

DIE AUSWIRKUNG DER MELPHALAN-DOSIERUNG ZUR
KONDITIONIERUNG VOR AUTOLOGER
STAMMZELLTHERAPIE BEI PATIENTINNEN MIT EINEM
MULTIPLLEN MYELOM – EINE RETROSPEKTIVE
KOHORTENANALYSE

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Felix vom Hofe

geboren am 29.07.1990 in Hamburg

Gutachterin, Gutachter

1. Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal, Klinik für Innere Medizin II,
Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. James Beck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Jena
3. Prof. Dr. Stefan Knop, Klinik für Innere Medizin 5, Klinikum Nürnberg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.11.2022

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
2	ZUSAMMENFASSUNG	3
3	EINLEITUNG	5
3.1	Definition des Multiplen Myeloms	5
3.2	Epidemiologie	5
3.3	Risikofaktoren	6
3.4	Pathogenese und klinisches Bild	7
3.5	Diagnostische Kriterien und Staging	9
3.6	Therapie	13
3.6.1	Erstlinientherapie	13
3.6.2	Induktionstherapie	15
3.6.3	Stammzelltransplantation	17
3.6.4	Konsolidierung und Erhaltungstherapie	22
3.6.5	Zweitlinientherapie	22
3.7	Remissionsstadien	24
3.8	Supportive Therapie	26
4	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	28
5	METHODIK	29
5.1	PatientInnen	29
5.2	Dokumentation der Patientendaten	29
5.3	Datenanalyse und statistische Auswertung	31
6	ERGEBNISSE	33
6.1	Allgemeine Patientencharakteristika	33
6.2	Vergleich der Patientencharakteristika zum Diagnosezeitpunkt in Abhängigkeit der Therapie	35
6.3	Vergleich der Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der ASZT in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung	38
6.4	Therapieansprechen in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung und der Induktionstherapie	41
6.5	Überlebenszeitanalysen	42
6.5.1	Progressionsfreies Überleben	42
6.5.2	Gesamtüberleben	51
6.5.3	Multivariate Analyse	59

6.6	Nebenwirkungen und Hospitalisierungsdauer im Rahmen der ASZT abhängig von der Melphalan-Dosierung.....	61
7	DISKUSSION.....	63
7.1	Patientencharakteristika	63
7.2	Therapieansprechen in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung	65
7.3	Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung	66
7.4	Überlebenszeitanalysen	68
7.4.1	Einfluss der Melphalan-Dosierung auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.....	68
7.4.2	Einfluss des Geschlechts auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.....	69
7.4.3	Einfluss des Alters auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben	69
7.4.4	Einfluss der Nierenfunktion auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.....	70
7.4.5	Einfluss der Induktionstherapie auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.....	71
7.4.6	Einfluss des Remissionsstadiums auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.....	72
7.4.7	Einfluss des Remissionsstatus nach ASZT auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.....	72
7.4.8	Einfluss des Erkrankungsstatus auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.....	73
7.4.9	Vergleich der Risikofaktoren in Bezug auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.....	73
7.5	Limitationen	75
7.6	Ausblick.....	76
8	SCHLUSSFOLGERUNGEN	78
9	LITERATURVERZEICHNIS	79
10	ANHANG	90
10.1	Lebenslauf.....	90
10.2	Ehrenwörtliche Erklärung	91
10.3	Danksagung	92

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
CR	Komplette Remission
CCI	Charlson Comorbidity Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
FISH	Fluoreszenz in-situ Hybridisierung
FLC	Freie Leichtketten
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard-Ratio
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMiDs	Immunmodulatoren
IMWG	International Myeloma Working Group
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
Mel100	Melphalan-Dosierung von 100mg/m ²
Mel140	Melphalan-Dosierung von 140mg/m ²
Mel200	Melphalan-Dosierung von 200mg/m ²
MelRed	Reduzierte Melphalan-Dosierung
MM	Multiples Myelom
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Gesamtüberleben
p	Signifikanzwert
PD	Progrediente Erkrankung
PFS	Progressionsfreies Überleben
PI	Proteasomen Inhibitor
PR	Partielle Remission
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand

R-ISS	Revised International Staging System
sCR	Stringente komplette Remission
SD	Stable Disease
SMM	Schwelendes Myelom
VGPR	Sehr gute partielle Remission
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

2 ZUSAMMENFASSUNG

Zur Konditionierungstherapie vor autologer Stammzelltransplantation (ASZT) bei PatientInnen mit Multiplem Myelom (MM) wird Melphalan mit einer Dosierung von 200mg/m² (Mel200) als die Standardtherapie angesehen. Gibt es Bedenken, dass beim Einsatz von Hochdosis Melphalan die Toxizität eine verstärkte Rolle spielen kann, z.B. bei Vorliegen schwerwiegender Komorbiditäten, kann eine reduzierte Melphalan-Dosierung (MelRed) zur Induktion gewählt werden (140mg/m², ggf. 100mg/m²) (Mel140, Mel100). Ob eine Reduktion der Melphalan-Dosierung gleiche Therapieergebnisse wie eine Volldosierung erzielen kann ist unsicher und wird kontrovers diskutiert (Auner et al. 2018).

Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die Sicherheit und Effektivität unterschiedlicher Melphalan-Dosierungen als Konditionierungstherapie vor ASZT zu vergleichen. Hierfür wurden PatientInnen mit MM, die am Universitätsklinikum Jena zwischen 2003 und 2017 autolog stammzelltransplantiert wurden, retrospektiv analysiert. Insbesondere wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) und das gesamte Überleben (OS), als auch das Auftreten von Toxizität und Rezidiven verglichen.

In dieser Arbeit wurden die Daten von 655 PatientInnen, die aufgrund eines MM im Zeitraum von 2003 bis 2017 im Universitätsklinikum Jena behandelt wurden, retrospektiv untersucht. Dazu wurden aus den jeweiligen Patientenakten und mithilfe von medizinischen Dokumentationssystemen diverse biographische Daten, Komorbiditäten, Diagnosekriterien, durchgeführte Therapien, insbesondere zu Stammzelltransplantationen, und aufgetretene Infektionen gesammelt und analysiert.

Dabei wurde in einer Datenbank für jede Therapie ein Fall angelegt. Erhielt ein Patient mehrere Therapieformen, so wurden folglich mehrere Fälle angelegt. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe des Programms SPSS Version 25 von IBM.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Mel200 in Bezug auf PFS und OS einem Konditionierungsregime mit MelRed überlegen ist. Mel200 besaß ein signifikant längeres PFS als MelRed. Hierbei konnten wir keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Nebenwirkungen beobachten. Wir konnten außerdem zeigen, dass ein möglichst tiefes Ansprechen auf die Therapie nach ASZT mit einem verlängerten

PFS einhergeht. PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, erreichten signifikant häufiger mindestens eine „very good partial response“ (VGPR) nach ASZT.

Mel200 stellt ein sicheres und effektives Konditionierungsregime vor ASZT bei PatientInnen mit MM dar und sollte weiterhin als Standardregime gesehen werden.

Eine ausführliche objektive klinische Einschätzung der PatientInnen sollte einer ASZT vorausgehen, um das sicherste Therapieregime auszuwählen. Hierbei sollten insbesondere kardiale, sowie renale Vorerkrankungen eingeschätzt und im Verlauf beobachtet werden.

In weiteren Studien mit hohem Evidenzgrad sollten die von uns vorgestellten Ergebnisse überprüft werden.

Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden in dem „Bone Marrow Transplantation“ Journal im Dezember 2020 veröffentlicht mit dem Titel „Melphalan 200 mg/m² does not increase toxicity and improves survival in comparison to reduced doses of melphalan in multiple myeloma patients“ (Brioli et al. 2021).

3 EINLEITUNG

3.1 Definition des Multiplen Myeloms

Das MM ist eine unheilbare Erkrankung, charakterisiert durch die Anhäufung von klonalen, malignen Plasmazellen im Knochenmark und wird zu den monoklonalen Gammopathien gezählt (Firth 2019). Monoklonal proliferierende Plasmazellen infiltrieren das Knochenmark diffus und/oder herdförmig. Die entarteten Plasmazellen produzieren vermehrt funktionslose Immunglobuline (IgG, IgD, IgA oder IgM) oder Leichtketten vom Typ Kappa oder Lambda. Diese malignen Immunglobuline oder Leichtketten können im Blut oder im Urin gefunden werden und werden Paraproteine genannt. Sehr selten bleibt die Produktion von Paraproteinen komplett aus. In diesen Fällen handelt es sich um ein sogenanntes asekretorisches Myelom (Palumbo und Anderson 2011). Bei Diagnose oder häufiger im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit kann sich das MM auch extramedullär manifestieren oder können die Plasmazellen auch im peripheren Blut gefunden werden. Ab > 10% Myelomzellen im peripheren Blut spricht man von der Plasmazelleukämie, die eine ungünstige Prognose aufweist (Mina et al. 2017). Pathogenetische Vorstufen des MM sind die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das asymptomatische (smoldering) Myelom (SMM) (Kyle et al. 2002). Obwohl sich in den letzten Jahren viele neue therapeutische Möglichkeiten ergeben haben, bleibt das MM eine unheilbare Krankheit (Kumar et al. 2014).

3.2 Epidemiologie

Bei etwa 3% der über 50-jährigen Menschen liegt eine MGUS vor (Kyle et al. 2006). Das Risiko der Progression von MGUS zu MM liegt zwischen 0,3 – 1,5% pro Jahr (Kyle et al. 2002). Das MM macht etwa 1% aller malignen Erkrankungen in den USA aus (Teras et al. 2016). Geschätzt liegt die weltweite 5-jahres Prävalenz bei etwa 230000 PatientInnen (Cid Ruzafa et al. 2016). In Europa liegt die Inzidenz bei 7,55 Erkrankten pro 100000 Menschen (Sant et al. 2010). Jährlich erkranken in Deutschland etwa 3.360 Männer und 2.910 Frauen am MM. Hierbei liegt das mittlere Erkrankungsalter bei etwa 71 Jahren für Männer und 74 Jahren für Frauen. Neuerkrankungen vor dem 45. Lebensjahr machen nur etwa 2% aus.

Männer und Frauen unterscheiden sich geringfügig hinsichtlich der absoluten und relativen 5-Jahres-Überlebensrate. Für beide Geschlechter ist die Prognose ungünstig. So betrug die absolute 5-Jahres-Überlebensrate von 2009-2010 in Deutschland bei Männern 39% und bei Frauen 40% (Kraywinkel 2019). Mit dem Einsatz von neuen Medikamenten in der Erstlinientherapie konnte das mediane Überleben in den letzten Jahren verbessert werden (Miguel et al. 2007).

3.3 Risikofaktoren

Unumstrittene Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit an einem MM zu erkranken erhöhen, sind ein hohes Alter und das männliche Geschlecht (Ferlay et al. 2013).

Eine retrospektive Kohortenstudie aus den USA mit über 4 Millionen Veteranen konnte darüber hinaus zeigen, dass Afro-Amerikaner ein signifikant höheres Risiko besitzen am MM zu erkranken als weiße Amerikaner. Ebenso wurde gezeigt, dass gewisse Autoimmunerkrankungen und chronische Infektionen das Risiko erhöhen können (Landgren et al. 2006). Eine Kohortenstudie aus dem Jahr 2018 unterstützt die bereits allgemein anerkannte Annahme, dass eine berufliche Exposition gegenüber aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzolen, einen wichtigen Risikofaktor darstellt (De Roos et al. 2018). So wird das MM bei nachweisbarem Kontakt mit Benzolen in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt.

Ein besonders hohes Risiko am MM zu erkranken besitzen PatientInnen, die unter einer monoklonalen MGUS leiden. Bei ihnen geht das MGUS mit einer Wahrscheinlichkeit von 1% pro Jahr in ein MM über (Weiss et al. 2009).

3.4 Pathogenese und klinisches Bild

Wie bereits erwähnt, entsteht das MM zumeist aus einer MGUS. Eine Zwischenstufe zwischen dem MGUS und dem MM beschreibt das SMM. Das Risiko, dass aus einem SMM innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose ein MM entsteht beträgt bis zu 10% (Kapoor und Rajkumar 2019). Grundsätzlich entsteht das MM also durch eine zunächst asymptomatische Proliferation von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark (Palumbo und Anderson 2011). Hierbei führen diverse genetische Veränderungen zu der Entstehung von malignen Neoplasmen (Kuehl und Bergsagel 2002). So liegt immer eine numerische und/oder strukturelle chromosomale Abberation vor. Bei der Hälfte der PatientInnen liegt ein hyperdiploider und bei der anderen Hälfte ein hypodiploider Karyotyp vor (Bergsagel und Kuehl 2005).

Neben einer allgemeinen B-Symptomatik, wie Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust, wird das klinische Bild des MM durch dessen Befallsmuster abgeleitet. So wird der erste Verdacht auf das Vorliegen eines MM häufig bei Symptomen geäußert, die bedingt sind durch eine Hyperkalziämie, Niereninsuffizienz, Anämie oder Knochenläsionen. Hier kommen die CRAB-Kriterien zur Anwendung (Kyle und Rajkumar 2009).

Tab. 1: Darstellung der CRAB-Kriterien

C	“Hypercalemia” = Hyperkalziämie	Serumkalzium ≥ 11 mg/dl
R	“Renal insufficiency” = Nierenversagen	Serum Kreatinin ≥ 2 mg/dl und/oder GFR < 40 ml/min
A	“Anemia” = Anämie	Hb < 12 g/dl oder Hb Reduktion > 2 g/dl im Vergleich zum Patient Normwert
B	“Bone lesions” = Knochenläsionen	Osteolytische pathologische Läsionen, Frakturen, starke Osteopenie

Durch die Ausbreitung des Tumors im Knochenmark kommt es zur Knochendestruktion und so zum häufigsten Symptom des MM, dem Knochenschmerz. Die osteolytische Knochendestruktion ist bedingt durch einen verstärkten osteoklastären Knochenabbau. Dies beruht zum einen darauf, dass die malignen Plasmazellen vermehrt RANK-Ligand (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) exprimieren und es so zu einem Ungleichgewicht zwischen Osteoprotegerin und

RANK-Ligand kommt. Zum anderen werden von den Tumorzellen weitere Chemokine produziert, die Osteoklastenvorläuferzellen zur Ausreifung stimulieren. Die Knochenläsionen bedingen eine bedeutende Freisetzung von Kalzium in das Blut, so dass auch akute oder chronische Komplikationen der Hyperkalziämie in der Klinik führend sein können (Dan L. Longo 2005). Es wird beschrieben, dass eine Anämie bei etwa 73% der MyelompatientInnen vorliegt. Sie ist meist normozytär und normochrom. Dies ist zum einen durch das knochenmarkinfiltrierende Wachstum des Myeloms bedingt, was zu einem Verdrängen der Erythropoese führt. Daneben wird dem gehäuftem Auftreten von Nierenversagen eine gewisse Teilschuld zugesprochen (Palumbo und Anderson 2011). Bei einem Viertel der PatientInnen kommt es zu einer Einschränkung der Nierenfunktion und einem bedeutenden Anstieg des Serumkreatinins (siehe *Tab. 1*). Dies lässt sich insbesondere auf eine tubuläre Schädigung durch eine gesteigerte Exkretion von Leichtketten zurückführen (Myeloma cast nephropathy). Die vermehrte Einschwemmung von monoklonalen Leichtketten kann neben der Tubulopathie aber auch zu einer Glomerulopathie führen. Patho-histologisch lagern sich bei der Glomerulopathie die Immunglobulinleichtketten auf der glomerulären Basalmembran ab. Man spricht dann von einer Leichtkettennephropathie (syn. Plasmozytomniere) (Ursus-Nikolaus Riede 2005).

Dazu leiden MyelompatientInnen unter einer gesteigerten Anfälligkeit gegenüber Infektionen, besonders bakterieller Genese. Dies wird durch eine verminderte Synthese von funktionsfähigen Antikörpern, als auch durch einen gesteigerten Abbau dieser bedingt (Dan L. Longo 2005). So leiden im Verlauf der Erkrankung 65% der PatientInnen mindestens einmal unter einer therapiepflichtigen Infektion (Brioli et al. 2019).

3.5 Diagnostische Kriterien und Staging

Im Jahr 2014 wurden die Kriterien zur Diagnostik des MM von der „International Myeloma Working Group“ (IMWG) überarbeitet und erneut herausgegeben (Rajkumar et al. 2014). Die CRAB Kriterien, die ein therapiepflichtiges Myelom darstellen, wurden um die SLiM Kriterien ergänzt.

Tab. 2: Darstellung der SLiM CRAB Kriterien nach der International Myeloma Working Group

Multiples Myelom	- Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark > 10%, oder bioptisch bewiesenes extramedulläres Plasmazytom
(beide Kriterien müssen zutreffen)	- Nachweis von mindestens einem der CRAB Kriterien, oder ein Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark \geq 60%, oder Vorliegen einer “serum free lightchain (FLC) ratio” > 100, (die Betroffene Leichtketten muss >100 mg/l sein) oder Vorliegen mindestens zwei im MRT nachgewiesenen fokalen Läsion > 5mm

Dank dieser Kriterien lässt sich das MM von der MGUS und dem SMM klar abgrenzen. So darf etwa bei der MGUS kein CRAB-Kriterium erfüllt sein und der klonale Anteil der Plasmazellen im Knochenmark muss < 10% sein (Rajkumar et al. 2014). Zur zytologischen Untersuchung und für weitere zytogenetische Tests ist eine Knochenmarkpunktion zur Diagnosestellung unumgänglich. Sie dient auch als Methode der Wahl zur Verlaufskontrolle.

Durie und Salmon veröffentlichten bereits im Jahr 1975 eine Stadieneinteilung des MM. Ziel der Stadieneinteilung ist es, eine prognostische Aussage über das Gesamtüberleben zu treffen und die Tumorlast abzuschätzen (Durie und Salmon 1975). In den letzten Jahren wurde das “International Staging System” (ISS) eingeführt. Hier werden β -2-Mikroglobulin und Albumin als unabhängige prognostische Marker verwendet. Diese Marker wurden im Rahmen einer multizentrischen Studie, in der über 10000 MyelompatientInnen untersucht wurden, durch eine multivariat Analyse identifiziert (Greipp et al. 2005). Im Jahr 2015 wurde

das ISS nach einer erneuten großen klinischen Studie um die Laktatdehydrogenase und zytogenetische Aberration erweitert (Revised-ISS) (Palumbo et al. 2015).

Die Einteilung der PatientInnen in eine Risikogruppe setzt folglich eine tumorzytogenetische Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnose voraus. Hierbei sollte laut IMWG Konsensus von 2013 mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) insbesondere nach einer Translokation t(4;14), einer Translokation t(14;16), einer Deletion 17p13 und nach einem Zugewinn 1q21 untersucht werden (Chng et al. 2013). Neben vielen anderen möglichen zytogenetischen Aberrationen bei MyelompatientInnen sind insbesondere diese drei molekularen Parameter geeignet (t(4;14), t(14;16) und del(17p)), um zusammen mit dem Krankheitsstadium eine Aussage über die Prognose der PatientInnen zu treffen und geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen (Avet-Loiseau et al. 2012, Neben et al. 2010).

Tab. 3: Darstellung der Stadieneinteilung nach Durie und Salmon und Darstellung des Revised-ISS

	Durie und Salmon	Revised-ISS
Stadium I	<ul style="list-style-type: none"> - Hb > 10g/dl - Serumkalzium normwertig - Maximal eine solitäre Osteolyse - Geringe Erhöhung der monoklonalen Immunglobuline <ul style="list-style-type: none"> - IgG < 5g/dl - IgA < 3g/dl - Bence-Jones Proteine im 24h Sammelurin < 4g 	<ul style="list-style-type: none"> - β-2-Mikroglobulin \leq 3,5mg/l - Albumin \geq 3,5g/dl - Zytogenetik Standardrisiko^a - LDH \leq oberer Normwert
Stadium II	weder Stadium I noch II	weder Stadium I noch II
Stadium III	<ul style="list-style-type: none"> - Hb < 8,5g/dl - Hyperkalziämie - Multiple Osteolysen - Hochgradie Erhöhung der monoklonalen Immunglobuline <ul style="list-style-type: none"> o IgG > 7g/dl o IgA > 5g/dl o Bence-Jones Proteine im 24h Sammelurin > 12g 	<ul style="list-style-type: none"> - β-2-Mikroglobulin \geq 5,5mg/l - Zytogenetik Hochrisiko^h oder LDH > oberer Normwert

^a Zytogenetik Standardrisiko: Fehlen von del(17p), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23)

^h Zytogenetik Hochrisiko: Vorhandensein von del(17p) und/oder t(4;14)(p16;q32) und/oder t(14;16)(q32;q23)

Die Einteilung von MyelompatientInnen in Risikogruppen gestaltet sich schwierig. Hier gilt es zum einen die Tumorbiologie und zum anderen das Krankheitsstadium der PatientIn zu berücksichtigen. Hierzu eignet sich die Einteilung der MyelompatientInnen in drei Gruppen nach dem IMWG Konsensus zur Risikostratifikation aus dem Jahr 2013 (Chng et al. 2013). Chng et al. erlauben mit dieser Einteilung ebenfalls eine Aussage über die Prognose zu treffen, indem das mediane Überleben angegeben wird.

Tab. 4: Darstellung der Risikostratifikation nach Chng et al. 2013

	Hochrisiko	Standardrisiko	Niedrigrisiko
Parameter	ISS II/III and t(4;14) oder 17p13 del	Weder Hoch- noch Niedrigrisiko	ISS I/II und keine t(4/14), 17p13 del und +1q21 und Alter < 55 Jahre
Medianes Überleben	2 Jahre	7Jahre	> 10 Jahre
Anteil der PatientInnen	20%	60%	20%

3.6 Therapie

Bei der Therapie des MM lässt sich Erstlinientherapie und Rezidivtherapie unterscheiden. Die einzige kurative Therapie ist eine allogene Stammzelltransplantation. Diese findet auf Grund von starken Nebenwirkungen nur selten und meist in klinischen Studien Anwendung. Trotz Einführung neuer Medikamente bleibt die autologe Stammzelltransplantation (ASZT) ein Grundpfeiler in der Therapie des MM.

3.6.1 Erstlinientherapie

Bei symptomatischen MyelompatientInnen nach den o.g. Kriterien der IMWG ist die Einleitung einer Therapie indiziert. Das bedeutet, dass die Erfüllung einer der CRAB-Kriterien als Indikation zur Therapieeinleitung ausreichen kann. Dazu kommen weitere Therapieindikationen, insbesondere Myelom-definierende Biomarker (SLiM Kriterien). Zu den Myelom-definierenden Biomarkern gehören eine nachgewiesene Knochenmarkinfiltration mit einem Gehalt von $\geq 60\%$ klonaler Plasmazellen oder eine in der Magnetresonanztomografie (MRT) nachgewiesene fokale Läsionen $> 1\text{cm}$. Des Weiteren können andere Faktoren wie zum Beispiel Schmerzen, ein vorliegendes Hyperviskositätssyndrom, bestehende B-Symptomatik oder auch rezidivierende schwere, meist bakterielle, Infektionen eine Therapieindikation darstellen. Die Erstlinientherapie des MM besteht in der Regel aus einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosis Chemotherapie und ASZT und einer abschließenden Erhaltungstherapie. Auch mit Einführung neuer Therapieansätze und Medikamenten wie Proteasomeninhibitoren (PI) oder Immunmodulatoren (IMiD) bleibt die ASZT weiterhin ein Hauptbestandteil des Therapieplans zur Verbesserung des Therapieansprechens und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) (Barlogie et al. 1997, Gay et al. 2015, Palumbo et al. 2014, Attal et al. 2017).

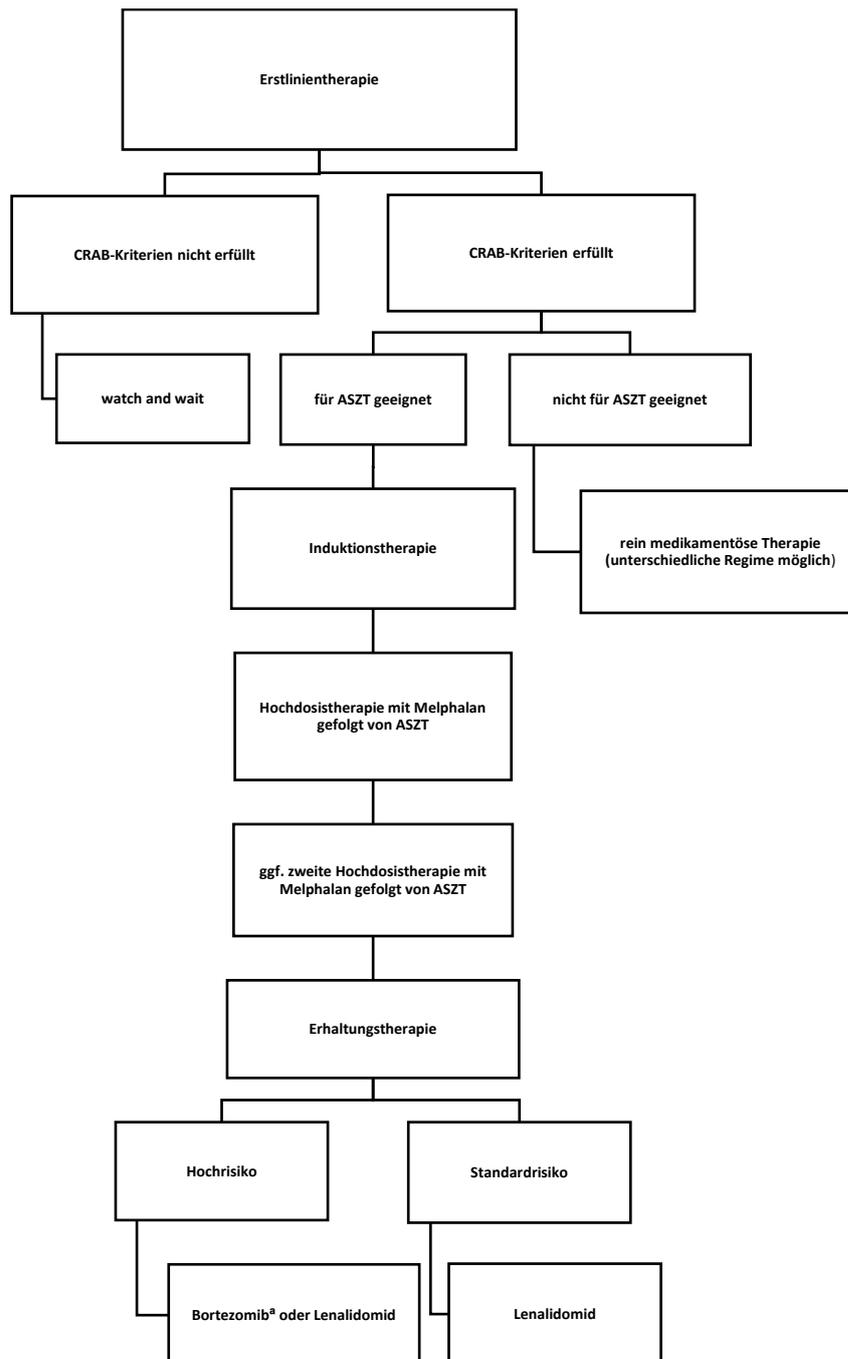


Abb. 1: Therapiealgorithmus bei Erstdiagnose (Wörmann B 2018); ^a Bortezomib als Erhaltungstherapie in der Erstlinientherapie nicht zugelassen

Als einziger kurativer Therapieansatz kann eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden. Allerdings wird die allogene Stammzelltransplantation bei MyelompatientInnen, insbesondere auf Grund schwerer Nebenwirkungen, sehr kontrovers diskutiert (Bruno et al. 2007). Sie sollte aber bei besonders jungen PatientInnen mit einer Hochrisikokonstellation erwogen werden.

Symptomatische MyelompatientInnen benötigen häufig eine supportive Therapie. Beim Vorliegen von Osteolyse empfiehlt sich neben einer suffizienten Schmerztherapie die Gabe von Bisphosphonaten zur Hemmung der Osteoklastenfunktion (Mhaskar und Djulbegovic 2018). Häufig ist eine antibiotische Absicherung mit Breitbandantibiotika bei Infektanfälligkeit indiziert (Drayson et al. 2019). Auch eine prophylaktische Absicherung mit Virostatika gegen Viren der Herpesfamilie kann notwendig sein.

3.6.2 Induktionstherapie

Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer möglichst vollständigen Remission der Erkrankung. Diese soll dann durch eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie gefestigt und lange gehalten werden. Die Induktionstherapie variiert, je nachdem ob im Verlauf eine ASZT geplant ist, oder ob mit einem rein medikamentösen Regime therapiert wird. Wenn im Verlauf keine ASZT geplant ist, so wird meist mit einer Kombination aus neuen Substanzen wie PIs und/oder IMiDs bis zum eventuellen Progress therapiert. Eine häufige Therapiekombination stellt hier die Therapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednisolon (VMP) oder Lenalidomid und Dexamethason (Rd) dar. In jüngster Vergangenheit rückte zunehmend die Bedeutung von monoklonalen Antikörpern wie Daratumumab, ein Anti-CD38-Antikörper, in den Vordergrund. Facon et al. konnten zeigen, dass Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber einer Therapie ohne Daratumumab das Risiko für Progress sowie Tod reduziert (Facon et al. 2019). Ähnliche Ergebnisse konnte eine Phase 3 Studie von Mateos et al. zeigen in der die Kombination von Daratumumab mit VMP der alleinigen Therapie mit VMP gegenübergestellt wurde (Mateos et al. 2018).

Ist im Verlauf eine autologe Stammzelltherapie geplant, sollte die Kombinationstherapie der Induktion ebenfalls eine der neuen Substanzen, PIs und/oder IMiDs, enthalten. Sie sind den älteren Induktionstherapien, welche keine der neuen Substanzen enthalten, in mehreren randomisierten, multizentrischen Studien überlegen gewesen. (Attal et al. 2017, Sonneveld et al. 2013, Harousseau et al. 2010). Der monoklonale Antikörper Daratumumab spielt auch in der

Induktionstherapie eine wichtige Rolle. Moreau et al. konnten zeigen, dass Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamthason (VTd + Dara) das Ansprechen auf die Therapie positiv beeinflussen konnte (Moreau et al. 2019). Ebenso erwiesen ist die Bedeutung der Verwendung von Steroiden im Rahmen der Induktionstherapie. Sie sind hochwirksame Einzelsubstanzen und ihr Einsatz beim MM ist bereits seit Jahren beobachtet (Burwick und Sharma 2019). Die Induktionstherapie vor ASZT beinhaltet in der Regel 4-6 Zyklen und zieht sich somit über 3-6 Monate. Häufig verwendete Regime als Induktionstherapie vor ASZT sind in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Tab. 4: Kombinationen zur Induktionstherapie vor ASZT

Kombination	Anmerkung
Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (VCD)	PI basierte Induktionstherapie, Standardinduktionstherapie in Deutschland
Bortezomib, Thalidomid Dexamethason +/- Daratumumab (VTd +/- Dara)	Kombination von PI und IMiD, zugelassene Kombination
Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason (VRD)	Kombination von PI und IMiD nicht zugelassen als Induktionstherapie vor ASZT. Standard Induktionstherapie in der USA
Lenalidomid, niedrigdosiert Dexamethason (Rd)	PI basierte Induktionstherapie, nebenwirkungsarm
Bortezomib, Dexamethason (VD)	PI basierte Induktionstherapie, nebenwirkungsarm, Ansprechrate niedriger als bei Triple Therapie mit Cyclophosphamid
Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason (KRd)	Kombination von PI und IMiD, in klinische Studien überprüft

3.6.3 Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation nimmt in der Therapie des MM eine herausragende Rolle ein und sollte bei allen PatientInnen erfolgen, die für eine Knochenmarktransplantation geeignet sind (Child et al. 2003, Attal et al. 1996).

Bei der Stammzelltransplantation werden, zur Konditionierung zunächst, Tumorzellen mit Hilfe einer Dosisescalation von Chemo- und/oder Strahlentherapie abgetötet, die bei üblicher Dosierung nicht eliminiert werden. Hierbei muss auf die Knochenmarkstoxizität keine Rücksicht genommen werden, da im Anschluss an die Hochdosistherapie hämatopotente Zellen infundiert werden.

Im Vordergrund steht beim MM die autologe Stammzelltransplantation. Sie ist, aufgrund fehlender immunologischer Komplikationen deutlich nebenwirkungsärmer als die allogene Stammzelltransplantation und steht somit einem breiteren Patientenkollektiv zur Verfügung.

3.6.3.1 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation hat in der Therapie des MM einen geringen Stellenwert. Voraussetzung für eine allogene Stammzelltransplantation ist ein HLA-kompatibler Spender. Eine Altersgrenze von 50-55 Jahren sollte nicht überschritten werden. Da das Multiple Myelom, wie in 3.2 beschrieben, eine Erkrankung insbesondere der älteren Bevölkerung darstellt, kommt aus diesem Grund die allogene Stammzelltransplantation für das Gros der Erkrankten nicht in Frage. Publierte methodische Auswertungen klinischer Studien zur allogenen Stammzelltransplantation im Rahmen einer Erstlinientherapie bei MyelompatientInnen können einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen. Allerdings weisen diese Studien übereinstimmend auch eine erhöhte therapieassoziierte Morbidität und Mortalität auf (Bruno et al. 2007, Patriarca et al. 2018). Eine große Metaanalyse und systemische Review aus dem Jahr 2018 analysierte Daten aus den Jahren 2007-2017 zu insgesamt 8698 PatientInnen mit MM, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten. Die Autoren schlussfolgerten, dass allogene Stammzelltransplantationen nicht als Standardtherapie durchgeführt werden sollten.

In dieser Metaanalyse zeigte sich bereits bei 49% der PatientInnen eine Progression der Erkrankung ein Jahr nach allogener Stammzelltransplantation (Yin et al. 2018).

Die IMWG spricht sich in einem systemischen Review dafür aus, allogene Stammzelltransplantationen nur im Rahmen von klinischen Studien durchzuführen (Lokhorst et al. 2010).

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfiehlt bei jüngeren PatientInnen, die gut auf eine autologe Stammzelltherapie angesprochen haben und unter geringen Komorbiditäten leiden, im Falle eines Frührezidivs eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung zu ziehen. Desweiteren empfiehlt auch die DGHO die Durchführung von allogenen Stammzelltransplantationen nur im Rahmen von klinischen Studien (Onkologie 2019).

3.6.3.2 Autologe Stammzelltransplantation

Die ASZT ist ein fest verankerter Therapiebaustein in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms und führt zu verbesserten Ansprechraten und einem verlängerten progressionsfreien Überleben gegenüber der reinen medikamentösen Therapie (Gay et al. 2015, Palumbo et al. 2014, Barlogie et al. 1997, Child et al. 2003). Die Sammlung der Stammzellen sollte innerhalb von sechs Wochen nach Beendigung der Induktionstherapie erfolgen. Ausschlaggebend ist hierbei, dass ein möglichst tiefes Ansprechen auf die Induktionstherapie stattgefunden hat. Zur Stammzellensammlung können G-CSF mit oder ohne Cyclophosphamid verabreicht werden. Nach erfolgreicher Stammzellensammlung sollte zügig die Stammzelltransplantation erfolgen (Giralt et al. 2009, Kumar et al. 2009, Shah et al. 2015).

Grundsätzlich ist es möglich, eine einzelne Stammzelltransplantation (Single Transplantation) oder eine Tandem-Stammzelltransplantation durchzuführen. Ist eine Tandem-Transplantation geplant, so erfolgt die zweite Stammzelltransplantation in einem Zeitraum von weniger als sechs Monaten nach der ersten Transplantation. Studien zeigen besonders bei PatientInnen mit erhöhter Risikokonstellation eine Überlegenheit der Tandem-Transplantation hinsichtlich des progressionsfreien- und

des Gesamtüberlebens (Cavo et al. 2017, Cavo et al. 2020). Auch unterstützen einzelne Studien den Vorteil einer Tandem-Transplantation, wenn nach Induktionstherapie keine VGPR erreicht werden konnte (Attal et al. 2003, Harousseau und Moreau 2009). In einer weiteren prospektiven randomisierten Studie wurde gezeigt, dass PatientInnen besonders von einer zweiten ASZT im Rahmen einer Tandem-Transplantation profitieren, wenn sie nach der ersten ASZT keine CR erreicht hatten (Cavo et al. 2007). Dem gegenüber steht die StaMINA Studie, in der keine Überlegenheit von Tandem-Transplantationen gegenüber Single Transplantationen in Zeiten von neuen Medikamenten wie IMiDs und Pls nachgewiesen werden konnte (Stadtmauer et al. 2019). Möglich ist auch die zweite Transplantation im Rezidiv durchzuführen (Salvage-Transplantation). In einer britischen Studie konnte gezeigt werden, dass dies gegenüber der reinen Chemotherapie überlegen ist (Cook et al. 2016). Allerdings sollte nur dann eine Salvage-Transplantation durchgeführt werden, wenn das Rezidiv > 18 Monate nach der erste ASZT auftritt (van de Donk et al. 2011a).

3.6.3.2.1 Indikation zur autologen Stammzelltransplantation

Ob PatientInnen für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ist insbesondere abhängig davon, welche Nebenwirkung durch die Konditionierung mit Hochdosis Melphalan zu erwarten sind. Hierbei wird auf das chronologische Alter Rücksicht genommen, wobei eine klare Altersgrenze nicht definiert ist. Die Vielzahl der Studien, welche den Einsatz der ASZT empfehlen, schlossen PatientInnen älter als 65 Jahren aus, sodass sich dieses Alter als Grenze im Klinikalltag durchgesetzt hat. Durch die Verbesserung der medizinischen und pflegerischen Versorgung der Patientin hat sich in den letzten Jahren die Altersgrenze allerdings nach oben verschoben. So wurde in der aktuellen DSMM XVII Studie, die Altersgrenze auf 70 Jahre gesetzt.

Neben dem Alter ist insbesondere auf eine ausreichende Nierenfunktion Rücksicht zu nehmen, da Melphalan nachgewiesen stark nephrotoxisch ist (Falco et al. 2007).

3.6.3.2.2 Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation

Hochdosis Melphalan gefolgt von ASZT gilt als Standardtherapie bei transplantablen PatientInnen mit MM. Melphalan gehört zu den zytostatisch wirkenden Chemotherapeutika und wird den Alkylantien zugeordnet. Melphalan wirkt stark myelosuppressiv. Im Rahmen der Hochdosistherapie wird Melphalan intravenös appliziert. In den Studien, in denen gezeigt wurde, dass Hochdosis Melphalan gefolgt von ASZT einer rein medikamentösen Therapie überlegen ist, wurde Melphalan mit einer Dosierung von $200\text{mg}/\text{m}^2$ appliziert (Mel200) (Child et al. 2003, Palumbo et al. 2014, Gay et al. 2015, Attal et al. 2017). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Mel200 mit einem besseren PFS assoziiert war, wenn es bei PatientInnen jünger als 60 Jahren gegeben und mit einer Melphalan-Dosierung von $100\text{mg}/\text{m}^2$ verglichen wurde (Palumbo et al. 2010b). Mel200 wird folglich als Standard Konditionierung vor ASZT empfohlen (Shah et al. 2015, Giralt 2010). Dies wird allerdings kontrovers diskutiert, da in einigen Studien Mel200 mit vermehrter Toxizität und Nierenfunktionseinschränkung assoziiert war und außerdem in den wegweisenden, oben zitierten Studien PatientInnen älter als 65 Jahre nicht berücksichtigt wurden (Badros et al. 2001, Sweiss et al. 2016, Katragadda et al. 2016). Zudem basierte in diesen Studien die Entscheidung hinsichtlich der Eignung der PatientInnen für eine ASZT meist auf rein ärztlichen Überlegungen ohne klare objektive Kriterien. Im klinischen Alltag wird häufig bei ärztlichen Bedenken eine Dosisreduktion auf $140\text{mg}/\text{m}^2$ Melphalan (Mel140) oder sogar auf $100\text{mg}/\text{m}^2$ (Mel100) durchgeführt. Mel140 wird allerdings mit einem unterlegenen Ansprechen gegenüber Mel200 assoziiert (Garderet et al. 2016, Muchtar et al. 2016). In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2010 wurde Mel200 gegenüber Mel100 verglichen. Hier zeigte sich, dass Mel200 zu einer längeren Remission führt (Palumbo et al. 2010b).

Prospektiv randomisierte Daten zu einer Dosisreduktion auf 70% der Standarddosierung liegen nicht vor. Ob die Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar sind mit einer Dosierung von $200\text{mg}/\text{m}^2$ und insbesondere welche Dosierung bei älteren PatientInnen angewendet werden sollte, wird kontrovers diskutiert (Palumbo et al. 1999, Jantunen et al. 2006, Badros et al. 2001, Auner et al. 2018).

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von Melphalan gehören neben der Hämatoxizität und der oben erwähnten Nephrotoxizität eine verlängerte Neutropenie und gastrointestinale Nebenwirkungen wie Mukositis, Übelkeit und Erbrechen.

3.6.4 Konsolidierung und Erhaltungstherapie

Eine Konsolidierungstherapie kann nach Induktionstherapie und nachfolgender ASZT sinnvoll sein. Sie beinhaltet grundsätzlich nur wenige Zyklen und zielt auf eine Vertiefung des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie ab (Cavo et al. 2013). Die DSMM XI Studie zeigt einen Vorteil im PFS, wenn Bortezomib-basierte Konsolidierungstherapien durchgeführt wurden (Einsele et al. 2017). Cavo et al. konnten bereits 2012 in einer randomisierten Phase-III-Studie zeigen, dass eine Konsolidierungstherapie mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTD) nach Tandem-ASZT im Vergleich zu einer Konsolidierung nur mit Thalidomid und Dexamethason zu einem signifikant besserem PFS führte (Cavo et al. 2012).

Im Gegensatz zur Konsolidierungstherapie wird bei der Erhaltungstherapie über einen deutlich längeren Zeitraum eine niedrigere Dosierung verabreicht. Seit Einführung der IMiDs und PIs in die Therapie MM haben sich neue Möglichkeiten zur Erhaltungstherapie eröffnet. Insbesondere eine Monotherapie mit Lenalidomid zeigte in mehreren Studien eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Jackson et al. 2019, Holstein et al. 2017, McCarthy et al. 2017, Palumbo et al. 2014). Außerdem bietet die Applikation von Lenalidomid in der Erhaltungstherapie den Vorteil, dass mit weniger neurotoxischen Nebenwirkungen, im Vergleich zu Bortezomib und Thalidomid, zu rechnen ist. Thalidomid sollte, wenn es im Rahmen der Konsolidierungstherapie appliziert wird, nur in minimaler Dosis und für maximal ein Jahr verabreicht werden (Brioli et al. 2014).

3.6.5 Zweitlinientherapie

Im Falle eines Rezidivs oder einer Refraktärität der Erkrankung ergeben sich unterschiedliche Therapiemöglichkeiten, die insbesondere von der Erstlinientherapie und der Ansprache auf die Erstlinientherapie abhängen. Bei jungen PatientInnen in gutem Allgemeinzustand mit einem frühzeitigen Rezidiv sollte die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden. Kommt es erst spät zum Rezidiv und wurde die Erstlinientherapie gut vertragen, sollte überprüft werden, ob eine erneute Induktionstherapie mit nachfolgender ASZT durchgeführt werden kann (van de Donk et al. 2011b). Bei PatientInnen, bei denen es sich weder

um ein Frührezidiv handelt noch die Erstlinientherapie gut vertragen wurde, sollte eine PI + Steroid- oder IMiD + Steroid-basierte Therapie in Erwägung gezogen werden. Hierbei stehen sowohl Zweifach- als auch Dreifachkombinationen zur Verfügung. Wie bereits erwähnt, sollte sich hierbei die Wahl des Therapieregimes nach der Erstlinientherapie, als auch nach den Zulassungskriterien richten. Montefusco et al. konnten in einer randomisierten Phase-III-Studie zeigen, dass Bortezomib- oder Lenalidomid-basierte Therapieregimen vergleichbar effektiv im Sinne des Therapieansprechens, als auch des PFS und OS waren. In dieser Studie wurden 155 PatientInnen aus 16 italienischen Zentren eingeschlossen, bei denen ein Rezidiv nach Erstlinientherapie symptomatisch wurde (Montefusco et al. 2020). Bei PatientInnen, die im Rezidiv allerdings kein gutes Ansprechen auf eine IMiD-basierte Therapie zeigen, sollte die Möglichkeit einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern überprüft werden. Chari et al konnten zeigen, dass eine Kombinationstherapie mit dem bereits erwähnten monoklonalen Antikörper Daratumumab, Carfilzomib (einem PI) und Dexamethason (DKd) das Überleben in der Rezidiv Situation bei schlechtem Ansprechen auf Lenalidomid verbessern kann (Chari et al. 2019). Auch eine Therapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) kann gegenüber der Therapie nur mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) im Rezidiv eine in Erwägung zu ziehende Option sein, welche zu einer tieferen Remission führen kann (Spencer et al. 2018).

3.7 Remissionsstadien

Die IMWG erarbeitete 2006 einheitliche Kriterien zur Beurteilung von Verlauf und Remission. Diese wurden 2016 erneut aktualisiert (Kumar et al. 2016). Dabei unterscheidet die IMWG zwischen einer stringenten kompletten Remission (sCR), einer kompletten Remission (CR), einer sehr guten partiellen Remission (VGPR), einer partiellen Remission (PR), einer stabilen Erkrankung (SD) und einer progredienten Erkrankung (PD). Ausschlaggebende Kriterien sind hierbei der prozentuale Anteil von klonalen Plasmazellen im Knochenmark, eine Weichteilmanifestation, der Nachweis von monoklonalem Antikörper sowie der Quotient der freien Leichtketten (FLC-Quotient). Bei dem MM findet sich zumeist eine der beiden freien Leichtketten (Kappa oder Lambda) in erhöhter Konzentration im Serum oder Urin. Die erhöhte Fraktion wird als involviert bezeichnet. Die nicht erhöhte Fraktion wird hingegen als nicht involviert bezeichnet. (siehe Tabelle 5).

Tab. 5: Remissionsstadien

Stadium	Kriterien
Stringente komplette Remission (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> - Keine klonalen Plasmazellen nachweisbar - Keine Weichteilmanifestation nachweisbar - Freie-Leichtketten (FLC)-Quotient normalisiert - Negative Paraprotein-Immunfixation (Serum oder Urin)
Komplette Remission (CR)	<ul style="list-style-type: none"> - $\leq 5\%$ klonale Plasmazellen nachweisbar - Keine Weichteilmanifestation nachweisbar - Negative Paraprotein-Immunfixation (Serum oder Urin)
Sehr gute partielle Remission (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> - Positive M-Protein-Immunfixation (Serum oder Urin) - $\geq 90\%$ Reduktion Paraprotein (Serum-Elektrophorese) - < 100 mg/24h Paraprotein nachweisbar (Sammelurin)
Partielle Remission (PR)	<ul style="list-style-type: none"> - $> 50\%$ Reduktion des initialen Anteils klonaler Plasmazellen oder - $> 50\%$ Reduktion Paraprotein (Serum-Elektrophorese) oder - $> 50\%$ Reduktion des Unterschieds zwischen involviert und nichtinvolviert FLC oder - $\geq 90\%$ Reduktion Paraprotein (Urin) oder - < 200 mg/24h Paraprotein (Sammelurin) - $> 50\%$ Reduktion der Weichteilmanifestation (obligates Kriterium)
Stabile Erkrankung (SD)	<ul style="list-style-type: none"> - weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt
Progrediente Erkrankung (PD) (mindestens ein Kriterium ist erfüllt, oder es treten neue Symptome auf wie: neuauftretene ossäre Manifestation oder Progress dieser; MM-bedingte Hyperkalziämie)	<ul style="list-style-type: none"> - $> 25\%$ Anstieg der klonalen Plasmazellen hinsichtlich des niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad und absolut $\geq 10\%$ - Neuauftretene Weichteilmanifestation oder Progress bei bestehender Weichteilmanifestation - $\geq 25\%$ Anstieg des Unterschieds zwischen involviert und nicht involviert FLC - $\geq 25\%$ Anstieg Paraprotein und $\geq 0,5$ g/dl M-Protein (Serum) und/oder - $\geq 25\%$ Anstieg Paraprotein und ≥ 200 mg/24h M-Protein (Sammelurin)

3.8 Supportive Therapie

Wie bereits in 3.6.1 erwähnt, ist eine supportive Therapie fester Bestandteil des Behandlungsschemas bei PatientInnen mit MM. Das European Myeloma Network veröffentlicht hierzu regelmäßig Empfehlungen (Terpos et al. 2015). Des Weiteren sollten auch Empfehlungen aus der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie onkologischer PatientInnen berücksichtigt werden. Terpos et al. heben besonders myelomspezifische Begleiterkrankungen wie Anämie, Osteolysen, Niereninsuffizienz, venöse Thromboembolie und Chemotherapie-induzierte Neuropathie hervor.

Bei Osteolysen, die häufig durch Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen symptomatisch werden, nimmt die Therapie mit Bisphosphonaten eine hervorzuhebende Rolle ein. Der Einsatz von dem Bisphosphonat Zolendronsäure verlängert, im Vergleich mit dem Bisphosphonat Clodronat, in einer großen britischen Studie das Gesamtüberleben bei PatientInnen mit MM (Morgan et al. 2010). Außerdem kann die Substitution von Vitamin D3 und Kalzium empfehlenswert sein. Denosumab als RANKL-Inhibitor ist bei Osteolysen ebenfalls wirksam. Im Vergleich zur Therapie mit Bisphosphonaten scheint Denosumab nicht unterlegen (Henry et al. 2011, Raje et al. 2018).

Liegt eine Anämie vor, so kann durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten oder Erythropoetin therapiert werden. Bei einer chronischen Anämie sollten Eisen- oder Vitamin B12 Mangel sowie eine bestehende Hämolyse ausgeschlossen werden.

Bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz sollte generell die aktuelle Therapie hinsichtlich der Nephrotoxizität kritisch hinterfragt werden. Bei einer Lenalidomid-basierten Chemotherapie sollte beispielsweise eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf eine PI-basierte Therapie erfolgen.

Werden neurotoxische Substanzen verabreicht, ist zur Prävention einer Polyneuropathie regelmäßiges Monitoring empfohlen und die Möglichkeit einer Dosisreduktion kritisch zu prüfen.

Bei MyelompatientInnen besteht eine erhöhte Neigung zu thrombotischen und embolischen Ereignissen. Dies ist durch die erhöhte Blutviskosität und Paraproteinämie bedingt. Insbesondere bei einer Therapie mit IMiDs wird eine erhöhte Inzidenz von venösen Thrombembolien beobachtet (Brown et al. 2016). Je

nach Risikokonstellation ist eine Therapie mit Acetylsalicylsäure, Heparin oder oralen Antikoagulantien zu diskutieren (Palumbo et al. 2011).

Schmerzen sollten bei PatientInnen mit MM aufgrund der Nephrotoxizität nicht mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt werden. Gegebenenfalls kann eine symptomatische Therapie mit Opiaten erwogen werden. Diese können, auch bei Verdacht auf neuropathische Schmerzen, durch Neuroleptika ergänzt werden.

4 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Die ASZT stellt auch weiterhin, seit Einführung neuer Medikamentenklassen, die bedeutsamste Therapieoption in der Behandlung des MM dar. Die Konditionierung mit Melphalan vor ASZT hat sich bewährt und ist gängige Praxis. Es wird aber kontrovers diskutiert, welche Melphalan-Dosierung zur Konditionierung vor ASZT angewendet werden soll. Eine Dosierung von 200mg/m² Melphalan zur Konditionierung wird als Standard angesehen (Giralt 2010). Eine Dosisreduktion auf 50% (100mg/m²) zeigt sich als weniger wirksam (Palumbo et al. 2010b). Ob eine Dosisreduktion auf 70% (140mg/m²) der Standarddosierung in Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil vergleichbar ist, ist nicht abschließend durch ausreichende Studien belegt und wird kontrovers diskutiert (Auner et al. 2018, Garderet et al. 2016, Muchtar et al. 2016).

Dies führt dazu, dass im Klinikalltag häufig unterschiedliche Dosierungen verwendet werden, ohne dass dem eine klare Evidenz zugrunde liegt, insbesondere dann, wenn sich bei der Dosierungsfindung rein an das chronologische Alter gehalten wird.

Bezugnehmend auf die aktuelle Studienlage in der Hämatonkologie ist es das Ziel dieser Arbeit, vergleichend Patientendaten aus der Jenaer Myelomkohorte (M-Cohort) abhängig von der Melphalan-Dosierung zu analysieren. Dabei soll insbesondere das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und das Auftreten von Nebenwirkungen dargestellt werden.

Demnach soll diese Arbeit dazu dienen, ÄrztInnen in der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Melphalan-Dosierung zu unterstützen und Anstoß geben, weitere prospektive Studien zu dieser kontroversen Thematik durchzuführen.

5 METHODIK

5.1 PatientInnen

Es wurden in dieser Arbeit 655 MyelompatientInnen, die am Universitätsklinikum Jena in dem Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2017 behandelt wurden, eingeschlossen und hinsichtlich ihrer Erkrankungsmerkmale untersucht. Ausgeschlossen wurden diejenigen PatientInnen, welche sich im Universitätsklinikum nur zur Zweitmeinung vorstellten oder als Nebenbefund unter einem MM litten. Unter den eingeschlossenen PatientInnen befanden sich 292 Frauen und 363 Männer. Die PatientInnen hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein medianes Alter von 64 Jahren. Insgesamt wurden bei 313 PatientInnen die ASZT untersucht. Erfolgte bei einer PatientIn mehr als eine ASZT, so ging nur die erste in die statistische Analyse ein. Die Erfassung und Recherche der Patientendaten erfolgte retrospektiv mithilfe der Patientendokumentationssysteme SAP, COPRA und EMIL, den Patientenakten im Zentralarchiv, sowie dem Apothekenorganisationsprogramm Zenzy. Die Ethik-Kommission des Universitätsklinikum Jena stimmte dem Studienvorhaben mit der Bearbeitungsnummer 4312-01/15 am 23.01.2015 zu. Am 25.10.2018 (2018-1994-Reg) erfolgte die Aktualisierung der Zustimmung.

5.2 Dokumentation der Patientendaten

Alle erhobenen Patientendaten wurden zunächst in Dokumentationsbögen (siehe Anhang) dokumentiert und anschließend in eine SPSS-Datenbank eingegeben. Hierbei wurde die SPSS Version 25 verwendet. Es wurden die Krankheitsverläufe vom Datum der Erstdiagnose bis zum 30.04.2019 dokumentiert.

Zur Anonymisierung wurde jeder PatientIn eine Identifikationsnummer zugeteilt. Für jede erfolgte Therapie einer PatientIn wurde ein Fall angelegt. Es wurde das Geburtsdatum, das Geschlecht sowie die Teilnahme an Studien dokumentiert. Bei PatientInnen, die im Verlauf der Dokumentation verstorben waren, wurde das Todesdatum, sowie die Todesursache festgehalten. Bezüglich der Todesursache wurde zwischen der Grunderkrankung, einer Infektion, einer anderen Ursache, beispielsweise kardialer Genese, oder einer unbekanntem Ursache unterschieden. PatientInnen die nach Therapie am Universitätsklinikum bis zum 30.04.2019 nicht

mehr vorstellig waren wurden als „lost to follow-up“ markiert. Alle anderen PatientInnen, die im Verlauf erneut vorstellig waren und kontrolliert wurden, wurden als „lebend“ dokumentiert. Bei jeder PatientIn wurden wichtige Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder schwere Infektionen wie eine Virushepatitis oder Tuberkulose dokumentiert. Für jede PatientIn, die im Verlauf ihrer Therapie am Universitätsklinikum Jena eine autologe Stammzelltherapie erhalten hat, wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) berechnet (Engelhardt et al. 2016). Der CCI fragt neben dem Alter insgesamt 16 Komorbiditäten ab, zu denen maligne Erkrankungen, aber auch Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall, sowie Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus gehören. Der berechnete Wert gibt eine Aussage über die prozentuale 10-Jahres Überlebenschance.

Hinsichtlich der myelomspezifischen Erkrankungsmerkmale wurde der Zeitpunkt der Diagnosestellung, die Stadieneinteilung nach Salmon & Durie, die Risikostratifizierung der IMWG (Chng et al. 2013), das führende Paraprotein und freie Leichtketten im Serum dokumentiert. Knochenläsionen wurden den radiologischen Befunden entnommen und vermerkt. Hierbei wurde zwischen einem blanden Befund, einer solitären Läsion, zwei Läsionen oder multiplen Läsionen unterschieden. Des Weiteren wurde der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark in Prozent dokumentiert. Dieser wurde aus Befunden der Knochenmark-Punktionen übernommen. Als wichtige prognostische und krankheitstypische Parameter wurden folgende laborchemische Parameter dokumentiert: Serumkalzium [mmol/l], Kreatinin [μ mol/l], Hämoglobin [mmol/l], Albumin [g/dl] und β 2-Mikroglobulin [mg/l].

In Bezug auf die Therapie wurden die Therapieregime, die eingesetzten Therapeutika, die Anzahl der Therapiezyklen und die Dauer der Therapie dokumentiert. Wenn eine Stammzelltransplantation erfolgte, wurde zwischen autologer und allogener Stammzelltransplantation unterschieden. Es wurde festgehalten, wann eine Mobilisierungstherapie erfolgte und wann die Stammzellapharese stattfand. Das Datum der Stammzelltransplantation wurde ebenfalls dokumentiert. Handelte es sich um autologe Stammzelltransplantationen, so wurde die Melphalan-Dosierung zur Konditionierung in mg/m² dokumentiert und anschließend ausgewählt, ob eine Dosisreduktion stattgefunden hatte. Im Falle einer

Dosisreduktion wurde hinsichtlich der Ursache zwischen einer Niereninsuffizienz, einem erhöhten Alter oder einem unbekanntem Grund unterschieden. Außerdem wurde für jede PatientIn bei autologer Stammzelltransplantation der Kreatininwert und eine mögliche Niereninsuffizienz nach „Kidney Disease – Improving Global Outcomes“ (KDIGO) zum Zeitpunkt der Konditionierung dokumentiert. Des Weiteren wurden Komplikationen im Verlauf der Stammzelltransplantation festgehalten, wie Infektionen, gastrointestinale Nebenwirkungen und kardiologische Nebenwirkungen. Es wurde vermerkt, wie lange die PatientIn stationär behandelt wurde. Ob eine PatientIn unter einer Mukositis litt und daher parenteral ernährt werden musste und ob hierbei Opioide zur Analgosedierung verordnet wurden, wurde ebenfalls festgehalten. Außerdem wurde dokumentiert, ob die PatientIn im Rahmen des stationären Aufenthalts intensivmedizinisch behandelt werden musste.

Supportive Therapiemaßnahmen wie Bisphosphonat-Therapie und Strahlentherapie wurden ebenfalls vermerkt. Für die Strahlentherapie wurde die Gesamtdosis in Gy, sowie die bestrahlte Körperregion festgehalten.

Das Ansprechen auf die Therapie, als auch das Wiederauftreten der Erkrankung im Sinne eines Relapse wurde anhand der Kriterien der IMWG dokumentiert (Durie et al. 2006) (siehe Tab. 5).

Traten im Verlauf Infektionen auf, so wurden diese ebenfalls der jeweiligen Therapie und dem jeweiligen Fall zugeordnet. Hierbei wurde die Dauer der Infektion, die Notwendigkeit einer stationären Therapie, sowie, wenn vorhanden, der Nachweis der Erreger dokumentiert. Was die Therapie der Infektion betraf, so wurden Wirkstoff, Dosierungsform und Stärke, sowie die Dauer der Verabreichung dokumentiert.

5.3 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Datenbank wurde mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS Version 25 erstellt und analysiert.

Die nominalen Patientencharakteristika wurden mit absoluten und relativen Häufigkeitsberechnungen beschrieben. Abhängig davon, ob eine autologe Stammzelltransplantation im Therapieverlauf erfolgte und, ob es eine Melphalan-Dosisreduktion gab, wurden Unterschiede auf Signifikanz bei nominalen und

ordinalen Daten mittels Chi²-Test untersucht. Unverbundene metrische Patientendaten wurden mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnov Tests auf Normalverteilung untersucht. Nicht normalverteilte metrische Daten wurde mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft. Waren die Daten normalverteilt, so wurde der t-Test angewendet. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt. Für p-Werte von $p < 0,05$ wurde das Ergebnis als statistisch signifikant angesehen und die Nullhypothese verworfen.

Die deskriptive Analyse der Überlebenszeiten erfolgte mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens. Berechnet wurde das Überleben vom Zeitpunkt der Stammzelltransplantation. Dabei wurde Tod als klinischer Endpunkt für das Gesamtüberleben und ein Relapse, bzw. ein Progress der Myelom Erkrankung oder der Tod als Endpunkt für das progressionsfreie Überleben definiert. Im statistischen Vergleich der Überlebenszeiten zweier Gruppen wurde der Log-rank-Test angewendet. Lag hier der p-Wert unter 0,05 so wurde das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet und die Nullhypothese wurde verworfen.

Um den Einfluss unterschiedlicher Variablen auf die Überlebenszeit zu bemessen, wurde im Anschluss an die univariate Analyse die multivariate Analyse mit Hilfe einer Cox-Regression durchgeführt. Hierbei wurden diejenigen Risikofaktoren in die multivariate Analyse mit einbezogen, die in der univariaten Analyse einen p Wert von $p < 0,1$ besaßen. Als Schätzer für die Größe dieses Einflusses wird die Hazard-Ratio (HR) berechnet. Dabei beschreibt der Hazard das Risiko zu einem gewissen Zeitpunkt ein Ereignis zu erleiden. Die Hazard-Ratio ($HR = \frac{h(t_2)}{h(t_1)}$) ist definiert als der Quotient aus den unterschiedlichen Hazards zweier Gruppen. Die HR ist somit ein Anhaltspunkt dafür, wie groß das Risiko eines Ereignisses in Gruppe 2 ist, im Verhältnis zu dem Ereignisrisiko in Gruppe 1. Ist die $HR > 1$, kann angenommen werden, dass das Ereignisrisiko in Gruppe 2 größer ist als das in Gruppe 1. Für die multivariate Analyse wurde ein Konfidenzintervall von 95% und ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ definiert.

6 ERGEBNISSE

6.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Wie oben genannt sind in die statistische Auswertung Daten von 655 PatientInnen eingegangen. Davon waren 363 männlich (55%) und 292 weiblich (45%). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das mediane Alter 64 Jahre (Spannweite 30 – 94 Jahre). Es wurden 101 PatientInnen (15%) in klinischen Studien eingeschlossen. Hinsichtlich der häufigsten Komorbiditäten litten 64% der eingeschlossenen PatientInnen unter arterieller Hypertonie, 15% unter Diabetes mellitus Typ 2, 15% unter einer koronaren Herzerkrankung (KHK) und 8% unter einer chronisch-obstruktiven Bronchitis (COPD). Wie Abbildung 2 verdeutlicht, befanden sich die Mehrzahl (87%) der PatientInnen bei Diagnosestellung im Stadium III nach Salmon und Durie.

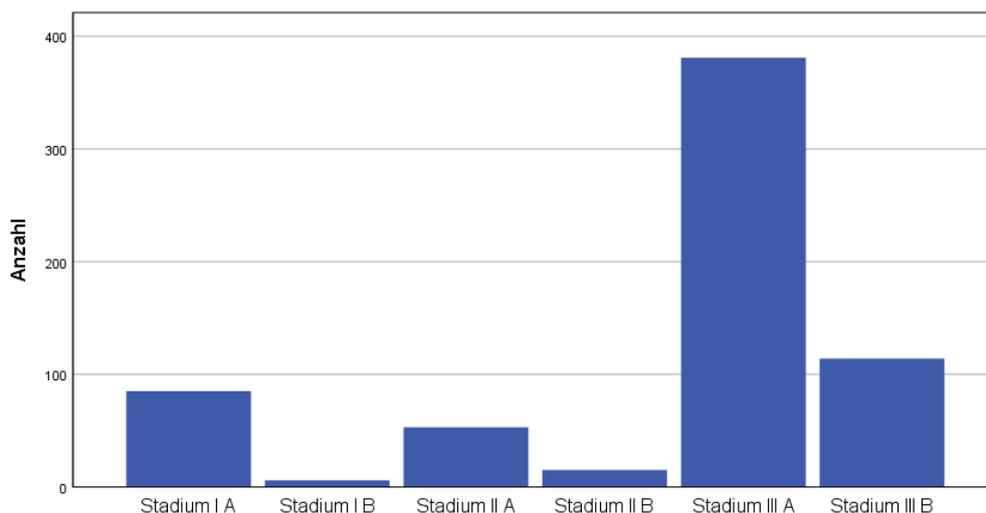


Abb. 2: Balkendiagramm: Salmon und Durie Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

In Abbildung 3 sind die führenden Immunglobuline zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dargestellt. Bei 54% der PatientInnen war IgG das führende Paraprotein. Unter einem Leichtkettenmyelom litten 13% der PatientInnen. Bei 11% der PatientInnen lag hingegen ein asekretorisches Myelom vor.

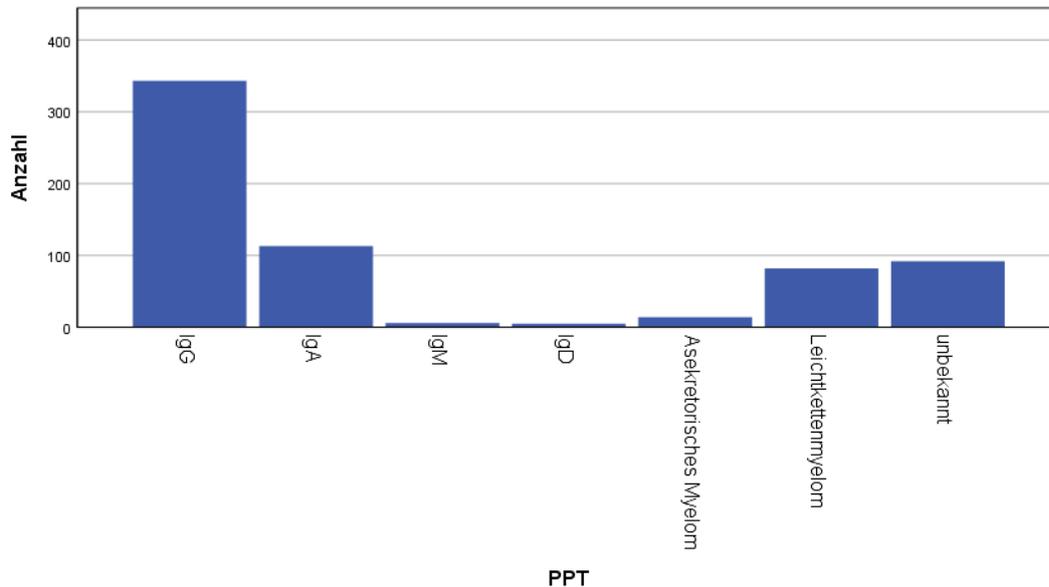


Abb. 3: Balkendiagramm: Paraproteine zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups lebten 247 PatientInnen (38%), 232 (35%) waren verstorben und 176 (27%) wurden als Lost to follow-up verzeichnet. Als häufigste Todesursache wurde bei insgesamt 103 PatientInnen (46%) die Grunderkrankung angegeben, 68 PatientInnen (30%) starben an einer Infektion. Bei den übrigen verstorbenen PatientInnen war die Todesursache unbekannt. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes lag bei 66 Jahren (Spannweite 40-94 Jahre). Die mediane Überlebenszeit, gemessen vom Tag der Diagnosestellung, lag bei 31 Monaten (Spannweite 0-178 Monate).

6.2 Vergleich der Patientencharakteristika zum Diagnosezeitpunkt in Abhängigkeit der Therapie

Insgesamt wurden von 655 PatientInnen der gesamten Kohorte 313 PatientInnen im Verlauf ihrer Therapie stammzelltransplantiert. Die restlichen 342 PatientInnen erhielten eine rein medikamentöse Therapie (siehe Tabelle 6). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die PatientInnen, die im Verlauf transplantiert wurden, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung signifikant jünger (siehe Abbildung 4 und Tabelle 6). Des Weiteren wurden sie signifikant häufiger im Rahmen von Studien betreut. Hinsichtlich des Erkrankungsstadiums, in dem sich die PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose befanden, wurden PatientInnen, die im Verlauf transplantiert wurden, in einem höheren Stadium nach Salmon & Durie diagnostiziert als PatientInnen, die nicht transplantiert wurden. Im Gegensatz dazu, stellten sich PatientInnen, die nicht mehr transplantiert wurden, bei Diagnose signifikant häufiger mit Komorbiditäten vor. PatientInnen, die transplantiert wurden, waren zum Todeszeitpunkt signifikant jünger.

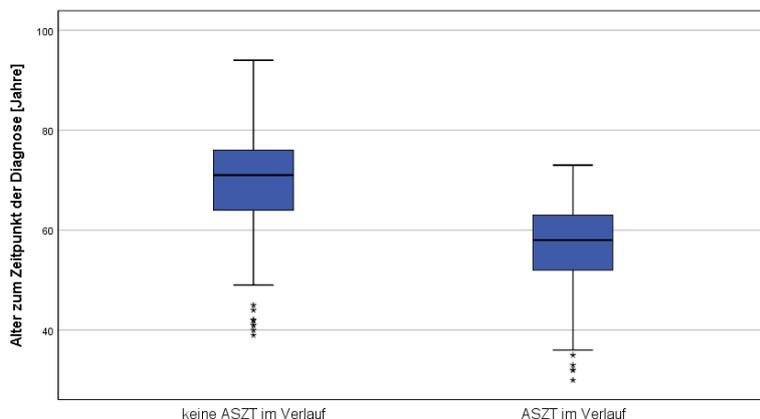


Abb. 4: Box-Whisker Plot, Box: 25%- bis 75%-Quantil, unterer Whisker: unteres Quartil, oberer Whisker: oberes Quartil, „*“= Ausreißer; Medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in Abhängigkeit der Therapie (Median: 71 Jahre vs. 58 Jahre, $p < 0,001$)

Hinsichtlich der CRAB-Kriterien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fanden sich signifikante Unterschiede betreffend dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz (ASZT im Verlauf: 45 (14%) vs. keine ASZT im Verlauf: 81 (24%), $p = 0,003$), sowie dem Vorliegen von ossären Läsionen (ASZT im Verlauf: 273 (88%) vs. Keine ASZT im Verlauf: 242 (73%), $p < 0,001$).

Tab. 6: Patientencharakteristika in Abhängigkeit der Therapie zum Zeitpunkt der Diagnose

Variable	Alle N 655(100) ^a	ASZT im Verlauf = N = 313 (48) ^a	Keine ASZT im Verlauf N = 342(52) ^a	Sig.^l
Geschlecht				
- Weiblich	292 (45)	134 (43)	158 (46)	p=0,384
- Männlich	363 (55)	179 (57)	184 (54)	
Diagnosealter, Jahre, Median (Spannweite)	64 (30-94)	58 (30-73)	71 (39-94)	p<0,001
Studienteilnahme	101 (15)	74 (24)	27 (8)	p<0,001
Salmon & Durie Stadium				
- Stadium I A	85 (13)	14 (5)	71 (21)	
- Stadium I B	6 (1)	0	6 (2)	
- Stadium II A	53 (8)	26 (8)	27 (8)	
- Stadium II B	15 (2)	4 (1)	11 (3)	
- Stadium III A	381 (58)	221 (71)	160 (47)	
- Stadium III B	114 (18)	48 (15)	66 (19)	
Paraprotein				
- IgG	343 (54)	156 (52)	187 (56)	
- IgA	113 (18)	50 (17)	63 (19)	
- IgM	6 (1)	3 (1)	3 (1)	
- IgD	5 (2)	5 (2)	0 (0)	
- Asekretorisch	14 (2)	8 (3)	6 (2)	
- Leichtkettenmyelom	82 (13)	40 (13)	42 (13)	
- Unbekannt	71 (11)	39 (13)	32 (10)	
Komorbiditäten^b				
- art. Hypertonie	419 (64)	176 (56)	243 (71)	p<0,001
- KHK	100 (15)	25 (8)	75 (22)	p<0,001
- D.m. Typ II	101 (15)	26 (8)	74 (22)	p<0,001
- Niereninsuffizienz > G2 nach KDIGO	126 (19)	45 (14)	81 (24)	p=0,003
Todesursache^h				
- Multiples Myelom	103 (46)	60 (51)	43 (40)	
- Infektion	68 (30)	32 (28)	36 (33)	
- Andere Ursache	32 (14)	11 (9)	21 (19)	

-	Unbekannt	23 (10)	14 (12)	9 (8)	
Sterbealter, Jahre, Median (Spannweite)		66 (40-94)	63 (41-78)	73 (40-94)	p<0,001

Die Daten sind als Anzahl (Prozent) angegeben, sofern nicht anders vermerkt.

^aAnzahl der PatientInnen.

^bMehrere Komorbiditäten sind möglich.

^h Die Todesursachen wurden als Prozentsatz aller Verstorbenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups berechnet.

^j Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test oder Chi²-Test. Das Signifikanzniveau ist jeweils p<0,05.

6.3 Vergleich der Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der ASZT in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung

Wie oben beschrieben erhielten 313 PatientInnen im Verlauf eine ASZT. Davon 240 als Single-Transplantation und 73 PatientInnen als Tandem-Transplantation. Hiervon wurden 192 PatientInnen (61%) mit Mel200 und 121 (39%) mit MelRed (davon 3 mit einer Dosierung von 100mg/m² und 198 mit einer Dosierung von 140mg/m²) konditioniert. Gründe für eine Melphalan-Dosisreduktion waren bei 54 PatientInnen das chronologische Alter (45%), bei 30 PatientInnen (25%) das Vorliegen einer Niereninsuffizienz und bei den restlichen 37 PatientInnen (30%) war der Grund unbekannt. Tabelle 7 zeigt die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der ASZT im Vergleich. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung unterscheiden sich beide Gruppen nicht signifikant. PatientInnen, die mit reduzierter Melphalan-Dosierung für die ASZT konditioniert wurden, waren signifikant älter, sowohl zum Zeitpunkt der Transplantation als auch zum Todeszeitpunkt. Sie waren außerdem signifikant häufiger von Komorbiditäten (art. Hypertonie, KHK und Niereninsuffizienz) betroffen. Des Weiteren waren sie signifikant seltener in Studien eingeschlossen. Abbildung 5 zeigt das Alter zum Zeitpunkt der ASZT dargestellt in einem Box-Whisker Plot. Hierbei zeigt die Box das Alter von 50% der PatientInnen (25%- bis 75%-Quantile). Durch einen Strich innerhalb der Box ist das mediane Alter dargestellt.

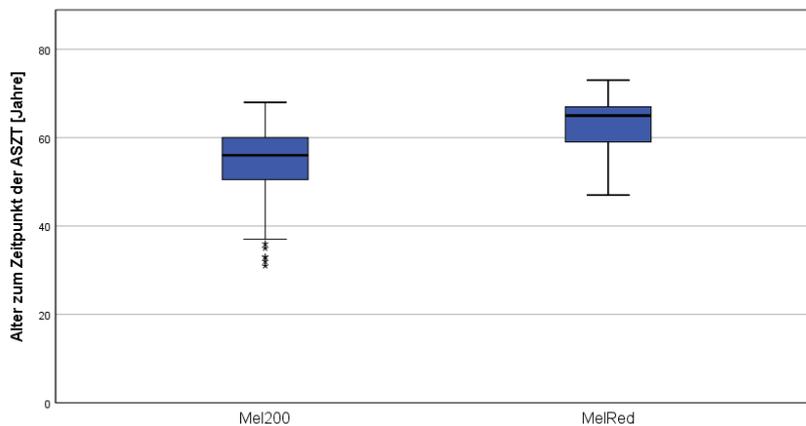


Abb. 5: Box-Whisker Plot, Box: 25%- bis 75%-Quantil, unterer Whisker: unteres Quartil, oberer Whisker: oberes Quartil, „*“= Ausreißer; Alter zum Zeitpunkt der ASZT in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung (Median: 65 Jahre vs. 55 Jahre, $p < 0,001$)

Tab. 7: Patientencharakteristika in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung zum Zeitpunkt der ASZT

Variable	Alle N = 313 (100) ^a	Mel200 N = 192 (61) ^a	MelRed N = 121 (39) ^a	Sig.^j
Geschlecht				
- Weiblich	134 (43)	79 (41)	55 (45)	p=0,453
- Männlich	179 (57)	113 (59)	66 (55)	
Alter bei ASZT, Jahre, Median (Spannweite)				
	59 (31-73)	56 (31-68)	65 (47-73)	p<0,001
Alter > 65 Jahre				
	55 (18)	5 (3)	50 (41)	p<0,001
Alter > 55 Jahre				
	205 (66)	99 (52)	106 (88)	p<0,001
Studienteilnahme				
	75 (24)	63 (33)	12 (10)	p<0,001
Salmon & Durie Stadium				
- Stadium I A	4 (1)	0 (0)	4 (3)	
- Stadium II A	26 (8)	16 (8)	10 (8)	
- Stadium II B	5 (2)	0 (0)	5 (4)	
- Stadium III A	232 (74)	161 (84)	71 (59)	
- Stadium III B	46 (15)	15 (8)	31 (26)	
Paraprotein				
- IgG	159 (50)	97 (50)	62 (51)	
- IgA	49 (16)	32 (16)	17 (14)	
- IgM	3 (1)	3 (2)	0 (0)	
- IgD	5 (2)	3 (2)	2 (2)	
- Asekretorisch	8 (3)	7 (4)	1 (1)	
- Leichtkettenmyelom	40 (13)	19 (10)	21 (17)	
- unbekannt	49 (16)	31 (16)	18 (15)	
Erkrankungsstatus				
				p=0,752
- De novo	284 (91)	175 (91)	109 (90)	
- Rezidiv	29 (9)	17 (9)	12 (10)	
Komorbiditäten^b				
- art. Hypertonie	176 (56)	93 (48)	83 (69)	p<0,001
- KHK	25 (8)	6 (3)	19 (16)	p<0,001
- D.m. Typ II	26 (8)	14 (7)	12 (10)	p=0,412
- Niereninsuff. > G2 KDIGO	32 (11)	2 (2)	29 (25)	p<0,001
- CCI > 2	280 (91)	162 (86)	118 (99)	p<0,001

Todesursache^h				
- Multiples Myelom	60 (51)	28 (44)	32 (58)	
- Infektion	32 (28)	20 (33)	12 (22)	
- Andere Ursache	11 (10)	6 (10)	5 (9)	
- Unbekannt	14 (12)	8 (13)	6 (11)	
Sterbealter, Jahre, Median (Spannweite)	63 (41-78)	60 (41-70)	66 (52-78)	p<0,001

Die Daten sind als Anzahl (Prozent) angegeben, sofern nicht anders vermerkt.

^aAnzahl der PatientInnen.

^bMehrere Komorbiditäten sind möglich.

^h Die Todesursachen wurden als Prozentsatz aller Verstorbenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups berechnet.

ⁱ Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test oder Chi²-Test. Das Signifikanzniveau ist jeweils p<0,05.

Zum Zeitpunkt der ASZT litten weiterhin signifikant mehr Patienten unter einer Niereninsuffizienz > G2 nach KDIGO, die mit MelRed konditioniert wurden, als mit Mel200 (25% vs. 2%, p<0,001). Allerdings zeigte sich für beide Patientengruppen ein deutlicher Rückgang. So lag der mediane Kreatininwert zum Zeitpunkt der Diagnose in der Mel200 Gruppe bei 79 µmol/l und in der MelRed Gruppe bei 98 µmol/l. Zum Zeitpunkt der ASZT, also nach Induktionstherapie, lag der mediane Kreatininwert in der Mel200 Gruppe bei 71 µmol/l (Rückgang von 8 µmol/l) und in der MelRed Gruppe bei 83 µmol/l (Rückgang von 15 µmol/l).

Insgesamt 33% der PatientInnen aus der MelRed Kohorte und 25% aus der Mel200 Kohorte erhielten mehr als 4 Therapiezyklen im Rahmen der Induktionstherapie vor ASZT (p=0,099). Im Rahmen der Induktionstherapie wurde bei beiden Patientenkohorten in der Mehrzahl der Fälle auf Medikamente aus der Gruppe der Proteasomen-Inhibitoren und/oder der IMiDs zurückgegriffen (MelRed 75% vs. Mel200 82%, p=0,163).

PatientInnen, aus der MelRed Kohorte, erreichten in 36% der Fälle mindestens eine VGPR nach Induktionstherapie. Bei PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, waren es 31% (p=0,302).

Hinsichtlich des Erkrankungsstatus befand sich in beiden Patientenkohorten die deutliche Mehrzahl in einer „de novo“ Situation. So befanden sich bei den PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, 10% in einem Rezidiv. Bei den PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, waren es 9% (p=0,752).

6.4 Therapieansprechen in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung und der Induktionstherapie

Wie Tabelle 7 zeigt, erreichten PatientInnen, die mit neuen Medikamenten (IMiDs und/oder PIs) im Rahmen der Induktionstherapie vor ASZT behandelt wurden, signifikant häufiger einen Remissionsstatus \geq VGPR vor ASZT.

Tab. 7: Remissionsstatus vor ASZT in Abhängigkeit der Induktionstherapie

Therapie vor ASZT	Neue Medikamente N = 248 (79)	Alte Medikamente N = 65 (21)	Sig.
Remissionsstatus vor ASZT \geq VGPR	91 (37)	12 (19)	p=0,005
Remissionsstatus vor ASZT < VGPR	157 (63)	53 (81)	

Bei PatientInnen, die vor ASZT mit MelRed konditioniert wurden, erreichten 82 (68%) nach ASZT einen verbesserten Remissionsstatus. Bei PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, waren es 165 (86%). Genauer erreichten 143 (74%) PatientInnen eine CR wenn sie mit Mel200 konditioniert wurden. Insgesamt 14 PatientInnen (7%), die mit Mel200 konditioniert wurden erreichten keine VGPR nach ASZT.

Wurden die PatientInnen mit MelRed konditioniert, erreichten 66 (55%) eine CR nach ASZT. Insgesamt 29 PatientInnen (24%), die mit MelRed konditioniert wurden erreichten keine VGPR nach ASZT.

Die Tabelle 8 unterstreicht, dass PatientInnen, die mit Mel200 vor ASZT konditioniert wurden, häufiger ein Remissionsstatus \geq VGPR nach ASZT erreicht haben als PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden.

Tab. 8: Remissionsstatus nach ASZT in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung

Melphalan-Dosierung	Alle n=313	Mel200 n=192	MelRed n=121	Sig.
Remissionsstatus nach ASZT \geq VGPR	270 (86)	178 (93)	92 (76)	p<0,001
Remissionsstatus nach ASZT < VGPR	43 (14)	14 (7)	29 (24)	

6.5 Überlebenszeitanalysen

Die Analyse der Überlebenszeit diente der Identifizierung von Variablen, die einen Einfluss auf das PFS sowie das OS besitzen. Die Variablen wurden danach ausgewählt, ob sie nach gängiger Meinung in der Literatur einen Einfluss auf das Outcome der PatientInnen besitzen. Hierzu erfolgte zunächst die univariate Analyse mittels Kaplan-Meier und Log-Rank Test. Danach wurde die multivariate Analyse mittels Cox-Regression durchgeführt.

6.5.1 Progressionsfreies Überleben

Das mediane Überleben bis zu Progression von Patienten nach ASZT betrug 31 Monate. Analysiert wurden das Geschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der ASZT, Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnose und zum Zeitpunkt der ASZT, die Induktionstherapie, die Anzahl der Therapiezyklen vor ASZT, das Therapieansprechen vor ASZT, der Erkrankungsstatus, sowie die Melphalan Dosis zur Konditionierung vor ASZT hinsichtlich des PFS.

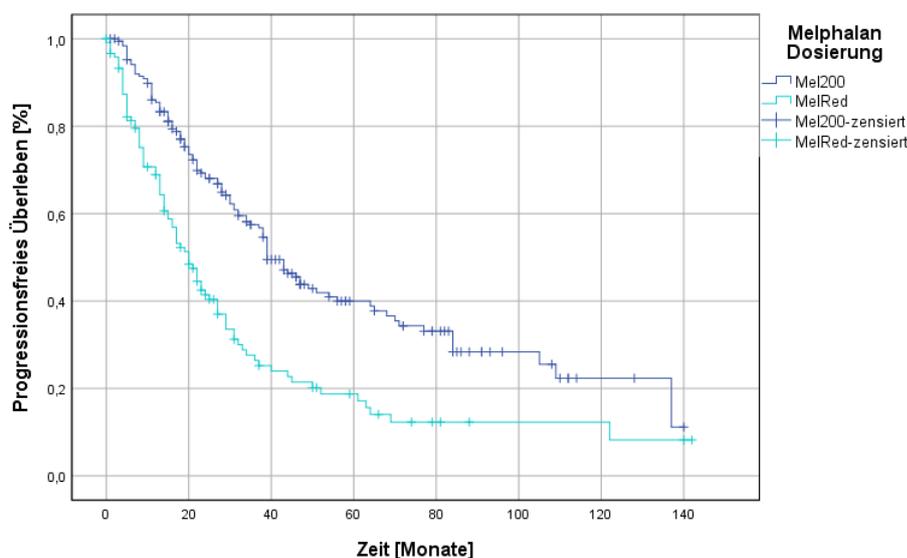


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung; Log-rank Test: $p < 0,001$

In Abbildung 6 wird das PFS hinsichtlich der Melphalan-Dosierung zur Konditionierung vor ASZT dargestellt. Verglichen wurden PatientInnen, die Mel200 erhielten, mit denen, die MelRed bekamen. Im Log-Rank Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied des PFS. PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden,

hatten ein medianes PFS von 39 Monaten, wohingegen PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, ein medianes PFS von 20 Monaten besaßen.

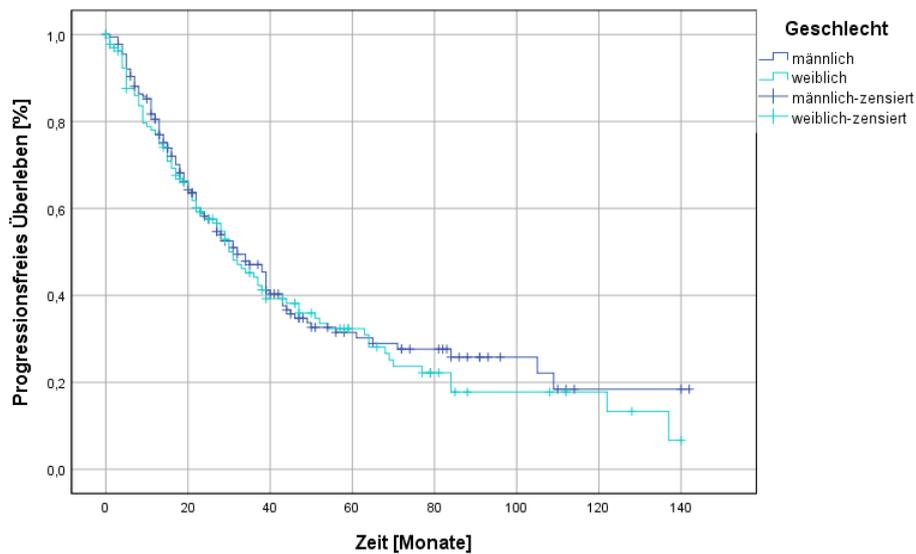


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts; Log-rank-Test: $p=0,522$

In Abbildung 7 zeigt sich kein signifikanter Unterschied im PFS hinsichtlich des Geschlechts. Bei Frauen war das Überleben bis zur Progression zwei Monate länger als bei Männern (32 Monate vs. 30 Monate).

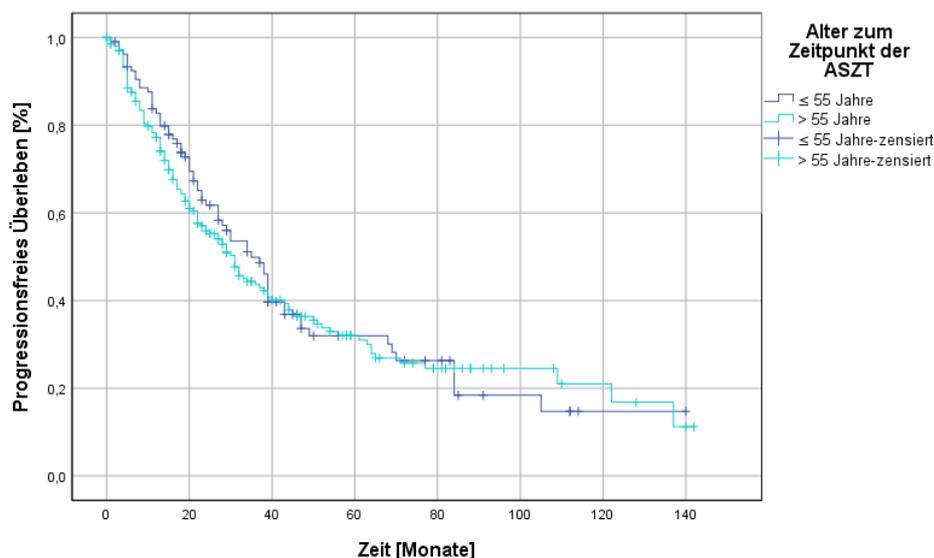


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation (≤ 55 Jahre; > 55 Jahre); Log-rank Test: $p=0,635$

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im PFS, wenn man zwischen PatientInnen unterschied, die 55 Jahre und jünger, oder älter waren (Abb. 8). Die jüngeren Patientinnen lebten bis zur Progression 35 Monate. Bei älteren Patientinnen lag das mediane PFS bei 31 Monaten.

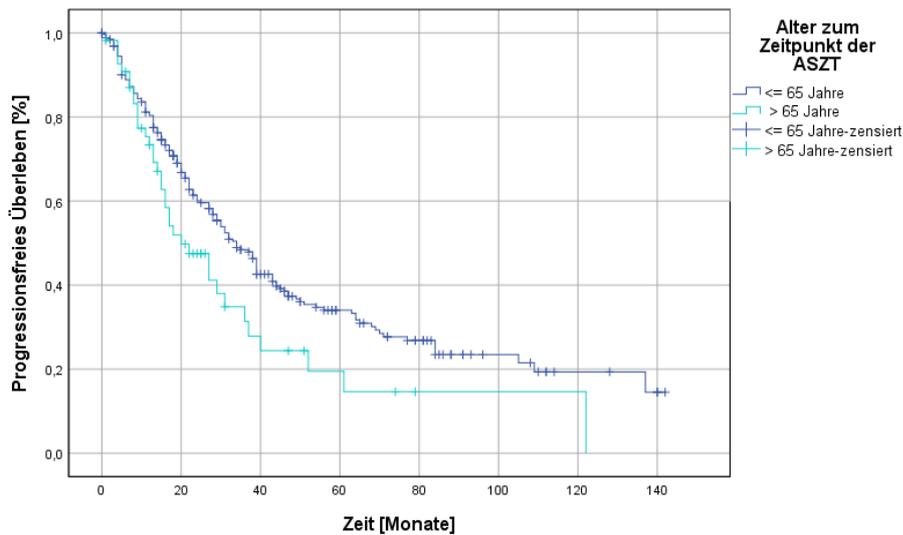


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation (≤ 65 Jahre; > 65 Jahre); Log-rank Test: $p=0,022$

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im PFS, wenn man zwischen PatientInnen unterschied, die 65 Jahre und jünger, oder älter waren (Abb. 9). Die jüngeren PatientInnen besaßen ein medianes PFS von 34 Monaten, wohingegen die älteren PatientInnen ein medianes PFS von 20 Monaten besaßen.

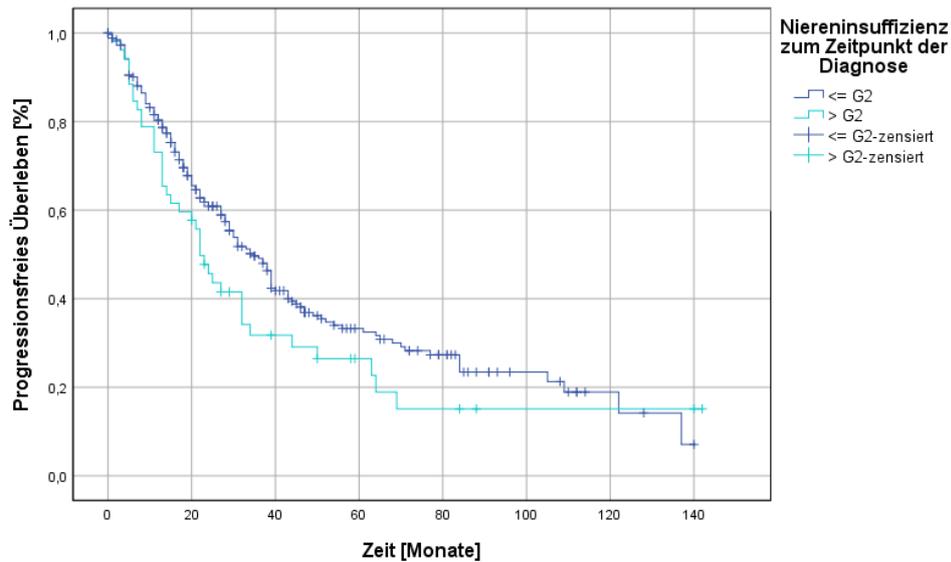


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose; Log-rank Test: $p=0,108$

Die Kaplan-Meier Kurve zum PFS zeigte im Vergleich der KDIGO Stadien (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) \leq G2 vs. $>$ G2 keinen signifikanten Unterschied im Log-Rank Test (Abb. 10). PatientInnen im Stadium $>$ G2 lebten bis zur Progression im Median 22 Monate. PatientInnen im Stadium \leq G2 hatten ein medianes PFS von 35 Monaten.

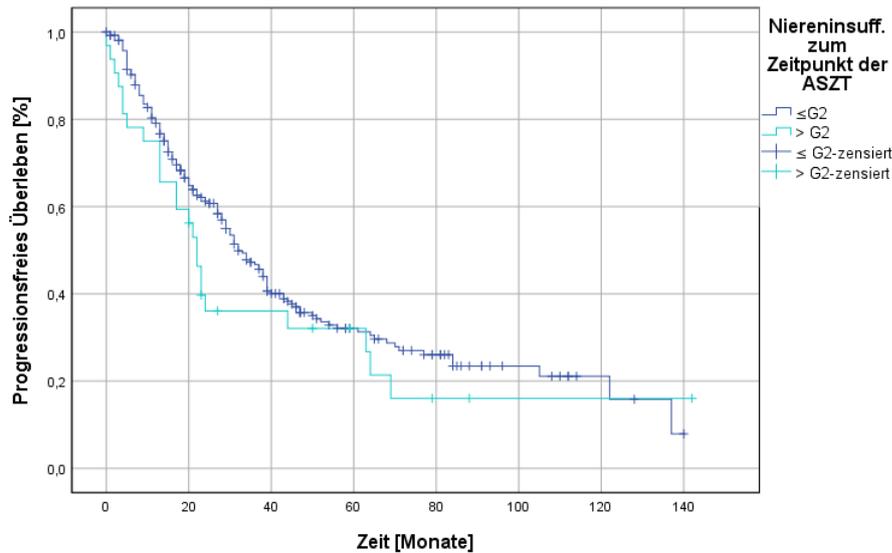


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation; Log-rank Test: $p=0,196$

Die Kaplan-Meier Kurve zum PFS in Abbildung 11 zeigt im Vergleich der KDIGO Stadien (zum Zeitpunkt der ASZT) $\leq G2$ vs. $> G2$ keinen signifikanten Unterschied im Log-Rank Test. PatientInnen im Stadium $> G2$ hatten ein medianes PFS von 22 Monaten. PatientInnen im Stadium $\leq G2$ hatten ein medianes PFS von 32 Monaten.

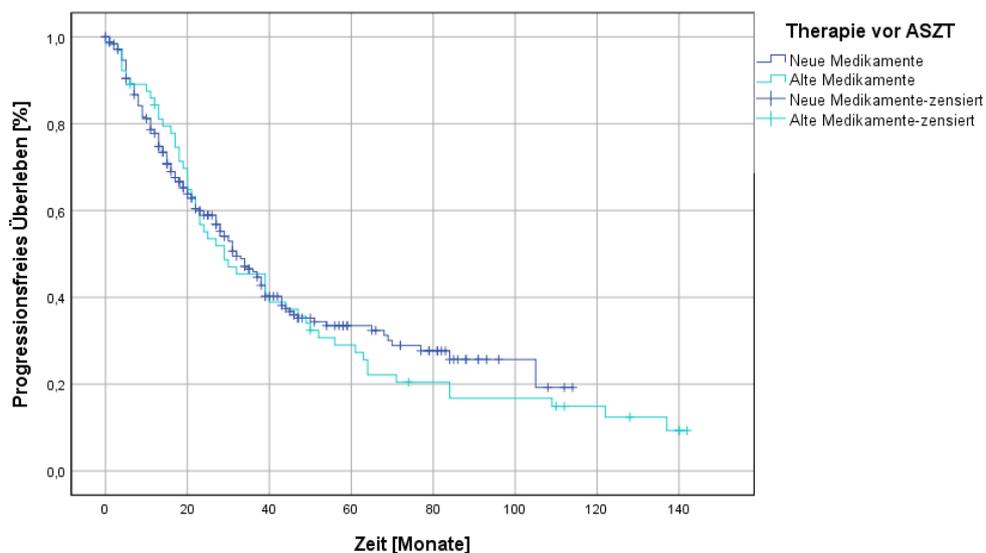


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie vor autologer Stammzelltransplantation; Log-rank Test: $p=0,582$

In der Darstellung des PFS zeigte sich im Log-Rank Test kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Medikamentenwahl zur Induktionstherapie vor ASZT (Abb. 12). PatientInnen, deren Induktionstherapie mit neuen Medikamenten erfolgte, lebten bis zur Progression im Median 32 Monate. PatientInnen, deren Induktionstherapie rein mit Chemotherapeutika durchgeführt wurde, ohne Hinzunahme von PIs oder IMiDs, besaßen ein PFS von 29 Monaten.

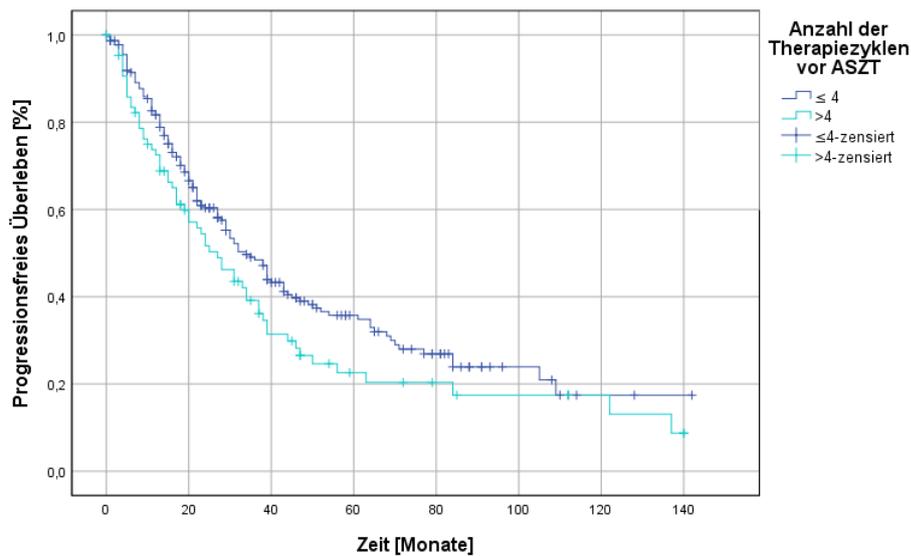


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Therapiezyklen vor autologer Stammzelltransplantation; Log-rank Test: $p=0,066$

Im Vergleich des PFS hinsichtlich der Anzahl der Induktionszyklen zeigte sich im Log-Rank Test kein signifikanter Unterschied (Abb. 13). Bei PatientInnen, die weniger als 4 Zyklen erhalten hatten, betrug das mediane PFS 34 Monate. Vergleichend betrug bei PatientInnen, die mehr als 4 Zyklen erhielten, das mediane PFS 27 Monate.

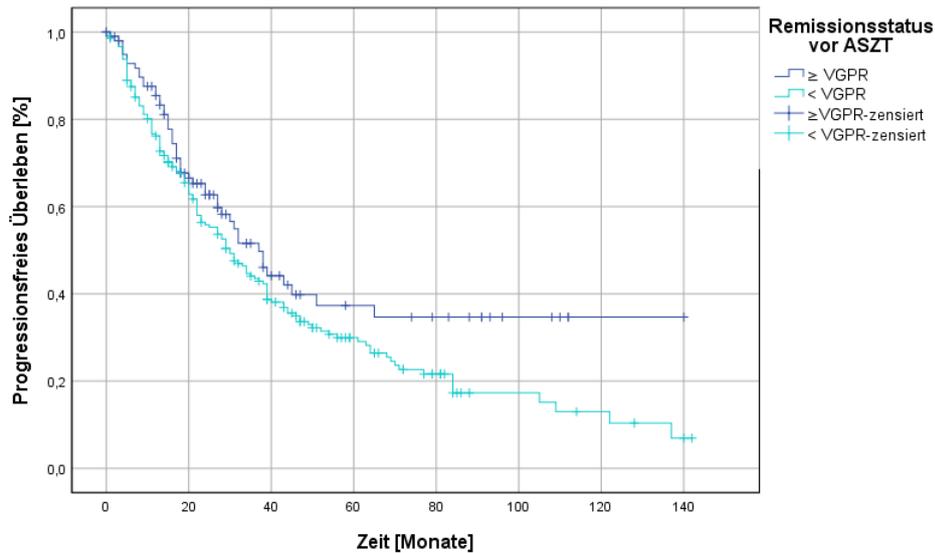


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Remissionsstatus vor autologer Stammzelltransplantation; Log-rank Test: $p=0,057$

Abbildung 14 zeigt das PFS von PatientInnen, die vor ASZT mindestens eine VGPR erreichten, im Vergleich zu PatientInnen, die vor ASZT kein VGPR erreichten. Hierbei ergab sich im Log-Rank Test kein signifikanter Unterschied. PatientInnen mit einem Remissionsstatus \geq VGPR erreichten lebten bis zur Progression im Median 37 Monate. PatientInnen mit einem Remissionsstatus $<$ VGPR vor ASZT lebten bis zur Progression im Median 30 Monate.

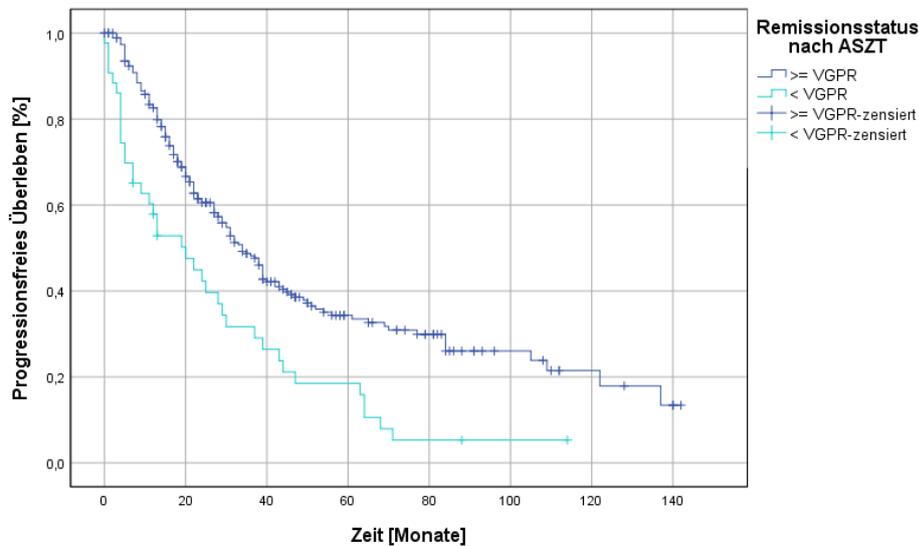


Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Remissionsstatus nach autologer Stammzelltransplantation; Log-rank Test: $p < 0,001$

Abbildung 15 zeigt das PFS von PatientInnen, die nach ASZT mindestens eine VGPR erreichten, im Vergleich zu PatientInnen, die vor ASZT kein VGPR erreichten. Hierbei ergab sich im Log-Rank Test ein signifikanter Unterschied. PatientInnen mit einem Remissionsstatus \geq VGPR besaßen im Median ein längeres PFS als PatientInnen mit einem Remissionsstatus $<$ VGPR (34 Monate vs. 20 Monate, $p < 0,001$).

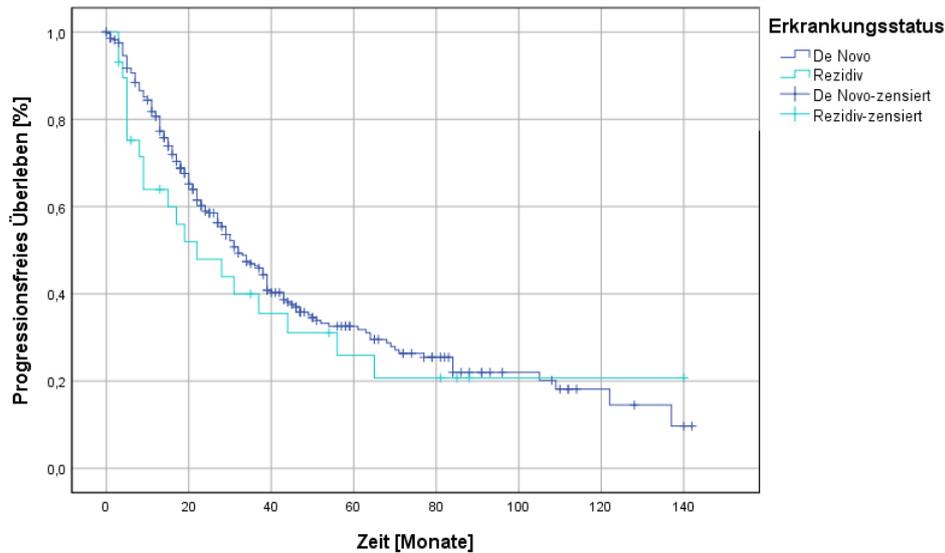


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Erkrankungsstatus; Log-rank Test: $p=0,395$

Die Abbildung 16 stellt das PFS von PatientInnen abhängig von ihrem Erkrankungsstatus vor ASZT dar. Hierbei wurden PatientInnen miteinander verglichen, die sich zum Zeitpunkt der ASZT in einer de novo Situation befanden, mit PatientInnen, die sich zum Zeitpunkt der ASZT in einem Rezidiv des MM befanden. Insgesamt befanden sich in dieser Analyse 29 PatientInnen vor ihrer ersten ASZT in einer Rezidiv Situation. PatientInnen in einer Rezidivsituation hatten ein medianes PFS von 22 Monaten. Im Vergleich dazu lag das mediane PFS bei PatientInnen in de novo Situation bei 32 Monaten. Im Log-Rank Test ergab sich kein signifikanter Unterschied.

6.5.2 Gesamtüberleben

Das mediane OS aller PatientInnen, die im Verlauf eine ASZT erhielten, betrug 77 Monate. Analysiert wurde das Geschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der ASZT, Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnose und zum Zeitpunkt der ASZT, die Induktionstherapie, die Anzahl der Therapiezyklen vor ASZT, das Therapieansprechen vor ASZT, der Erkrankungsstatus, sowie die Melphalan Dosis zur Konditionierung vor ASZT hinsichtlich des OS.

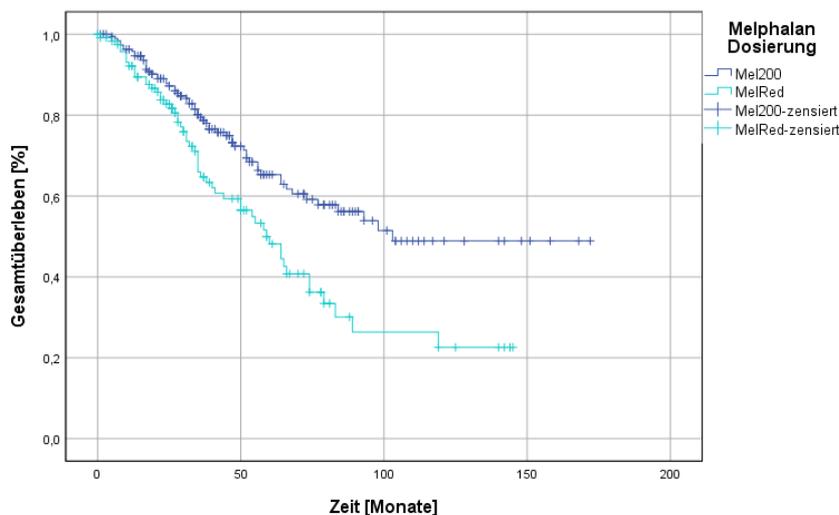


Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung, Log-rank Test: $p=0,001$

Die Abbildung 17 stellt das mediane OS von PatientInnen abhängig von der Melphalan-Dosierung zur Konditionierung vor ASZT dar. PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, lebten länger als PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden (103 Monate vs. 59 Monate, $p=0,001$).

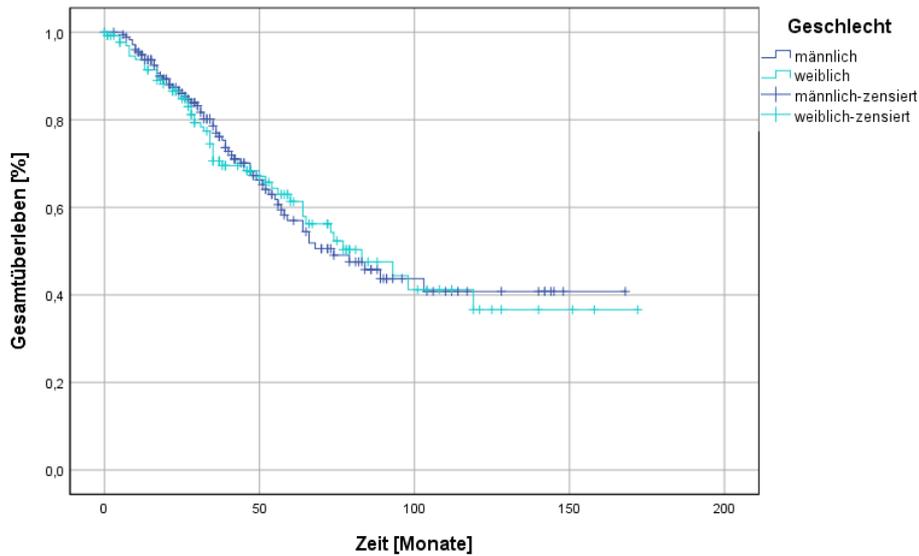


Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Geschlechts, Log-rank Test: $p=,902$

Hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS (Abb. 18). Männer hatten ein medianes OS von 74 Monaten. Bei Frauen betrug das mediane OS 83 Monate.

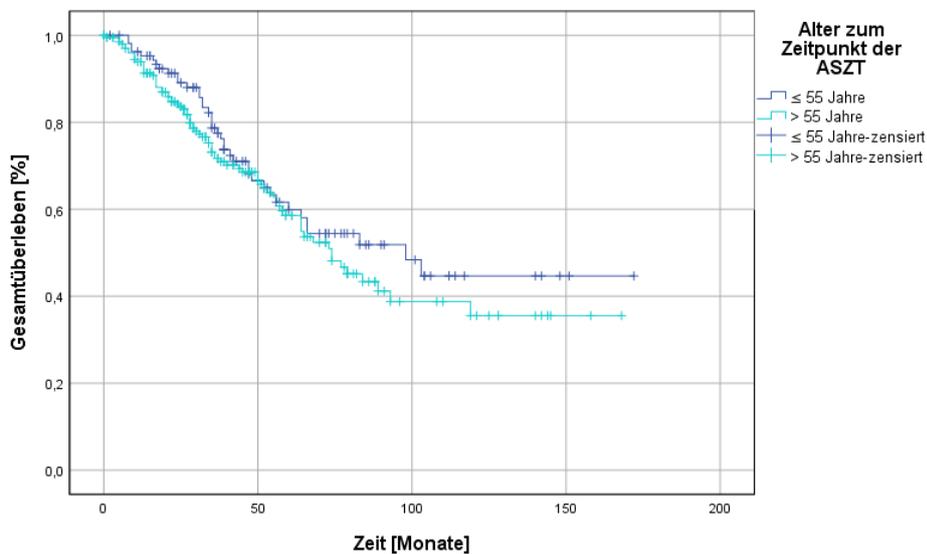


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation (≤ 55 Jahre; > 55 Jahre); Log-rank Test: $p=0,304$

In Abbildung 19 zeigt sich kein signifikanter Unterschied im OS im Vergleich zwischen PatientInnen, die 55 Jahre und jünger, oder älter waren. Die jüngeren

PatientInnen hatten ein medianes OS von 98 Monaten, wohingegen die älteren PatientInnen ein medianes OS von 74 Monaten hatten.

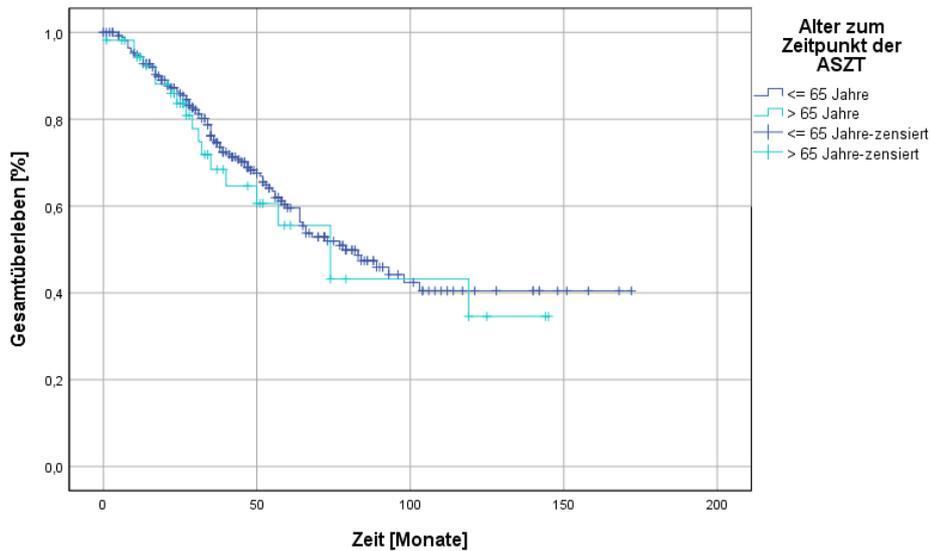


Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation (≤ 65 Jahre; > 65 Jahre); Log-rank Test: $p=0,529$

In Abbildung 20 zeigt sich kein signifikanter Unterschied im OS, im Vergleich zwischen PatientInnen, die 65 Jahre und jünger, oder älter waren. Die jüngeren PatientInnen überlebten im Median 79 Monaten, wohingegen die älteren PatientInnen ein medianes OS von 74 Monaten besaßen.

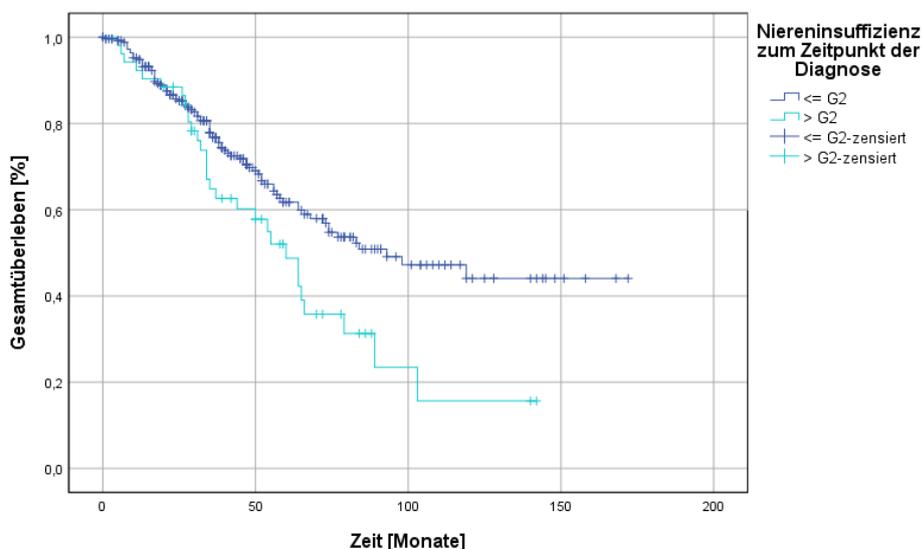


Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose; Log-rank Test: $p=0,016$

Die Abbildung 21 zeigt das Gesamtüberleben abhängig von einer vorliegenden Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnose. PatientInnen, die ein KDIGO Stadium ≤ 2 besaßen, lebten nach ASZT im Median 93 Monaten, während PatientInnen mit einem KDIGO Stadium > 2 nach ASZT noch 60 Monate lebten. Im Log-Rank Test war dieser Unterschied signifikant ($p=0,016$).

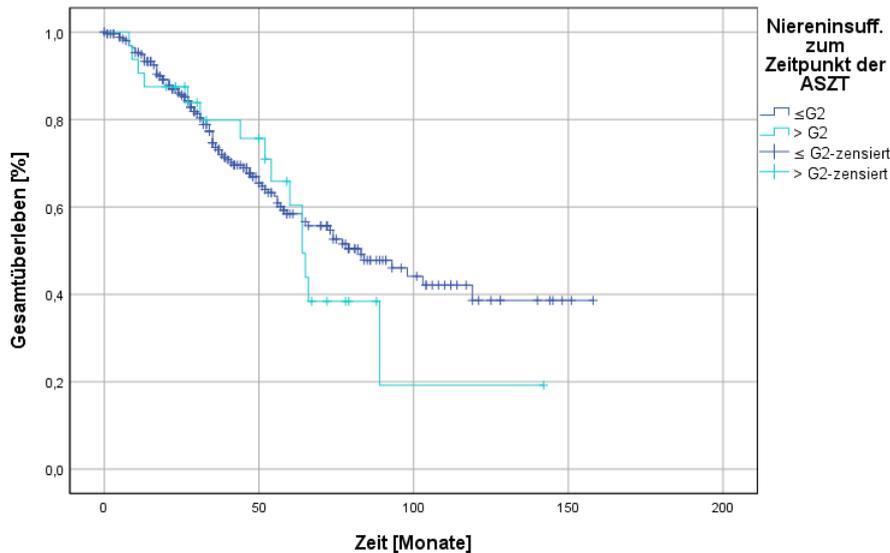


Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation, Log-rank Test: $p=0,524$

Die Abbildung 22 zum Gesamtüberleben zeigt im Vergleich der KDIGO Stadien (zum Zeitpunkt der ASZT) $\leq G2$ vs. $> G2$ keinen signifikanten Unterschied im Log-Rank Test. PatientInnen im Stadium $> G2$ hatten ein medianes OS von 64 Monaten. PatientInnen im Stadium $\leq G2$ hatten ein medianes PFS von 83 Monaten.

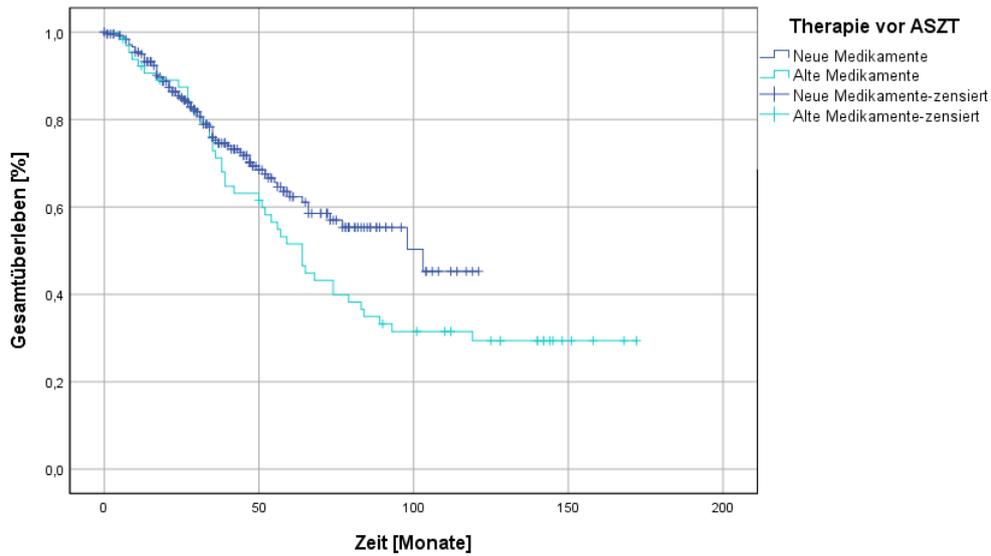


Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapie vor autologer Stammzelltransplantation; Log-rank Test: $p=0,054$

Die Abbildung 23 zeigt das OS abhängig von der Medikamentenwahl zur Induktionstherapie vor ASZT. PatientInnen deren Induktionstherapie mit neuen Medikamenten erfolgte, hatten ein medianes OS von 103 Monaten. Bei PatientInnen, deren Induktionstherapie rein mit Chemotherapeutika ohne Hinzunahme von PIs oder IMiDs durchgeführt wurde, war das OS 64 Monate. Im Log-Rank Test ist dieser Unterschied nicht signifikant, wobei ein Trend hinsichtlich eines besseren Überlebens nach Induktionstherapie mit IMiDs und/oder PIs gesehen werden konnte.

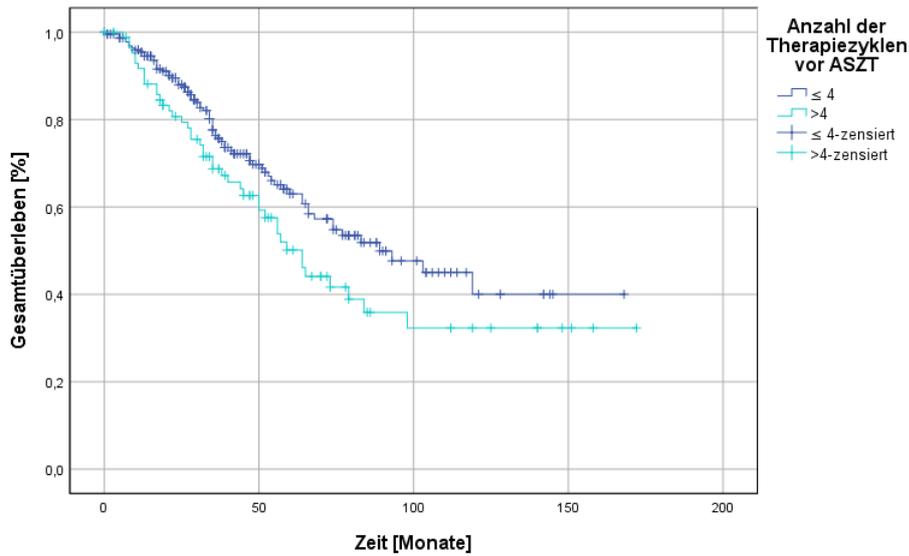


Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl der Therapiezyklen vor autologer Stammzelltransplantation; Log-rank Test: $p=0,054$

Im Vergleich des OS hinsichtlich der Anzahl der Induktionszyklen zeigte sich im Log-Rank Test kein signifikanter Unterschied. Abbildung 24 zeigt bei PatientInnen die weniger als 4 Zyklen erhielten, ein medianes OS von 89 Monaten, wohingegen bei PatientInnen, die mehr als 4 Zyklen erhalten haben, das mediane OS 64 Monaten betrug.

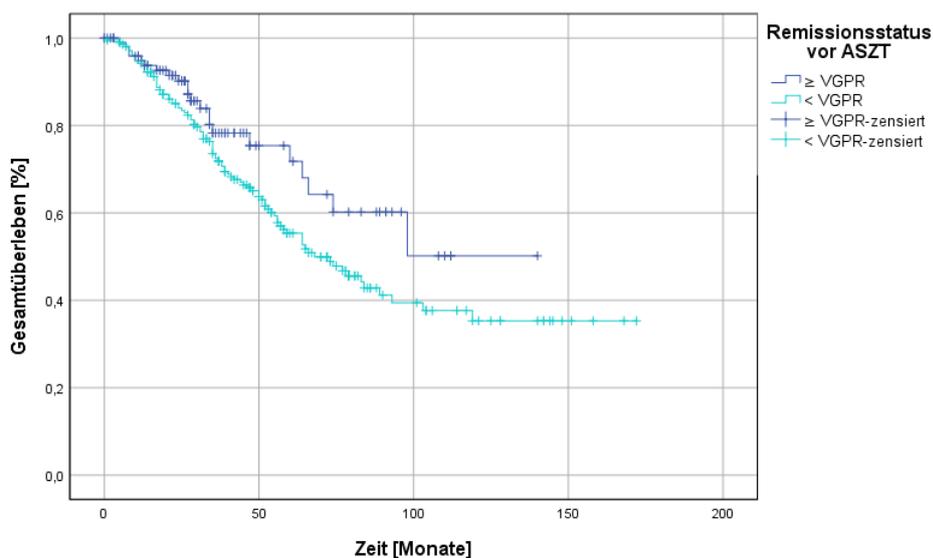


Abb. 25: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Remissionsstatus vor autologer Stammzelltransplantation, Log-rank Test: $p=0,064$

Abbildung 25 zeigt das OS von PatientInnen, die vor ASZT mindestens eine VGPR erreicht haben im Vergleich zu PatientInnen, die vor ASZT keine VGPR erreicht haben. Hierbei ergab sich im Log-Rank Test kein signifikanter Unterschied. PatientInnen mit einem Remissionsstatus \geq VGPR erreichten lebten im Median 30 Monate länger (98 Monate vs. 68 Monate, $p=0,064$).

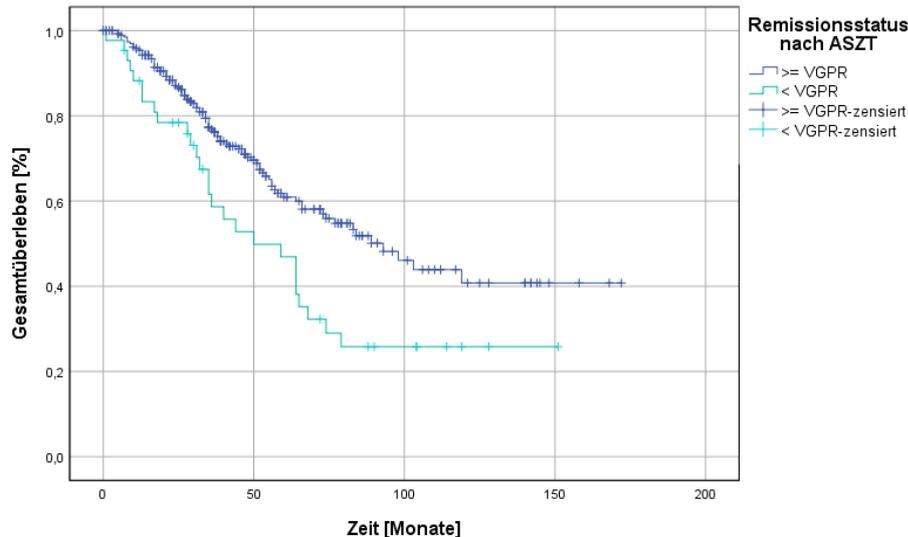


Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Remissionsstatus nach autologer Stammzelltransplantation; Log-rank Test: $p=0,007$

Abbildung 26 zeigt das OS von PatientInnen, die nach ASZT mindestens eine VGPR erreichten, im Vergleich zu PatientInnen, die vor ASZT kein VGPR erreichten. Hierbei ergab sich im Log-Rank Test ein signifikanter Unterschied. PatientInnen mit einem Remissionsstatus \geq VGPR erreichten ein medianes OS von 93 Monaten. PatientInnen mit einem Remissionsstatus $<$ VGPR erreichten ein medianes OS von 50 Monaten.

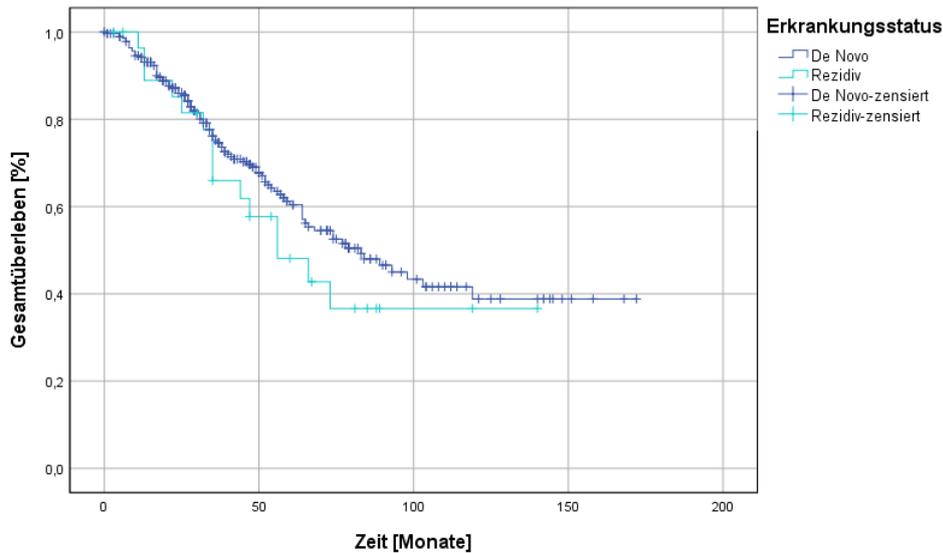


Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Erkrankungsstatus; Log-rank Test: $p=0,342$

Die Abbildung 27 stellt das OS von PatientInnen abhängig von ihrem Erkrankungsstatus vor ASZT dar. PatientInnen in einer Rezidivsituation hatten ein medianes OS von 56 Monaten. Im Vergleich dazu lag das mediane OS bei PatientInnen in de novo Situation bei 83 Monaten. Im Log-Rank Test ergab sich kein signifikanter Unterschied.

6.5.3 Multivariate Analyse

Mit Hilfe der Cox-Regression erfolgte die Schätzung des Einflusses (HR) der unterschiedlichen Kovariablen auf die PFS und das OS. In die Analyse wurden diejenigen Variablen aufgenommen, die in der univariaten Analyse einen p Wert von $p < 0,1$ erreichten. Dies waren für das PFS die Melphalan-Dosierung zur Konditionierung vor ASZT (Mel200 vs. MelRed), das Alter zum Zeitpunkt der ASZT (< 65 vs. ≥ 65) und der Remissionsstatus nach, sowie vor ASZT (\geq VGPR vs. $<$ VGPR). Für die Berechnung des Einflusses einzelner Kovariablen auf das OS wurden folgende Variablen aufgenommen: Melphalan-Dosierung zur Konditionierung vor ASZT (Mel200 vs. MelRed), Niereninsuffizienz nach KDIGO zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (\leq G2 vs. $>$ G2) und der Remissionsstatus nach, sowie vor ASZT (\geq VGPR vs. $<$ VGPR), Anzahl der Induktionszyklen (≤ 4 vs. > 4), Induktionstherapie (neue Medikamente vs. alte Medikamente (ohne Einsatz von PIs oder IMiDs)).

Tab. 9: COX-Regression, Methode: Einschluss, Zeit: PFS

Variable	HR	95% Konfidenzintervall für HR	Sig
Alter zum Zeitpunkt der ASZT (< 65 vs. ≥ 65)	1,015	0,670 – 1,538	p=0,944
Remissionsstatus nach ASZT (\geq VGPR vs. $<$ VGPR)	1,740	1,203 – 2,517	p=0,003
Remissionsstatus vor ASZT (\geq VGPR vs. $<$ VGPR)	1,189	0,849 – 1,665	p=0,313
Melphalan-Dosierung (Mel200 vs. MelRed)	1,935	1,397 – 2,680	p<0,001

In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass ein Remissionsstatus $<$ VGPR nach ASZT (HR 1,74; 95%-KI 1,203 – 2,517; p=0,003), sowie eine Konditionierung mit MelRed (HR 1,94; 95%-KI 1,397 – 2,680; p<0,001), mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Rezidivs einhergingen.

Tab. 10: COX-Regression, Methode: Einschluss, Zeit: OS

Variable	HR	95% Konfidenzintervall für HR	Sig.
Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (\leq G2 vs. $>$ G2)	1,327	0,841 – 2,095	p=0,224
Remissionsstatus nach ASZT (\geq VGPR vs. $<$ VGPR)	1,420	0,898 – 2,244	p=0,134
Remissionsstatus vor ASZT (\geq VGPR vs. $<$ VGPR)	1,311	0,812 – 2,118	p=0,268
Anzahl der Induktionszyklen (\leq 4 vs. $>$ 4)	1,259	0,854 – 1,857	p=0,245
Induktionstherapie (neue Medikamente vs. alte Medikamente)	1,119	0,801 – 1,795	p=0,379
Melphalan-Dosierung (Mel200 vs. MelRed)	1,450	0,959 – 2,193	p=0,078

In der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für das Eintreten des Todes konnte kein signifikanter Risikofaktor detektiert werden.

6.6 Nebenwirkungen und Hospitalisierungsdauer im Rahmen der ASZT abhängig von der Melphalan-Dosierung

Tab. 11: Toxizität nach Konditionierung mit Melphalan in Abhängigkeit der Dosis

	Alle N = 313	Mel200 N = 192	MelRed N = 121	Sig.
Infektionen	224 (72)	137 (71)	87 (72)	p=0,917
Gastrointestinale Nebenwirkungen ^a	179 (57)	110 (57)	69 (58)	p=0,344
Mukositis ^b	59 (31)	34 (28)	93 (30)	p=0,246
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen ^j	31 (10)	12 (6)	19 (16)	p=0,012
Aufenthalt auf Intensivstation	5 (2)	3 (2)	2 (2)	p=0,167

^aDazu zählen insbesondere: Nausea, Erbrechen und Diarrhoe.

^bMukositis wurde nur dann erfasst, wenn die Gabe von Opiaten zur Schmerzlinderung notwendig war.

^jDazu zählen neu aufgetretene Arrhythmien und hypertensive als auch hypotone Blutdruckentgleisungen.

Tabelle 11 zeigt die aufgetretenen und dokumentierten Nebenwirkungen nach erfolgter Konditionierung mit Melphalan und ASZT. PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, wiesen keine höhere Rate an Nebenwirkungen auf als PatientInnen, die mit reduzierter Dosierung (MelRed) konditioniert wurden. Unterschiede zeigten sich lediglich bei kardiovaskulären Nebenwirkungen. Hier waren PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, signifikant häufiger betroffen (p=0,012).

Abbildung 28 zeigt die mediane Hospitalisierungsdauer zum Zeitpunkt der ASZT in Abhängigkeit von der Melphalan-Dosierung anhand eines Box-Whiskers Plot. Hierbei stellt die Box den Bereich dar in dem sich 50% der PatientInnen befanden. Durch die Whisker werden außerhalb der Box liegende Werte dargestellt. PatientInnen, die MelRed erhielten waren im Median 22 (17 - 50) Tage hospitalisiert, während PatientInnen die Mel200 erhielten, im Median 21 (17 - 48) Tage hospitalisiert waren. Dieser Unterschied war signifikant.

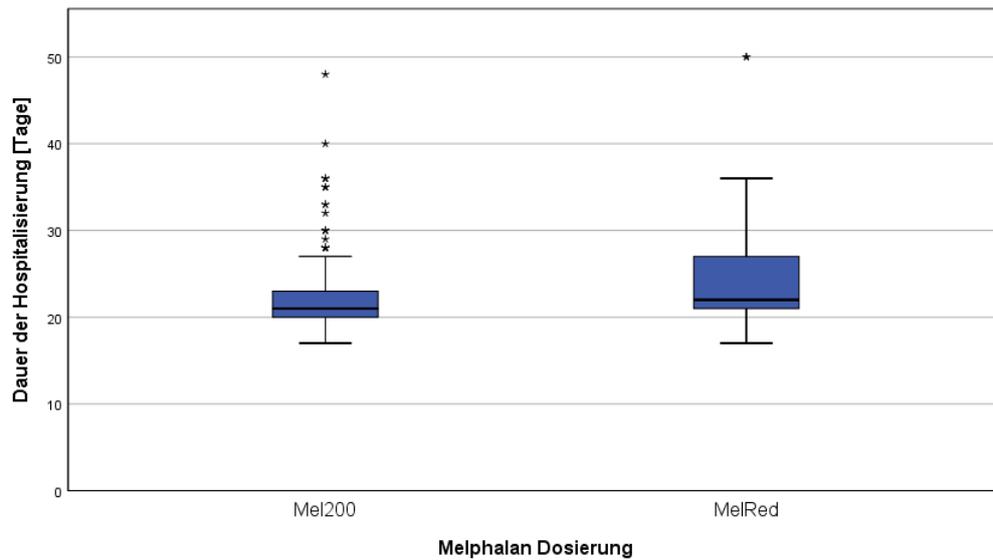


Abb. 28: Box-Whisker Plot, Box: 25%- bis 75%-Quantil, unterer Whisker: unteres Quartil, oberer Whisker: oberes Quartil, „*“= Ausreißer; Hospitalisierung, mediane Hospitalisierungsdauer in Tage für Mel200 =21d, (17 - 48); mediane Hospitalisierung für MelRed =22d, (17 – 50); $p=0,001$.

7 DISKUSSION

In dieser retrospektiven Kohortenanalyse wurden die Daten von 655 PatientInnen mit MM untersucht. Dabei wurden ferner bei 313 PatientInnen der Therapieerfolg nach ASZT analysiert. Die Durchführung einer ASZT nach Konditionierung mittels Melphalan ist als Standardtherapie beim MM unumstritten, da sie zu einem längeren PFS und einer besseren Ansprechtiefe im Vergleich zur reinen medikamentösen Therapie führt (Palumbo et al. 2014, Gay et al. 2015). Strittig ist jedoch die Höhe der Melphalan-Dosierung, insbesondere bei älteren PatientInnen (Merz et al. 2014). In den wegweisenden Studien, welche die Durchführung einer ASZT auch bei älteren PatientInnen empfohlen haben, wurden die PatientInnen ausschließlich mit einer reduzierten Melphalan-Dosis konditioniert (Palumbo et al. 2004, Facon et al. 2007). MEL200 wird grundsätzlich als Standarddosierung zur Konditionierung vor ASZT empfohlen (Moreau et al. 2017). MelRed wird im klinischen Alltag häufig dann zur Konditionierung eingesetzt, wenn bei PatientInnen besondere Nebenwirkungen zu erwarten sind. Der Einfluss, den die Melphalan-Dosierung dabei auf den Therapieerfolg bei PatientInnen mit MM hat, bleibt ungewiss.

Die Daten unserer Studie unterstützen die These, dass ein Konditionierungsregime mit Mel200 vor ASZT einem Regime mit MelRed hinsichtlich OS und PFS überlegen ist, ohne dass hierbei mehr Nebenwirkungen auftreten.

Ziel dieser Arbeit war es, einen fundierten Beitrag in dieser kontroversen Diskussion um die Melphalan-Dosierung vor ASZT zu leisten.

7.1 Patientencharakteristika

Wie oben genannt wurden die Daten von 655 PatientInnen mit MM, die am Universitätsklinikum in Jena im Zeitraum von 2003 bis 2018 behandelt wurden, untersucht. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung, dem medianen Alter zu Zeitpunkt der Diagnose, als auch dem führenden Paraprotein, decken sich die Daten mit der Literatur sowie den Daten der deutschen Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (Katalinic 2020, Siegel et al. 2016).

Die PatientInnen in unserer Kohorte, die im Verlauf eine ASZT erhielten, waren signifikant jünger als PatientInnen, die rein medikamentös behandelt wurden (ASZT im Verlauf medianes Diagnosealter: 58 (30-73); keine ASZT im Verlauf medianes

Diagnosealter 71 (39-94)). Außerdem litten sie signifikant seltener unter Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder einer chronischen Niereninsuffizienz. In der Literatur wird bei älteren PatientInnen, die unter Komorbiditäten leiden, ebenfalls häufig von einer ASZT abgesehen und eine rein medikamentöse Therapie angestrebt, obwohl in den letzten Jahren die ASZT auch bei PatientInnen über 70 Jahren in der Therapie zugenommen hat. So beschreiben Merz et al., dass zwischen den Jahren 2000-2002 und 2009-2011 der Prozentsatz derjenigen 70- 79-jährigen, die eine ASZT erhielten, von 0,4% auf 4,0% gestiegen ist (Kehrer et al. 2017, Merz et al. 2016)

Des Weiteren wurden die Patientencharakteristika abhängig von der Melphalan-Dosierung zur Konditionierung vor ASZT analysiert. Es erhielten 192 PatientInnen (61%) Mel200 und 121 PatientInnen (39%) MelRed. In anderen Studien, in denen Mel200 gegen eine reduzierte Melphalan-Dosierung verglichen wurde, fiel die Verteilung ebenfalls deutlich zu Gunsten der Mel200 Gruppe aus (Auner et al. 2018, Katragadda et al. 2016).

So untersuchte Auner et al. zwar ein deutlich größeres Patientenkollektiv (n=1964), aber nur 12,5% der untersuchten PatientInnen wurden mit einer reduzierten Melphalan-Dosierung konditioniert. In der Studie von Kataraggada et al. fielen immerhin 26% der untersuchten PatientInnen in die Gruppe, die mit einer reduzierten Melphalan Dosierung konditioniert wurde.

In den Arbeiten von Auner et al. sowie Katragadda et al. waren zum Zeitpunkt der ASZT die PatientInnen, die mit Mel140 konditioniert wurden, älter als die PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden. Dies traf auch auf unser PatientInnenkollektiv zu. So lag das mediane Alter in der Mel200 Gruppe bei 56 Jahren und in der MelRed Gruppe bei 65 Jahren. Dies begründete sich darin, dass ein höheres chronologisches Alter mit mehr Komorbiditäten assoziiert ist und folglich oft weniger toxische Therapieregime gewählt wurden.

In unserer Studie konnte bei 30% der PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, retrospektiv nicht nachvollzogen werden, aus welchem Grund die Dosisreduktion erfolgte.

In unserem Patientenkollektiv litten PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, signifikant häufiger unter arterieller Hypertonie, KHK, oder Niereninsuffizienz. Außerdem war der Anteil der PatientInnen mit einem Charlson

Comorbidity Index (CCI) > 2 signifikant höher. Wir berechneten in unserer Studie den CCI retrospektiv zur Abschätzung der Komorbiditäten unser MyelomPatientInnen, die im Verlauf eine ASZT erhielten. Fortgeschrittenes Alter hat einen hohen Einfluss auf den CCI. Der höhere CCI bei PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, ließe sich also bereits mit dem signifikant höheren Alter der Patientengruppe erklären. Obwohl es sich hier um eine retrospektive Arbeit handelt, konnte nicht gezeigt werden, ob das Alter, die Komorbiditäten oder der CCI ausschlaggebend bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Melphalan-Dosierung waren.

Neben dem CCI gibt es auch andere, klinisch verwendete Scores, wie den Freiburger Comorbidity Index (FCI). Zwar ist der FCI spezifischer für das MM, doch lässt er sich retrospektiv kaum berechnen, sodass wir in unserer Arbeit mit dem weit verbreiteten CCI arbeiteten (Kleber et al. 2013).

Viele Autoren von wissenschaftlichen Artikeln, die sich mit Stammzelltransplantationen bei MyelompatientInnen beschäftigten, forderten die Einführung einer objektiven PatientInnenevaluation zur Abschätzung der Fragilität und der möglichen Transplantierbarkeit. Ziel muss eine möglichst auf die PatientInnen abgestimmte Therapie mit maximal tiefem Ansprechen bei minimaler Toxizität sein (Muchtar et al. 2016, Auner et al. 2015a, Auner et al. 2018, Jantunen et al. 2006, Marini et al. 2019).

7.2 Therapieansprechen in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung

In den von uns untersuchten Patientengruppen zeigte sich abhängig von der Melphalan-Dosierung vor ASZT, dass 74% der PatientInnen hinsichtlich der Remissionsstadien eine CR erreichten, wenn sie mit Mel200 konditioniert wurden und 54% der PatientInnen eine CR erreichen, wenn sie mit MelRed konditioniert wurden. Insgesamt erreichten 66% der PatientInnen nach ASZT eine CR. Diese Werte decken sich mit den Werten in der Literatur, in denen in Arbeiten von Palumbo et al., Garderet et al., oder Mertz et al. Werte zwischen 66 und 38% nach ASZT erreicht wurden. Wichtige Faktoren wie die Wahl des grundsätzlichen Therapieregimes (Single- oder Tandem-Transplantation), ob eine Erhaltungstherapie durchgeführt wurde, oder welcher Remissionsstatus vor ASZT erreicht wurde, wurden in den genannten Arbeiten nicht berücksichtigt (Garderet et al. 2016, Merz et

al. 2014, Palumbo et al. 2010a). In unserem Patientenkollektiv verbesserte sich der Remissionsstatus nach ASZT in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung bei 86% der PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden und bei 68% der PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden. Dies unterstreicht, dass höhere Melphalan-Dosierungen zur Konditionierung vor ASZT zu einem besseren PFS führen.

7.3 Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Melphalan-Dosierung

Jantunen et al. untersuchten 2006 vergleichend in einer prospektiven Studie den Einfluss von Hochdosis Melphalan ($200\text{mg}/\text{m}^2$) auf das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen in Abhängigkeit des Alters der PatientInnen. Obwohl die Patientenkohorte klein war (22 PatientInnen > 65 Jahre, 79 PatientInnen \leq 65 Jahre), konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich allgemeiner Toxizität beobachtet werden. Lediglich Mukositis und Diarrhoen wurden in der älteren Patientengruppe häufiger beobachtet (10 (45%) vs. 16 (23%), $p=0,006$). Jantunen et al. schlussfolgerten, dass Mel200 ein sicheres und effektives Therapieregime bei ausgewählten PatientInnen darstellt (Jantunen et al. 2006).

In einer retrospektiven Studie von Muchtar et al. aus dem Jahr 2016 wurden 207 PatientInnen älter als 70 Jahre mit 1764 PatientInnen jünger als 70 Jahre nach ASZT hinsichtlich Überlebens und Toxizität verglichen. Muchtar et al. beobachteten bei älteren PatientInnen gehäuft kardiale Nebenwirkungen wie Arrhythmien. Bezogen auf die Hospitalisierungszeit sahen Muchtar et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen älteren und jüngeren PatientInnen und schlossen daraus, dass auch andere schwerere Komplikationen zwischen den Gruppen vergleichbar waren. Allerdings erhielt etwa die Hälfte der älteren PatientInnen eine reduzierte Melphalan-Dosierung zur Konditionierung vor ASZT, um etwaigen Nebenwirkungen zuvorzukommen (Muchtar et al. 2016).

Marini et al. konnten hingegen in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2018, in der 132 MyelompatientInnen untersucht wurden, zeigen, dass PatientInnen älter als 65 Jahre hinsichtlich des Überlebens von einer ASZT profitieren. Wenn sie mit Mel200 konditioniert wurden, litten sie unter mehr Nebenwirkungen. Zu kritisieren ist

hierbei, dass die Patientengruppe, die älter als 65 Jahre war und transplantiert wurde, nur aus 29 PatientInnen bestand. Von denen wurden 15 mit Mel200 und 14 mit Mel140 vor ASZT konditioniert (Marini et al. 2019).

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, nicht unter vermehrter Toxizität litten. Wir beobachteten bei PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, signifikant häufiger das Auftreten von kardialen Nebenwirkungen wie Arrhythmien. Allerdings ist hier anzumerken, dass die PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, bei Diagnosestellung bereits unter mehr Komorbiditäten litten und darunter auch unter kardiologischen Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie oder KHK. Es unterstreicht erneut, dass eine Evaluation der PatientInnen hinsichtlich der Eignung zur Hochdosistherapie und ASZT von großer Bedeutung ist. Vergleichend mit den Ergebnissen von Muchtar et al. scheinen kardiale Nebenwirkungen am ehesten therapielimitierend zu sein und erfordern eine genaue Einschätzung der kardialen Vorerkrankungen der PatientInnen. Wissend, dass PatientInnen, die MelRed erhielten, signifikant älter waren als PatientInnen, die Mel200 erhielten, lassen sich diese Beobachtungen mit den Resultaten von Muchtar et al. sowie Januten et al vergleichen. Diese Beobachtungen lassen ebenfalls die Schlussfolgerung zu, dass bei fortgeschrittenem chronologischem Alter nicht *per se* eine Reduktion der Melphalan Dosis erfolgen sollte.

Wir beobachteten außerdem eine statistisch signifikant längere Hospitalisierung von PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, gegenüber PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden (mediane Hospitalisierung für Mel200 = 21d, mediane Hospitalisierung für MelRed = 22d, $p=0,001$). Diese Beobachtung war zwar statistisch signifikant, hatte aber klinisch keine Relevanz. Insbesondere ließ sie sich nicht mit dem vermehrten Auftreten von Infektionen korrelieren.

7.4 Überlebenszeitanalysen

In unserer Studie wurde das PFS und OS von PatientInnen, die im Verlauf ihrer Therapie eine ASZT erhielten, untersucht

7.4.1 Einfluss der Melphalan-Dosierung auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben

Wir konnten zeigen, dass die Melphalan-Dosierung einen signifikanten Einfluss auf das PFS sowie das OS hat. PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden lebten länger als PatientInnen die mit MelRed konditioniert wurden. Dies traf auf das PFS als auch das OS nach ASZT zu.

Auch Katragadda et al. fand in einer Analyse des PFS ein verlängertes medianes Überleben bei PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden (36,2 Monate vs. 31,2 Monate). Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Hinsichtlich des OS betraf das 5-Jahres Gesamtüberleben für PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, bei Katragadda 80% vs. 72% für PatientInnen, die mit Mel140 konditioniert wurden. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant. Was die untersuchten Patientenkollektive betrifft, so war das von Katragadda et al. untersuchte Kollektiv in Vergleich zu unserem Kollektiv deutlich kleiner (N = 129 vs. N = 313). In unserer analysierten Kohorte befand sich der Großteil der PatientInnen in einem Stadium III nach Salmon und Durie. Dies traf auch auf die von Katragadda et al. untersuchte Kohorte zu. Auch andere Patientencharakteristika, wie medianes Alter oder das Vorliegen einer chron. Niereninsuffizienz, waren in unserer Kohorte ähnlich wie in der von Katragadda et al. verteilt (Katragadda et al. 2016).

Moreau et al. haben 2002 ein Konditionierungsregime mit Mel200 mit einem Konditionierungsregime mit Mel140 plus Bestrahlung mit 8Gy verglichen. Beide Patientengruppen waren etwa gleich groß (N = 142 vs. N = 140). Auch war bei beiden Gruppen das mediane Alter etwa gleich mit 61 Jahren für die Mel200 Kohorte und 60 Jahren für die Mel140 plus Bestrahlung Kohorte. In der Studie zeigte Moreau, dass PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, ein signifikant längeres OS hatten als PatientInnen, die mit Mel140 plus Bestrahlung konditioniert wurden. Moreau et al. schlussfolgerten, dass Mel200 ein effektives Konditionierungsregime darstellt und als Standard vor ASZT eingesetzt werden sollte (Moreau et al. 2002).

In der bereits erwähnten Studie von Auner et al. wurde ebenfalls Mel200 mit Mel140 vor ASZT bei PatientInnen mit MM verglichen. Auner et al. fanden ebenfalls einen Überlebensvorteil bei PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, insbesondere dann, wenn nach Induktionstherapie keine PR erreicht werden konnte. Wurde vor ASZT ein Remissionsstatus \geq VGPR erreicht, zeigte Mel140 einen Vorteil hinsichtlich des PFS. Wie oben genannt bleibt die ungleiche Verteilung der PatientInnen in dieser retrospektiven Analyse zu kritisieren (Auner et al. 2018).

7.4.2 Einfluss des Geschlechts auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben

In unserer Studie zeigte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das PFS oder das OS. In der Literatur konnte lediglich einmalig durch Auner et al. das männliche Geschlecht als Risikofaktor für ein reduziertes OS identifiziert werden. Frauen besaßen ein etwa 10% niedrigeres relatives Risiko zu sterben. In der Studie von Auner et al. wurden über 50 000 Patientendaten von PatientInnen, die im Verlauf ihrer MM-Therapie eine ASZT erhielten, aus 31 Ländern aus dem Register der „European Society for Blood and Marrow Transplantation“ retrospektiv untersucht (Auner et al. 2015b).

7.4.3 Einfluss des Alters auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben

Auf Grund fehlender objektiver Kriterien wird im klinischen Alltag häufig das chronologische Alter gewählt, um zu entscheiden, welche Melphalan-Dosierung vor ASZT eingesetzt werden soll. Hier hat sich eine Altersgrenze zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr bewährt. In unserem Patientenkollektiv, welches im Verlauf transplantiert wurde, lag die Altersspanne zwischen 31 und 73 Jahren. PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, waren signifikant älter. Um eine möglichst gleichwertige Verteilung zu erreichen, verglichen wir PatientInnen, die älter oder genau 55 bzw. 65 Jahre alt waren, mit PatientInnen, die zum Zeitpunkt der ASZT jünger als 55 bzw. 65 Jahre waren. Differenzierte man zwischen PatientInnen älter oder jünger als 55 Jahre, zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des

PFS und des OS. Es zeigte sich allerdings ein signifikanter Unterschied im PFS, wenn man zwischen PatientInnen unterschied, die 65 Jahre und jünger, oder älter waren (PFS: 34 Monate vs. 20 Monate, $p=0,022$). Insgesamt waren zum Zeitpunkt der ASZT 55 PatientInnen älter als 65 Jahre. Davon wurden 50 (91%) mit MelRed konditioniert und nur 5 (9%) mit Mel200. Hier muss folglich diskutiert werden, ob nicht die Wahl des Konditionierungsregimes das chronologische Alter als Einflussfaktor auf das PFS überwiegt. Auch in anderen Studien, die sich mit dem Einfluss der Melphalan-Dosierung auf das Überleben von PatientInnen nach ASZT beschäftigt haben, konnte das Alter nicht als signifikante Variable identifiziert werden (Auner et al. 2018, Lahuerta et al. 2000).

7.4.4 Einfluss der Nierenfunktion auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben

Bei 25% der PatientInnen, die in unserer Arbeit mit MelRed konditioniert wurden, war das Vorliegen einer Niereninsuffizienz der Grund für die Dosisreduktion. Außerdem litten signifikant mehr PatientInnen unter einer chron. Niereninsuffizienz $> G2$ nach KDIGO in der MelRed Kohorte. Dies muss berücksichtigt werden, wenn man den Einfluss der Nierenfunktion auf das Überleben bewerten will. In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied abhängig von den KDIGO Stadien $\leq G2$ vs. $> G2$ hinsichtlich PFS. Hinsichtlich OS zeigte sich ein signifikant längeres Überleben bei PatientInnen mit einem KDIGO Stadium $\leq G2$ zum Zeitpunkt der Diagnose. In der Analyse des OS zum Zeitpunkt der ASZT zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass es bei vielen PatientInnen im Verlauf der Therapie zu einer Erholung der Nierenfunktion kommen kann, sie aber aufgrund ihrer Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnose mit einem reduzierten Therapieregime, bspw. Mel140 anstelle von Mel200, behandelt wurden. In unserer Studie litten zum Zeitpunkt der ASZT deutlich weniger PatientInnen unter einer Niereninsuffizienz als zum Zeitpunkt der Diagnose. In der Literatur geht eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einem schlechteren Überleben einher (Laing et al. 2015). Dank neuer Therapieregime kann heutzutage vermehrt eine Erholung der Nierenfunktion im Verlauf der Therapie beobachtet werden (Gorsane et al. 2016). Mahindra et al. konnten sogar beobachten, dass von 35 PatientInnen, die vor ASZT

hämodialysepflichtig waren, 34 PatientInnen *post transplantationem* keine Hämodialysen mehr benötigten (Mahindra et al. 2017). Dies unterstützt die Annahme, dass bezüglich der Auswahl der PatientInnen zur Hochdosis-Melphalantherapie vor ASZT die Nierenfunktion nicht ausschließlich zum Zeitpunkt der Diagnose berücksichtigt werden sollte. Es sollte vielmehr im Verlauf reevaluiert werden, ob eine Verbesserung der Nierenfunktion vorliegt und somit Hochdosis-Melphalan verabreicht werden kann.

7.4.5 Einfluss der Induktionstherapie auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben

Mit der Einführung der neuen Therapeutika, IMiDs und PIs, konnte ein Durchbruch in der Therapie des Multiplen Myeloms erzielt werden (Attal et al. 2017, Sonneveld et al. 2013, Harousseau et al. 2010) . Wie bereits erwähnt beinhaltet die Induktionstherapie vor ASZT in der Regel 4-6 Zyklen. Wird keine ausreichende Remission durch die Induktionstherapie erreicht, wird das Therapieregime gewechselt und/oder zusätzliche Zyklen durchgeführt. Dies kann einerseits zu einer vermehrten Toxizität führen und andererseits ein Anzeichen für eine schlechtere Ansprechtiefe vor Stammzellapharese und ASZT sein und aus diesem Grund einen negativen Einfluss auf das Überleben haben (Scott et al. 2016, Kumar und Ganesan 2018).

In unserer Studie wurde der Einfluss auf das PFS und OS abhängig von dem Therapieregime (Neue Medikamente vs. alte Medikamente) und von der Anzahl der Therapiezyklen (≤ 4 vs. > 4) mittels Kaplan-Meier Kurve und Log-Rank Test untersucht. Es zeigte sich für beide Variablen hinsichtlich PFS und OS kein signifikanter Unterschied im Log-Rank Test. PatientInnen, die mit neuen Medikamenten vor ASZT therapiert wurden, erreichten aber signifikant häufiger einen Remissionsstatus \geq VGPR vor ASZT. Dies kann unter anderem eine Erklärung für das längere, wenn auch nicht signifikante, mediane PFS (Neue Medikamente: 32 Monate vs. Alte Medikamente: 29 Monate) und OS (Neue Medikamente: 103 Monate vs. Alte Medikamente: 64 Monate) sein.

Außerdem zeigte unsere Analyse, dass PatientInnen, die mit ≤ 4 Therapiezyklen zur Induktion behandelt wurden, länger lebten. Dies betraf sowohl das mediane PFS als

auch OS. Hier lässt sich mutmaßen, dass gegebenenfalls die PatientInnen, die weniger Induktionszyklen benötigt haben, aufgrund einer vorteilhafteren Biologie besser angesprochen haben und dadurch ein besseres Überleben erreichen konnten.

7.4.6 Einfluss des Remissionsstadiums auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben

Seit Einführung neuer Substanzen wie IMiDs und PIs in die Therapie des MM erreichen zunehmend mehr PatientInnen eine tiefe und anhaltende Remission (Badros 2012). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein tiefes Ansprechen auf die Induktionstherapie vor Hochdosis Melphalan und ASZT einen positiven Einfluss auf das PFS und OS hat (Majolino et al. 1999, Alvares et al. 2005, Björkstrand et al. 1994).

In unserer Studie konnten wir diesen Einfluss bestätigen, auch wenn sich in der univariaten Analyse im Log-Rank Test kein signifikanter Unterschied ergab. PatientInnen, die vor ASZT einen Remissionsstatus \geq VGPR erreichten, besaßen ein medianes PFS von 37 Monaten, wohingegen PatientInnen mit einem Remissionsstatus $<$ VGPR ein medianes PFS von 30 Monaten erreichten. PatientInnen mit einem Remissionsstatus \geq VGPR vor ASZT lebten im Median 98 Monaten. PatientInnen mit einem Remissionsstatus $<$ VGPR erreichten ein medianes OS von 68 Monaten. Auch wenn der Unterschied statistisch nicht signifikant war, ergab sich doch ein sichtbarer Trend.

7.4.7 Einfluss des Remissionsstatus nach ASZT auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben

Kumar et al. konnten in einer Studie, in der retrospektiv die Daten von 347 indischen PatientInnen analysiert wurden zeigen, dass das Überleben von PatientInnen mit MM bei PatientInnen, die im Verlauf ihrer Therapie eine ASZT erhielten, von dem Erreichen eines möglichst tiefen Ansprechens *post transplantationem* profitieren. In der Studie erhielten 315 PatientInnen (91%) ein Konditionierungsregime mit Melphalan $>$ 140mg/m². Kumar et al. zeigte außerdem, dass hohe Raten kompletter

Remissionen nach Transplantation beobachtet wurden. Diese Beobachtung deckte sich mit anderen Studien (Kumar et al. 2019, Stadtmauer et al. 2016, Dhakal et al. 2018).

In unserer Studie zeigte sich im Rahmen der univariaten Analyse des Einflusses auf das PFS und OS, dass bei PatientInnen, die nach ASZT einen Remissionsstatus \geq VGPR erreichten, das PFS (37 Monate vs. 30 Monate, $p=0,057$), sowie das OS (93 Monate vs. 50 Monate, $p=0,007$) länger war.

7.4.8 Einfluss des Erkrankungsstatus auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben

Bei transplantablen PatientInnen wird grundsätzlich empfohlen die ASZT zügig nach Induktionstherapie durchzuführen (Shah et al. 2015). In unserer Patientenkohorte befanden sich nichtsdestotrotz PatientInnen, die ihre erste ASZT nicht in einer „de novo“ Situation, sondern bereits im Rezidiv erhalten haben. Ziel der univariaten Analyse war es, den möglichen Einfluss des Erkrankungsstatus vor ASZT auf das PFS und OS zu detektieren. Es zeigte sich, sowohl das PFS als auch das OS betreffend, kein signifikanter Unterschied. Eine mögliche Erklärung mag sein, dass sich lediglich 29 PatientInnen (9%), die im Verlauf eine ASZT erhielten, in einer Rezidiv-Situation befanden.

7.4.9 Vergleich der Risikofaktoren in Bezug auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben

In unserer Studie zeigte sich, dass PatientInnen mit einem Remissionsstatus $<$ VGPR nach ASZT ein 1,74-fach höheres Risiko für ein Rezidiv haben als PatientInnen mit einem Remissionsstatus \geq VGPR nach ASZT.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass MelRed im Vergleich zu Mel200 mit einem 1,9-fach erhöhtem Risiko für eine Rezidiv assoziiert war.

Hinsichtlich des OS zeichnete sich zumindest ein statistischer Trend ab, dass MelRed mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert ist im Vergleich zu Mel200 (HR 1,45; 95%-KI 0,959 – 2,193; $p=0,078$). Andere Risikofaktoren zeigten in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss.

Kumar et al. zeigte ebenfalls 2019, dass sich ein tiefes Ansprechen nach Transplantation in einem verlängertem OS und PFS widerspiegelte und das Erreichen einer CR ein anzustrebendes Ziel ist. (Kumar et al 2019)

Zu diskutieren ist, inwiefern die hier analysierten Faktoren, Melphalan-Dosierung und Remissionsstatus nach ASZT, voneinander abhängig sind. Wir konnten, wie bereits dargelegt, zeigen, dass PatientInnen, die mit Mel200 konditioniert wurden, signifikant häufiger einen Remissionsstatus \geq VGPR erreichen konnten.

Zusammenfassend zeigte der Vergleich der Risikofaktoren, dass MelRed als Konditionierungsregime mit einem höheren Risiko für Rezidiv und Tod als Mel200 einhergeht. Diese Erkenntnis wird auch durch die oben erwähnten, retrospektiven Studien von Auner et al. sowie Katragadda et al. unterstützt.

7.5 Limitationen

Im Rahmen dieser Studie wurde retrospektiv eine Patientenkohorte von 655 PatientInnen mit einem MM hinsichtlich des Einflusses unterschiedlicher Konditionierungsregime mit Melphalan vor ASZT untersucht. Da hier ein retrospektives Studiendesign gewählt wurde, können verschiedene Störfaktoren Einfluss genommen haben. Beispielhaft konnte auf eine fehlerhafte oder unvollständige Dokumentation der zu analysierenden Daten kein Einfluss genommen werden. Vor allem in der ambulanten Nachsorge nach Stammzelltransplantationen, könnten beispielhaft Rezidive in bestimmten Fällen nicht ausreichend oder verspätet dokumentiert worden sein. Dies könnte darin begründet sein, dass einige PatientInnen nach ASZT in einer externen Einrichtung weiter betreut wurden. Aus diesem Grund konnte auch nicht für die gesamte Kohorte dokumentiert werden, ob PatientInnen nach ASZT eine Erhaltungstherapie erhielten. Diese könnte einen Einfluss auf das Überleben gehabt haben.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass bei unseren analysierten Patientendaten die Einteilung nach Salmon und Durie hinsichtlich des Krankheitsstadiums erfolgte (Durie und Salmon 1975). Im Vergleich zum revised International Staging System (R-ISS) ermöglicht die Einteilung nach Salmon und Durie keine Aussage über die Prognose der MyelompatientInnen (Palumbo et al. 2015).

Außerdem erfolgte nur bei einem Teil der PatientInnen die Abschätzung hinsichtlich des möglichen Vorliegens einer Hochrisikokonstellation und der Einteilung in eine Risikogruppe (Chng et al. 2014). Dies war darin begründet, dass erst seit wenigen Jahren bei allen PatientInnen eine dafür notwendige Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt werden konnte. Die Einteilung in eine Hochrisikogruppe hätte ebenfalls zu einem besseren prognostischen Abschätzen der PatientInnen führen und gegebenenfalls vermindertes Ansprechen auf Therapieregime erklären können.

Wie bereits oben erwähnt, erfolgte in unserer Studie lediglich die statistische Auswertung der ersten ASZT. Der Einfluss einer zweiten ASZT in einer Rezidiv Situation oder im Rahmen einer Tandemtransplantation wurde nicht berücksichtigt. Tandemtransplantationen können einen Vorteil hinsichtlich PFS und OS liefern, wenn nach der ersten ASZT keine tiefe Remission erreichte wurde. In Zeiten von neuen Medikamenten wie Pls und IMiDs konnte in einer Studie von Stadtmauer et al.

hingegen kein Vorteil von Tandemtransplantationen gegenüber Single Transplantationen gezeigt werden.

7.6 Ausblick

Wir konnten in unserer retrospektiven Arbeit zeigen, dass Mel200 im Vergleich mit MelRed ein verbessertes PFS und OS ermöglichte, ohne dabei zu vermehrter Toxizität zu führen. Das Erreichen einer möglichst tiefen Remission besitzt hierbei einen hohen Stellenwert und wird durch Mel200 gefolgt von ASZT signifikant häufiger erreicht (Kumar et al. 2019).

Da das MM eine Erkrankung ist, die insbesondere ältere PatientInnen betrifft, spielt die sorgfältige Selektion derjenigen PatientInnen, die im Verlauf eine Stammzelltransplantation erhalten sollen, eine übergeordnete Rolle. Häufig ist eine vorliegende Nierenfunktionseinschränkung ursächlich für die Reduktion der Melphalan-Dosierung. Wir haben in unserer Arbeit beobachtet, dass Nierenfunktionseinschränkungen im Rahmen des MM im Verlauf der Therapie nicht selten regredient sein können. Dies macht es zwingend notwendig, dass PatientInnen im Verlauf regelmäßig reevaluiert werden, so dass die Therapie angepasst werden kann. Unsere Arbeit zeigte außerdem, dass eine Reduktion der Melphalan-Dosierung häufig aufgrund des chronologischen Alters vorgenommen wird. Dies unterstützt die Empfehlung, dass die Anwendung von klaren objektiven Kriterien, im Sinne eines evaluierten Scores zur Selektion von PatientInnen für eine ASZT, notwendig ist. Hierbei sollte unbedingt eine sorgfältige Einschätzung der kardialen Funktion der PatientInnen erfolgen, da kardiale Nebenwirkungen bei älteren PatientInnen häufiger beobachtet wurden.

Wir konnten zeigen, dass eine Einteilung der PatientInnen nach dem CCI eine Differenzierung zwischen unseren untersuchten Patientengruppen ermöglicht. In der Zukunft sollten alle PatientInnen möglichst vor Einleitung der Behandlung des MM hinsichtlich ihrer Komorbiditäten eingeschätzt werden. Welcher Score am besten ist (IMW Score, FCI oder der simplifizierte Score von Facon et al. 2020), muss noch in prospektive Studie gezeigt werden. Verfügbare Daten zeigen, dass der Freiburger Comorbidity Index dem CCI überlegen ist (Kim et al. 2014).

Unter Einbezug klinischer Scores wie dem FCI, der Einschätzung des Krankheitsstadiums mittels R-ISS und der Risikostratifizierung abhängig von R-ISS

und dem Vorliegen von chromosomalen Aberrationen, sollte in weiteren Studien mit möglichst hohem Evidenzgrad der Effekt der Melphalan-Dosierung auf das Überleben untersucht werden

8 SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Mel200 ist ein sicheres und effektives Konditionierungsregime vor ASZT und MelRed hinsichtlich PFS und OS überlegen.
- Mel200 führte in unserer Untersuchung nicht zu vermehrten Nebenwirkungen im Vergleich mit MelRed.
- Bei PatientInnen, die mit MelRed konditioniert wurden, traten signifikant häufiger kardiale Nebenwirkungen auf. Die Überwachung der kardialen Funktion prä und *post transplantationem* bei älteren PatientInnen ist gerechtfertigt.
- Wir konnten beobachten, dass sich bei einigen PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter einer eingeschränkten Nierenfunktion litten, die Nierenfunktionsstörung im Verlauf der Therapie erholte. Eine Re-evaluation der Nierenfunktion vor ASZT ist notwendig. So können PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter einer Nierenfunktionseinschränkung leiden, von einer Konditionierung mit Mel200 profitieren und ggf. ein verlängertes PFS und OS erreichen.
- Grundsätzlich ist eine objektive klinische Einschätzung unabhängig vom chronologischen Alter von jedem PatientInnen mit MM notwendig, um diejenigen PatientInnen zu selektieren, die für eine ASZT und Konditionierung mit Mel200 geeignet sind.
- Es werden weitere prospektive Studien von hohem Evidenzgrad benötigt, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Im Rahmen dieser Studien sollte eine möglichst genaue Evaluation der PatientInnen vor ASZT stattfinden. Hierbei könnten beispielhaft der Freiburger Comorbidity Index, das revised International Staging System sowie eine Einteilung nach Risikokonstellation erfolgen.
- Bei PatientInnen, die nicht für eine Konditionierung mit Mel200 geeignet sind, sollte untersucht werden, ob alternativ auch eine IMiD- oder PI-basierte, oder sogar eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern ähnlich effektiv sein kann wie eine ASZT nach Konditionierung mit MelRed.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Alvares CL, Davies FE, Horton C, Patel G, Powles R, Sirohi B, Zuha R, Gatt A, Saso R, Treleaven JG, Dearden CE, Potter MN, Ethell ME, Morgan GJ. 2005. Long-term outcomes of previously untreated myeloma patients: responses to induction chemotherapy and high-dose melphalan incorporated within a risk stratification model can help to direct the use of novel treatments. *Br J Haematol*, 129 (5):607-614.
- 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 Francais du Myelome. *N Engl J Med*, 335 (2):91-97.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto JJ, Grosbois B, Bataille R. 2003. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 349 (26):2495-2502.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Fermand JP, Meuleman N, Rollet S, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Weller EA, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, Moreau P. 2017. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *New England Journal of Medicine*, 376 (14):1311-1320.
- Auner HW, Garderet L, Kroger N. 2015a. Autologous haematopoietic cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 171 (4):453-462.
- Auner HW, Szydlo R, Hoek J, Goldschmidt H, Stoppa AM, Morgan GJ, Moreau P, Attal M, Marit G, Russell N, Brune M, Cook G, Sonneveld P, Schönland S, Garderet L, Kröger N, on behalf of the Plasma Cell Disorders Subcommittee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation Chronic Malignancies Working Party. 2015b. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplantation*, 50 (2):209-215.
- Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, Knol-Bout C, Blaise D, Russell NH, Apperley JF, Pohlreich D, Browne PV, Kobbe G, Isaksson C, Lenhoff S, Scheid C, Touzeau C, Jantunen E, Anagnostopoulos A, Yakoub-Agha I, Tanase A, Schaap N, Wiktor-Jedrzejczak W, Krejci M, Schonland SO, Morris C, Garderet L, Kroger N. 2018. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica*, 103 (3):514-521.
- Avet-Loiseau H, Durie BGM, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, Goldschmidt H, Hajek R, Lee JH, Sezer O, Barlogie B, Crowley J, Fonseca R, Testoni N, Ross F, Rajkumar SV, Sonneveld P, Lahuerta J, Moreau P, Morgan G. 2012. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*, 27:711.
- Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, Fassas A, Anaissie E, Munshi N, Tricot G. 2001. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*, 114 (3):600-607.
- Badros AZ. 2012. Lenalidomide in myeloma--a high-maintenance friend. *N Engl J Med*, 366 (19):1836-1838.
- Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Naucke S, Cheson B, Mattox S, Bracy D, Salmon S, Jacobson J, Crowley J, Tricot G. 1997. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 89 (3):789-793.
- Bergsagel PL, Kuehl WM. 2005. Molecular Pathogenesis and a Consequent Classification of Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 23 (26):6333-6338.

- Björkstrand B, Goldstone AH, Ljungman P, Brandt L, Brunet S, Carlson K, Prentice G, Cavo M, Samson D, de Laurenti A, et al. 1994. Prognostic factors in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: an EBMT Registry Study. *European Group for Bone Marrow Transplantation. Leuk Lymphoma*, 15 (3-4):265-272.
- Brioli A, Tacchetti P, Zamagni E, Cavo M. 2014. Maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma: current recommendations. *Expert Rev Anticancer Ther*, 14 (5):581-594.
- Brioli A, Vom Hofe F, Rucci P, Ernst T, Yomade O, Hilgendorf I, Scholl S, Sayer H, Mügge LO, Hochhaus A, von Lilienfeld-Toal M. 2021. Melphalan 200 mg/m² does not increase toxicity and improves survival in comparison to reduced doses of melphalan in multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*, 56 (5):1209-1212.
- Brioli A, Klaus M, Sayer H, Scholl S, Ernst T, Hilgendorf I, Scherag A, Yomade O, Schilling K, Hochhaus A, Mügge L-O, von Lilienfeld-Toal M. 2019. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Annals of Hematology*, 98 (3):713-722.
- Brown JD, Adams VR, Moga DC. 2016. Impact of Time-Varying Treatment Exposures on the Risk of Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma. *Healthcare (Basel)*, 4 (4).
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, Giaccone L, Sorasio R, Omedè P, Baldi I, Brinthen S, Massaia M, Aglietta M, Levis A, Gallamini A, Fanin R, Palumbo A, Storb R, Ciccone G, Boccadoro M. 2007. A Comparison of Allografting with Autografting for Newly Diagnosed Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 356 (11):1110-1120.
- Burwick N, Sharma S. 2019. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. *Ann Hematol*, 98 (1):19-28.
- Cavo M, Brioli A, Tacchetti P, Zannetti BA, Mancuso K, Zamagni E. 2013. Role of consolidation therapy in transplant eligible multiple myeloma patients. *Semin Oncol*, 40 (5):610-617.
- Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, Di Raimondo F, Volpe E, Ronconi S, Cangini D, Narni F, Carubelli A, Masini L, Catalano L, Fiacchini M, de Vivo A, Gozzetti A, Lazzaro A, Tura S, Baccarani M. 2007. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*, 25 (17):2434-2441.
- Cavo M, Gay FM, Patriarca F, Zamagni E, Montefusco V, Dozza L, Galli M, Brinthen S, Testoni N, Grasso M, Ballanti S, Tacchetti P, Semenzato G, Liberati AM, Benevolo G, Spriano M, Di Bartolomeo P, Caravita di Toritto T, Palmas AD, Cafro AM, Morabito F, Musto P, Rizzi R, Palumbo A, Sonneveld P. 2017. Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood*, 130 (Supplement 1):401-401.
- Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, Boccadoro M, Perrone G, Falcone A, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Furlan A, Brioli A, Derudas D, Ballanti S, Dessanti ML, De Stefano V, Carella AM, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Callea V, Califano C, Pezzi A, Baraldi A, Grasso M, Musto P, Palumbo A. 2012. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 120 (1):9-19.
- Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, Dozza L, van der Holt B, Zweegman S, Oliva S, van der Velden VHJ, Zamagni E, Palumbo GA, Patriarca F, Montefusco V, Galli M, Maisnar V, Gamberi B, Hansson M, Belotti A, Pour L, Ypma P, Grasso M, Croockewit A, Ballanti S, Offidani M, Vincelli ID, Zambello R, Liberati AM, Andersen NF, Broijl A, Troia R, Pascarella A, Benevolo G, Levin MD, Bos G, Ludwig H, Aquino S, Morelli AM, Wu KL, Boersma R, Hajek R, Durian M, von dem Borne PA, Caravita di Toritto T, Zander T, Driessen C, Specchia G, Waage A, Gimsing P, Mellqvist UH, van Marwijk Kooy M, Minnema M, Mandigers C, Cafro AM, Palmas A, Carvalho S, Spencer A, Boccadoro M, Sonneveld P.

2020. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*, 7 (6):e456-e468.
- Chari A, Martinez-Lopez J, Mateos MV, Bladé J, Benboubker L, Oriol A, Arnulf B, Rodriguez-Otero P, Pineiro L, Jakubowiak A, de Boer C, Wang J, Clemens PL, Ukropec J, Schecter J, Lonial S, Moreau P. 2019. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*, 134 (5):421-431.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ. 2003. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 348 (19):1875-1883.
- Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BG, Avet-Loiseau H. 2013. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*, 28:269.
- Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BG, Avet-Loiseau H. 2014. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*, 28 (2):269-277.
- Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, Cox A. 2016. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 25 (8):871-879.
- Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, Williams CD, Brown JM, Cavenagh JD, Snowden JA, Parrish C, Yong K, Cavet J, Hunter H, Bird JM, Pratt G, Chown S, Heartin E, O'Connor S, Drayson MT, Hockaday A, Morris TCM. 2016. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 3 (7):e340-e351.
- Dan L. Longo KCA. 2005. Erkrankungen der Plasmazellen *Harrisons Innere Medizin*. 703-709.
- De Roos AJ, Spinelli J, Brown EB, Atanackovic D, Baris D, Bernstein L, Bhatti P, Camp NJ, Chiu BC, Clavel J, Cozen W, De Sanjose S, Dosman JA, Hofmann JN, McLaughlin JR, Miligi L, Monnereau A, Orsi L, Purdue MP, Schinasi LH, Tricot GJ, Wang SS, Zhang Y, Birmann BM, Cocco P. 2018. Pooled study of occupational exposure to aromatic hydrocarbon solvents and risk of multiple myeloma. *Occup Environ Med*, 75 (11):798-806.
- Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, Sieracki R, Gyawali B, Jackson JL, Asimakopoulos F, Hari PN. 2018. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 4 (3):343-350.
- Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, Wood J, Raynes K, Higgins H, Dawkins B, Meads D, Hulme CT, Monahan I, Karunanithi K, Dignum H, Belsham E, Neilson J, Harrison B, Lokare A, Campbell G, Hamblin M, Hawkey P, Whittaker AC, Low E, Dunn JA. 2019. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 20 (12):1760-1772.
- 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):842-854.
- Durie BGM, Housseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV, on behalf of the International

- Myeloma Working G. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20 (9):1467-1473.
- Einsele H, Knop S, Vogel M, Muller J, Kropff M, Metzner B, Langer C, Sayer H, Jung W, Durk HA, Salwender H, Wandt H, Bassermann F, Gramatzki M, Rosler W, Wolf HH, Brugger W, Engelhardt M, Fischer T, Liebisch P, Straka C. 2017. Response-adapted consolidation with bortezomib after ASCT improves progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*, 31 (6):1463-1466.
- Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Moller M, Reinhardt H, Hieke S, Schumacher M, Wasch R. 2016. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*, 101 (9):1110-1119.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillerme G, Chateaux C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H. 2007. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*, 370 (9594):1209-1218.
- Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, Mace JR, Raje N, Attal M, Tiab M, Macro M, Frenzel L, Leleu X, Ahmadi T, Chiu C, Wang J, Van Rampelbergh R, Uhlar CM, Kobos R, Qi M, Usmani SZ. 2019. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 380 (22):2104-2115.
- Falco P, Bringhen S, Avonto I, Gay F, Morabito F, Boccadoro M, Palumbo A. 2007. Melphalan and its role in the management of patients with multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 7 (7):945-957.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49 (6):1374-1403.
- Firth J. 2019. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med (Lond)*, 19 (1):58-60.
- Garderet L, Beohou E, Caillot D, Stoppa AM, Touzeau C, Chretien ML, Karlin L, Moreau P, Fontan J, Blaise D, Polge E, Gueye MS, Ikhlef S, Marjanovic Z, Labopin M, Mohty M. 2016. Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients: a prospective multicenter study. *Haematologica*, 101 (11):1390-1397.
- Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, Siniscalchi A, Magarotto V, Pour L, Carella A, Malfitano A, Petrò D, Evangelista A, Spada S, Pescosta N, Omedè P, Campbell P, Liberati AM, Offidani M, Ria R, Pulini S, Patriarca F, Hajek R, Spencer A, Boccadoro M, Palumbo A. 2015. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16 (16):1617-1629.
- Giralt S. 2010. 200 mg/m² melphalan--the gold standard for multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*, 7 (9):490-491.
- 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, Ludwig H, Hajek R, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos MA, Einsele H, Barlogie B, Anderson KC, Gertz M, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Richardson PG, Niesvizky R, Rajkumar SV, Durie BG. 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):1904-1912.

- Gorsane I, Barbouch S, Mayara M, Abdelghani KB, Goucha R, Hamida FB, Hedri H, Abdallah TB. 2016. Renal impairment in multiple myeloma: A single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27 (3):480-485.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23 (15):3412-3420.
- Harousseau JL, Moreau P. 2009. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 360 (25):2645-2654.
- 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, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. 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):4621-4629.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, Moos Rv, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. 2011. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (9):1125-1132.
- Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Giralt S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, van Besien K, Gentile TG, Isola L, Maziarz RT, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Rodriguez C, McClune B, Schlossman RL, Smith SE, Hars V, Owzar K, Jiang C, Boyd M, Schultz C, Wilson M, Hari P, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Linker C, Anderson KC, McCarthy PL. 2017. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 4 (9):e431-e442.
- Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, Hockaday A, Jones JR, Kishore B, Garg M, Williams CD, Karunanithi K, Lindsay J, Jenner MW, Cook G, Russell NH, Kaiser MF, Drayson MT, Owen RG, Gregory WM, Morgan GJ. 2019. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 20 (1):57-73.
- Jantunen E, Kuitinen T, Penttila K, Lehtonen P, Mahlamaki E, Nousiainen T. 2006. High-dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (>or=65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol. *Bone Marrow Transplant*, 37 (10):917-922.
- Kapoor P, Rajkumar SV. 2019. Smoldering Multiple Myeloma: To Treat or Not to Treat. *Cancer J*, 25 (1):65-71.
- Katalinic PDA Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. <https://atlas.gekid.de/CurrentVersion/atlas.html>.
- Katragadda L, McCullough LM, Dai Y, Hsu J, Byrne M, Hiemenz J, May S, Cogle CR, Norkin M, Brown RA, Wingard JR, Chang M, Moreb JS. 2016. Effect of melphalan 140 mg/m² vs 200 mg/m² on toxicities and outcomes in multiple myeloma patients undergoing single autologous stem cell transplantation-a single center experience. *Clin Transplant*, 30 (8):894-900.
- Kehrer M, Koob S, Strauss A, Wirtz DC, Schmolders J. 2017. [Multiple Myeloma - Current Status in Diagnostic Testing and Therapy]. *Z Orthop Unfall*, 155 (5):575-586.
- Kim SM, Kim MJ, Jung HA, Kim K, Kim SJ, Jang JH, Kim WS, Jung CW. 2014. Comparison of the Freiburg and Charlson comorbidity indices in predicting overall survival in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BioMed research international*, 2014:437852-437852.

- Kleber M, Ihorst G, Gross B, Koch B, Reinhardt H, Wäsch R, Engelhardt M. 2013. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 13 (5):541-551.
- Kraywinkel DK 2019. Robert Koch Institut - Zentrum für Krebsregisterdaten www.krebsdaten.de/.
- Kuehl WM, Bergsagel PL. 2002. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature Reviews Cancer*, 2:175.
- Kumar L, Ganesan P. 2018. Induction therapy for multiple myeloma: more is not necessarily better! *British Journal of Haematology*, 182 (1):7-8.
- Kumar L, Ramavath D, Kataria B, Tiwari A, Raj A, Chellapuram SK, Mookerjee A, Sahoo RK, Malik PS, Sharma A, Gupta R, Sharma OD, Biswas A, Kumar R, Thulkar S, for AMG. 2019. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Predictors of long-term outcome. *The Indian journal of medical research*, 149 (6):730-739.
- Kumar S, Giralto S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, Lentzsch S, Munshi N, Niesvizky R, San Miguel J, Ludwig H, Bergsagel L, Blade J, Lonial S, Anderson KC, Tosi P, Sonneveld P, Sezer O, Vesole D, Cavo M, Einsele H, Richardson PG, Durie BG, Rajkumar SV. 2009. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood*, 114 (9):1729-1735.
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Blade J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H. 2016. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 17 (8):e328-e346.
- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar SV. 2014. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*, 28 (5):1122-1128.
- Kyle RA, Rajkumar SV. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23 (1):3-9.
- 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):564-569.
- 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):1362-1369.
- Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, Grande C, Blade J, de la Serna J, Alegre A, Garcia-Larana J, Caballero D, Sureda A, de la Rubia J, Alvarez AM, Marin J, Escudero A, Conde E, Perez-Equiza K, Garcia Ruiz JC, Moraleda JM, Leon A, Bargay J, Cabrera R, Hernandez-Garcia MT, Diaz-Mediavilla J, Miguel JS. 2000. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. *Br J Haematol*, 109 (1):138-147.
- Laing AA, Geddes C, Soutar R. 2015. Renal impairment at presentation in multiple myeloma continues to be associated with poor survival. *British Journal of Haematology*, 169 (6):901-902.
- Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, Fears TR, Hoover RN, Linet MS. 2006. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*, 107 (3):904-906.

- Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Perez-Simon JA, Kroger N, Moreau P, Gahrton G, Gasparetto C, Giralt S, Bensinger W. 2010. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 28 (29):4521-4530.
- Mahindra A, Hari P, Fraser R, Fei M, Huang J, Berdeja J, Callander N, Costa L, Diaz MA, Freytes C, Gale RP, Girnius S, Holmberg L, Kharfan-Dabaja M, Kumar S, Kyle R, Lazarus H, Lee C, Maiolino A, Moreb J, Nishihori T, Pawarode A, Saad A, Savani BN, Schriber J, William B, Wirk BM, Krishnan A, Nieto Y, D'Souza A. 2017. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *Bone marrow transplantation*, 52 (12):1616-1622.
- Majolino I, Vignetti M, Meloni G, Vegna ML, Scime R, Tringali S, Amaddii G, Coser P, Tribalto M, Raimondi R, Bergonzi C, Sajeva MR, Sica S, Ferrando F, Messina G, Mandelli F. 1999. Autologous transplantation in multiple myeloma: a GITMO retrospective analysis on 290 patients. *Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo. Haematologica*, 84 (9):844.
- Marini C, Maia T, Bergantim R, Pires J, Aguiar E, Guimaraes JE, Trigo F. 2019. Real-life data on safety and efficacy of autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*, 98 (2):369-379.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Kaplan P, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, Campbell P, Shelekhova T, Yoon SS, Iosava G, Fujisaki T, Garg M, Chiu C, Wang J, Carson R, Crist W, Deraedt W, Nguyen H, Qi M, San-Miguel J. 2018. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 378 (6):518-528.
- McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, Bringhen S, Musto P, Anderson KC, Caillot D, Gay F, Moreau P, Marit G, Jung SH, Yu Z, Winograd B, Knight RD, Palumbo A, Attal M. 2017. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 35 (29):3279-3289.
- Merz M, Neben K, Raab MS, Sauer S, Egerer G, Hundemer M, Hose D, Kunz C, Heiss C, Ho AD, Goldschmidt H, Hillengass J. 2014. Autologous stem cell transplantation for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol*, 25 (1):189-195.
- Merz M, Jansen L, Castro FA, Hillengass J, Salwender H, Weisel K, Scheid C, Luttmann S, Emrich K, Hollecsek B, Katalinic A, Nennecke A, Straka C, Langer C, Engelhardt M, Einsele H, Kröger N, Beelen D, Dreger P, Brenner H, Goldschmidt H. 2016. Survival of elderly patients with multiple myeloma—Effect of upfront autologous stem cell transplantation. *European Journal of Cancer*, 62:1-8.
- Mhaskar R, Djulbegovic B. 2018. Bisphosphonates for Patients Diagnosed With Multiple Myeloma. *Jama*, 320 (14):1483-1484.
- Miguel JFS, Schlag R, Khuageva N, Shpilberg O, Dimopoulos M, Kropff M, Spicka I, Petrucci M, Samoilova O, Dmoszynska A, Abdulkadyrov K, Schots R, Jiang B, Palumbo A, Mateos M, Liu K, Cakana A, Van de Velde H, Richardson P. 2007. MMY-3002: A Phase 3 Study Comparing Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) with Melphalan-Prednisone (MP) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*, 110 (11):76-76.
- Mina R, D'Agostino M, Cerrato C, Gay F, Palumbo A. 2017. Plasma cell leukemia: update on biology and therapy. *Leuk Lymphoma*, 58 (7):1538-1547.
- Montefusco V, Corso A, Galli M, Ardoino I, Pezzatti S, Carniti C, Patriarca F, Gherlinzoni F, Zambello R, Sammassimo S, Marcatti M, Nozza A, Crippa C, Cafro AM, Baldini L, Corradini P. 2020. Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone versus lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone in multiple myeloma patients at first relapse. *Br J Haematol*, 188 (6):907-917.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M,

- Buske C. 2017. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 28 (suppl_4):iv52-iv61.
- Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, Sotto JJ, Guilhot F, Marit G, Doyen C, Jaubert J, Fuzibet JG, François S, Benboubker L, Monconduit M, Voillat L, Macro M, Berthou C, Dorvaux V, Pignon B, Rio B, Matthes T, Casassus P, Caillot D, Najman N, Grosbois B, Bataille R, Harousseau JL. 2002. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood*, 99 (3):731-735.
- Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, Béné MC, Broijl A, Caillon H, Caillot D, Corre J, Delforge M, Dejoie T, Doyen C, Facon T, Sonntag C, Fontan J, Garderet L, Jie KS, Karlin L, Kuhnowski F, Lambert J, Leleu X, Lenain P, Macro M, Mathiot C, Orsini-Picelle F, Perrot A, Stoppa AM, van de Donk NW, Wulleme S, Zweegman S, Kolb B, Touzeau C, Roussel M, Tiab M, Marolleau JP, Meuleman N, Vekemans MC, Westerman M, Klein SK, Levin MD, Femand JP, Escoffre-Barbe M, Eveillard JR, Garidi R, Ahmadi T, Zhuang S, Chiu C, Pei L, de Boer C, Smith E, Deraedt W, Kampfenkel T, Schechter J, Vermeulen J, Avet-Loiseau H, Sonneveld P. 2019. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 394 (10192):29-38.
- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Child JA. 2010. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*, 376 (9757):1989-1999.
- Muchtar E, Dingli D, Kumar S, Buadi FK, Dispenzieri A, Hayman SR, Wolf RC, Gastineau DA, Chakraborty R, Hogan WJ, Leung N, Kapoor P, Lacy MQ, Rajkumar SV, Gertz MA. 2016. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone Marrow Transplant*, 51 (11):1449-1455.
- Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, Mors T, Müller NZ, Hillengass J, Raab MS, Ho AD, Hose D, Goldschmidt H. 2010. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*, 95 (7):1150-1157.
- Onkologie DGfHu. 2019.
- Palumbo A, Anderson K. 2011. Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 364 (11):1046-1060.
- Palumbo A, Triolo S, Argentino C, Bringhen S, Dominietto A, Rus C, Omede P, Tarella C, Pileri A, Boccadoro M. 1999. Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood*, 94 (4):1248-1253.
- Palumbo A, Gay F, Falco P, Crippa C, Montefusco V, Patriarca F, Rossini F, Caltagirone S, Benevolo G, Pescosta N, Guglielmelli T, Bringhen S, Offidani M, Giuliani N, Petrucci MT, Musto P, Liberati AM, Rossi G, Corradini P, Boccadoro M. 2010a. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol*, 28 (5):800-807.
- Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, Falcone AP, Liberati AM, Grasso M, Ria R, Pisani F, Cangialosi C, Caravita T, Levi A, Meloni G, Nozza A, Pregno P, Gabbas A, Callea V, Rizzo M, Annino L, De Stefano V, Musto P, Baldi I, Cavallo F, Petrucci MT, Massaia M, Boccadoro M. 2010b. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood*, 115 (10):1873-1879.
- Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, Lauta VM, Bergonzi C, Barbui A, Caravita T, Capaldi A, Pregno P, Guglielmelli T, Grasso M, Callea V, Bertola A, Cavallo F, Falco P, Rus C, Massaia M, Mandelli F, Carella AM, Pogliani E, Liberati AM, Dammacco F, Ciccone G,

- Boccardo M. 2004. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*, 104 (10):3052-3057.
- 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, Marcatti M, Catalano L, Offidani M, Carella AM, Zamagni E, Patriarca F, Musto P, Evangelista A, Ciccone G, Omedé P, Crippa C, Corradini P, Nagler A, Boccardo M, Cavo M. 2014. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 371 (10):895-905.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BGM, Anderson KC, Sonneveld P, Miguel JS, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. 2015. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 33 (26):2863-2869.
- Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, Rossi D, Gentilini F, Crippa C, Galli M, Nozzoli C, Ria R, Marasca R, Montefusco V, Baldini L, Elice F, Callea V, Pulini S, Carella AM, Zambello R, Benevolo G, Magarotto V, Tacchetti P, Pescosta N, Cellini C, Polloni C, Evangelista A, Caravita T, Morabito F, Offidani M, Tosi P, Boccardo M. 2011. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*, 29 (8):986-993.
- Patriarca F, Bruno B, Einsele H, Spina F, Giaccone L, Montefusco V, Isola M, Nozzoli C, Nozza A, Morabito F, Corradini P, Fanin R. 2018. Long-Term Follow-Up of a Donor versus No-Donor Comparison in Patients with Multiple Myeloma in First Relapse after Failing Autologous Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24 (2):406-409.
- Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, Legiec W, Krejčí M, Laribi K, Zhu L, Cheng P, Warner D, Roodman GD. 2018. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 19 (3):370-381.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 15 (12):e538-548.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadie M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F. 2010. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 116 (19):3724-3734.
- Scott EC, Hari P, Sharma M, Le-Rademacher J, Huang J, Vogl D, Abidi M, Beitinjaneh A, Fung H, Ganguly S, Hildebrandt G, Holmberg L, Kalaycio M, Kumar S, Kyle R, Lazarus H, Lee C, Maziarz RT, Meehan K, Mikhael J, Nishihori T, Ramanathan M, Usmani S, Tay J, Vesole D, Wirk B, Yared J, Savani BN, Gasparetto C, Krishnan A, Mark T, Nieto Y, D'Souza A. 2016. Post-Transplant Outcomes in High-Risk Compared with Non-High-Risk Multiple Myeloma: A CIBMTR Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22 (10):1893-1899.
- Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M, Costa L, Sengsayadeth S, Abidi M, Hari P, Mohty M, Chen YB, Koreth J, Landau H, Lazarus H, Leather H, Majhail N, Nath R, Osman K, Perales MA, Schriber J, Shaughnessy P, Vesole D, Vij R, Wingard J, Giralto S, Savani BN. 2015. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21 (7):1155-1166.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. 2016. Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66 (1):7-30.

- Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, Blade J, Lahuerta JJ, Cavo M, Tacchetti P, Zamagni E, Attal M, Lokhorst HM, Desai A, Cakana A, Liu K, van de Velde H, Esseltine DL, Moreau P. 2013. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*, 31 (26):3279-3287.
- Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Nooka AK, Quach H, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Scott EC, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Sonneveld P, Soong D, Casneuf T, Chiu C, Amin H, Qi M, Thiyagarajah P, Sasser AK, Schechter JM, Mateos MV. 2018. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*, 103 (12):2079-2087.
- Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Knust K, Bashey A, Devine SM, Efebera YA, Ganguly S, Gasparetto C, Geller N, Giralt SA, Hari P, Horowitz MM, Koreth J, Landau H, McCarthy PL, McClune B, Nelson C, Qazilbash MH, Shah N, Vesole DH, Vij R, Vogl DT, Somlo G, Krishnan A. 2016. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood*, 128 (22):LBA-1-LBA-1.
- Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, Efebera Y, Ganguly S, Gasparetto C, Geller N, Horowitz MM, Koreth J, Knust K, Landau H, Brunstein C, McCarthy P, Nelson C, Qazilbash MH, Shah N, Vesole DH, Vij R, Vogl DT, Giralt S, Somlo G, Krishnan A. 2019. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol*, 37 (7):589-597.
- Sweiss K, Patel S, Culos K, Oh A, Rondelli D, Patel P. 2016. Melphalan 200 mg/m² in patients with renal impairment is associated with increased short-term toxicity but improved response and longer treatment-free survival. *Bone Marrow Transplant*, 51 (10):1337-1341.
- Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*, 66 (6):443-459.
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, van de Donk NW, Bruno B, Sezer O, Broijl A, Bringhen S, Beksac M, Larocca A, Hajek R, Musto P, Johnsen HE, Morabito F, Ludwig H, Cavo M, Einsele H, Sonneveld P, Dimopoulos MA, Palumbo A. 2015. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*, 100 (10):1254-1266.
- Ursus-Nikolaus Riede MW, Hans-Eckart Schaefer. 2005. Allgemeine und spezielle Pathologie
- van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, Cavo M, Morgan G, Einsele H, Kropff M, Schey S, Avet-Loiseau H, Ludwig H, Goldschmidt H, Sonneveld P, Johnsen HE, Bladé J, San-Miguel JF, Palumbo A. 2011a. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev*, 37 (4):266-283.
- van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, Cavo M, Morgan G, Einsele H, Kropff M, Schey S, Avet-Loiseau H, Ludwig H, Goldschmidt H, Sonneveld P, Johnsen HE, Bladé J, San-Miguel JF, Palumbo A. 2011b. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treatment Reviews*, 37 (4):266-283.
- Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. 2009. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 113 (22):5418-5422.
- Wörmann B DC, Einsele H, Goldschmidt H, Günsilius E, Kortüm M, Kröger N, Ludwig H, Mügge L-O, Naumann R, Pritzkeleit R, Röllig C, Scheid C, Taverna C, Weisel K, Weißinger F Multiples

Myelom,Erstlinientherapie

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom>.

Yin X, Tang L, Fan F, Jiang Q, Sun C, Hu Y. 2018. Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis from 2007 to 2017. *Cancer cell international*, 18:62-62.

10 ANHANG

10.1 Lebenslauf

Name: Felix vom Hofe

Geburtsdatum: 29.07.1990

Geburtsort: Hamburg, Deutschland

Seit 2020: Arzt in Weiterbildung, Innere Medizin, GFO Kliniken Rhein-Berg

2019: Approbation als Arzt

2013 – 2019: Medizinstudium

2013 – 2015: Stradins Universität Riga, Lettland

2015 – 2019: Friedrich-Schiller-Universität Jena

Abschluss: Staatsexamen

2011- 2013: Maschinenbaustudium

Technische Universität Berlin

2010 – 2011: Zivildienst

Evangelisches Krankenhaus Bergisch Gladbach

2001-2010: Schulbildung

Freiherr-vom-Stein Gymnasium Rösrath

Abschluss: allgemeine Hochschulreife

10.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal, Dr. med. Annamaria Brioli (beide Klinik für Hämatologie und internistische Onkologie), Univ.-Prof. Dr. med. habil., M.Sc. Applied Statistics Peter Schlattmann (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Felix vom Hofe

10.3 Danksagung

Ich möchte gegenüber Frau Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal meinen größten Dank aussprechen. Zunächst für die Organisation und Überlassung des Themas, für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und für die zahlreiche, vielfältige und unkomplizierte Unterstützung, sowie Geduld. Ich habe mich zu jederzeit gut aufgehoben gefühlt. Ich bin tief beeindruckt von ihrer Arbeit in der Onkologie und ihrem Einsatz in der studentischen Ausbildung.

Daneben möchte ich mich ganz besonders bei Dr. med. Annamaria Biroli bedanken. Sie hat mit ihrer klinischen Erfahrung mit dem Krankheitsbild, mit ihren beeindruckenden Kenntnissen der Medizinstatistik und mit ihrer offenen und kommunikativen Art in besonderem Ausmaß zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Die Zusammenarbeit hat, gerade weil sie immer auf Augenhöhe stattfand, größten Spaß gemacht. Hierfür bin ich sehr dankbar.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. habil., M.Sc. Applied Statistics Peter Schlattmann, der mir bei Fragen zur statistischen Auswertung ausgesprochen kompetent helfen konnte.

Ich möchte mich bei meinen Eltern und Großeltern, sowie bei meiner Schwester bedanken. Dank ihnen konnte ich dem langen Studium nachgehen. Gemeinsam habt ihr mich durch Höhen und Tiefen begleitet. Eure positive Einstellung hat mich immer mutig sein lassen. Zuletzt konnte ich Dank Euch dieses Promotionsthema annehmen und bearbeiten. Ich bin euch für die bedingungslose Liebe, Unterstützung und Hilfe bei dieser Arbeit aber auch im alltäglichen Leben dankbar.

Zuletzt gilt mein Dank auch meinen Freunden und Freundinnen für Ausdauer, Ablenkung und Geduld. Dies hat mir nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen.