. Bei geeigneten Patienten ist eine konsolidierende Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Blutstammzelltransplantation das Ziel. Als Erhaltungs-Therapie wird ein Bortezomib-haltiges Schema empfohlen [64, 73].

Patienten in einer intermediate-risk Situation sollten VRd erhalten und nachfolgend analog den high-risk Patienten behandelt werden.

Patienten der standard-risk Gruppe werden - sofern sie sich für eine Hochdosis-Chemotherapie qualifizieren - analog der intermediate-risk Gruppe mit VRd, Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation und Bortezomib-haltiger Erhaltungs-Therapie behandelt [67]. Sollten sich Patienten mit Standard-Risiko nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie eignen, wird eine Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) bis zum Progress empfohlen.

Neben diesen Empfehlungen der IMWG sind die Erfahrung des behandelnden Arztes

sowie die Wünsche des Patienten und die klinische Gesamtsituation in die Therapieplanung zu integrieren. Darüber hinaus entscheidet nicht zuletzt der Zulassungsstatus der einzelnen Medikamente bzw. deren Kombinationen über die Auswahl des Regimes. In Deutschland ist gegenwärtig eine Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason sowie Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason in der Primärtherapie außerhalb von Studien nicht zugelassen. In Deutschland gängige Schemata zur Primärbehandlung eines Multiplen Myelom sind Lenalidomid, Dexamethason (Rd) insbesondere bei älteren Patienten und Bortezomib-haltige Protokolle wie Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd), Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd), Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason (PAd), Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP). Eine Übersicht über mögliche Induktions-Therapie ist in Tabelle 10 abgebildet.

Tabelle 10: Induktions-Therapien

Induktions-Therapie beim MM	
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason
Rd	Lenalidomid, Dexamethason
Vd	Bortezomib, Dexamethason
VCd	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
VTd	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason
PAd	Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason
VMP	Bortezomib, Melphalan, Prednisolon

1.6 Bortezomib

Im Jahr 1999 wurden von der Arbeitsgruppe um Julian Adams die ersten präklinischen Daten zur Wirksamkeit des PI Bortezomib (vormals PS-341) publiziert [68]. Bortezomib ist ein Dipeptidyl-Borsäure-Derivat, welches reversibel und hochselektiv die chymotrypsinartige Aktivität des 26S Proteasoms inhibiert. Dadurch kommt es zur Unterbrechung verschiedener Signal-Kaskaden innerhalb der Zellen, was wiederum zu einer anti-proliferativen Wirkung führt. Darüber hinaus wird die Apoptose eingeleitet unter anderem über Inhibition des Nukleären Faktors kappa b (NF-kB). PS-341 zeigte in Zellkulturen sowohl bei soliden Tumoren als auch bei hämatologischen Neoplasien zytotoxische Aktivität, beispielsweise beim Mantelzelllymphom [69], Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

[70] oder Ovarialkarzinom [71], aber besonders auch bei Myelomzellen.

Im Jahr 2001 konnte in präklinischen Untersuchungen an Myelom-Zellkulturen demonstriert werden, dass die Kombination aus Bortezomib und Dexamethason eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in Hinblick auf Zytotoxizität gegenüber Bortezomib alleine aufwies [72].

Aufgrund der potenten Zytotoxizität wurde Bortezomib in klinischen Studien bei Patienten mit MM erprobt. Der Synergismus in Kombination mit Dexamethason konnte dort bestätigt werden [73]. Zusätzlich wurde in den präklinischen Untersuchungen eine Sensibilisierung der Myelomzellen durch Bortezomib postuliert. Verschiedene Studien zeigten eine bessere Wirksamkeit von Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Melphalan und Mitoxantrone nach Gabe von Bortezomib an zuvor therapieresistenten Myelom-Zellkulturen [74-75]. Auf Grundlage von positiven Phase II-Daten erfolgte im Jahre 2003 die beschleunigte Zulassung in den USA für Bortezomib bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktären MM nach mindestens zwei Vortherapien [16]. Seit 2004 ist Bortezomib auch in Europa für die Behandlung des MM zugelassen. Eine Vielzahl von Phase I/II-Studien zeigten die Wirksamkeit im Rezidiv auch in Kombination mit Chemotherapeutika [76-78]. Analog den klinischen Studien erfolgte die Applikation zunächst intravenös, wobei sich häufig Polyneuropathien (PNP) als unerwünschte Wirkung entwickelten [79]. Durch die subkutane Applikation konnte bei erhaltener Wirksamkeit die Häufigkeit der therapieassoziierten PNP vermindert werden [80-81]. Im Jahre 2012 wurde seitens der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) die Zulassung für die subkutane Applikation ausgesprochen.

Bis 2013 erfolgte eine Vielzahl von klinischen Studien und Bortezomib erhielt in Europa die Zulassung bei positiven Daten in der Erstlinien-Therapie in Kombination mit Melphalan bei Patienten mit therapienaivem Myelom, welche sich nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie und autologe Blutstammzelltransplantation qualifizierten. Im August 2013 wurde dann die Zulassung erweitert auf die Gabe in der Induktions-Therapie in Kombination mit Dexamethason (Vd) oder Thalidomid und Dexamethason (VTd) bei transplantationsfähigen Myelom Patienten. Grundlage hierfür waren zwei Phase III-Studien mit signifikanten Überlebensvorteilen sowohl prä als auch post Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation [82-83].

Auch heute noch spielt Bortezomib eine wichtige Rolle bei der Behandlung des Multiplen Myelom. Gemäß der aktuellen Fachinformation kann es bei Patienten in der Erst- oder Zweitlinien-Therapie, in Kombination mit Dexamethason oder Dexamethason und liposomalem, pegyliertem Doxorubicin eingesetzt werden, die bereits eine Vortherapie inklusive Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation erhalten haben oder

sich aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie qualifizieren. Dazu kann Bortezomib als Induktions-Therapie bei de novo MM in Kombination mit Dexamethason oder Dexamethason und Thalidomid eingesetzt werden. Trotz dieser beschränkten Zulassung wird Bortezomib in der klinischen Praxis vielfach in Kombination mit Chemotherapie in der Induktions-Therapie eingesetzt, beispielsweise in Deutschland als Kombination mit Cyclophosphamid (VCd). Insgesamt gibt es nur wenige Real-World-Daten zum Einfluss einer Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie, sodass hier wissenschaftliche Untersuchungen notwendig sind, um die Studiendaten im Real-World-Setting zu validieren.

Aufgrund der potenten Wirksamkeit des PI Bortezomib sind bereits Nachfolgepräparate entwickelt worden. Carfilzomib ist ein selektiver PI der zweiten Generation. Nach den Empfehlungen der IMWG wird Carfilzomib bei Patienten mit high-risk Konstellation in Kombination mit Lenalidomid und low-dose Dexamethason in der Primärtherapie empfohlen. In Deutschland liegt dafür gegenwärtig noch keine Zulassung in der Primärtherapie vor. In der Monotherapie zeigen prospektive Studien Ansprechraten bei Bortezomib-naiven Patienten von 40-50% und bis zu 20% bei Bortezomib-refraktären Patienten [84-86]. Noch höhere Ansprechraten und PFS-Vorteile zeigen sich in der Kombination mit Lenalidomid und low-dose Dexamethason (KRd) [21, 87]. Auch im Vergleich zu Bortezomib zeigen sich verbesserte Ansprechraten bei refraktärem Krankheitsverlauf [88-89]. Weitere positive Studienergebnisse werden wahrscheinlich eine Zulassung zur Primärtherapie bewirken.

Ixazomib ist ein weiterer neuer PI, welcher oral appliziert werden kann. In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zeigt er Wirksamkeit in der Behandlung des MM. Auch hier werden positive Ergebnisse in den großen Studien mit Vorteilen im Gesamtansprechen und PFS erzielt [90]. In Deutschland ist Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei vorbehandelten Patienten zugelassen.

1.7 Hochdosis-Chemotherapie

Nach der Diagnose-Stellung und Risiko-Stratifizierung eines MM erfolgt die Einleitung einer Induktions-Therapie. Zuvor muss die Durchführbarkeit einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation überprüft werden, da sich dadurch der Behandlungsverlauf verändert. Im Vergleich zu einer alleinigen Chemothera-

pie hat die Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation Vorteile in Bezug auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Standard-Risiko [91-92]. In vielen europäischen Ländern werden nur Patienten jünger als 65 Jahre einer Hochdosis-Chemotherapie zugeführt. Allerdings werden auch immer mehr Patienten im höheren Alter intensiv behandelt, sofern es der Performance-Status und die Komorbiditäten zulassen. In vielen Zentren der USA werden Patienten bei einem Alter > 77 Jahren, einem direkten Bilirubin > 2 mg/dl, einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status von 3 oder 4 sowie einer Herzinsuffizienz im Stadium III-IV gemäß der New York Heart Association (NYHA) von einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation ausgeschlossen.

Die Entscheidung über eine intensive Behandlung im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie muss jedoch immer individuell getroffen werden und sollte das biologische Alter, die Komorbiditäten, die Wünsche des Patienten und weitere klinische Faktoren einschließen. Eine eindeutige Evidenz-basierte Empfehlung existiert nicht.

1.7.1 Hochdosis-Chemotherapie und autologe Blutstammzelltransplantation

Nach erfolgreicher Stammzellsammlung und Abschluss der Induktions-Chemotherapie werden geeignete Patienten einer Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan und autologer Blutstammzelltransplantation zugeführt. Die Konditionierungstherapie mit Melphalan soll die letzte maligne klonale Plasmazelle zerstören. Nachfolgend werden die autologen Blutstammzellen dem Patienten re-transfundiert, um die Phase der Neutropenie und damit die therapie-assoziierte Mortalität zu senken [93]. Nach entsprechender Vorbereitungsdiagnostik und Prüfung der Organfunktionen wird das Chemotherapeutikum Melphalan, aus der Gruppe der Alkylantien, mit einer Dosis von 200 mg/m^2 an zwei aufeinanderfolgenden Tagen intravenös appliziert. Nach einem Tag Pause erfolgt dann die Re-Transfusion der autologen Blutstammzellen, da aufgrund der myeloablativen Chemotherapie mit Melphalan sonst keine Rekonstitution der Hämatopoese und insbesondere des Immunsystems erfolgen würde und die Patienten unweigerlich versterben würden. Eine Dosisreduktion des Mephalans auf 140 mg/m^2 kann aufgrund des Patientenalters, eines reduzierten ECOG-Performance-Status oder einer Einschränkungen der Organfunktionen, insbesondere der Nierenfunktion, notwendig werden [94]. Im Post-Transplantationsverlauf kommt es aufgrund der Myelotoxizität des Melphalans zu einer ausgeprägten Panzytopenie mit führen-

der Neutropenie. In diesem Zeitraum sind die Patienten vermehrt infektanfällig. Um die Phase der Neutropenie zu verkürzen wird ein Granulozyten-Colony stimulierender Faktor (G-CSF) eingesetzt. Ein Engraftment der neutrophilen Granulozyten kann interindividuell schwanken und wird um den 10. Tag nach Transplantation erwartet. Nach vollständiger Rekonstitution der Hämatopoese erfolgt je nach individuellem Behandlungskonzept entweder eine regelmäßige Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms zur Erfassung eines Rezidivs bzw. Progress, eine Erhaltungs-Therapie oder eine zweite Hochdosis-Chemotherapie mit sich dann anschließender Erhaltungs-Therapie. Dieses Konzept wird als sog. Tandem-Transplantation bezeichnet.

1.8 Erhaltungs-Therapie

Eine Erhaltungs-Therapie bei Patienten mit MM soll die erkrankungsfreie Zeit verlängern sowie das OS bei verträglichem Nebenwirkungsprofil verbessern. Dabei stehen die Substanzen Lenalidomid, Thalidomid und Bortezomib zur Verfügung. Deren Einsatz sowie der Einsatz neuerer immunmodulatorischer Substanzen oder monoklonaler Antikörper ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Die Erhaltungs-Therapie orientiert sich auch an dem Risikoprofil des Patienten. In der standard-risk Situation wird eine Erhaltungs-Therapie mit Lenalidomid nach autologer Blutstammzelltransplantation empfohlen [95-97]. Diese Erhaltungs-Therapie ist seit 2017 in Deutschland zugelassen.

Bei Patienten mit intermediate-, oder high-risk Situation wird eine Bortezomib-haltige Erhaltungs-Therapie empfohlen [98]. Eine Zulassung zur Erhaltungs-Therapie mit Bortezomib-haltigen Regimen liegt in Deutschland gegenwärtig außerhalb von Studien nicht vor. Seit 2017 ist Lenalidomid in Deutschland als bisher einzige Substanz in der Erhaltungs-Therapie zugelassen.

2 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll anhand einer retrospektiven monozentrischen Analyse der Einfluss einer Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie auf das Outcome bei Patienten mit Multiplem Myelom im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum in einem Real-World-Setting untersucht werden. Ziel ist es dabei, zum einen die in der Literatur beschriebenen Ansprechraten zugunsten einer Bortezomib-haltigen Therapie an einem Nicht-Studien-Kollektiv zu überprüfen und zum anderen einen Vergleich zwischen einer Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie und einer PI-freien Induktions-Behandlung aufzustellen sowie die resultierenden Real-World-Ansprechraten zu korrelieren.

Fernerhin soll untersucht werden, ob durch die Behandlung mit Bortezomib in der Induktion Vorteile in Bezug auf das PFS oder OS im Kontext der Hochdosis-Chemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation in einem Real-World-Setting verzeichnet werden können.

In einem weiteren Schritt sollen spezifische Patientencharakteristika sowie Behandlungsdaten im Rahmen der Induktions-Therapie und Hochdosis-Chemotherapie analysiert werden. Dabei soll ein möglicher Einfluss dieser Faktoren auf das PFS und OS der Patientenkohorte untersucht werden. Ziel dieser zusätzlichen Analyse ist es, mögliche Risikofaktoren zu beschreiben, um dadurch die Induktions-Behandlung weiter optimieren und ggf. modifizieren zu können.

Zusätzlich sollen die bekannten Risikofaktoren an einem Nicht-Studien-Kollektiv in einem Real-World-Setting validiert werden.

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Analyse wurden am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum in der Medizinischen Universitätsklinik 88 Patienten mit Multiplem Myelom untersucht, welche im Zeitraum von März 1999 bis Januar 2016 eine Hochdosis-Chemotherapie und autologe Blutstammzelltransplantation erhielten.

Ausgangspunkt für die Analyse war zunächst eine Patientenkohorte bestehend aus 259 Patienten, welche im o.g. Zeitraum im Knappschaftskrankenhaus Bochum im Kontext einer Hochdosis-Chemotherapie behandelt wurden. Dabei wurden alle Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, welche eine vollständige Dokumentation zu den zu analysierenden Patientencharakteristika bei Erstdiagnose (Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Datum der Erstdiagnose, Stadium nach Durie und Salmon, Risiko-Stratifizierung nach Zytogenetik, Dialysepflichtigkeit, Infiltrationsgrad des Knochenmarks, Skelettbefall, Subtyp des betroffenen Immunglobulins, Subtyp der betroffenen Leichtkette) sowie den spezifischen Behandlungsdaten (Start der Erstlinien-Therapie, Alter bei der Erstlinien-Therapie, eingesetztes Therapie-Regime, Ergebnis der Erstlinien-Therapie, Bortezomib-haltige Erstlinien-Therapie ja oder nein, weitere Therapie vor Hochdosis-Chemotherapie, falls ja welches Regime, Hochdosis-Chemotherapie, Anzahl der Hochdosis-Chemotherapien, Erhaltungs-Therapie nach Erstlinien-Therapie, Art der Erhaltungs-Therapie) aufwiesen. Zusätzlich mussten alle drei Untersuchungsmodalitäten (Zytomorphologie, Durchflusszytometrie und Histopathologie) zur Remissionskontrolle an einem definierten Zeitpunkt vorliegen. Von den initial gescreenten 259 Patienten erfüllten nur 101 Patienten die Einschlusskriterien der vollständigen Dokumentation. Bei fehlenden Follow-up Daten mussten weitere 13 Patienten ausgeschlossen werden, sodass final 88 Patienten, davon 45 mit Bortezomib- und 43 ohne Bortezomib-Behandlung, in die Analyse eingingen. Die Abbildung (Abb.) 1 fasst den Prozess der Patienten-Rekrutierung zusammen.

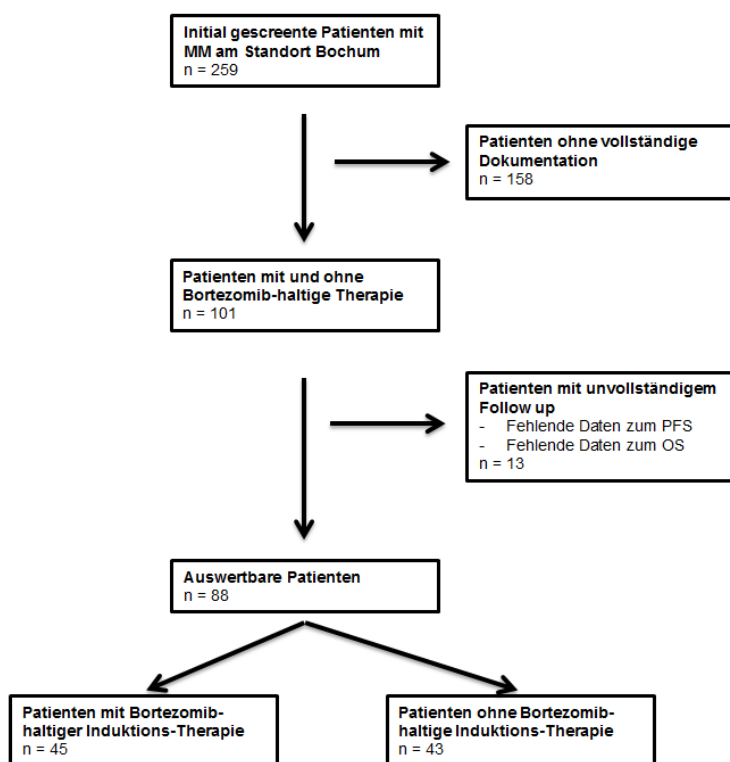


Abb. 1: Patientenkollektiv

Die Patientendaten wurden der vorliegenden Stammzelltransplantations-Dokumentation entnommen. Alle analysierten Daten, darunter auch die klinischen Parameter, spezifischen Laborwerte und Daten zur Behandlung der Patienten, wurden anhand von Recherchen in den digitalen Klinik-Archiven sowie dem digitalen Dokumentationsprogramm iMedOne und der Stammzelldokumentation gewonnen. In einem weiteren Schritt wurden fehlende Daten über die ambulant behandelnden Onkologen, weiterbehandelnden Kliniken oder betreuenden Hausärzte eingeholt. Die Daten zum Gesamtüberleben wurden im Zusammenhang mit einer monatlich aktualisierten Liste aus der Stammzelldokumentation errechnet. Grundlage der Berechnung des Gesamtüberlebens ist dabei der Stand am 01.08.2017. Für die retrospektive Auswertung der Daten von Patienten mit Multiplem Myelom und Behandlung im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation liegt ein Ethik-Votum der Ruhr-Universität Bochum vor (Ethikvotum Reg.-Nr.: 4417-12).

3.2 Methodik

Grundlage für die Auswertung ist eine Excel-Tabelle, in der die zu untersuchenden Daten patientenbezogen aufgeführt sind. Im Einzelnen sind dies die folgenden Daten:

Die Patienten-Nummer für die anonymisierte statistische Auswertung von 1-88, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose des MM, Datum der Erstdiagnose des MM, Stadium nach Durie und Salmon (I bis III), Risiko-Stratifizierung nach Zytogenetik (Hochrisiko-Konstellation ja, nein, unbekannt), klinische Parameter bei Erstdiagnose (Dialysepflichtigkeit, Infiltrationsgrad des Knochenmarks (KM), Skelettbefall), Laborparameter (Subtyp des betroffenen Immunglobulins, Subtyp der betroffenen Leichtkette), Daten zur Erstlinien-Therapie (Start der Erstlinien-Therapie, Alter bei der Erstlinien-Therapie, eingesetztes Therapie-Regime, Ergebnis der Erstlinien-Therapie, Bortezomib-haltige Erstlinien-Therapie ja oder nein, weitere Therapie vor Hochdosis-Chemotherapie, falls ja welches Regime, Hochdosis-Chemotherapie, Anzahl der Hochdosis-Chemotherapien, Erhaltungs-Therapie nach Erstlinien-Therapie, Art der Erhaltungs-Therapie), Daten zur ersten autologen Blutstammzelltransplantation (Datum der Transplantation, Alter bei Transplantation, Art der Konditionierung), PFS nach Erstlinien-Therapie (Datum des Progress nach Erstlinien-Therapie, PFS in Monaten), OS nach Transplantation (Todesdatum, OS in Monaten, Todesursache), Daten zum Follow-up (Datum der letzten Erfassung in der Stammzelldokumentation, Datum der letzten iMedOne Erfassung, Tod), untersuchte Knochenmarkprobe (Datum der Probe, Zeitpunkt der Probe im Behandlungsverlauf, Histologie, Durchflusszytometrie, Zytologie).

Um das Therapie-Ansprechen nach Erstlinien-Therapie einheitlich beurteilen und vergleichen zu können, wurden die Definitionen der IMWG verwendet. Als Ausgangspunkt für die Berechnung des PFS nach Erstlinien-Therapie und/oder Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation wurde der Start der Erstlinien-Therapie benutzt. Ebenso wurden die OS Daten vom Beginn der Primärtherapie berechnet.

3.3 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der gesammelten Daten wurden unterschiedliche Verfahren genutzt. Bei der Analyse der einzelnen Variablen wurden zunächst kategorielle und numerische Variablen differenziert. Die Analyse der kategoriellen Variablen erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven und dem Logrank-Test, während die numerischen Variablen (Alter, Anzahl Hochdosis-Chemotherapien) nach dem Cox-Modell untersucht wurden. Die Adjustierung der p-Werte erfolgte nach Bonferroni-Holm. Bei der Analyse nach dem Cox-Modell wurden mehrere Variablen gleichzeitig betrachtet und ein Likelihood-Ratio Test durchgeführt, bei dem ein Vergleich des Modells mit einem Modell ohne Variablen erfolgt.

Für die statistischen Berechnungen wurde eine Kooperation mit den Medical Bioinformatics des Medizinischen Proteom-Centers der Ruhr-Universität Bochum eingegangen, welche die statistischen Auswertungen für diese Analyse anfertigten.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika bei Erstdiagnose

259 Patienten wurden für die vorliegende Analyse gescreent und ausgewählt. Bei unvollständiger Dokumentation mussten zunächst 158 Patienten und weitere 13 Patienten bei fehlenden Follow-up-Daten ausgeschlossen werden (Abb. 1). Somit wurden insgesamt 88 Patienten mit MM und Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation für die weiteren Analysen herangezogen. Die Charakteristika dieser Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind in Tabelle 11 dargestellt. Von den insgesamt 88 Patienten waren 34 männlich und 54 weiblich, was einer prozentualen Verteilung von 38,6% zu 61,4% für männlich zu weiblich entspricht. Das mediane Alter des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose lag bei 58,9 Jahren (35-75 Jahre). Gemäß der Stadien-Einteilung nach Durie und Salmon fielen 6 Patienten (6,8%) in das Stadium I, während der Großteil des Patientenkollektivs (68 Patienten) dem Stadium III zuzuordnen war (77%). 13 Patienten (14,8%) waren dem Stadium II nach Durie und Salmon zugehörig. Eine Risiko-Stratifizierung nach zytogenetischer Untersuchung lag nur bei knapp der Hälfte der Patienten (40 Patienten, 45,5%) vor. Bei 5 Patienten (5,7%) lag eine high-risk Konstellation (Deletion 17p, t(14;16)) vor, 35 Patienten (39,8%) hatten keine high-risk Veränderungen im klassischen Karyogramm. Von den insgesamt 88 Patienten waren 5 (5,7%) dialysepflichtig bei Erstdiagnose. Ein Knochenmarkinfiltrationsgrad von mehr als 60% lag bei 24 (27,3%) Patienten vor, während ein Knochenmarkinfiltrationsgrad von 31-60% bei 14 (15,9%) bzw. von \leq 30% bei 14 (15,9%) bei Erstdiagnose zu verzeichnen war. Bei insgesamt 76 (86,4%) Patienten wurde ein Skelettbefall im Sinne der CRAB-Kriterien dokumentiert. Die Immunglobulin-Subklassen verteilten sich mit 58% (51 Patienten) beziehungsweise 17% (15 Patienten) auf IgG und IgA. Ein Leichtkettenmyelom lag bei 19 (21,6%) der Patienten vor. Die Subklassen IgD, IgM und die Biklonalität waren insgesamt sehr selten mit 1,1% für IgD, 0% für IgM und 2,3% für einen biklonalen Phänotyp. Bei 61 Patienten (69,3%) wurde eine monoklonale Leichtkette Typ kappa nachgewiesen, während sich die Leichtkette lambda bei 24 Patienten zeigte (27,3%).

Tabelle 11: Patientencharakteristika bei Erstdiagnose

Patienten n = 88	n	%
Männlich	34	38,6
Weiblich	54	61,4
Alter bei Erstdiagnose		
Medianes Alter (Jahre)	58,9 (35-75)	
Stadium nach Durie und Salmon		
Stadium I	6	6,8
Stadium II	13	14,8
Stadium III	68	77,3
Unbekannt	1	1,1
Hochrisiko-Zytogenetik		
Ja	5	5,7
Nein	35	39,8
Unbekannt	48	54,5
Klinische Parameter bei Erstdiagnose		
Dialysepflichtigkeit	5	5,7
Knochenmarkinfiltration <30%	14	15,9
Knochenmarkinfiltration 31-60%	14	15,9
Knochenmarkinfiltration 61-90%	24	27,3
Knochenmarkinfiltration unbekannt	36	40,9
Skelettbefall	76	86,4
Immunglobulin-Subklassen		
IgG	51	58
IgA	15	17
IgM	0	0
IgD	1	1,1
Biklonal	2	2,3
Keines	19	21,6
Leichtkettensubtyp		
Kappa	61	69,3
Lambda	24	27,3
Beides	1	1,1
Keines	2	2,3

4.2 Behandlungsdaten

4.2.1 Induktions-Therapie

In Tabelle 12 sind die Daten zur Induktions-Therapie des Patientenkollektivs zusammengefasst. Von den insgesamt 88 Patienten wurden 43 Patienten (48,9%) nach dem VAd-Schema ohne Bortezomib im Rahmen der Induktion behandelt. 28 Patienten (31,8%) erhielten das Schema PAd. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason wurde bei 16 Patienten (18,2%) eingesetzt, VCd wurde bei nur einem Patienten appliziert. Insgesamt wurde eine Bortezomib-haltige Induktions-Therapie bei 45 Patienten (51,1%) verabreicht, während 43 Patienten (48,9%) keinen PI in der Erstlinien-Behandlung erhielten.

Tabelle 12: Induktions-Therapie

Patienten n = 88		
Erstlinien-Behandlung	n	%
PAd	28	31,8
VAd	43	48,9
Vd	16	18,2
VCd	1	1,1
Bortezomib-haltige Induktions-Therapie	n	%
Mit Bortezomib	45	51,1
Ohne Bortezomib	43	48,9

4.2.2 Ansprechraten nach Induktions-Therapie

Bei insgesamt 77 Patienten (87,5%) konnte ein Ansprechen auf die Induktions-Therapie verzeichnet werden. Eine PR wurde dabei bei insgesamt 46 Patienten (52,3%) dokumentiert. Das Ansprechen auf die Induktions-Therapie mit einer CR bzw. VGPR zeigte sich bei 15 bzw. 16 Patienten (17% und 18,2%). Bei nur 4 (4,5%) und 7 (8%) Patienten war die Erkrankung progredient bzw. unverändert vor der Hochdosis-Chemotherapie. Tabelle 13 fasst die Ansprechraten nach Induktions-Therapie des Gesamtkollektivs zusammen.

Tabelle 13: Ansprechraten der Induktions-Therapie, Gesamtkollektiv

Patienten n = 88		
Ansprechen auf die Induktions-Therapie, Gesamtkollektiv	n	%
ORR	77	87,5
CR	15	17
VGPR	16	18,2
PR	46	52,3
PD	4	4,5
SD	7	8

Durch die Behandlung mit Bortezomib in der Induktion konnte bei insgesamt 42 von 45 Patienten ein Ansprechen verzeichnet und somit eine Gesamtansprechrate von 93,3% dokumentiert werden. Dabei erreichten 7 Patienten (15,6%) eine CR, 12 Patienten (26,7%) eine VGPR und 23 Patienten (51,1%) eine PR. Bei nur 3 Patienten (6,6%) zeigte sich ein SD oder sogar PD. Die Daten sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Ansprechraten bei Patienten mit Bortezomib-haltiger Induktions-Therapie

Patienten n = 45 von 88		
Ansprechraten bei Patienten mit Bortezomib-haltiger Induktions-Therapie	n	%
ORR (CR, VGPR, PR)	42	93,3
CR	7	15,6
VGPR	12	26,7
PR	23	51,1
PD/SD	3	6,6

Bei den 43 Patienten mit zytostatischer Behandlung plus Dexamethason ohne Einsatz des PI Bortezomib in der Induktions-Behandlung lag die ORR bei 81,4% (35 Patienten), wobei die Rate an kompletten Remissionen bei 18,6% (8 Patienten) lag. Bei 9,3% (4 Patienten) konnte eine VGPR dokumentiert werden und 53,5% (23 Patienten) zeigten eine partielle Remission. 18,6% (8 Patienten) der untersuchten Patientengruppe zeigten kein Ansprechen. In Tabelle 15 sind die Daten der Patienten ohne Bortezomib-haltige Induktions-Therapie abgebildet.

Tabelle 15: Ansprechraten bei Patienten ohne Bortezomib-haltige Induktions-Therapie

Patienten n = 43 von 88		
Ansprechraten bei Patienten ohne Bortezomib-haltige Induktions-Therapie	n	%
ORR (CR, VGPR, PR)	35	81,4
CR	8	18,6
VGPR	4	9,3
PR	23	53,5
PD/SD	8	18,6

4.2.3 Hochdosis-Chemotherapie

Die Hochdosis-Chemotherapie wurde mit Melphalan 100 mg/m² Körperoberfläche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen des Konditionierungsprotokolls bei insgesamt 85,2% der Patienten appliziert. Eine Dosisreduktion aufgrund von Komorbiditäten, Alter oder Niereninsuffizienz war bei 14,8% der Patienten notwendig. Hierbei konnte entweder die Dosis des Melphalans auf 70 mg/m² an zwei aufeinanderfolgenden Tagen reduziert werden oder lediglich an einem Tag Melphalan 100 mg/m² intravenös verabreicht werden. Insgesamt 56 Patienten (63,6%) erhielten im Verlauf mehr als eine Hochdosis-Chemotherapie. Die Daten zur Hochdosis-Chemotherapie sind in Tabelle 16 abgebildet

Tabelle 16: Hochdosis-Chemotherapie und Erhaltungs-Therapie

Patienten n = 88		
Hochdosis-Chemotherapie	n	%
Konditionierung voll dosiert	75	85,2
Mehr als eine HD Therapie im Verlauf	56	63,6

4.2.4 Erhaltungs-Therapie

Bei insgesamt nur 19 Patienten (21,6%) erfolgte eine Erhaltungs-Therapie nach den geltenden Zulassungsbestimmungen bzw. innerhalb eines Studienprotokolls. Dabei erhielten 63,2% der Patienten Interferon, 26,3% Thalidomid und 10,5% eine Bortezomib-Erhaltungs-Therapie (Siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Erhaltungs-Therapie

Erhaltungs-Therapie	n	%
Ja	19	21,6
Nein	69	78,4
Medikamente der Erhaltungs-Therapie	n	%
Interferon	12	63,2
Thalidomid	5	26,3
Bortezomib	2	10,5

4.3 Medianes PFS und OS

Für die Berechnungen des medianen PFS und OS wurde jeweils das Datum des Starts der Induktions-Therapie als Ausgangspunkt genommen. Das mediane PFS lag im gesamten Patientenkollektiv bei 23 Monaten, während das mediane OS ab dem gleichen Zeitpunkt bei 116 Monaten lag. Das entspricht einem Zeitraum von 9,7 Jahren. Die Abb. 2 und 3 bilden das mediane PFS bzw. OS des Gesamtkollektivs ab.

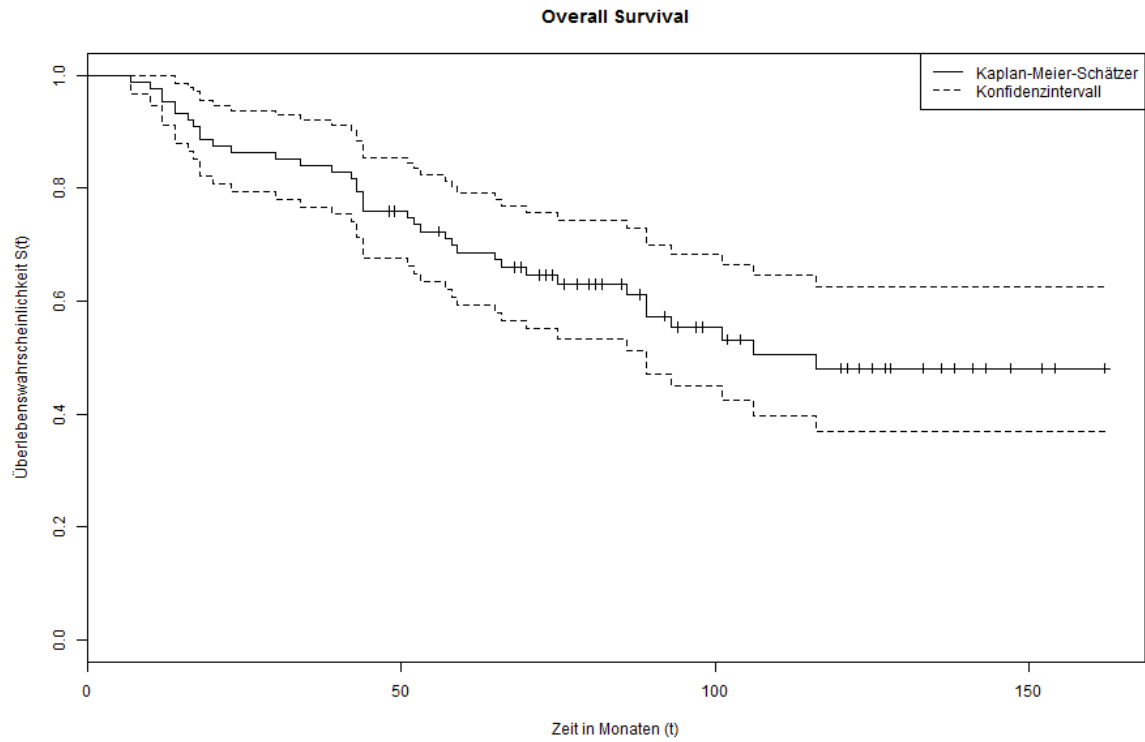


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS)

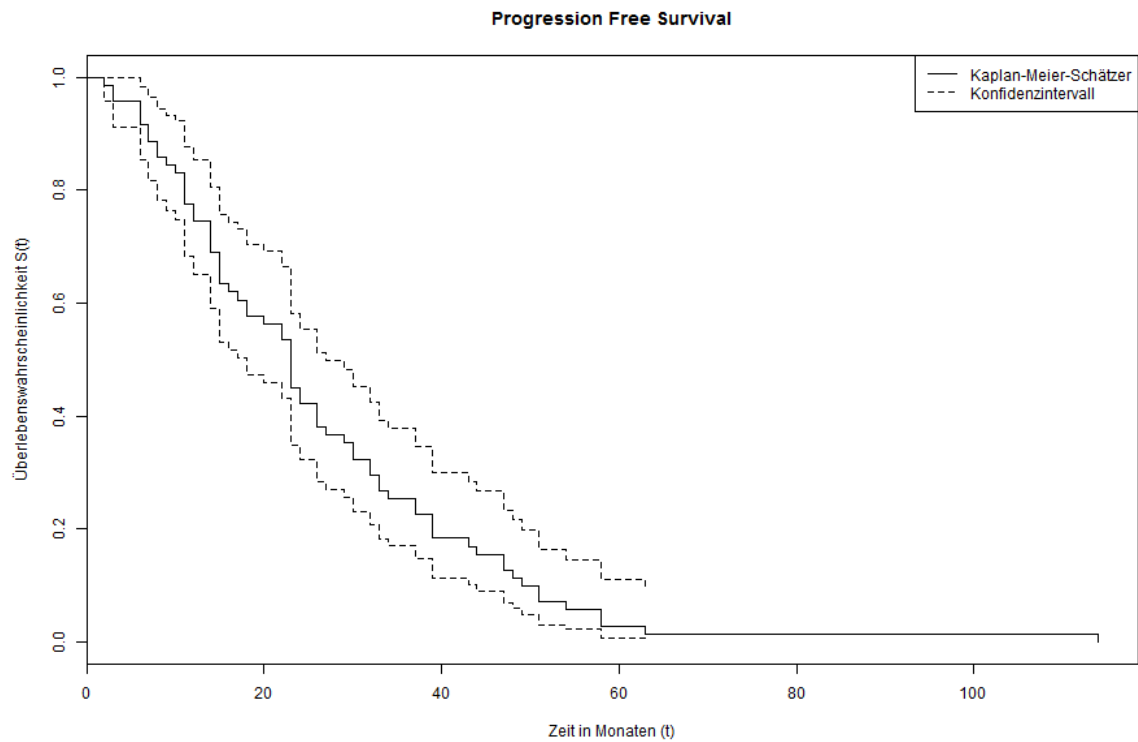


Abb. 3: Progressionsfreies Überleben (PFS)

4.4 Einfluss von Bortezomib auf PFS und OS

Der Einfluss der Behandlung mit Bortezomib auf das Patientenkollektiv wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven und dem Logrank-Test überprüft. Die Adjustierung der p-Werte erfolgte nach Bonferroni-Holm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 und den Abb. 4-7 subsummiert.

Tabelle 18: Einfluss von Bortezomib auf OS und PFS

Variable	p-Wert OS	adj. p-Wert OS	p-Wert PFS	adj. p-Wert PFS
Therapie-Typ	0.3474	1	0.5096	1.0000
Bortezomib-Induktion	0.2935	1	0.3130	1.0000

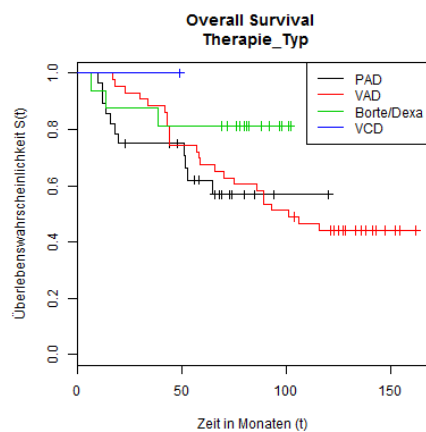


Abb. 4: Therapie-Typ und OS

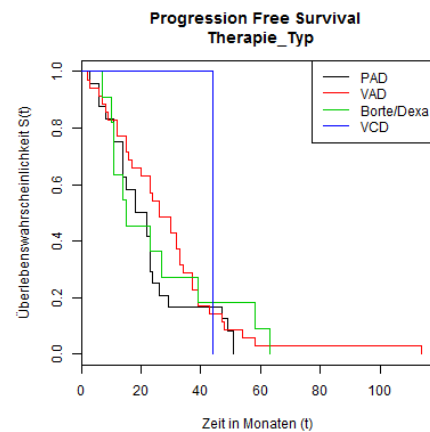


Abb. 5: Therapie-Typ und PFS

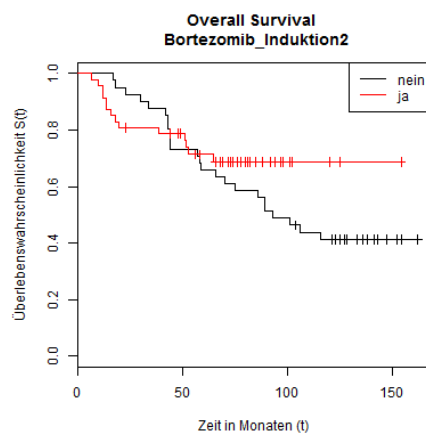


Abb. 6: Induktion und OS

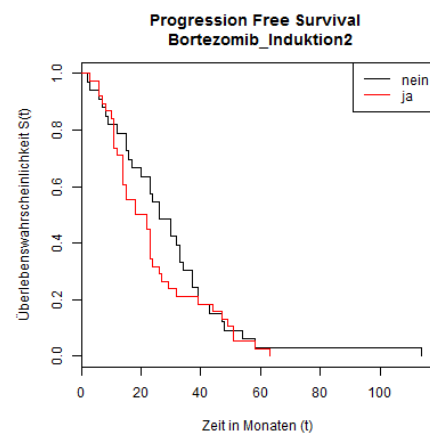


Abb. 7: Induktion und PFS

In den analysierten Daten zeigte sich ein klarer Trend für einen Überlebensvorteil durch die Bortezomib-haltige Induktions-Therapie. Allerdings war eine statistische Signifikanz nicht erkennbar (vgl. Abb. 6, $p=0,2935$, adjustiertes $p=1,0$). Auch bei der Auswahl der Induktions-Therapie ließ sich dieser Trend zu einer OS Verbesserung zugunsten eines Bortezomib-haltigen Schemas aufzeigen (vgl. Abb. 4). Jedoch wurde auch hier statistisch keine Signifikanz erreicht mit einem p-Wert von $0,3474$ bzw. adjustierte von $1,0$.

In Bezug auf eine Verlängerung des PFS konnte kein Vorteil für die Behandlung mit Bortezomib festgestellt werden. In der Analyse des PFS ließ sich für eine Bortezomib-haltige Induktions-Therapie ein p-Wert von $0,3130$, adjustiert $1,0$, errechnen. In Bezug auf eine PFS-Verbesserung blieben die p-Werte mit $0,5096$, adjustiert $1,0$, für die jeweiligen Induktions-Therapien zugunsten eines Bortezomib-haltigen Schemas ebenso jenseits des Signifikanzniveaus.

4.5 Patientencharakteristika und deren Einfluss auf PFS und OS

Aus den gesammelten Patientencharakteristika bei Erstdiagnose wurde in einer univariaten Analyse deren Einfluss auf PFS und OS untersucht. Die erhobenen Ergebnisse sind in der Tabelle 19 sowie in den Abb. 8-27 dargestellt. Die Analyse der kategoriellen Variablen erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven und dem Logrank-Test, während bei den numerischen Variablen, wie dem Patientenalter und der Anzahl der Hochdosis-Chemotherapien, das Cox-Modell benutzt wurde. Die Adjustierung der p-Werte erfolgte mit Bonferroni-Holm.

Tabelle 19: Patientencharakteristika und deren Einfluß auf OS und PFS

Variable	p-Wert OS	adj. p-Wert OS	p-Wert PFS	adj. p-Wert PFS
Geschlecht	0.7529	1	0.7532	1.0000
Alter bei Erstdiagnose	0.4436	1	0.0128	0.2055
Stadium	0.5725	1	0.3831	1.0000
Zytogenetik-Hochrisiko	0.2474	1	0.0001	0.0011
Dialyse	0.7831	1	0.6511	1.0000
Infiltrationsgrad-KM	0.8658	1	0.4341	1.0000
Skelettbefall	0.9359	1	0.3127	1.0000
Immunglobuline-IgA	0.1923	1	0.9990	1.0000
Immunglobuline-IgG	0.9928	1	0.5073	1.0000
Leichtkette-lambda	0.3910	1	0.8896	1.0000
Leichtkette-kappa	0.6142	1	0.7363	1.0000

Aus den erhobenen Patientencharakteristika bei Erstdiagnose des MM ergab sich für das Vorhandensein einer Hochrisiko-Zytogenetik ein statistisch signifikanter Nachteil bezogen auf das progressionsfreie Überleben ($p=0,0001$, adjustiertes $p=0,0011$), siehe Abb. 9. Nach Adjustierung der p-Werte blieben die Parameter Geschlecht ($p=0,7532$, adjustiertes $p=1,0$), Alter bei Erstdiagnose ($p=0,0128$, adjustiert $p=1,0$), Krankheitsstadium nach Durie und Salmon ($p=0,3831$, adjustiertes $p=1,0$), Dialysepflichtigkeit ($p=0,6511$, adjustiertes $p=1,0$) ebenso wenig ohne statistische Signifikanz bezüglich eines Einflusses auf das PFS wie der Infiltrationsgrad des Knochenmarks ($p=0,4341$, adjustiertes $p=1,0$), der Skelttbefall ($p=0,3127$, adjustiertes $p=1,0$) und die Art des betroffenen Immunglobulins ($p=0,5073$ für IgG, adjustiertes $p=1,0$ bzw. $p=0,9990$ für IgA, adjustiertes $p=1,0$) bzw. der betroffenen Leichtkette ($p=0,8896$ für Leichtkette lambda, adjustiertes $p=1,0$ bzw. $p=0,7363$ für Leichtkette kappa, adjustiertes $p=1,0$). In Bezug auf einen Einfluss auf das OS zeigte das Vorhandensein einer Hochrisiko-Zytogenetik zwar einen Trend, welcher jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ($p=0,2474$, adjustiertes $p=1,0$)(Abb. 8). Für die Parameter Geschlecht ($p=0.7529$, adjustiertes $p=1,0$), Alter bei Erstdiagnose ($p=0,4436$, adjustiertes $p=1,0$), Stadium ($p=0,5725$, adjustiertes $p=1,0$), Dialysepflichtigkeit ($p=0,7831$,

adjustiertes $p=1,0$) konnte kein statistisch signifikanter Effekt in Bezug auf das OS gezeigt werden. Auch die Variablen Infiltrationsgrad des Knochenmarks ($p=0,8658$, adjustiertes $p=1,0$), Skelettbefall ($p=0,9359$, adjustiertes $p=1,0$), Art der betroffenen Immunglobuline ($p=0,9928$ für IgG, adjustiertes $p=1,0$ bzw. $p=0,1923$ für IgA, adjustiertes $p=1,0$), und Leichtketten ($p=0,3910$ für Leichtkette lambda, adjustiertes $p=1,0$ bzw. $p=0,6142$ für Leichtkette kappa, adjustiertes $p=1,0$) blieben rechnerisch ohne Effekt auf eine Veränderung des OS. In den Abb. 8-27 ist dies visuell dargestellt. Der optisch positive Trend bezüglich einer Verbesserung des OS bei den Parametern Stadium zugunsten eines niedrigen Stadiums, fehlende Dialysepflichtigkeit, Negativität für IgA, betroffene Leichtkette lambda und nicht betroffene Leichtkette kappa ließ sich rechnerisch nicht verifizieren.

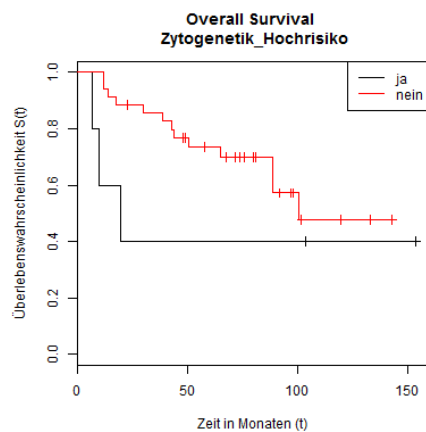


Abb. 8: Zytogenetik und OS

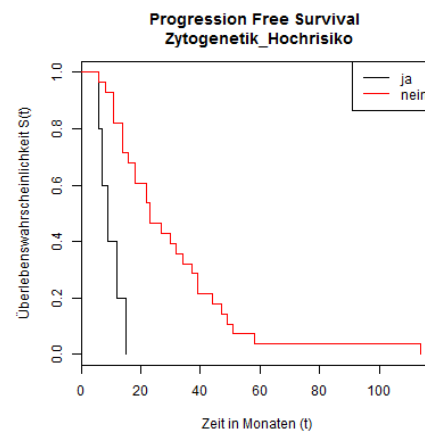


Abb. 9: Zytogenetik und PFS

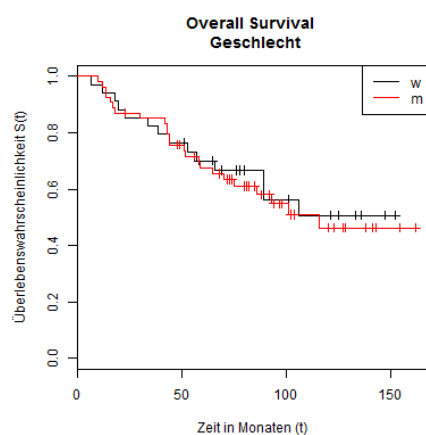


Abb. 10: Geschlecht und OS

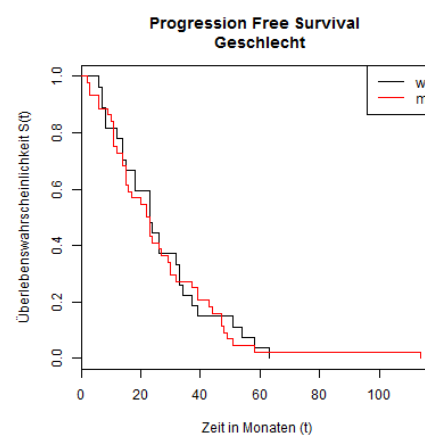


Abb. 11: Geschlecht und PFS

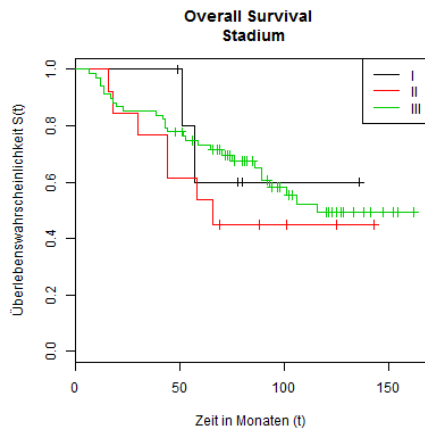


Abb. 12: Stadium und OS

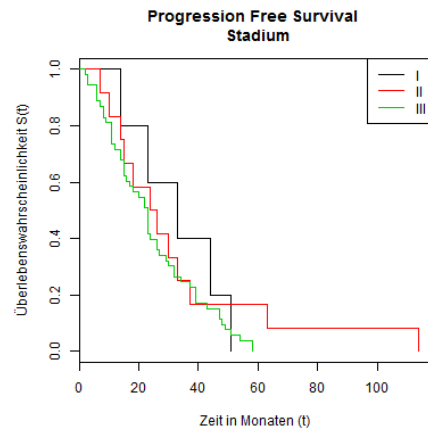


Abb. 13: Stadium und PFS

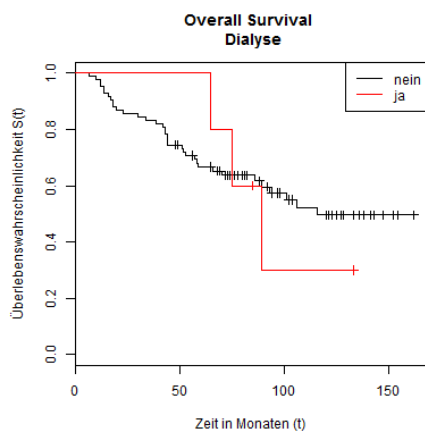


Abb. 14: Dialyse und OS

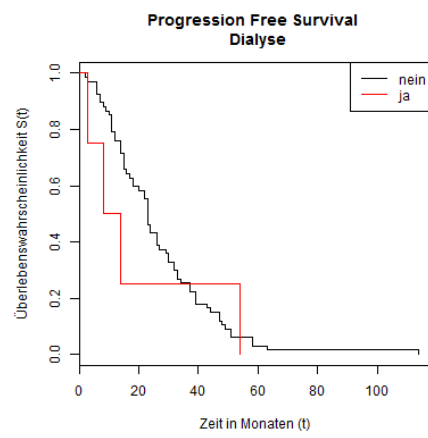


Abb. 15: Dialyse und PFS

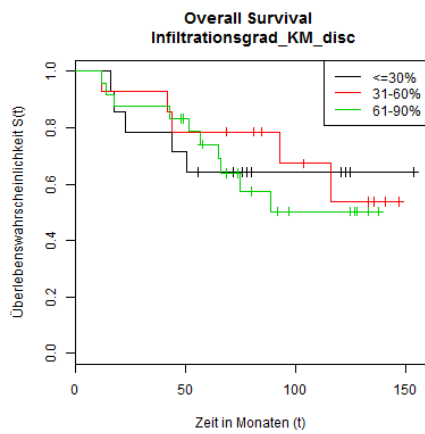


Abb. 16: KM-Infiltration und OS

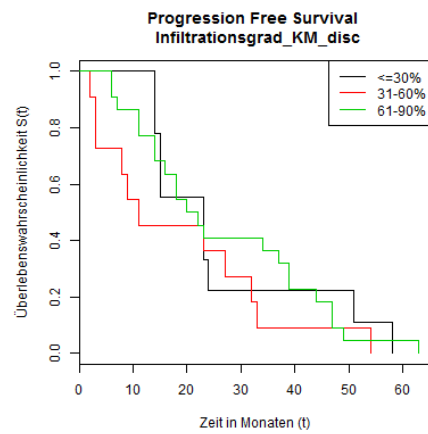


Abb. 17: KM-Infiltration und PFS

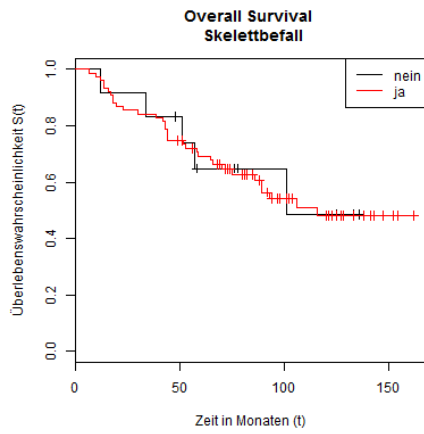


Abb. 18: Skelettbefall und OS

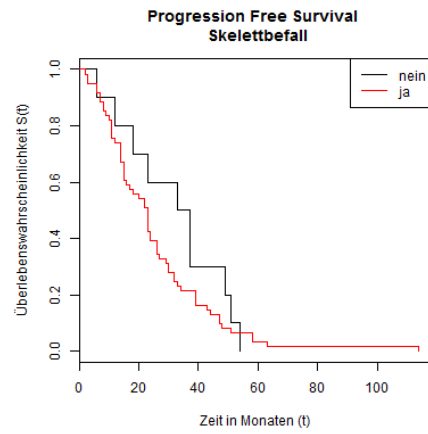


Abb. 19: KM-Infiltration und PFS

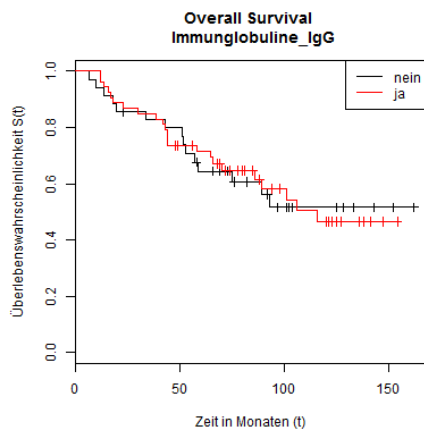


Abb. 20: IgG und OS

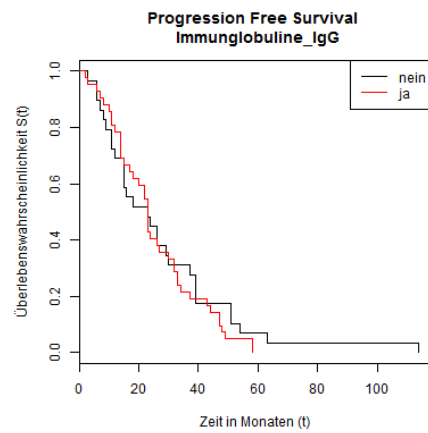


Abb. 21: IgG und PFS

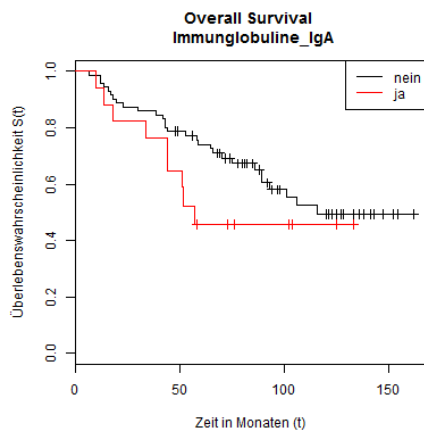


Abb. 22: IgA und OS

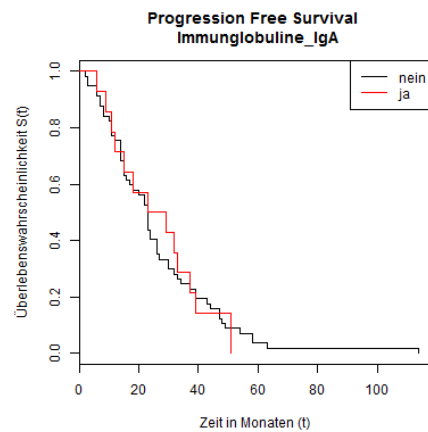


Abb. 23: IgA und PFS

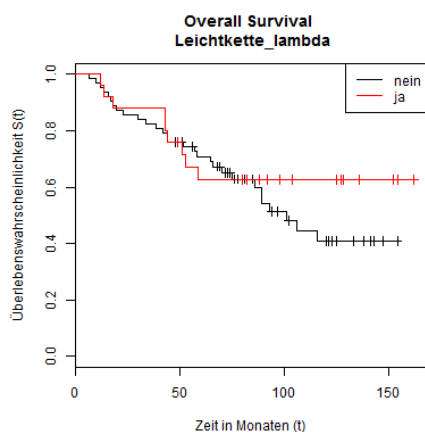


Abb. 24: LK lambda und OS

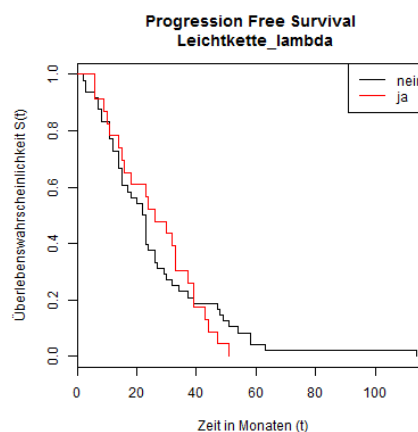


Abb. 25: LK lambda und PFS

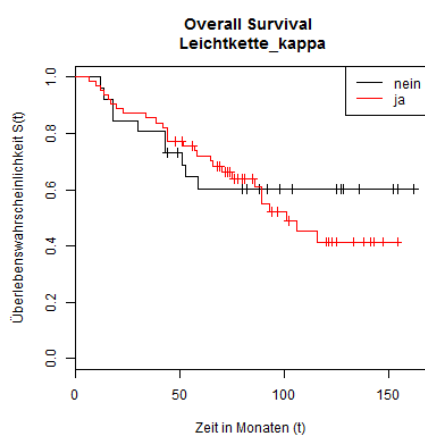


Abb. 26: LK kappa und OS

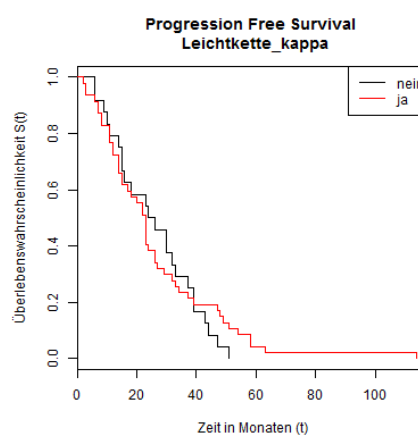


Abb. 27: LK kappa und PFS

Für die Untersuchung des Einflusses der numerischen Variablen Patientenalter wurde das Cox-Modell genutzt. Ein statistisch signifikanter Einfluss konnte dabei nicht gezeigt werden. Im Einzelnen ließ sich für das Patientenalter in Bezug auf das OS ein adjustierter p-Wert von 1,0 errechnen. Der adjustierte p-Wert bezüglich des PFS lag bei $p=0.2055$ und erreichte ebenso kein Signifikanzniveau.

4.6 Behandlungsdaten und deren Einfluss auf PFS und OS

Analog zur Analyse der Patientencharakteristika bei Erstdiagnose wurden die erhobenen Behandlungsdaten in Bezug auf deren Einfluss auf OS und PFS in einer univariaten Analyse überprüft. Bei den Behandlungsdaten wurde die Anzahl der Hochdosis-Chemotherapien als numerische Variable nach dem Cox-Modell untersucht. Die Variablen Art der Konditi-

onierung – volldosiert verglichen mit reduzierter Dosis –, weitere Therapieregime vor Hochdosis-Chemotherapie bei Progress unter Induktions-Therapie und Erhaltungs-Therapie wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven und dem Logrank-Test analysiert. Die Adjustierung der p-Werte mit Bonferroni-Holm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 sowie den Abb. 28-33 dargestellt.

Tabelle 20: Behandlungsdaten und deren Einfluss auf OS und PFS

Variable	p-Wert OS	adj. p-Wert OS	p-Wert PFS	adj. p-Wert PFS
Anzahl Hochdosis-Chemotherapie	0.9627	1	0.7849	1.0000
Konditionierung	0.3391	1	0.5789	1.0000
Weitere Therapie vor Hochdosis-Chemotherapie	0.3754	1	0.9330	1.0000
Erhaltungs-Therapie	0.2213	1	0.4625	1.0000

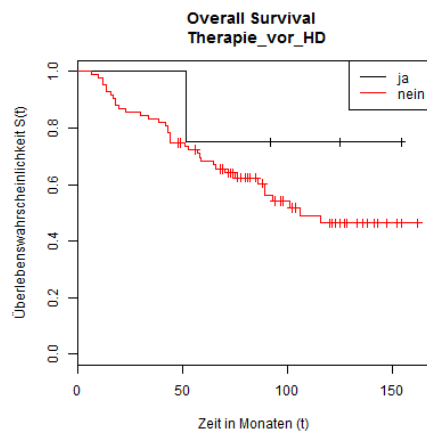


Abb. 28: Weitere Therapien und OS

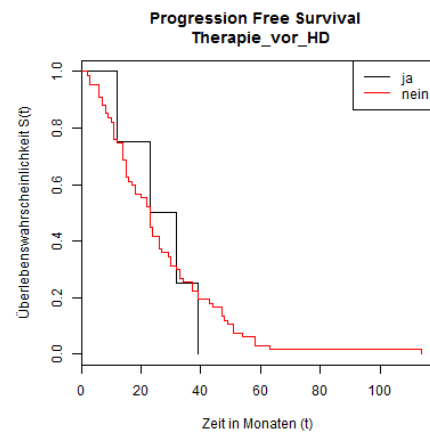


Abb. 29: Weitere Therapien und PFS

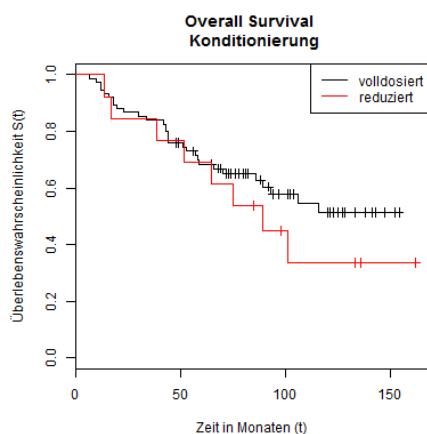


Abb. 30: Konditionierung und OS

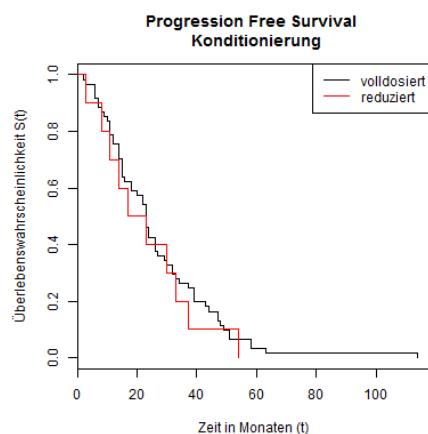


Abb. 31: Konditionierung und PFS

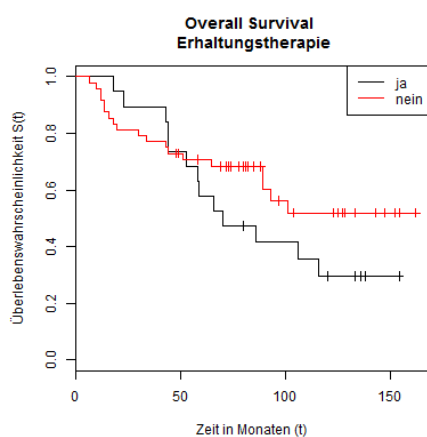


Abb. 32: Erhaltung und OS

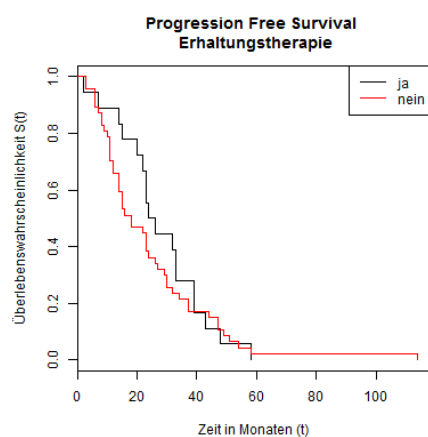


Abb. 33: Erhaltung und PFS

Die Analyse der einzelnen Daten zur Behandlung des Patientenkollektivs zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf OS oder PFS. Es konnten jedoch positive Trends in Bezug auf eine Verbesserung des OS dokumentiert werden bei Patienten, die eine voll-dosierte Konditionierung und eine weitere Therapie nach Versagen der initialen Induktions-Behandlung erhielten, siehe Abb. 28 und 30. Im Einzelnen blieb die Anzahl der Hochdosis-Chemotherapien ohne signifikanten Einfluss auf PFS und OS mit p-Werten von 0,7849 (adjustiert p=1,0) bzw. 0,9627 (adjustiert p=1) ebenso wie die Dosierung der Konditionierung vor Hochdosis-Chemotherapie mit p-Werten von 0,5789 (adjustiertes p=1,0) für das PFS und 0,3391 (adjustiertes p=1,0) für das OS. Weitere Therapien vor Hochdosis-Chemotherapie nach Versagen der initialen Induktions-Therapie erzielten auch keine Verbesserung des PFS und OS (p-Wert PFS 0,9330, adjustiert p=1,0 und p-Wert OS 0,3754, adjustiert p=1,0). Patienten ohne eine Erhaltungstherapie zeigten tendenziell ein verbessertes OS, jedoch wurde statistisch keine Signifikanz erreicht (p=0,2213, adjustiertes p=1,0). Ebenso blieb ein positiver Effekt auf das PFS aus (p= 0,4625, adjustiert p=1,0).

4.7 Multivariate Analyse in Bezug auf PFS und OS (Patientencharakteristika und Behandlungsdaten)

In einer multivariaten Analyse wurden mehrere Variablen gleichzeitig betrachtet und deren Einfluss auf OS und PFS nach dem Cox-Modell untersucht. Die Ergebnisse für OS und PFS sind in den Abb. 34 und 35 dargestellt.

n= 88, number of events= 38					
	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
Geschlechtm	0.10366	1.10923	0.39914	0.260	0.7951
Alter_Erstdiagnose	0.02142	1.02165	0.02253	0.951	0.3417
StadiumII	0.41563	1.51532	0.90950	0.457	0.6477
StadiumIII	-0.11259	0.89352	0.88128	-0.128	0.8983
Dialyseja	-0.26745	0.76533	0.81325	-0.329	0.7423
skelettbefallja	0.57096	1.76996	0.61323	0.931	0.3518
Bortezomib_Induktion2ja	-0.26621	0.76628	0.40363	-0.660	0.5096
Anzahl_Hochdosis	0.05129	1.05263	0.35553	0.144	0.8853
Konditionierungreduziert	0.99477	2.70410	0.56282	1.767	0.0771
Therapie_vor_HDnein	0.93052	2.53584	1.10046	0.846	0.3978
Immunglobuline_IgAja	0.92874	2.53132	0.51847	1.791	0.0732
Immunglobuline_IgGja	0.35644	1.42824	0.44178	0.807	0.4198
Leichtkette_lambdaja	-1.22404	0.29404	0.96862	-1.264	0.2063
Leichtkette_kappaja	-0.84706	0.42867	0.96494	-0.878	0.3800

Abb. 34: Cox-Modell OS

n= 71, number of events= 71 (17 observations deleted due to missingness)					
	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
Geschlechtm	0.03174	1.03225	0.28905	0.110	0.9125
Alter_Erstdiagnose	0.04061	1.04144	0.02006	2.024	0.0429 *
StadiumII	0.37864	1.46030	0.67609	0.560	0.5755
StadiumIII	0.59713	1.81690	0.58657	1.018	0.3087
Dialyseja	0.66532	1.94512	0.73061	0.911	0.3625
skelettbefallja	0.42764	1.53363	0.41429	1.032	0.3020
Bortezomib_Induktion2ja	0.36589	1.44180	0.29040	1.260	0.2077
Anzahl_Hochdosis	-0.04790	0.95323	0.23296	-0.206	0.8371
Konditionierungreduziert	0.46574	1.59319	0.49843	0.934	0.3501
Therapie_vor_HDnein	0.33737	1.40126	0.59169	0.570	0.5686
Immunglobuline_IgAja	0.24452	1.27701	0.38364	0.637	0.5239
Immunglobuline_IgGja	0.36949	1.44699	0.32663	1.131	0.2580
Leichtkette_lambdaja	-0.02221	0.97803	0.68326	-0.033	0.9741
Leichtkette_kappaja	-0.32574	0.72199	0.71058	-0.458	0.6467

Abb. 35: Cox-Modell PFS

In der Summe konnte sowohl in der multivariaten Analyse für das OS als auch für das PFS kein Signifikanzniveau bei den einzelnen Variablen erreicht werden. Der Cox-Test für das OS zeigte einen Likelihood-Ratio-Test mit einem p-Wert von 0,731. Keine der einzelnen Variablen hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS und auch das Modell als Ganzes nicht. Im Einzelnen wurden für die Parameter Geschlecht ($p=0,7951$), Alter bei Erstdiagnose ($p=0,3417$), Stadium II nach Durie und Salmon ($p=0,6477$) bzw. Stadium III

nach Durie und Salmon ($p=0,8983$), Dialysepflichtigkeit ($p=0,7423$), Skelettbefall ($p=0,3518$), Anzahl der Hochdosis-Chemotherapie ($p=0,8853$), Hochdosis-Chemotherapie reduziert ($p=0,0771$), weitere Therapie vor Hochdosis-Chemotherapie beim Versagen der initialen Induktions-Behandlung ($p=0,3978$), betroffenes Immunglobulin IgA ($p=0,0732$), betroffenes Immunglobulin IgG ($p=0,4198$), Leichtkette kappa ($p=0,3800$) und Leichtkette lambda ($p=0,2063$) keine statistischen Signifikanzen in Bezug auf das Gesamtüberleben festgestellt.

Für die Variablen Stadium I, Zytogenetik Hochrisiko, Infiltrationsgrad Knochenmark und Erhaltungs-Therapie war der Anteil an fehlenden Werten zu groß, sodass diese nicht in dem Modell berücksichtigt werden konnten. Auch eine Bortezomib-haltige Induktions-Therapie blieb mit einem p-Wert von 0,5096 ohne Benefit bezogen auf das OS.

In der multivariaten Analyse für das PFS war das Alter bei Erstdiagnose (bei unadjustierten p-Werten) mit einem signifikanten Einfluss auf das PFS assoziiert mit einem p-Wert von 0,0429 und einer Hazard Ratio (HR) von 1,04. Die $HR > 1$ zeigt an, dass ältere Patienten ein schlechteres PFS haben als jüngere. Genauer bedeutet die 1.04, dass pro zusätzlichem Lebensjahr die Sterberate (Hazardfunktion) um 4% steigt. Vergleicht man also einen Patienten mit einem anderen, der x Jahre älter ist, hat der Ältere entsprechend ein 1.04^x -faches Sterberisiko. Bei einem Altersunterschied von 10 Jahren wäre das z.B. der Faktor 1.48, also eine um 48% höhere Sterberate. Die übrigen Variablen Geschlecht ($p=0,9125$), Stadium II ($p=0,5755$) und III ($p=0,3087$) nach Durie und Salmon, Dialysepflichtigkeit ($p=0,3625$), Skelettbefall ($p=0,3020$), Anzahl der Hochdosis-Chemotherapie ($p=0,8371$), reduzierte Konditionierung ($p=0,3501$), weitere Therapie vor Hochdosis-Chemotherapie ($p=0,5686$), Immunglobulin IgA ($p=0,5239$) oder IgG ($p=0,2580$) sowie freie Leichtkette kappa ($p=0,6467$) oder lambda (0,9741) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das PFS bei der untersuchten Population. Ebenso konnte keine statistische Signifikanz in Bezug auf eine PFS-Verlängerung für eine Bortezomib-haltige Induktions-Therapie festgestellt werden mit einem p-Wert von 0,2077. Der Likelihood-Ratio-Test zeigte einen p-Wert von 0,494. Das gesamte Modell erreichte kein Signifikanzniveau.

5 Diskussion

Die Behandlung des Multiplen Myelom hat sich in den letzten Jahren enorm gewandelt. Eine Vielzahl von neuen Medikamenten ist auf den Markt gekommen. Dadurch wird der Therapiealgorithmus immer komplizierter und Entscheidungshilfen für die Auswahl der richtigen Therapie sind notwendig. Neben den publizierten Studiendaten und Zulassungsstudien der einzelnen Medikamente sind insbesondere sog. Real-World-Daten wichtig, um die Therapiekonzepte in der klinischen Wirklichkeit außerhalb von Studien zu validieren. Anhand der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde der Einfluss einer Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie auf das Outcome von Patienten mit Multiplen Myelom im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation am Standort Knappschafts Krankenhaus Bochum untersucht, die außerhalb von Studien behandelt wurden, um die Patienten zu identifizieren, die besonders von einer Therapie mit Bortezomib profitieren. Darüber hinaus wurden in einem weiteren Schritt Patientencharakteristika sowie Behandlungsdaten analysiert und deren Einfluss auf OS und PFS mit dem Ziel untersucht, mögliche Risikofaktoren zu beschreiben, um dadurch die Induktions-Behandlung weiter zu optimieren und ggf. zu modifizieren.

Die analysierten 88 Patienten wurden im Zeitraum von März 1999 bis Januar 2016 im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation in der Medizinischen Universitätsklinik am Standort Knappschafts Krankenhaus Bochum behandelt.

Insgesamt waren der untersuchten Patientengruppe 38,6% männliche und 61,4% weibliche Patienten zugehörig. Das mediane Alter des Untersuchungskollektivs lag bei 58,9 Jahren mit einer Spanne von minimal 35 Jahren bis maximal 75 Jahren. 77% der Patienten waren im Stadium III nach Durie und Salmon, während nur 6,8% dem Stadium I und 14,8% dem Stadium II zuzuordnen waren. Im Vergleich zu anderen Studien zeigte sich bezüglich der Geschlechterverteilung ein Unterschied mit 61,4% weiblichen Probanden in dem analysierten Kollektiv bei ausgeglichener Geschlechterverteilung in ausgewählten Vergleichsstudien [44, 99]. Bezüglich des medianen Alters und der Stadien-Verteilung nach Durie und Salmon gab es keine wesentlichen Abweichungen mit den hier ausgewählten Vergleichspopulationen [99-100]. In einer Untersuchung von Kyle et al. aus dem Jahre 2003 lag das mediane Alter der untersuchten 1027 Patienten mit erstdiagnostiziertem Multiplen Myelom bei 66 Jahren und somit etwas höher als in dem hier analysierten Kollektiv [44]. Als

Transplantationszentrum werden dem Knappschaftskrankenhaus Bochum vor allem die Patienten zugewiesen, welche für eine konsolidierende Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation vorgesehen sind. Dies sind vor allem jüngere Patienten ohne signifikante Komorbiditäten, sodass hier ein möglicher Grund für das jüngere Patientenkollektiv im Vergleich zu der Untersuchung von Kyle und Mitarbeitern liegt.

Das Vorliegen einer Hochrisiko-Zytogenetik war bei insgesamt nur 5,7% der ausgewerteten Patienten dokumentiert. Bei über 50% der Probanden fehlte diese Information, sodass dieser Status als unbekannt angegeben wurde. Ein Grund kann in der Tatsache begründet liegen, dass die flächendeckende zytogenetische Untersuchung und die daraus resultierende Risiko-Stratifizierung in den 1990er und Anfang der 2000er Jahre noch nicht flächendeckend etabliert war. Ein anderer Grund kann sein, dass nicht jede Erstdiagnose in unsere Abteilung gestellt wurde und somit keine standardisierte Diagnostik bei Erstdiagnose erfolgte. Aufgrund der fehlenden Informationen zur Hochrisiko-Zytogenetik bei 54,5% der untersuchten Probanden ist die Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen deutlich eingeschränkt. In einer Studie von Moreau et al. aus dem Jahr 2014 wurde im Rahmen einer anderen Fragestellung u.a. die Datensätze der IFM 2005-01 Studie mit 482 Patienten analysiert und dabei auch Daten zur Hochrisiko-Zytogenetik erhoben. Dort wurde der Anteil der Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik mit 14,8%, also deutlich höher als in der hier untersuchten Patientengruppe, angegeben. In einer anderen untersuchten Kohorte dieser Studie mit insgesamt 1687 Patienten, bestehend aus den GIMEMA/PETHEMA/HOVON-GMMG Studienpatienten, lag der Anteil für die genetische Hochrisiko-Konstellation sogar bei 22,3% [54].

Bei den ausgewählten klinischen Parametern bei Erstdiagnose des MM zeigte sich in der analysierten Gruppe bei 86,4% der Patienten ein Skelettbefall, vergleichbar mit dem Kollektiv, welches von Kyle et al. 2003 untersucht wurde. Dort lag der Anteil an Skelettauffälligkeiten im Sinne von Osteolysen bei knapp 80% [44].

Der Knochenmarkinfiltrationsgrad bei Erstdiagnose wurde in der vorliegenden Arbeit in drei prozentuale Gruppen aufgeteilt (< 30% Infiltrationsgrad, 31-60% Infiltrationsgrad und > 61% Infiltrationsgrad), um einen möglichen prognostischen Stellenwert zu ermitteln. Die Auswahl der Grenzwerte erfolgte dabei empirisch aufgrund der klinischen Erfahrungen am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum und anhand der SLIM-CRAB-Kriterien, nach welchen eine klonale Plasmazellinfiltration von > 60% ein behandlungspflichtiges MM definiert und dies beispielsweise vom sM abgrenzt beim Fehlen von anderen Myelom-definierenden Ereignissen. Bei anderen Vergleichsgruppen, beispielsweise von Srivastava

et al. aus dem Jahr 2013, wird diese Unterscheidung nicht vorgenommen. Der Knochenmarkinfiltrationsgrad mit monoklonalen Myelomzellen lag dort durchschnittlich bei 49% [101].

Die Myelom-assoziierte Niereninsuffizienz wird in der Literatur mit Werten zwischen 15-40% angegeben [44]. In der hier analysierten Kohorte lag der Anteil jedoch nur bei 5,7%, sodass hier auch ein relevanter Unterschied beispielsweise zur der von Kyle et al. untersuchten Population besteht. Grund dafür kann die fehlende Dialyse-Kapazität am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum sein, sodass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz möglicherweise weniger zugewiesen wurden.

Die Immunglobulin-Subklassen verteilten sich bei dem analysierten Patientenkollektiv auf 58% IgG und 17% IgA bei einer Leichtkettenverteilung von 69% für Leichtkette kappa und 27% für Leichtkette lambda. Im Vergleich zu der Analyse von Attal et al. aus dem Jahr 1996, wo 200 Patienten prospektiv untersucht wurden, stellte sich die Verteilung der Immunglobulin-Subklassen ähnlich dar mit 55,5% IgG und 28% IgA [99]. Auch im Vergleich mit Daten des Kompetenznetz Maligne Lymphome, Untergruppe Multiples Myelom, finden sich fast identische Daten für die Immunglobulin- und Leichtkettensubklassen [102]. Die Verteilung wird dort mit 52% für IgG und 21% für IgA angegeben bei einer Differenzierung der freien Leichtketten in 47% für die Leichtkette kappa und 26% für die Leichtkette lambda.

Zusammenfassend betrachtet wurde in der vorliegenden Analyse eine Patientenpopulation abgebildet und untersucht, welche sich im Altersdurchschnitt, der Stadien-Einteilung nach Durie und Salmon, dem Skelettbefall bei Erstdiagnose des MM und der Verteilung der Immunglobulin-/ und Leichtketten-Subklassen nicht wesentlich von anderen Studienpopulationen in der Literatur unterscheidet [44, 99-100, 102]. Unterschiede lagen jedoch in der Geschlechterverteilung mit einer höheren Anzahl an weiblichen Patienten, einer niedrigeren Rate an hochrisikobehafteten zytogenetischen Veränderungen des Patientengutes sowie einer niedrigeren Rate an terminalen Nierenerkrankungen [44, 54, 99-100]. Gründe für die Unterschiede liegen zum Teil an zentrumsspezifischen Gegebenheiten, wie z.B. der fehlenden Dialyse-Kapazität, sodass hier eine Real-World-Situation in der Behandlung des Multiplen Myelom am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum Grundlage für die vorliegende Untersuchung ist.

Die Auswahl der Induktions-Therapie hat erwiesenermaßen einen Einfluss auf das Outcome nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation. Im Jahr 2005 wurde eine Arbeit von Cavo et al. veröffentlicht, welche bei 200 Patienten in einer

retrospektiven Analyse den Einfluss der Induktions-Therapie vor Hochdosis-Chemotherapie untersuchte und einen Vorteil für die Behandlung mit Thalidomid und Dexamethason (Td) im Vergleich zu Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAd) zeigen konnte [103]. Eine retrospektive Analyse aus 2009 von Eom und Mitarbeitern zeigte einen Vorteil zugunsten einer initialen Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zu VAd bei 69 untersuchten Patienten [104]. Ähnliche Daten wurden im Rahmen der HOVON-65/GMMG-HD4-Studie von Sonneveld und Mitarbeitern 2008 und 2010 publiziert. Dabei wurde ebenso ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit PAd im Vergleich zu VAd dokumentiert [105-106].

Mit zunehmender Implementierung der sogenannten „neuen Substanzen“ wie Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid wurde die Auswahl der optimalen Induktions-Therapie immer komplexer. Dass es auch im Zeitalter dieser „neuen Substanzen“ essentiell ist, das optimale Induktions-Therapie-Regime zu wählen und damit den Verlauf nach Hochdosis-Chemotherapie positiv zu beeinflussen, zeigen auch aktuelle Studienergebnisse. So wurde beispielsweise von Chakraborty et al. eine Arbeit im Jahr 2017 publiziert, in der das OS bei 1017 Patienten mit neu diagnostiziertem MM und unterschiedlichen Induktions-Schemata im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation verglichen wurde. Dabei wurden je nach Induktions-Therapie verschiedene Subgruppen gebildet und über eine mediane Beobachtungszeit von 66,7 Monaten analysiert. Im Ergebnis zeigte sich ein signifikanter OS-Vorteil für die Kombinationstherapie von Bortezomib-Lenalidomid und Dexamethason (VRd) im Vergleich zu Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (VCd) oder Bortezomib und Dexamethason (Vd) nach stringenter Induktions-Therapie und früher Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [107]. Gegenwärtig ist die Kombinationstherapie VRd in Deutschland noch nicht zugelassen. Diese Arbeit zeigt jedoch deutlich, dass die Auswahl des initialen Induktions-Regimes einen signifikanten Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung haben kann. Ganz ähnliche Erkenntnisse vermittelt die Analyse von Sekine et al. aus 2018. In einer Netzwerk-Metaanalyse von insgesamt 6474 Patienten wurden 11 unterschiedliche Induktions-Behandlungen unterschieden und ausgewertet in Bezug auf OS, ORR und Sicherheitsprofil. In Summa wurde auch hier ein Vorteil für die gegenwärtig noch nicht zugelassene dreifach Kombinationsbehandlung aus immunmodulatorischer Substanz, PI und Dexamethason gezeigt [108]. Auch hier wird der Auswahl des Induktions-Regimes eine besondere Gewichtung für den weiteren Behandlungserfolg zugemessen. Dass eine Bortezomib-haltige Induktions-Therapie einen Vorteil gegenüber einer rein

chemotherapeutischen Behandlung mit Anthrazyklinen oder Alkylanzien haben kann, konnte in der Vergangenheit an mehreren Studien demonstriert werden. In der Arbeit von Harousseau et al. aus dem Jahr 2010 wurde ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zu einer anthrazyklinbasierten Induktions-Behandlung (VAd) gezeigt. Dabei waren die Raten an kompletten Remissionen nach Induktions-Behandlung und Hochdosis-Chemotherapie signifikant höher als in der VAd-Gruppe. Fernerhin zeigte sich ein Trend zu einer PFS-Verbesserung [82]. Ähnliche Daten publizierte Eom et al. im Jahr 2009 zugunsten einer Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie mit verbesserten Ansprechraten [104].

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der angeführten Studien, dass die Auswahl der Induktions-Therapie einen signifikanten Einfluss auf den weiteren Behandlungsverlauf hat und dass eine Bortezomib-haltige Induktions-Behandlung gegenüber einer chemotherapeutischen Behandlung die Ansprechraten insbesondere vor Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation verbessert.

In diesem Kontext stehend wurde der Einfluss der Induktions-Therapie mit Bortezomib auf das Outcome nach Hochdosis-Chemotherapie am Standort Knappschafts Krankenhaus Bochum in einem Real-World-Setting untersucht. Im Zeitraum von 1999 bis 2008 wurden von den analysierten Patienten insgesamt 43 Patienten (48,9%) ohne Bortezomib in der Induktions-Behandlung therapiert. Ab dem Jahr 2006 wurde eine Bortezomib-haltige Induktions-Therapie bei insgesamt 45 Patienten (51,1%) der Untersuchungsgruppe durchgeführt. Bei den 43 Patienten, welche eine chemotherapeutische Behandlung ohne einen PI erhielten, konnte eine ORR von 81,4% erreicht werden. Im Vergleich dazu wurde mit einer Bortezomib-basierten Induktions-Therapie bei insgesamt 45 Patienten ein deutlich besseres Ansprechen mit einer ORR von 93,3% erreicht. Die Raten an kompletten Remissionen waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich mit 15,6% in der Bortezomib-Gruppe und 18,6% in der reinen Chemotherapie-Gruppe ebenso wie die Rate an partiellen Remissionen, welche sich mit 51,1% (mit Bortezomib) und 53,5% (ohne Bortezomib) nicht wesentlich unterschieden. Bei den Ansprechraten im Sinne eine VGPR konnte mit Bortezomib ein deutlicher Vorteil mit 26,7% im Vergleich zu nur 9,3% ohne PI Behandlung in der Induktion erzielt werden.

Im Vergleich zur Arbeit von Harousseau und Mitarbeitern aus dem Jahr 2010 zeigte sich die CR-Rate in der Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie fast identisch. Dort konnte mit einer Bortezomib-basierten Induktions-Therapie eine CR-Rate von 14,8% im Vergleich zu nur 6,4% im VAd-Arm dokumentiert werden. Auch die VGPR-Raten sind über-

tragbar mit einem Vorteil für die Behandlung mit Bortezomib mit 37,7% vs 15,0% bei Harousseau et al. und 26,7% vs. 9,3% in der hier vorliegenden Analyse.

Auch der Vergleich zu der retrospektiven Studie von Eom et al. aus dem Jahr 2009 ergibt ein ähnliches Bild. In der dort untersuchten Patientengruppe zeigte sich ein Gesamtansprechen von 90% in der Bortezomib-Gruppe und nur 81% in der Patientengruppe, welche mit VAd behandelt wurde, verglichen mit 93,3% und 81,4% in dem hier untersuchten Kollektiv. Die dort in der Studie dokumentierten Raten an „high-quality response rates“ wie einer VGPR und CR konnten in absoluten prozentualen Zahlen hier nicht erreicht werden. Dort erreichten 66% der Patienten in der Bortezomib-haltigen Behandlungsgruppe eine VGPR oder CR verglichen mit 42,3% (VGPR und CR) in der vorliegenden Analyse. Die prozentualen Angaben einer VGPR oder CR in der VAd-Gruppe war in der Untersuchung von Eom und Mitarbeitern mit 34,2% signifikant niedriger im Vergleich zur PI-haltigen Behandlungsgruppe. Bei den Patienten mit rein chemotherapeutischer Induktions-Therapie am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum lag die Rate an „high-quality response rates“ bei 27,9%.

Zusammenfassend sind die hier dokumentierten Real-World-Ansprechraten vergleichbar mit den angeführten Vergleichsstudien und zeigen einen Vorteil bezüglich des Erreichens einer VGPR und CR zugunsten der Behandlung mit Bortezomib. Die in den zitierten Studien erhobenen Daten konnten am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum an einem „Nicht-Studien“ Patientenkollektiv reproduziert werden, welches sich in einigen zuvor genannten Punkten deutlich von anderen Patientenkollektiven der angeführten Studien unterscheidet. Die Kongruenz der Daten ist unter Gesichtspunkten der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum ebenso von Bedeutung.

Das Erreichen einer sogenannten „high-quality response“ zeigte in der Vergangenheit bereits einen signifikanten Einfluss auf das Outcome nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation mit einer OS-Verbesserung post Transplantation, so dass der bestmögliche Remissionsstatus vor Hochdosis-Chemotherapie das erklärte Ziel der Induktions-Behandlung sein muss [109-110].

Das mediane PFS und OS in dem analysierten Patientenkollektiv lag bei 23 bzw. bei 116 Monaten. Bei den 1017 analysierten Patienten von Chakraborty et al. aus dem Jahr 2017 lag das mediane PFS bei 32,4 Monaten und das mediane OS bei 96,1 Monaten. In anderen Untersuchungen, z.B. von Harousseau et al. aus 2010, wurden bei 482 Patienten mediane Daten für PFS und OS von 32,9 Monaten und 79,4 Monaten bei einer Nachbeobachtungs-

zeit von median 32,2 Monaten angegeben. Aufgrund der langen Nachbeobachtungszeit durch die im Knappschafts Krankenhaus Bochum durchgeführte und etablierte monatlich aktualisierte Stammzelldokumentation sind hier die Vergleichbarkeiten nicht optimal. Dennoch ist die mediane OS-Zeit von 116 Monaten ein deutlich positiver Indikator für die Qualität der Behandlung am Standort Knappschafts Krankenhaus Bochum.

In einem weiteren Schritt wurde der Einfluss der Bortzomib-haltigen Induktions-Therapie auf das PFS und OS in einer univariaten Analyse untersucht. Dabei konnte rechnerisch kein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Bortzomib ermittelt werden, obwohl die o.g. Ansprechraten und insbesondere das Erreichen einer CR oder VGPR nach Induktions-Therapie mit Bortezomib deutlich verbessert werden konnte. Ein Grund kann die niedrige Patientenzahl sein, sodass sich der auch optisch in Abb. 6 zu sehende Trend bzgl. einer OS-Verbesserung rechnerisch nicht bestätigen ließ. Dass die Verbesserung der Ansprechraten zugunsten einer CR oder VGPR sich jedoch nicht automatisch in eine OS-Verlängerung transferieren lässt, zeigte auch die Arbeit von Eom et al. aus dem Jahr 2009 [104]. Dort konnte trotz verbesserter Ansprechraten durch die Bortezomib-haltige Induktions-Therapie keine Verbesserung des OS erzielt werden. Ähnliche Daten werden von Housseau et al. aus 2010 beschrieben, wo sich trotz verbesserter Ansprechraten lediglich ein Trend zu einer PFS-Verbesserung zugunsten der Bortezomib-haltigen Behandlung zeigte [82]. Ein Grund dafür kann der enorme therapeutische Stellenwert der Hochdosis-Chemotherapie sein. Denn auch bei einem Versagen der Induktions-Behandlung können langfristige Remissionen aus Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation resultieren [111]. Fernerhin existieren wirksame Salvage-Therapiestrategien, welche auch bei vorbehandelten Patienten noch gute Remissionen erzielen und somit die OS-Daten nachhaltig beeinflussen können [112-113].

Die Aufschlüsselung der einzelnen Therapieregime der Induktions-Behandlung der hier untersuchten Patienten lässt ebenfalls einen Trend zugunsten einer OS-Verbesserung durch die Behandlung mit VCD und Vd erahnen (vgl. Abb.4), welcher sich rechnerisch nicht bestätigen ließ. Hier sind weitere Untersuchungen an einer größeren Patientenkohorte notwendig, um die optischen Trends in den rechnerischen Modellen zu bestätigen.

In dieser Arbeit wurde nicht nach den Folge-Therapie im Rezidiv nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation gefragt, sodass ein möglicher Cross-over in eine Bortezomib-haltige Behandlung bei initial rein chemotherapeutischer Induktions-Therapie nicht erfasst wurde. Nach der Implementierung von Bortezomib im Jahr 2006 ist dies jedoch sehr wahrscheinlich für die Patienten ohne PI Behandlung in der Induktions-Therapie. Somit sind relevante OS-Vorteile möglicherweise nicht produzierbar

bei einer Bortezomib-haltigen Salvage-Therapie im Rezidiv. Auch hier wird die Notwendigkeit von Real-World Daten zur Behandlung des MM deutlich, um genau diese Probleme zu erfassen und weitere wissenschaftliche Untersuchungen anzustellen.

In summa kann am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum anhand der vorliegenden Arbeit festgehalten werden, dass durch die Behandlung mit Bortezomib in der Induktions-Therapie die Remissionstiefe vor Hochdosis-Chemotherapie gemäß den Erwartungen der großen internationalen Studien erreicht werden und somit Bortezomib beim Fehlen von Kontraindikationen integraler Bestandteil in der Induktions-Behandlung sein sollte. Ein positiver Einfluss auf das OS post Hochdosis-Chemotherapie ließ sich rechnerisch nicht belegen, obwohl ein positiver Trend in den Kaplan-Meier-Kurven zu erkennen ist. Hier werden weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven von Nöten sein, um ggf. eine statistische Signifikanz zu produzieren. Die Analysen bezüglich einer PFS-Verbesserung durch Bortezomib blieben ebenso ohne statistische Signifikanz. Die zuvor angeführten Gründe sind auch auf diese Tatsache anwendbar. Auch in den anderen zitierten Analysen ließen sich trotz verbesserter Ansprechraten keine signifikanten PFS-Vorteile produzieren.

In einem weiteren Schritt wurden spezifische Patientencharakteristika und Behandlungsdaten untersucht und deren Einfluss auf PFS und OS betrachtet. In der Untersuchung wurden die Patientencharakteristika Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Stadium nach Durie und Salmon, Hochrisiko-Zytogenetik, Dialysepflichtigkeit, Knochenmarkinfiltrationsgrad, Skelettbefall, Immunglobulin-Klasse und Leichtkettentyp univariat und multivariat untersucht. Bei den Behandlungsdaten und deren prognostischem Stellenwert wurden Anzahl der Hochdosis-Chemotherapie, Dosierung der Konditionierungstherapie, weitere Therapien vor Hochdosis-Chemotherapie und Erhaltungs-Therapie nach Hochdosis-Chemotherapie unterschieden und uni- sowie multivariat analysiert. Der einzige statistisch signifikante Faktor in der univariaten Analyse war das Vorhandensein einer Hochrisiko-Zytogenetik. Ein Trend in Bezug auf das OS ließ sich rechnerisch nicht verifizieren. Gründe hierfür können wiederum in der geringen Fallzahl der analysierten Kohorte liegen. Der prognostische Stellenwert der Hochrisiko-Zytogenetik ist international in großen Studien validiert [52-53, 61] und lässt sich auch hier - wenn auch eingeschränkt - bestätigen. Diese Patienten bedürfen einer besonders intensiven Induktions-Behandlung, die nach den o.g. Daten Bortezomib als integralen Bestandteil enthalten sollte. In der Arbeit von Sonneveld und Mitarbeitern konnte 2012 gezeigt werden, dass Patienten mit einer Hochrisiko-Konstellation besonders von der Behandlung mit Bortezomib profitieren, nämlich mit

einem verbesserten progressionsfreien und Gesamtüberleben im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie [98]. Aufgrund der geringen Zahl an dokumentierten Hochrisiko-Konstellationen am hier untersuchten Patientenkollektiv ist diese Korrelation nicht möglich.

In der multivariaten Analyse zeigte das Patientenalter bei Erstdiagnose bei unadjustierten p-Werten einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Bei der Behandlung des MM wird dem Alter schon vor Therapieplanung eine wichtige Rolle zugeschrieben, nämlich im Kontext der Entscheidung, ob der Patient einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation zugeführt werden kann oder nicht. Aber auch in anderen Risiko-Stratifizierungen spielt neben klinischen Faktoren das Alter der Patienten eine wesentliche Rolle [114].

Zusammenfassend fanden sich als unabhängige prognostische Faktoren das Vorhandensein einer Hochrisiko-Zytogenetik sowie das Alter bei Erstdiagnose, welche in den verschiedenen Modellen jeweils mit einem Einfluss auf das progressionsfreie Überleben verbunden waren.

6 Zusammenfassung

In der hier vorliegenden retrospektiven Analyse wurde der Einfluss einer Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie auf das Outcome bei Patienten mit MM im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation am Standort Bochum in einem Real-World-Setting untersucht. Die analysierte Patientenkohorte unterscheidet sich im Altersdurchschnitt, der Stadien-Einteilung nach Durie und Salmon, dem Skelettbefall bei Erstdiagnose des MM und der Verteilung der Immunglobulin-/ und Leichtketten-Subklassen nicht wesentlich von anderen Studienpopulationen, welche in der Literatur beschrieben sind. Es zeigten sich jedoch Abweichungen in der Geschlechterverteilung mit einer höheren Anzahl an weiblichen Patienten, einer niedrigeren Rate an hochrisikobehafteten zytogenetischen Veränderungen des Patientengutes sowie einer niedrigeren Rate an terminalen Nierenerkrankungen, sodass hier eine Real-World-Situation in der Behandlung des MM am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum abgebildet wurde. Durch den Einsatz von Bortezomib in der Induktions-Therapie konnte im untersuchten Zeitraum eine deutliche Verbesserung der Gesamtansprechraten zugunsten einer „high quality response“ (CR und VGPR) im Vergleich zu einer rein chemotherapeutischen Behandlung erzielt werden. Die erhobenen Ansprechraten decken sich mit den Analysen anderer deutlich größerer Studien und zeigen einen hohen Qualitätsstand in der Behandlung des MM am Standort Knappschaftskrankenhaus Bochum eines Real-World-Kollektivs an. In den analysierten Daten zeigte sich ein klarer Trend für einen Überlebensvorteil durch die Bortezomib-haltige Induktions-Therapie. Jedoch ließ sich dieser positive Trend nicht in eine statistische Signifikanz transferieren. Gründe hierfür liegen zum einen an der relativ kleinen Patientenkohorte und fernerhin an dem enormen therapeutischen Stellenwert der Hochdosis-Chemotherapie sowie den wirksamen Salvage-Therapien in der Zweit- und Drittlinienbehandlung, welche möglicherweise auch Bortezomib-haltig waren bei zuvor rein chemotherapeutischer Behandlung.

Weiterhin wurden in einem anderen Schritt Patientencharakteristika sowie Behandlungsdaten analysiert und deren Einfluss auf OS und PFS mit dem Ziel untersucht, mögliche Risikofaktoren zu beschreiben, um dadurch die Induktions-Behandlung weiter zu optimieren und ggf. zu modifizieren. Dabei konnte in der univariaten Analyse nur dem Vorliegen einer Hochrisiko-Zytogenetik ein signifikanter Einfluss in Bezug auf das PFS beigemessen werden. Die anderen analysierten Parameter und Variablen blieben ohne Einfluss. Darüber hinaus konnte in der multivariaten Analyse dem steigenden Patientenalter ein negativer Einfluss auf das PFS zugeschrieben werden. Neue Risikofaktoren konnten anhand der

vorliegenden Analyse nicht definiert werden.

Zusammenfassend sollte nach den erhobenen Daten eine Bortezomib-haltige Induktions-Therapie allen Patienten ohne harte Kontraindikationen gemäß der aktuellen Zulassung zugänglich gemacht werden. Die Studienergebnisse zur Bortezomib-haltigen Induktions-Therapie konnten an einer Real-World-Population am Standort Bochum bestätigt und validiert werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Katzel JA, Hari P, Vesole DH (2007) Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future. *CA Cancer J Clin.* 57 (5): 301–18
- [2] Onkopedia Leitlinie: Multiples Myelom (Stand: Mai 2018) (Zugriff am 23.06.2019) <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2017) Cancer Statistics 2017. *CA Cancer J Clin.* 67(1):7
- [4] Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D, Møller H (2004) Consultant Haematologists, South Thames Haematology Specialist Committee. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol.* 127(3):299
- [5] Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F (2010), HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116(19):3724
- [6] Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E (2011) Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 105(11):1684-92
- [7] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd (2004) Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* 101(11):2667
- [8] Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O (2010) Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin Proc.* 85(3):225

- [9] Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, Dicker DJ, Chimed-Orchir O, Dandona R, Dandona L, Fleming T, Forouzanfar MH et al. (2017) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 3(4):524
- [10] Devine H, Verina D (2017) Young Adults with Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.* 33(3):316-331
- [11] Bladé J, Kyle RA (1998) Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma.* 30(5-6):493
- [12] Chen Y, Lairson DR, Chan W, Du XL (2017) Improved survival in Medicare patients with multiple myeloma: findings from a large nationwide and population-based cohort. *Med Oncol.* 34(9):153
- [13] Barlogie B, Attal M, Crowley J, van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P, Durie BG, Harousseau JL (2010) Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol.* 28(7):1209–1214
- [14] McElwain TJ, Powles RL (1983) High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 2(8354):822–824
- [15] Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R (1986) High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 67(5):1298–1301
- [16] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orlovski RZ et al. (2003) A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 348(26):2609–2617

- [17] Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 341(21):1565–1571
- [18] Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, Schlossman RL, Rajkumar SV, Desikan KR, Hideshima T, Munshi NC, Kelly-Colson K et al. (2006) A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 108(10):3458–3464
- [19] Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, Minnema MC, Lassen U, Krejcik J, Palumbo A, van de Donk NW, Ahmadi T et al. (2015) Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 373(13):1207
- [20] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Moreau P, Mateos MV, Magen H, Belch A, Reece D et al. (2015) ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 373(7):621
- [21] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P et al. (2014) ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 372(2):142
- [22] Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, Hui AM, Gupta N, Di Bacco A, Yu J, Shou Y, Niesvizky R (2014) Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 124(7):1047-55
- [23] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd (2002) A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 346(8):564

- [24] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Remstein ED, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd (2003) Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 102(10):3759
- [25] Kyle RA, Finkelstein S, Elveback LR, Kurland LT (1972) Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma. *Blood* 40(5):719
- [26] Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF (1982) Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France. *J Clin Pathol.* 35(1):63
- [27] Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G (2003) Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. *Br J Haematol.* 121(3):405
- [28] Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M (2007) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc.* 82(12):1474
- [29] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ 3rd (2006) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 354(13):1362
- [30] Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E (2011) Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 105(11):1684-92
- [31] Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H (2010) International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (mgus) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: Imwg consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 24(6):1121–1127

- [32] Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF (2012) Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 9(9):494
- [33] Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA (2011) Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 365(5):474
- [34] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, Dispenzieri A, Fonseca R, Sher T, Kyle RA, Lin Y, Russell SJ et al. (2013) Mayo Clinic. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* 88(4):360
- [35] Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV (2012) Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 27(4):941
- [36] Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, Clark RJ, Melton LJ 3rd, Gertz MA, Kumar SK, Fonseca R, Jelinek DF et al. (2008) Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 111(2):785
- [37] Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, B auerle T, Ayyaz S, Heiss C, Hielscher T, Moehler TM, Egerer G, Neben K, Ho AD, Kauczor HU et al. (2010) Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 28(9):1606
- [38] Kastritis E, Mouloupoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA (2014) The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 28(12):2402
- [39] Merz M, Hielscher T, Wagner B, Sauer S, Shah S, Raab MS, Jauch A, Neben K, Hose D, Egerer G, Weber MA, Delorme S et al. (2014) Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 28(9):1902-8

- [40] Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, Raje N, Sezer O, Zweegman S, Shah J, Badros A, Shimizu K et al. (2015) Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol.* 33(6):657
- [41] Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV (2007) Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 356(25):2582
- [42] Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB (2007) Multiple myeloma: Causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 100:635-640
- [43] Friese CR, Abel GA, Magazu LS (2009) Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma* 50:392-400
- [44] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM et al. (2003) Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 78(1):21
- [45] Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M (2009) Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol.* 21(2):325
- [46] Durie BG, Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36(3):842
- [47] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H et al. (2005) International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 23(15):3412
- [48] 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 et al. (2015)

Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 33(26):2863-9

- [49] Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL (2009) International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 23:1545-1556
- [50] Hillengass J, Delorme S (2012) Multiple myeloma: Current recommendations for imaging. *Der Radiologe* 52:360-365
- [51] International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J of Haemat* 2003;(121):749-757
- [52] Rajkumar SV (2012) Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 87(1):78
- [53] Rajkumar SV (2011) Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 8(8):479
- [54] Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, Rosinol L, Attal M, Pezzi A, Goldschmidt H, Lahuerta JJ, Marit G, Palumbo A, van der Holt B, Bladé J et al. (2014) Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *Clin Oncol.* 32(20):2173
- [55] Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, Witzig TE, Therneau TM, Kyle RA, Litzow MR, Gertz MA, Greipp PR (1999) Plasmablastic morphology is an independent predictor of poor survival after autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 17(5):1551-7
- [56] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E et al. (2016) International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual dis-

ease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 17(8):e328-46

- [57] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, BladéJ, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G et al. (2006) International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20(9):1467
- [58] Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orlowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T et al. (2011) International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 117(18):4691
- [59] Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, Kumar S, Munshi NC, Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, San Miguel J et al. (2009) International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* 23 (10): 1904–12
- [60] Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlowski R, BladéJ, Sezer O, Ludwig H, Dimopoulos MA, Attal M, Sonneveld P, Boccadoro M et al. (2011) International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 117(23):6063
- [61] Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, Chng WJ, Moreau P, Attal M, Kyle RA, Caers J, Hillengass J et al. (2016) Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 127(24):2955-62
- [62] Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastiris E, Goldschmidt H, Joshua D, Orlowski RZ, Powles R, Vesole DH, Garderet L et al. (2016) International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 34(13):1544-57

- [63] Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orłowski R, Kumar S, Usmani S, Roodman D, Niesvizky R, Einsele H, Anderson KC et al. (2014) New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 28(3):525-42
- [64] Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, Lentzsch S, Ming Chen W, Hou J, Jurczyszyn A, Romeril K, Hajek R et al. (2014) International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5):981-92
- [65] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S et al. (2013) International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 28(2):269-77
- [66] 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 et al. (2014) 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.* 32(6):587
- [67] Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orłowski RZ, Barlogie B et al. (2017) Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389(10068):519
- [68] Teicher BA, Ara G, Herbst R, Palombella VJ, Adams J (1999) The proteasome inhibitor PS-341 in cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 5(9):2638-45
- [69] Pham LV, Tamayo AT, Yoshimura LC, Lo P, Ford RJ (2003) Inhibition of constitutive NF- κ B activation in mantle cell lymphoma B cells leads to induction of cell cycle arrest and apoptosis. *J. Immunol.* 171: 88–95

- [70] Ling YH, Liebes L, Jiang JD, Holland JF, Elliott PJ, Adams J, Muggia FM, Perez-Soler R (2003) Mechanisms of proteasome inhibitor PS-341-induced G(2)-M-phase arrest and apoptosis in human non-small cell lung cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.* 9: 1145–1154
- [71] Frankel A, Man S, Elliott P, Adams J, Kerbel RS (2000) Lack of multicellular drug resistance observed in human ovarian and prostate carcinoma treated with the proteasome inhibitor PS-341. *Clin. Cancer Res.* 6: 3719–3728
- [72] Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J, Anderson KC (2001) The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res.* 61: 3071–3076
- [73] Jagannath S, Barlogie B, Berenson J (2004) A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol.* 127:165–72
- [74] Ma MH, Yang HH, Parker K (2003) The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res.* 9:1136–44
- [75] Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG (2003) The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 101:2377–80
- [76] Reece DE, Piza GR, Trudel (2005) A phase I-II trial of bortezomib (Velcade) and oral cyclophosphamide plus prednisolone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 106:2556
- [77] Kropff M, Bisping G, Liebisch P (2005) Bortezomib in combination with high-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 106:2549
- [78] Popat R, Oakervee HE, Foot N (2005) A Phase I/II study of bortezomib and low dose intravenous melphalan for relapsed myeloma. *Blood* 106:2555

- [79] Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S (2004) Characterization and reversibility of peripheral neuropathy in patients with advanced multiple myeloma treated with bortezomib (VELCADE). The SUMMIT and CREST study group. *Hematol J.* 5:129
- [80] Moreau P, Coiteux V, Hulin C, Leleu X, van de Velde H, Acharya M, Harousseau JL (2008) Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 93(12):1908-11
- [81] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhtman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A et al. (2011) Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 12(5):431-40
- [82] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H et al. (2010) 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.* 28(30):4621-9
- [83] Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Teruel AI, Bengoechea E, Palomera L, de Arriba F, Esseltine DL, Cakana A, Pei L, van de Velde H, Miguel JS (2016) Outcomes with two different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) for previously untreated multiple myeloma: matched pair analysis using long-term follow-up data from the phase 3 VISTA and PETHEMA/GEM05 trials. *Ann Hematol.* 95(12):2033-2041
- [84] Vij R, Wang M, Kaufman JL, Lonial S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, Kukreti V, Jagannath S, McDonagh KT, Alsina M, Bahlis NJ, Reu FJ et al. (2012) An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 119(24):5661

- [85] Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, Trudel S, Kukreti V, Bahlis N, Alsina M, Chanan-Khan A, Buadi F et al. (2012) A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 120(14):2817
- [86] Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalierchik E, Huang M, Orłowski RZ, Niesvizky R (2013) Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood* 122(18):3122-8
- [87] Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H et al. (2016) Health-Related Quality of Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 34(32):3921-3930
- [88] Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J et al. (2016) ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 17(1):27
- [89] Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L et al. (2016) Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 31(6):1368
- [90] Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa AM, Simpson DR et al. (2016) Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 28;374(17):1621-34

- [91] Vesole DH, Tricot G, Jagannath S, Desikan KR, Siegel D, Bracy D, Miller L, Cheson B, Crowley J, Barlogie B (1996) Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned? *Blood* 88(3):838
- [92] Awan F, Kochuparambil ST, Falconer DE, Cumpston A, Leadmon S, Watkins K, Deremer D, Jillella A, Craig M, Hamadani M (2013) Comparable efficacy and lower cost of PBSC mobilization with intermediate-dose cyclophosphamide and G-CSF compared with plerixafor and G-CSF in patients with multiple myeloma treated with novel therapies. *Bone Marrow Transplant.* 48(10):1279-1284
- [93] Kumar S, Dingli D, Dispenzieri A, Lacy M, Hayman SR, Buadi F, Rajkumar S, Litzow M, Gertz M (2008) Impact of additional cytoreduction following autologous SCT in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 42(4):259
- [94] Kumar SK, Dingli D, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, Rajkumar SV, Litzow MR, Gertz MA (2008) Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis. *Am J Hematol.* 83(8):614
- [95] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S et al. (2012) Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 366(19):1782-91
- [96] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, Giralt S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS et al. (2012) Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple my. *N Engl J Med.* 366(19):1770-81
- [97] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, Pezzatti S, Caravita T, Cerrato C, Ribakovsky E, Genuardi M, Cafro A et al. (2014) Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 371(10):895

- [98] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S et al. (2012) Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 30(24):2946
- [99] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med.* 11;335(2):91-7
- [100] Samaras P, Blickenstorfer M, Haile SR, Siciliano D, Petrausch U, Mischo A, Zweifel M, Honegger H, Schanz U, Stüssi G, Taverna C, Bauer S et al. (2011) Validation of prognostic factors and survival of patients with multiple myeloma in a real-life autologous stem cell transplantation setting: a Swiss single centre experience. *Swiss Med Wkly.* 141:w13203
- [101] Srivastava G, Rana V, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Dingli D, Zeldenrust S, Russell S, McCurdy A, Kapoor P et al. (2013) Long-term outcome with lenalidomide and dexamethasone therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia.* 27(10):2062-6
- [102] Knop S (2013) (Zugriff am 09.01.2019) Kompetenznetz Maligne Lymphome: Einteilung des multiplen Myeloms.
<http://www.lymphome.de/InfoLymphome/MultipleMyelome/Einteilung.jsp>.
Am 06.12.2007 veröffentlicht und am 26.09.2013 letztmalig aktualisiert
- [103] Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, Vivo A de, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G et al. (2005) Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 106 (1): 35–9

- [104] Eom H, Min C, Cho B, Lee S, Lee J, Min W, Kim C, Kim M, Kim Y (2009) Retrospective comparison of bortezomib-containing regimens with vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol.* 39 (7): 449–55
- [105] P. Sonneveld *et al.*, “HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM),” *Blood*, vol. 116, no. 21, pp. 40 LP – 40, Nov. 2010.
- [106] P. Sonneveld *et al.*, “First Analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Adriamycin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD as Induction Treatment Prior to High Dose Melphalan (HDM) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM),” *Blood*, vol. 112, no. 11, pp. 653 LP – 653, Nov. 2008.
- [107] Chakraborty R, Muchtar E, Kumar S, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Hayman SR, Hogan WJ, Kapoor P, Lacy MQ, Leung N, Gertz MA (2017) The impact of induction regimen on transplant outcome in newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Bone Marrow Transplant.* 52(1):34-40
- [108] Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, da Fonte Pithan C, Sosnoski M, Morais VD, Falcetta FS, Ribeiro MR, Salazar AP, Ribeiro RA (2019) Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis. *Hematol Oncol.* 37(1):62-74
- [109] Attal M, Harousseau J, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet J (2003) InterGroupe Francophone du Myélome Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma, *N Engl J Med.* 349: 2495-502
- [110] Child J, Morgan G, Davies F, Owen R, Bell S, Hawkins K (2003) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 348: 1875 – 83

- [111] Singhal S, Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Kulkarni S, Mehta J (2002) Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and autotransplantation in myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 30: 673-9
- [112] Trudel S, Tessoulin B, Jullien M, Blin N, Gastinne T, Mahé B, Dubruille V, Bonnet A, Lok A, Chevallier P, Peterlin P, Garnier A et al. (2019) Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma patients in a real-life setting: a single-center retrospective study. *Ann Hematol.* 98(6):1441-1447
- [113] Maisnar V, Stefanikova Z, Spicka I, Pour L, Minarik J, Flochova E, Radocha J, Gregora E, Stecova N, Jelinek T, Jungova A, Kralikova E et al. (2019) Lenalidomide and dexamethasone in treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma - analysis of data from the Czech Myeloma Group Registry of Monoclonal Gammopathies. *Neoplasma.* 23;66(3):499-505
- [114] Radocha J, Hájek R, Brožová L, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Jungová A, Jelínek T, Heindorfer A, Sýkora M, Maisnar V (2019) Simplified novel prognostic score for real-life older adults with multiple myeloma-registry-based analysis. *Ann Hematol.* 2019 Apr;98(4):951-962

8 Danksagung

Mein besonderer Dank richtet sich an all die Menschen, die mich auf dem langen und nicht immer einfachen Weg der Fertigstellung dieser Arbeit begleitet, motiviert und unterstützt haben.

Außerordentlich danken möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Alexander Baraniskin für seine Ratschläge und die konstruktiven Gespräche insbesondere in der Anfangs- und Schlussphase der Arbeit und die hervorragende Betreuung über den gesamten Zeitraum der Datensammlung und Erstellung dieser Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wolff Schmiegel bedanken, dessen Patienten aus der Medizinischen Klinik am Knappschaftskrankenhaus Bochum den Kern meiner Analyse bilden.

Ein besonderer Dank gilt außerdem Prof. Dr. Roland Schroers, der mir über die gesamte Phase meiner Arbeit Mut zugesprochen und mich stetig motiviert und in vielen Gesprächen mir beratend zur Seite gestanden hat.

Bei Dr. Deepak Vangala möchte ich mich herzlich für die Vor-Korrektur meiner Arbeit bedanken und schaue gerne zurück auf die vielen konstruktiven Gespräche und den fachlichen Austausch.

Bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Medizinischen Klinik, insbesondere denen im Stammzelllabor, möchte ich mich für die Kooperation bei dem Zusammentragen der Patientendaten bedanken. Stellvertretend sei dabei Sabine Plambeck genannt.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern der Medical Bioinformatics des Medizinischen Proteom-Centers der Ruhr-Universität Bochum für die Kooperation bei der statistischen Auswertung. Stellvertretend sei dabei Karin Schork erwähnt.

Ein weiterer Dank geht an Dr. Cornelius Kruse und Tessa Kruse für das Korrekturlesen meiner Arbeit sowie an meinen kompletten Freundeskreis, welcher mich immer unterstützt hat.

Ein großes Dankeschön möchte ich meinen lieben Eltern Birgit und Roland Eckhardt, meinem Bruder Dr. Tobias Eckhardt und Dr. Johanna Rubelowski aussprechen. In all den Jahren habt ihr mir immer Mut zugesprochen und geholfen, auch schwierige Phasen zu überstehen und die Kraft gegeben, dieses Projekt zum Abschluss zu bringen.

Vor allem gilt mein Dank aber meiner Frau, Kathrin Eckhardt. Danke für deine Unterstützung, Liebe, Zuwendung und den Freiraum diese Arbeit zu finalisieren. Danke, dass du immer an mich geglaubt hast. Ohne dich wäre diese Arbeit nur schwer möglich gewesen!

Zuletzt möchte ich mich bei den Patienten bedanken, die sich im Knappschaftskrankenhaus haben behandeln lassen, wodurch diese Untersuchung erst möglich geworden ist.

9 Lebenslauf

Name	Matthias Eckhardt
Geburtstag/-ort	21.11.1982 in Dortmund
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch

Persönlicher und beruflicher Werdegang

1989-1993	Ostenberg Grundschule Dortmund
1993-2002	Leibniz Gymnasium Dortmund
21.06.2002	Allgemeine Hochschulreife durch Abitur mit Latinum am Leibniz Gymnasium Dortmund
07/2002-03/2003	Zivildienst: Fahrdienst für Menschen mit Behinderung der Stadt Dortmund (DEW)
10/2003-12/2009	Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
08.12.2009	Staatsexamen
08.01.2010	Approbation als Arzt
01.02.2010 – 31.07.2013	Assistenzarzt in der Medizinischen Universitätsklinik, Knappschaftskrankenhaus Bochum (Prof. Dr. Schmiegel)
01.08.2013 – 31.01.2014	Assistenzarzt am Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Knochenmarktransplantation (Prof. Dr. Beehlen)
01.02.2014 – 22.10.2016	Assistenzarzt in der Medizinischen Universitätsklinik, Knappschaftskrankenhaus Bochum (Prof. Dr. Schmiegel)
22.10.2016	Anerkennung zum Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie
seit dem 22.10.2016	Facharzt in der Medizinischen Universitätsklinik, Knappschaftskrankenhaus Bochum (Prof. Dr. Schmiegel)
seit dem 01.10.2017	Oberarzt in der Medizinischen Universitätsklinik, Knappschaftskrankenhaus Bochum (Prof. Dr. Schmiegel)