

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

**Organschäden bei Erstdiagnose und Rezidiv bei Patienten mit
Multiplen Myelom nach Hochdosistherapie und autologer
Stammzelltransplantation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Pia Arat

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. med. Judith Strapatsas

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Edwin Bölke

Publikation:

Präsentation für das Symposium der Medical Research School Düsseldorf

am 08. Mai 2019 unter dem Titel:

Einfluss funktioneller Parameter bei Erstdiagnose und im Rezidiv auf das Outcome von Patienten mit Multiplen Myelom nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation

Zusammenfassung

In dieser retrospektiven klinischen Analyse erfolgte die Auswertung der Daten von 291 Patienten, die zwischen Januar 2006 und Juni 2014 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mit einem Multiplen Myelom diagnostiziert wurden und als Primärbehandlung eine HDT und autologe Stammzelltransplantation bekamen. Es wurde untersucht, ob es neben den bekannten prognostischen Parametern wie ISS und Zytogenetik weitere Faktoren gibt, die einen Einfluss auf die Prognose haben. Nach einem medianen Follow-up von 50 Monaten zeigten sich ein progressionsfreies Überleben von 44 Monaten und ein Gesamtüberleben von 100 Monaten, wobei bei insgesamt 154 (53%) der Patienten ein Progress aufgetreten ist.

Als signifikant besser für das progressionsfreie Überleben zeigten sich ein Stadium I und II statt III nach ISS bei Erstdiagnose.

Eine erhöhte LDH als Ausdruck einer hohen Proliferationsaktivität sowie das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration waren hingegen mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine Anämie sowohl bei Erstdiagnose als auch bei einem Progress der Erkrankung mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist.

Das Vorhandensein von Osteolysen alleine stellte sich hingegen in dem vorliegenden Patientenkollektiv als prognostisch nicht relevant heraus. Handelt es sich jedoch um Osteolysen, die einer Bestrahlung bedürfen oder haben die Plasmazellen die Nische des Knochenmarks verlassen und es liegt ein extramedulläres Wachstum vor, hat dieses einen signifikant negativen Einfluss auf die Prognose.

In der durchgeführten Analyse konnte kein Einfluss einer Hyperkalzämie und der Nierenfunktion auf die Prognose festgestellt werden. Es konnte jedoch ein signifikant höherer Anteil von Niereninsuffizienz bei Leichtkettenmyelom als bei anderen Isotypen des Multiplen Myeloms nachgewiesen werden.

Summary

In this retrospective analysis, the data of 291 patients was evaluated, who were diagnosed with multiple myeloma between January 2006 and June 2014 in the Department of Hematology, Oncology and Clinical Immunology at the University Hospital Düsseldorf and who received HDT and autologous stem cell transplantation as primary treatment. It was investigated whether, aside from known prognostic parameters such as ISS and cytogenetics, other factors influence the prognosis. After a median follow-up of 50 months, there was a progression-free survival of 44 months and an overall survival of 100 months, with a total of 154 (53%) of the patients experiencing progression.

Stage I and II instead of III according to ISS at initial diagnosis were shown to be significantly better for progression-free survival.

However, increased LDH as an expression of high proliferation activity and the extent of bone marrow infiltration were associated with a worse outcome.

It was also shown that anemia is associated with a worse outcome both at initial diagnosis and when the disease progresses.

The presence of osteolysis alone, however, turned out to be not prognostically relevant in the present patient group. However, if the osteolysis requires radiation or if the plasma cells have left the bone marrow niche and there is extramedullary growth, this has a significant negative influence on the prognosis.

The analysis carried out could not determine any influence of hypercalcemia and renal function on the prognosis. However, a significantly higher proportion of renal insufficiency was detected in light chain myeloma than in other isotypes of multiple myeloma.

Abkürzungsverzeichnis

CR	komplette Remission (complete remission)
CRAB-Kriterien	sind: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion
CRP	C-reaktives Protein
ED	Erstdiagnose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDT	Hochdosistherapie
HR	Hazard Ratio
Ig	Immunglobulin
ISS	International Staging System
LDH	Laktatdehydrogenase
MM	Multiples Myelom
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
M-Protein	monoklonales Protein
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	progressive Erkrankung (progressive disease)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
POEMS-Syndrom	umfasst die Symptome Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient und Hautveränderungen (skin lesions)
PR	partielle Remission (partial response)
R-ISS	Revised International Staging System
SD	stabile Erkrankung (stable disease)
SMM	Schwelendes Multiples Myelom (Smouldering Multiple Myeloma)
sCR	stringente komplette Remission (stringent complete remission)
vgPR	sehr gute partielle Remission (very good partial response)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Risikofaktoren des Multiplen Myeloms	1
1.2 Einteilung der monoklonalen Gammopathien	2
1.2.1 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	2
1.2.2 Das Smoldering Multiple Myelom	2
1.2.3 Das symptomatische Multiple Myelom	2
1.3 Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms	4
1.3.1 Salmon-Durie-Klassifikation	4
1.3.2 International Staging System (ISS)	5
1.4 Remissionsstadien des Multiplen Myeloms	5
1.5 Die Therapie des Multiplen Myeloms	7
1.5.1 Induktion	7
1.5.2 Stammzellgewinnung	8
1.5.3 Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation	8
1.5.4 Erhaltungstherapie	9
1.6 Prognosefaktoren des Multiplen Myeloms	10
1.7 Ziele der Arbeit	11

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Erfassungszeitraum	12
2.2 Statistische Methoden	12

3 Ergebnisse

3.1 Patienteneigenschaften zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	14
3.2. Therapie	
3.2.1 Induktions- und Hochdosistherapie	16
3.2.2 Remissionsstadien	16
3.2.3 Erhaltungstherapie	17
3.3. Auswertung der CRAB-Kriterien bei Erstdiagnose und im ersten Progress	18

3.4 Zusammenhang der Variablen	
3.4.1 Korrelation der Werte bei Erstdiagnose	22
3.4.2 Korrelation der Werte beim ersten Progress	23
3.5 Outcome der Patienten	
3.5.1 Progress	25
3.5.2 Schicksal der Patienten	25
3.5.3 Der prognostische Einfluss der CRAB-Kriterien sowie weiterer Parameter bei ED und im ersten Progress auf das PFS, OS und OS nach dem ersten Progress	26
3.5.4 Kaplan-Meier Überlebenskurven für das OS sowie PFS	28
4 Diskussion	
4.1 Prognosefaktoren	34
4.1.1 Einfluss des ISS Stadiums bei ED auf die Prognose	34
4.1.2 Einfluss der Therapie auf die Prognose	35
4.1.3 Einfluss der CRAB-Kriterien auf das OS und PFS	36
4.1.4 Weitere prognostische Kriterien	39
4.2. Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und dem Isotypen des Multiplen Myeloms	42
4.3 Todesursachen	42
4.4 Schlussfolgerung	43
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	45
6 Anhang	

1 Einleitung

Bei dem Multiplen Myelom (MM) handelt es sich um eine maligne Erkrankung der Plasmazellen, die durch Zerstörung des Skeletts, Nierenversagen, Anämie und Hyperkalzämie gekennzeichnet ist (Kyle and Rajkumar 2004).

Die Weltgesundheitsorganisation WHO ordnet das Multiple Myelom in die Gruppe der lymphoproliferativen B-Zell-Erkrankungen ein. Es ist gekennzeichnet durch eine Produktion von nichtfunktionellen Immunglobulinen oder Immunglobulinketten und durch die unkontrollierte Proliferation monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark (Campo, Swerdlow et al. 2011). Das MM hat einen Anteil von etwa 10% an den hämatologischen Malignomen und macht etwa 1% aller Neoplasien aus. Es ist nach Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphom die dritthäufigste Erkrankung des Blutes. Die Inzidenz liegt in Europa bei 4,5-6/ 100000/ Jahr und die Mortalität beträgt 4,1/ 100000/ Jahr. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren und bei nur 37% der Patienten erfolgt die Erstdiagnose vor dem 65. Lebensjahr (Palumbo, Bringhen et al. 2011).

Die klinischen Symptome, mit denen Patienten mit MM auffällig werden können, umfassen meistens Knochenschmerzen, Infektionen, neurologische Defizite, Zytopenien und Nierenversagen (Landgren, Linet et al. 2006).

Das Multiple Myelom gilt mit den bisher bekannten Therapieansätzen immer noch als nicht heilbar, jedoch konnte in den vergangenen Jahren vor allem durch die Einführung neuer Substanzen eine deutliche Verbesserung der Prognose erzielt werden (Kumar, Rajkumar et al. 2008, Rajkumar and Kumar 2016, Goldschmidt 2021).

1.1 Risikofaktoren des Multiplen Myeloms

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Als allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung eines Multiplen Myeloms konnten ein zunehmendes Alter, das männliche Geschlecht und das Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz ausgemacht werden (Alexander, Mink et al. 2007). Zudem liegt eine rassische Disparität vor. Schwarze erkranken etwa doppelt so häufig an einem Multiplen Myelom, was auf eine höhere Prävalenz an monoklonalen Gammopathien unklarer Signifikanz bei Schwarzen zurückgeführt werden kann (Landgren, Gridley et al. 2006, Alexander, Mink et al. 2007, Landgren, Graubard et al. 2014). Als modifizierbare Risikofaktoren konnten Adipositas und eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung ausgemacht werden. Dies ist wichtig, da das Erkennen modifizierbarer

Risikofaktoren die Möglichkeit der Primärprävention bietet und Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität der Erkrankung haben kann (Landgren, Linet et al. 2006, Wallin and Larsson 2011).

1.2 Einteilung der monoklonalen Gammopathien

Bei den meisten Patienten geht dem symptomatischen Multiplen Myelom eine asymptomatische monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus.

1% aller Patienten mit MGUS entwickeln pro Jahr ein MM. 10 % Patienten mit Smouldering Multiple Myeloma (SMM) entwickeln innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose ein MM, 3% in den folgenden 5 Jahren und 1,5% pro Jahr in den anschließenden Jahren (Moreau, San Miguel et al. 2017).

1.2.1 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Die MGUS hat eine Prävalenz von ca. 3,2% in der weißen Bevölkerung und eine etwa doppelt so hohe Prävalenz in der schwarzen Bevölkerung (Kyle, Buadi et al. 2011). Sie wird definiert durch eine Konzentration von M-Protein im Serum $<30\text{g/l}$, eine Plasmazellkonzentration im Knochenmark unter 10%, keine Endorganschäden einschließlich Knochenläsionen und die Abwesenheit anderer B-Zell proliferativen Erkrankungen (The International Myeloma Working 2003).

1.2.2 Das Smouldering Multiple Myelom

Beim SMM beträgt entweder das monoklonale Protein im Serum $\geq 30\text{g/l}$ und/ oder die klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$. Patienten mit SMM werden erst behandelt, wenn es zum Auftreten von Symptomen kommt (Mateos , Hernández et al. 2013).

1.2.3 Das symptomatische Multiple Myelom

Die Kriterien für die Diagnose des symptomatischen Multiplen Myeloms wurden 2003 von der International Myeloma Working Group festgelegt. Es ist definiert durch einen Anteil an klonalen Plasmazellen im Knochenmark von mindestens 10% und/ oder einem nachweisbaren M-Protein im Serum und/ oder Urin. Zudem erfordert die Diagnose des Multiplen Myeloms nach diesen Kriterien das Vorliegen von Endorganschäden, die durch die CRAB-Kriterien definiert sind. Diese umfassen eine

Hyperkalzämie, eine Niereninsuffizienz, eine Anämie und Knochenläsionen. Als Endorganschaden werden zudem eine symptomatische Hyperviskosität, eine primäre systemische Amyloidose und wiederkehrende bakterielle Infekte gewertet.

Eine Hyperkalzämie liegt vor bei einem Wert des Serumkalziums von über 0,25 mmol/l über dem oberen Normalwert oder bei einem Wert über 2,75 mmol/l. Die Niereninsuffizienz liegt nach CRAB-Kriterien ab einem Serumkreatinin von mindestens 2,0 mg/dl vor. Eine Anämie liegt vor bei einem Hämoglobinwert 2 g/dl unter dem unteren Normalwert oder einem Wert kleiner 10 g/dl. Das Kriterium der Knochenläsion ist bei Vorliegen einer Osteolyse oder bei einer Osteoporose mit Kompressionsfrakturen erfüllt (The International Myeloma Working 2003).

Nachteil dieser klinisch-pathologischen Krankheitsdefinition ist, dass zur Diagnosestellung klinische Manifestationen von schwerwiegenden Endorganschäden vorliegen müssen und somit keine frühzeitige Therapie zur Verhinderung der Organschäden möglich ist. Aufgrund von stark verbesserten Behandlungsmöglichkeiten und vorhandenen Daten, die belegen, dass das Überleben von asymptomatischen Hochrisikopatienten durch frühzeitige Intervention verlängert werden kann, wurde eine neue Definition benötigt (Mateos, Hernández et al. 2013).

2014 wurden von der International Myeloma Working Group die SLiM-CRAB-Kriterien als aktualisierte Kriterien für die Diagnose des multiplen Myeloms herausgegeben. Diese erlauben zusätzlich zu den klassischen CRAB-Kriterien die Diagnose dieser Erkrankung, wenn einer oder mehrere der folgenden von ihnen definierten Biomarker vorliegen:

- mindestens 60% klonale Plasmazellen im Knochenmark
- mindestens eine fokale Läsion im MRT, welche mindestens 5mm oder größer ist
- ein Verhältnis der beteiligten zu den unbeteiligten Leichtketten im Serum von mindestens 100 oder mehr

Die Biomarker dienen als Frühindikatoren, bevor die Endorganschäden aufgetreten sind und sind assoziiert mit einer nahezu unvermeidlichen Entwicklung von CRAB-Kriterien (Rajkumar, Dimopoulos et al. 2014).

1.3 Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms

Zur Stadieneinteilung des MM stehen zwei Klassifikationssysteme zur Verfügung:

Die Salmon-Durie-Klassifikation und das International Staging System.

1.3.1 Salmon-Durie-Klassifikation

Die 1975 von Durie und Salmon veröffentlichte und eingeführte, weit verbreitete Klassifikation hatte das Ziel, klinische Parameter zu finden und festzulegen, anhand derer Rückschlüsse auf die Tumormasse und die Prognose gezogen werden konnten. Es werden drei Stadien unterschieden (Durie and Salmon 1975):

- Stadium 1 Die Einschlusskriterien in Stadium 1 beinhalten ein Hämoglobin >10 g/dl, ein Serumkalzium ≤ 12 mg/dl, eine normale Knochenstruktur oder nur ein solitärer Herd im Röntgen. Zusätzlich liegt nur eine geringe Produktion von einem M-Protein im Serum von <5 g/dl IgG, <3 g/dl IgA vor und die Leichtketten im Urin müssen in der Elektrophorese <4 g/24h betragen.
- Stadium 2 Patienten, die weder den Kriterien von Stadium 1 noch von Stadium 3 zugeordnet werden können, werden in Stadium 2 eingeteilt.
- Stadium 3 Erfüllen die Patienten ein oder mehrere der vorliegenden Kriterien, liegt bei ihnen ein Stadium 3 vor:
Hämoglobin $<8,5$ g/dl, Serumkalzium >12 mg/dl, fortgeschrittene Knochenläsionen und/ oder ein hohes M-Protein IgG >7 g/dl, IgA >5 g/dl und die Leichtketten im Urin betragen in der Elektrophorese >12 g/24Stunden.

Allen drei Stadien kann der Zusatz A und B hinzugefügt werden.

Zusatz A: erhalten Patienten mit einer relativ normalen Nierenfunktion und einem Serumkreatinin $<2,0$ mg/dl

Zusatz B: entspricht einer abnormalen Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin $\geq 2,0$ mg/dl

1.3.2 International Staging System

Das ISS wurde 2005 mit dem Ziel eingeführt, eine bessere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens zu ermöglichen. Zur Einteilung in eines der drei Stadien ist lediglich die Bestimmung von β 2-Mikroglobulin und Albumin erforderlich (Greipp, Miguel et al. 2005). Es ermöglicht beispielsweise den Vergleich von klinischen Studien miteinander und ist leichter reproduzierbar als die Einteilung nach Salmon und Durie. Es erlaubt jedoch keine Unterscheidung eines MGUS oder Smouldering Myeloma von einem symptomatischen Multiplen Myelom. Zudem liefert es keine gute Schätzung der Tumorlast und kann nicht zur Abschätzung des Therapierisikos eingesetzt werden (Kyle and Rajkumar 2008).

Im Jahre 2015 wurde die ISS- Klassifikation um chromosomale Anomalien und den LDH-Wert erweitert, um den prognostischen Wert bei neu diagnostiziertem Multiplen Myelom zu bestimmen. Diese Erweiterung wird als Revised International Staging System bezeichnet (Palumbo, Avet-Loiseau et al. 2015).

Stadium 1	β 2-Mikroglobulin $\leq 3,5\text{mg/l}$ und Albumin $\geq 3,5\text{g/dl}$ und Zytogenetik Standardrisiko und LDH $\leq$ oberer Normwert
Stadium 2	weder Stadium 1 noch Stadium 3
Stadium 3	β 2-Mikroglobulin $\geq 5,5\text{ mg/l}$ und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH $>$ oberer Normwert

Im Stadium 1 beträgt das mittlere Überleben 62 Monate, im Stadium 2 44 Monate und im Stadium 3 29 Monate (Greipp, Miguel et al. 2005).

Nach dem R-ISS beträgt das mittlere Überleben im Stadium 1 82 Monate, im Stadium 2 62 Monate und im Stadium 3 40 Monate, wobei hier auch Patienten erfasst wurden, die bereits mit neu zugelassenen, direkten Medikamenten behandelt wurden (Palumbo, Avet-Loiseau et al. 2015).

1.4 Remissionsstadien des Multiplen Myeloms

2006 wurden von der International Myeloma Working Group die aktuellen Kriterien zur Verlaufskontrolle und zur Bewertung des Therapieansprechens eingeführt. In diesen Kriterien wurde die sCR als höchstes Remissionsstadium festgelegt und die ehemaligen Subkategorien near complete response (nCR) und vgPR unter der Kategorie vgPR

zusammengefasst. Zudem wurde die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum mittels FLC Assay integriert, um die Patienten mit oligo-sekretorischen und asekretorischen Multiplem Myelom zu bewerten und einzuschließen (Durie, Harousseau et al. 2006):

stringent Complete Response (sCR): Eine sCR ist erreicht, wenn kein Paraprotein im Serum und Urin nachweisbar ist, keine Weichteilmanifestationen erkennbar sind, ein normaler Leichtkettenquotient und $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark vorliegen und keine klonalen Plasmazellen mithilfe von Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz im Knochenmark nachweisbar sind.

Complete Response (CR): Bei der CR ist das M-Protein im Serum und Urin negativ in der Immunfixation, es sind keine Weichteilinfiltrationen mehr erkennbar und die Anzahl der Plasmazellen im Knochenmark beträgt unter 5%

very good Partial Response (vgPR): Eine vgPR ist erreicht, wenn das M-Protein im Serum und Urin zwar mittels Immunfixation nachweisbar ist, jedoch nicht in der Elektrophorese oder eine Reduktion des M-Proteins im Serum um mindestens 90% und ein M-Protein $<100\text{mg}/24\text{h}$ M im Urin vorliegt.

Partial Response (PR): Bei der PR beträgt die Abnahme des M-Proteins mindestens 50% im Serum und mindestens 90% im Urin oder der Wert ist auf weniger als 200mg in 24 Stunden gesunken.

Stable Disease (SD): Keines der anderen Kriterien trifft zu.

Progressive Disease (PD): Ein Progress ist definiert durch einen Anstieg des M-Proteins im Serum oder Urin um mindestens 25% und/oder um mindestens 0,5g/dl im Serum oder 200mg/24h im Urin. Außerdem liegt ein Progress vor, wenn es zum Neuauftreten oder Progress von Weichteilmanifestationen kommt und wenn die Plasmazellen im Knochenmark mindestens 25% betragen.

1.5 Die Therapie des Multiplen Myeloms

Eine Therapieindikation besteht nicht automatisch mit der Diagnose des Multiplen Myeloms, sondern erst, sobald die Erkrankung symptomatisch wird. So erhalten Patienten mit MGUS, SMM und im Stadium I nach Salmon und Durie in der Regel zunächst keine Therapie, sondern werden regelmäßig kontrolliert. Kommt es jedoch zum Auftreten von SLiM-CRAB-Kriterien und ist die Erkrankung progressiv, besteht eine Indikation zur Behandlung und die Therapie wird eingeleitet (Rajkumar, Dimopoulos et al. 2014).

Als Standardtherapie für die Behandlung von fitten Patienten mit Multiplem Myelom gilt die Hochdosistherapie, auf die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation folgt (Wallis and Qazilbash 2017). Im Vergleich zur früher eingesetzten konventionellen Chemotherapie führt diese Therapie zu einem verbesserten Ansprechen und verlängert das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit MM (Attal, Harousseau et al. 1996). Aber auch bei älteren Patienten, die nicht für die Erstlinientherapie geeignet sind, hat der Einsatz neuer Wirkstoffe und Kombinationstherapien zu einem verbesserten Therapieansprechen und einer höheren Überlebensrate geführt (Manapuram and Hashmi 2018).

Hier gelten als primäre Therapieoptionen Lenalidomid und Dexamethason, Therapien auf Basis von Bortezomib oder Anti-CD38-basierte Therapien. Die Wahl, welche Therapie eingesetzt wird, ist individuell anhand von Patienten- und Krankheitsmerkmalen zu treffen (Rafae, van Rhee et al. 2024).

1.5.1 Induktion

In der Induktionstherapie haben neue Substanzen, die z.B. den Proteasom-Inhibitor Bortezomib umfassen, die herkömmliche Chemotherapie abgelöst. Der Einsatz von Kombinationstherapien führt dabei zu einem verbesserten Ansprechen und zu einer besseren Prognose. Die moderne Erstlinientherapie umfasst in der Regel ein Triplet-Schema, wobei z.B. Lenalidomid und Dexamethason mit Bortezomib oder Daratumumab kombiniert werden können. Für die Dreifachkombination Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason konnte ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason alleine nachgewiesen werden (Garfall 2024). Welche Substanzen genau eingesetzt werden, kann individuell z.B. anhand des Alters,

Gesundheitszustandes und Krankheitsmerkmalen ausgesucht werden (Rafae, van Rhee et al. 2024).

1.5.2 Stammzellgewinnung

Grundvoraussetzung für die Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation ist die Mobilisierung und Sammlung einer ausreichenden Anzahl von hämatopoetischen Stammzellen bei möglichst niedriger Toxizität (Wallis and Qazilbash 2017), wobei das periphere Blut das Knochenmark als Quelle für die Stammzellen weitestgehend ersetzt hat (Körbling and Freireich 2011, Duncan, Hewetson et al. 1996). Zur Gewinnung der hämatopoetischen Stammzellen stehen verschiedene Mobilisierungsstrategien zur Verfügung, die individuell ausgewählt werden sollten (Wallis and Qazilbash 2017).

1.5.3 Hochdosismethotherapie und autologe Stammzelltransplantation

Eine früher häufig angewandte Kombination aus der Gabe von Melphalan und einer Ganzkörperbestrahlung wird heute aufgrund von erhöhter Toxizität und stärkeren Nebenwirkungen, wie eine schwere Mukositis und eine verlängerte Dauer der Neutropenie und Thrombozytopenie, aber nicht verbesserter Wirksamkeit, nicht mehr empfohlen (Moreau, Facon et al. 2002). Als Standardkonditionierung für die autologe Transplantation gilt heute die Gabe von 200mg/m² Melphalan, was zu einer längeren Remissionsdauer führt als die Gabe von einer auf 100mg/m² reduzierten Dosis Melphalan (Palumbo, Brinchen et al. 2010). Bei älteren und bei vorerkrankten Patienten mit z.B. eingeschränkter kardialer Ejektionsfraktion oder Niereninsuffizienz, bei denen eine erhöhte Toxizität vermutet wird, kann die Dosis von 200mg/m² auf 140mg/m² reduziert werden, ohne dass dies zu signifikanten Unterschieden in PFS und OS führt (Katragadda, McCullough et al. 2016).

Die autologe Stammzelltransplantation kann entweder als Einzel- oder als Tandemtransplantation durchgeführt werden. In einer 2017 veröffentlichten Phase III Studie konnte sowohl für die Gesamtpopulationen als auch für die Patienten mit schlechter Prognose, bei denen ein fortgeschrittenes R-ISS-Krankheitsstadium oder ein zytogenetisches Hochrisikoprofil vorlag, bei Durchführung einer Tandem- anstelle einer Einzeltransplantation ein signifikant verlängertes PFS und OS nachgewiesen werden (Cavo, Gay et al. 2017).

1.5.4 Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie kann im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation beziehungsweise nach einer eventuellen Konsolidierung durchgeführt werden. Sie wird langfristig verabreicht und hat das Ziel, bei möglichst minimaler Toxizität die Ansprechdauer, das PFS und auch das OS zu verlängern (Moreau, Attal et al. 2015).

Die ersten Substanzen, die eingesetzt wurden, waren Interferon-alpha und Glucocorticoide. Diese wurden jedoch aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Langwirksamkeit und unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen nicht empfohlen (Fritz and Ludwig 2000, Berenson, Crowley et al. 2002, Al-Mansour and Ramanathan 2014). Für das früher häufig verwendete Thalidomid konnte eine Verlängerung des PFS nachgewiesen werden, die Daten für das OS waren widersprüchlich. Jedoch zeigte sich häufig eine periphere Polyneuropathie als begrenzende Nebenwirkung (Wang, Yang et al. 2016). Als Substanz der Wahl in der Erhaltungstherapie gilt zur Zeit der Immunmodulator Lenalidomid. In zwei randomisierten Studien, in denen die Lenalidomid-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation untersucht wurde, war das PFS bei allen Untergruppen um fast zwei Jahre erhöht. (Attal, Lauwers-Cances et al. 2012, McCarthy, Owzar et al. 2012). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2017 konnte zudem eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zur Gruppe ohne Therapie gezeigt werden (McCarthy, Holstein et al. 2017). Dieses Ergebnis wurde auch durch eine weitere Studie aus dem Jahr 2017 bestätigt, in der die Ergebnisse der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik und ISS Stadium III untersucht wurden (Jackson, Davies et al. 2017).

In der Lena-Main-Studie, die als Phase-III-Studie den randomisierten Vergleich von 25 mg versus 5 mg Lenalidomid durchgeführt hat, konnte zudem gezeigt werden, dass das ereignisfreie Überleben bei Einsatz der höheren Dosis signifikant verlängert war und gleichzeitig die Lebensqualität nicht durch die erhöhte Toxizität der hohen Dosis vermindert wurde, weshalb immer die möglichst höhere Dosis verabreicht werden sollte (Boquoi, Giagounidis et al. 2018).

Bei Hochrisiko-Patienten wird eine Erweiterung der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid um Bortezomib empfohlen (Nooka, Kaufman et al. 2014).

1.6 Prognosefaktoren des Multiplen Myeloms

Die Einführung moderner Medikamente hat zu einer deutlich verbesserten Prognose des Multiplen Myeloms geführt, so dass neu diagnostizierte Myelompatienten im Durchschnitt ein Gesamtüberleben von mehr als 10 Jahren haben. Auch in Zukunft wird durch moderne Therapiekonzepte voraussichtlich ein noch längeres Gesamtüberleben der Patienten erreicht werden (Kristinsson, Anderson et al. 2014, Landgren and Giralto 2016). Trotzdem ist das MM immer noch sehr variabel bezüglich Krankheitsverlauf, Therapieansprechen und Überlebenszeit, welche weniger als 1 Jahr bei aggressiver Erkrankung und mehr als 10 Jahre bei indolenter Erkrankung betragen kann.

Deshalb ist zur Definierung von Behandlungsstrategien und um das Überleben von der Diagnose vorherzusagen eine Identifizierung und Bewertung von prognostischen Faktoren und eine Risikostratifizierung wichtig (Munshi, Anderson et al. 2011).

Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft

Da die Bestimmung der klassischen Zytogenetik beim MM aufgrund der Schwierigkeit der Erzeugung von Metaphasen weniger erfolgreich war, konnten normale Karyotypen nicht als Fehlen von Chromosomenveränderungen interpretiert werden, sondern lediglich das Ergebnis der Teilung von normalen Zellen des Knochenmarks darstellen. Dies führte zur Verwendung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), die eine Bestimmung in Interphase-Zellen durchführt und deshalb eine Beurteilung chromosomaler Veränderungen unabhängig vom in-vitro-Proliferationspotenzial ermöglicht (Avet-Loiseau 2007). Es herrscht ein allgemeiner Konsens darüber, dass die Risikostratifizierung bei Erstdiagnose anwendbar ist. Jedoch sollte auch bei Rückfällen eine Bestimmung der Marker durchgeführt werden, da sie auch bei vorher Nicht-Hochrisikopatienten erstmals dann positiv werden können.

Als Hochrisiko-Marker gelten der zytogenetische Nachweis einer chromosomalen 13- oder 13q-Deletion, t(4;14) und del17p und der Nachweis von t(4;14), t(14;16) und del17p mithilfe der FISH, wobei auch eine zytogenetische Anomalie generell als Hinweis auf eine Erkrankung mit höherem Risiko gilt (Munshi, Anderson et al. 2011).

Aber auch wenn Daten darauf hindeuten, dass die negative Prognose der zytogenetischen Anomalien durch die neue Therapiemöglichkeiten teilweise überwunden werden kann, wird die definitive Therapie noch nicht anhand der zytogenetischen Anomalien ausgewählt (Barlogie, Pineda-Roman et al. 2008).

Als prognostischer Marker wurde 2016 zudem die Minimal Residual Disease (MRD) eingeführt. Neben der kompletten Remission ist zum Erreichen der MRD-Negativität ein Fehlen von aberrantem klonalen Plasmazellen im Knochenmarkaspirat notwendig, das durch einen Test mit einer minimalen Empfindlichkeit von 1 in 105 kernhaltigen Zellen oder höher ausgeschlossen worden sein muss (Kumar, Paiva et al. 2016).

In einer Metaanalyse konnte 2017 gezeigt werden, dass die MRD-Negativität mit einem längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben korreliert (Munshi, Avet-Loiseau et al. 2017).

1.7 Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung und Feststellung prognostischer Parameter bei Patienten mit Multiplen Myelom.

Goldstandard in der Erstlinien-Therapie bei fitten Patienten mit dieser Erkrankung ist nach wie vor eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation. Obwohl sich die Prognose der Patienten durch die Einführung neuer Therapien deutlich verbessert hat, zeigen die Patienten sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe und weisen sehr variable Überlebenszeiten auf.

Um eine risikoadaptierte Therapie entwickeln und durchführen zu können, ist die Feststellung von Prognoseparametern wichtig.

Ziel der von uns durchgeführten Single-Center Analyse war es deshalb herauszufinden, ob bei dem vorliegenden Patientenkollektiv neben den bekannten prognostischen Parametern wie ISS und Zytogenetik auch die CRAB-Kriterien einen Einfluss auf die Prognose haben und ob es diesbezüglich Änderungen bei der Erstdiagnose und beim Progress gibt.

2 Material und Methoden

2.1. Patienten und Erfassungszeitraum

Diese klinisch-retrospektive Arbeit umfasst die Daten von 291 Patienten, die zwischen Januar 2006 und Juni 2014 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mit einem Multiplen Myelom diagnostiziert und mit einer HDT und autologen Stammzelltransplantation behandelt wurden. Vor Durchführung der retrospektiven Analyse lag eine Zustimmung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität vor (Studiennummer: 4800).

Die Datenerhebung erfolgte mit der Kliniksoftware Medico, der Datenbank der LenaMain-Studie und durch Aktenrecherche in den Archiven der Universitätsklinik Düsseldorf. So weit wie möglich wurden fehlende Parameter durch telefonische Recherche bei den Hausarztpraxen und hämatologischen Praxen ergänzt.

2.2 Statistische Methoden

Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms *IBM SPSS Statistics Version 23.0* (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Dabei wurden folgende Parameter erfasst: Name, Geschlecht und Geburtsdatum der Patienten, Subtyp der leichten sowie schweren Ketten, eine eventuelle MGUS, Smouldering Myeloma oder ein Stadium 1 vor Erstdiagnose, Datum der Erstdiagnose bei Behandlungspflicht, Stadium nach Salmon und Durie und Stadium nach ISS sowie die CRAB-Kriterien Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen. Dabei wurde eine Hyperkalzämie ab einem Kalziumwert über 2,75mmol/l, eine Niereninsuffizienz ab einem Kreatinin-Wert $\geq 2,0$ mg/dl und eine Anämie als ein Hb-Wert kleiner 10mg/dl definiert. Als Knochenläsionen wurden Osteolysen oder eine Osteoporose mit Kompressionsfrakturen gewertet.

Außerdem wurden die Laborparameter $\beta 2$ -Mikroglobulin, Albumin, Gesamteiweiß, Thrombozyten, LDH, CRP, Kreatininclearance und Gesamteiweiß im Urin bei Erstdiagnose und im Progress erfasst. Dokumentiert wurden auch ein extramedullärer Befall und eine eventuelle Bestrahlung, die Zytogenetik und eine Hochrisiko-FISH Konstellation bei Erstdiagnose und im Progress, Therapien vor HDT sowie das Datum der HDT. Zudem wurde die Art der erfolgten Induktions-, Mobilisierungs-, Konditionierungs- und Erhaltungstherapie, die Remissionsstadien, das Datum eines

Progresses, der Zeitpunkt des Follow ups mit dem Überlebensstatus zu diesem Zeitpunkt und die Todesursache erfasst.

Alle kategorialen und kontinuierlichen Variablen wurden mit Median, Mittelwert, Minimum und Maximum beschrieben und die entsprechenden Prozentwerte angegeben. Kategoriale und kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und des Student T Tests verglichen. Für die Ereigniszeitanalysen wurden die Patienten am Ende des Follow ups zensiert. Zensierte Daten liegen vor, wenn es zum Stichtag der Auswertung noch nicht zum Endereignis gekommen ist. Eine Fehleinschätzung von $p < 0.05$ wurde als signifikant für alle statistischen Tests angesehen.

Um den prognostischen Einfluss der CRAB-Kriterien auf das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und das Überleben nach dem ersten Progress zu bestimmen, wurde die Hazard Ratio bestimmt. Mit einem Hazard wird dabei die Wahrscheinlichkeit bezeichnet, dass ein vorher festgelegtes Ereignis innerhalb eines Zeitraums eintritt. Die Hazard Ratio ist ein Quotient aus den Hazards zweier Gruppen und gibt das Risikoverhältnis zwischen verschiedenen Gruppen an, wobei ein $HR > 1$ bedeutet, dass die betrachtete Gruppe ein höheres Risiko für ein vorher festgelegtes Ereignis hat als die Vergleichsgruppe. Ein $HR < 1$ bedeutet, dass das Risiko für die beobachtete Gruppe kleiner ist.

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve erfolgt die Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt. Auf der x-Achse wird die Überlebenszeit der Patienten und auf der y-Achse die berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit eingetragen.

Der Log-rank-Test wird angewandt, um Überlebenszeiten statistisch miteinander zu vergleichen. Hierbei wird der gesamte Beobachtungszeitraum betrachtet und nicht nur ein bestimmter Zeitpunkt. Ein p-Wert $< 0,05$ gilt auch hier als signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Patienteneigenschaften zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

In dieser retrospektiven Analyse wurden insgesamt 291 Patienten erfasst, die zwischen Januar 2006 und Juni 2014 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mit einem Multiplen Myelom diagnostiziert und mit einer HDT und autologen Stammzelltransplantation behandelt wurden. Das mediane Alter dieser Patienten lag bei 58 Jahren, wobei der jüngste Patient 30 Jahre und der älteste Patient 75 Jahre alt war. 120 der Patienten (41%) waren weiblich, 171 (59%) waren männlich.

Bei 164 Patienten (56%) lag eine schwere Kette des Typs IgG vor, bei 53 (18%) ein IgA, bei 4 (1%) ein IgD und 50 Patienten (17%) waren an einem Leichtkettenmyelom erkrankt. 9 Patienten (3%) wiesen einen anderen Subtyp wie ein hyposekretorisches Myelom oder POEMS-Syndrom auf. Bei 11 Patienten (4%) fehlte eine Angabe. Die Leichtketten konnten bei 188 Patienten (65%) dem Typ kappa zugeordnet werden, bei 96 (33%) dem Typ lambda und 2 Patienten (1%) wiesen beide Leichtkettentypen auf. Bei 5 Patienten (2%) lagen keine Informationen zum Leichtkettentyp vor.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 127 Patienten (44%) im Stadium 1 nach ISS, 98 (34%) im Stadium 2 und 55 (19%) im Stadium 3. Bei 22 Patienten (4%) lag keine Angabe vor. Nach Salmon und Durie verteilten sich 13 Patienten (5%) auf das Stadium 1A, 2 (1%) auf 1B, 33 (11%) auf 2A, 3 (1%) auf 2B, 191 (66%) auf 3A und 42 (14%) auf das Stadium 3B. Bei 8 Patienten (3%) fehlte eine Angabe.

In der Auswertung der Laborwerte lag das Beta-2-Mikroglobulin des Patientenkollektivs im Median bei 4,6mg/l (Spannbreite 1,16- 78,5mg/l), das Albumin bei 3,9g/dl (Spannbreite 1,5- 11,8g/dl), das Gesamteiweiß bei 8,1g/dl (Spannbreite 3,66- 14,3g/dl) und das LDH im Median bei 214,7 U/l (Spannbreite 53- 1261 U/l).

Das CRP wies im Median einen Wert von 1,4mg/dl (Spannbreite 0,3-24,8mg/dl) auf, die Thrombozyten einen Wert von 236.950 / μ l (Spannbreite 16.000-736.000) und das Hämoglobin im Median einen Wert von 11,3 g/dl (Spannbreite 2-17,7 g/dl).

Eine FISH-Untersuchung lag bei Erstdiagnose bei 136 Patienten vor, davon hatten 37.5% eine Hochrisiko-Zytogenetik.

Patienteneigenschaften bei ED	Anzahl
Patientenanzahl	n=291
Alter (Jahre, Median, Spannbreite)	58 (30-75)
Geschlecht (m-w) (%)	171-120 (59-41)
Isotyp (%)	
IgG	164 (56,4)
IgA	53 (18,2)
IgD	4 (1,4)
Leichtkettenmyelom	50 (17,2)
andere	9 (3,1)
unbekannt	11 (3,8)
Leichtkettentyp (%)	
kappa	188 (64,6)
lambda	96 (33)
beide	2 (0,7)
unbekannt	5 (1,7)
Stadien nach Salmon und Durie (%)	
I	15 (5,2)
II	35 (12)
III	233 (80)
Zusatz A	237 (81,4)
Zusatz B	46 (15,8)
unbekannt	8 (2,7)
Stadien nach ISS (%)	
I	127 (44)
II	98 (34)
III	55 (19)
Laborwerte (Median, Spannbreite)	
Beta-2-Mikroglobulin	4.6 (1,16-78,5)
Albumin (g/dl)	3.9 (1,5-11,8)
Gesamteiweiß	8,1 (3,66-14,3)
LDH (U/l)	214.7 (53-1261)
CRP (mg/dl)	1.4 (0,3-24,8)

Thrombozyten (1000/ μ l)	236.95 (16-736)
Hämoglobin (g/dl)	11.3 (2-17,7)
FISH-Untersuchung (%)	
bekannt	136 (46,7)
davon Hochrisiko	51 (37,5)
davon kein Hochrisiko	85 (62,5)
unbekannt	155 (53,3)

Tabelle 1: **Patienteneigenschaften zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

3.2. Therapie

3.2.1 Induktions- und Hochdosistherapie

179 Patienten (62%) erhielten eine bortezomibhaltige Induktion, bei 110 Patienten (38%) wurde eine Induktion ohne Bortezomib angewandt.

Im Anschluss an die Induktion wurde bei den Patienten eine Hochdosistherapie durchgeführt. Diese setzte sich bei 174 Patienten (60%) aus der einmaligen Gabe von Melphalan 200mg/m² und bei 31 Patienten (11%) aus der zweimaligen Gabe von Melphalan 200mg/m² zusammen. 60 Patienten (21%) erhielten zweimal die reduzierte Dosis von 100mg/m² Melphalan und 26 Patienten (9%) erhielten ebenfalls eine reduzierte Dosis von einmalig 140mg/m² Melphalan.

3.2.2 Remissionsstadien

Vor Durchführung der Hochdosistherapie wurden zur Therapiekontrolle die Remissionsstadien bestimmt. Zur Auswertung lag das Ergebnis von 283 Patienten vor. 19 Patienten (7%) zeigten bereits eine komplette Remission, 85 (29%) eine sehr gute partielle Remission, 132 (45%) eine partielle Remission und 9 Patienten (3%) eine minimale Remission. 34 Patienten (12%) wiesen eine stabile Erkrankung und bei 4 Patienten (1%) war die Erkrankung zu dem Zeitpunkt progredient.

Drei Monate nach Durchführung der Hochdosistherapie lag bei den 235 Patienten, die ausgewertet werden konnten, bei 45 (19%) eine komplette Remission, bei 101 (43%)

eine sehr gute partielle Remission, bei 65 (28%) eine partielle Remission, bei 14 (6%) eine stabile Erkrankung und bei 10 (4%) bereits eine progrediente Erkrankung vor.

Als bestes Ansprechen nach Durchführung der Hochdosistherapie konnte das Ergebnis von 288 Patienten bestimmt werden. Davon zeigten 92 Patienten (32%) eine komplette Remission. Bei 100 Patienten (35%) und damit einer Mehrzahl der Patienten lag eine sehr gute partielle Remission vor und bei 77 (27%) eine partielle Remission. 3 Patienten (1%) zeigten als bestes Therapieergebnis eine minimale Remission, 8 Patienten (3%) lediglich eine stabile Erkrankung und bei ebenfalls 8 (3%) konnte die Erkrankung durch die Therapie nicht gestoppt werden und es zeigte sich eine progrediente Erkrankung.

Remissionsstadium	vor HDT	3 Monate nach HDT	bestes Ansprechen
Anzahl n	283	235	288
CR	19 (6,7%)	45 (19,1%)	92 (31,9%)
MR	9 (3,2%)	0	3 (1%)
vgPR	85 (30%)	101 (43%)	100 (34,7%)
PR	132 (46,6)	65 (27,7%)	77 (26,7%)
SD	34 (12%)	14 (6%)	8 (2,7%)
PD	4 (1,4%)	10 (4,3%)	8 (2,7%)

Tabelle 2: **Ansprechen des Gesamtkollektivs auf Hochdosistherapie**

3.2.3 Erhaltungstherapie

Im Anschluss an die Stammzelltransplantation erfolgte bei 53 Patienten (18%) keine Erhaltungstherapie. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde jedoch eine Erhaltungstherapie durchgeführt, die am häufigsten aus Lenalidomid bestand. 125 (43%) der Patienten erhielten nach der Stammzelltransplantation Lenalidomid, 60 (21%) Thalidomid, 13 (5%) Interferon und 3 Patienten (1%) Velcade als Erhaltungstherapie. Bei einem Patienten wurde eine individuelle Erhaltungstherapie, die nicht näher beschrieben war, durchgeführt. Bei 36 Patienten (12%) lagen keine Informationen zu einer weiteren Behandlung nach der Stammzelltransplantation vor.

Therapie	Anzahl
Induktion (%)	
bortezomibhaltige Induktion	179 (61,5)
Nicht-bortezomibhaltige Induktion	110 (37,5)
Unbekannt	2 (0,7)
Konditionierung (%)	
Melphalan 200mg/m ²	174 (59,8)
Tandem Melphalan 200mg/m ²	31 (10,7)
Tandem Melphalan 100mg/m ²	60 (20,6)
Einmal Melphalan 140mg/m ²	26 (8,9)
Erhaltungstherapie (%)	
keine	53 (18,2)
Lenalidomid	125 (43)
Thalidomid	60 (20,6)
Interferon	13 (4,5)
Velcade	3 (1)
sonstige	1 (0,3)
unbekannt	36 (12,4)

Tabelle 3: **Therapien**

3.3. Auswertung der CRAB-Kriterien bei Erstdiagnose und im ersten Progress

Bei Betrachtung der CRAB-Kriterien Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen zeigte sich bei dem Gesamtkollektiv von 291 Patienten folgendes Ergebnis: Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigten 20 Patienten (7%) kein CRAB-Kriterium, bei 166 (57%) lag ein Kriterium vor und bei 88 (30%) waren zwei oder mehr Kriterien positiv.

Nach einem medianen Follow up von 50 Monaten (4-155 Monate) trat ein Progress bei 154 (53%) der Patienten auf. Bei 29 Patienten (19%) lag dabei kein CRAB-Kriterium vor, bei 96 (62%) ein Kriterium und bei 23 (15%) waren zwei oder mehr CRAB-Kriterien positiv (Abb.1).

Kriterium	Anzahl bei ED	Anzahl im ersten Progress
Patientenanzahl	n=291	n=154
Hyperkalzämie (%)	26 (9)	5 (3,4)
Niereninsuffizienz (%)	33 (11,3)	9 (6,1)
Anämie (%)	83 (28,5)	18 (12,2)
Osteolysen (%)	239 (85)	45 (29,4)
GFR <50 (%)	50 (17,2)	19 (13,9)

Tabelle 4: **CRAB-Kriterien bei ED und im ersten Progress**

Betrachtet man die einzelnen CRAB-Kriterien, so zeigt sich folgendes Ergebnis:

Hyperkalzämie

Eine Hyperkalzämie war das im analysierten Patientenkollektiv am seltensten vorliegende CRAB-Kriterium und konnte bei Erstdiagnose bei 26 Patienten (9%) nachgewiesen werden, beim ersten Progress nur bei 5 Patienten (3,4%).

Lag eine Hyperkalzämie bei Erstdiagnose vor, litt mit 96,2% der Patienten (n=25) die Mehrheit ebenfalls an Osteolysen. In dem vorliegenden Patientenkollektiv litten jedoch nur 11 (42,3%) der betrachteten Patienten ebenfalls an einer Anämie und nur 9 Patienten (34,6%) ebenfalls an einer Niereninsuffizienz.

Am häufigsten war eine Hyperkalzämie bei Erstdiagnose damit mit Osteolysen assoziiert (Abb.1).

Beim Vorliegen einer Hyperkalzämie bei Progress litten alle der betroffenen Patienten ebenfalls an Osteolysen und nun auch an einer Niereninsuffizienz. 2 Patienten (40%) litten zudem an einer Anämie (Abb.2). Zu beachten ist hier jedoch die geringe Patientenanzahl (n=5).

Niereninsuffizienz

Eine Niereninsuffizienz als CRAB-Kriterium konnte bei Erstdiagnose bei 33 (11,3%) und beim ersten Progress bei 9 (6,1%) Patienten nachgewiesen werden.

Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz bei Erstdiagnose litt mit 75,8% (n=25) die Mehrheit der Patienten zusätzlich an Osteolysen sowie mit 66,7% (n=22) zusätzlich an einer Anämie. Eine Hyperkalzämie konnte jedoch nur bei 9 (27,3) der Patienten nachgewiesen werden. Auch beim Progress war eine Niereninsuffizienz am häufigsten mit Osteolysen verknüpft (Abb.1).

Konnte beim Progress eine Niereninsuffizienz nachgewiesen werden, litten alle der betroffenen Patienten ebenfalls an Osteolysen (n=7). Bei 2 Patienten (22,2%) konnte neben der Niereninsuffizienz eine Anämie nachgewiesen werden. Eine Hyperkalzämie lag bei keinem der Patienten mit Niereninsuffizienz vor (Abb.2).

Anämie

Bei Analyse einer Anämie bei Erstdiagnose und Progress fällt auf, dass bei Erstdiagnose bei 83 Patienten (28,5%) eine Anämie nachgewiesen werden konnte. Beim ersten Progress hingegen wiesen nur 18 Patienten (12,2%) eine Anämie auf.

Auch das Vorliegen einer Anämie bei Erstdiagnose war am häufigsten mit dem Vorliegen von Osteolysen assoziiert. Bei 64 (79%) der Patienten mit Vorliegen einer Anämie bei Erstdiagnose konnten zusätzlich Osteolysen nachgewiesen werden. Bei 22 (26,5%) konnte zusätzlich eine Niereninsuffizienz diagnostiziert werden und nur bei 11 Patienten (13,3%) eine Hyperkalzämie (Abb.1).

Bei Vorliegen einer Anämie bei Progress konnten bei der Mehrzahl der Patienten ebenfalls Osteolysen nachgewiesen werden (n=13, 86,7%). Bei jeweils 2 Patienten (11,1%) lagen neben der Anämie eine Hyperkalzämie oder eine Niereninsuffizienz vor (Abb.2).

Knochenläsionen

Das bei Erstdiagnose häufigste positive CRAB-Kriterium war der Nachweis von Knochenläsionen.

Bei 239 Patienten (85%) lagen bei Erstdiagnose Osteolysen vor. Beim ersten Progress waren bei 45 Patienten (29,4%) Osteolysen nachweisbar.

Das Vorliegen von Osteolysen bei Erstdiagnose war in den meisten Fällen nicht mit anderen CRAB-Kriterien assoziiert. Nur bei 64 Patienten (27,2%) konnte gleichzeitig eine Anämie, bei 25 Patienten (10,5%) eine Niereninsuffizienz und bei ebenfalls 25 (10,5%) eine Hyperkalzämie nachgewiesen werden (Abb.1).

Auch beim ersten Progress war das Vorliegen von Osteolysen häufig das einzige CRAB-Kriterium. Nur bei 7 Patienten (6,9%) konnte zusätzlich eine Niereninsuffizienz, bei 13 (12,9%) eine Anämie und bei 4 (4%) eine Hyperkalzämie festgestellt werden (Abb.2).

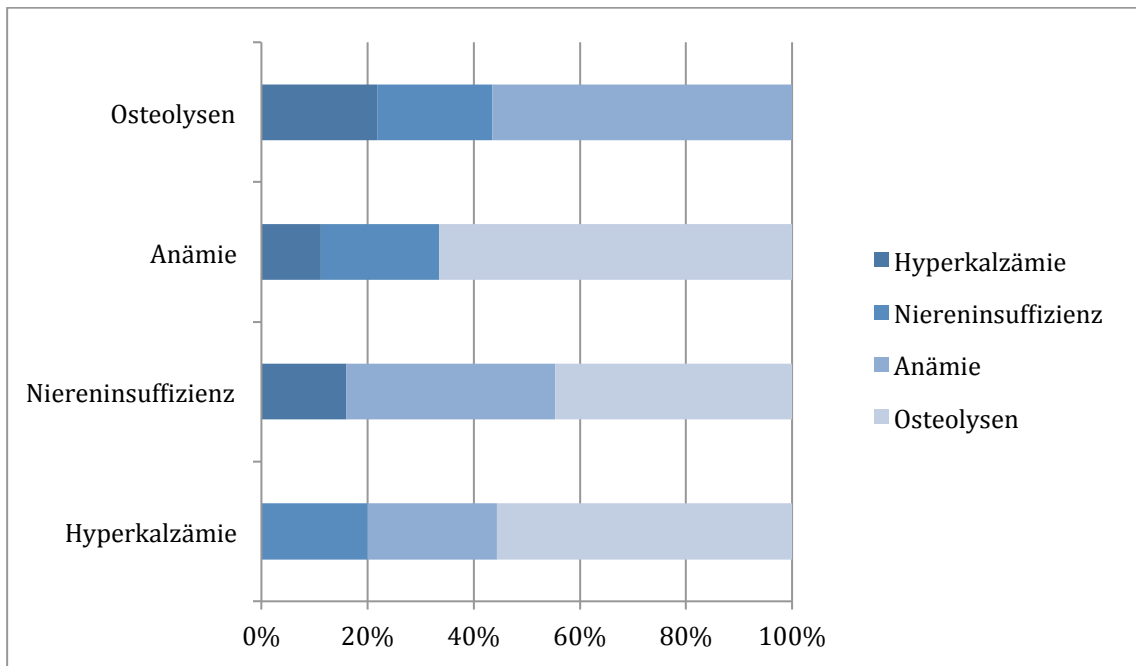


Abb.1: CRAB-Kriterien bei Erstdiagnose

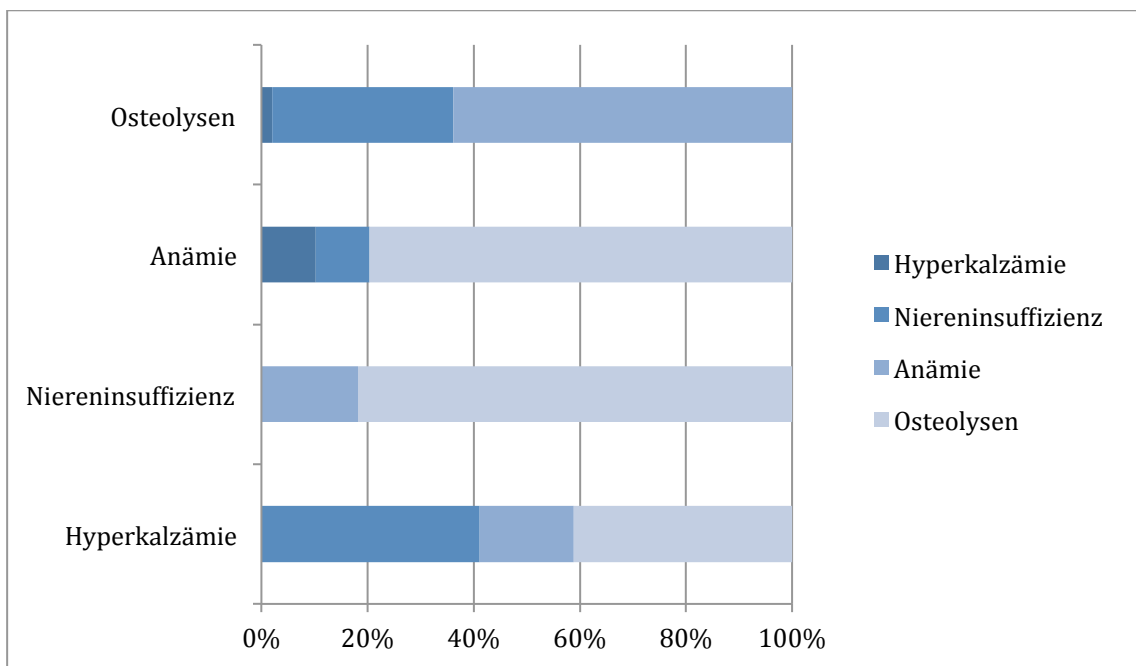


Abb.2: CRAB-Kriterien beim ersten Progress

Knochenmarkinfiltration

Betrachtet man isoliert die Patienten, bei denen bei Erstdiagnose eine Knochenmarkinfiltration über 60% (n=92, 37,6%) vorgelegen hat, so konnten bei den meisten dieser Patienten bei Erstdiagnose ebenfalls Osteolysen nachgewiesen werden (n=77, 83,7%). 46,7% der Patienten waren zudem ebenfalls von einer Anämie

betroffen. An einer Hyperkalzämie (n=11 12%) sowie Niereninsuffizienz (n=12, 13,2%) litt jedoch nur ein kleiner Teil der Patienten.

Im ersten Progress wiesen nur 12 Patienten (15,4%) eine Knochenmarkinfiltration über 60 Prozent auf. Auch beim ersten Progress litten die meisten Patienten (n=7, 70%) ebenfalls an Osteolysen. Eine Anämie konnte bei 33,3% und eine Niereninsuffizienz sowie Hyperkalzämie nur bei 8,3% nachgewiesen werden.

Lag eine Knochenmarkinfiltration über 60% vor, war dies somit sowohl bei Erstdiagnose als auch beim ersten Progress am häufigsten mit Osteolysen kombiniert (Abb.3).

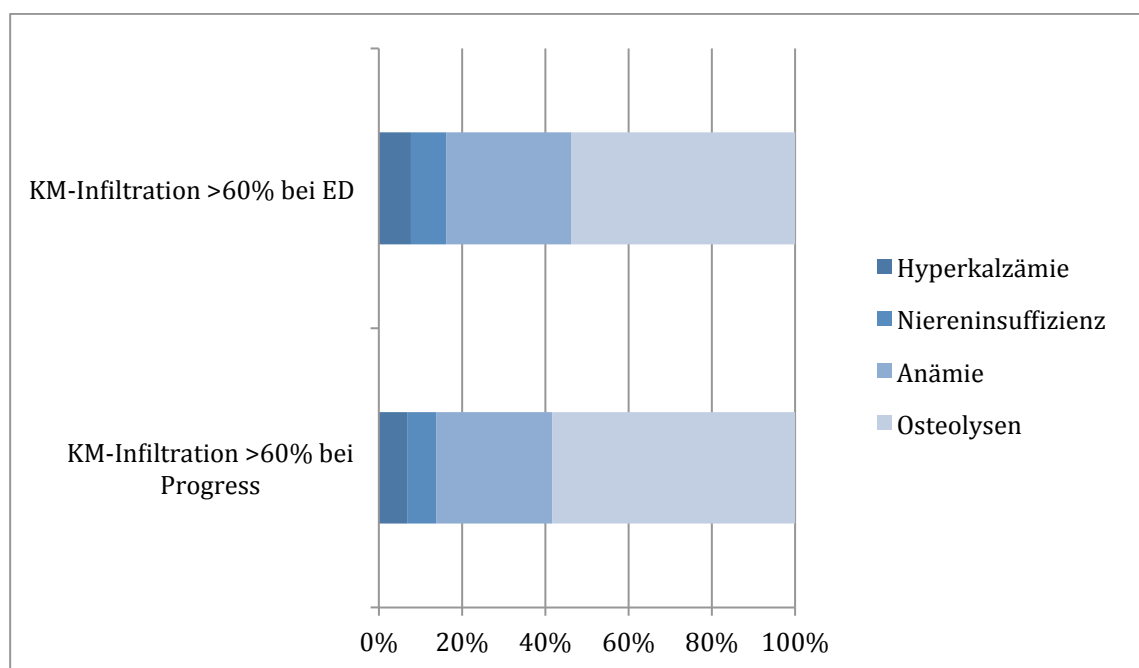


Abb.3: CRAB-Kriterien bei KM-Infiltration >60% und <60%

3.4. Zusammenhang der Variablen

3.4.1 Korrelation der Werte bei Erstdiagnose

Betrachtet man zunächst die Korrelation von Anämie und Knochenmark-Infiltration bei Erstdiagnose, konnte bei Analyse der vorliegenden Daten mit einem $\chi^2(1, N=242)=19,62$ und einem p-Wert von <0.0001 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Anämie und dem Vorliegen einer Knochenmark-Infiltration nachgewiesen werden. Bei nur 30 Patienten (42%) mit

Anämie lag eine Knochenmarkinfiltration <60% vor. 42 Patienten (58%) mit Anämie litten hingegen auch unter einer Knochenmarkinfiltration >60%.

Auch bei Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Isotypen des Multiplen Myeloms und einer Niereninsuffizienz konnte mit einem $\chi^2(1, N=273)=21,76$ und einem p-Wert <0.001 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Lag ein Leichtketten-MM vor, so wiesen 35 Patienten (71%) keine Niereninsuffizienz auf, jedoch lag bei 14 (29%) eine Niereninsuffizienz vor. Litten die Patienten hingegen unter einem anderen Isotypen als einem Leichtketten-MM, so kam bei 210 (94%) keine Niereninsuffizienz und nur bei 14 (6%) eine Niereninsuffizienz vor. Damit konnte in dem vorliegenden Patientenkollektiv ein signifikant höherer Anteil von Niereninsuffizienzen bei Leichtkettenmyelom als bei den anderen Isotypen des multiplen Myeloms nachgewiesen werden.

Ein ebenfalls signifikanter Zusammenhang lag mit einem $\chi^2(2, N=238)=7,06$ und einem p-Wert 0,029 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zwischen der Anzahl der CRAB-Kriterien bei Erstdiagnose und dem Vorliegen einer Knochenmarkinfiltration vor. Nur 6 Patienten (7%) mit einer Knochenmarkinfiltration >60% wiesen kein CRAB-Kriterium auf. Jedoch lag bei einer KM-Infiltration >60% bei 46 Patienten (51%) ein CRAB-Kriterium und bei 38 Patienten (42%) mit einer KM-Infiltration >60% zwei oder mehr CRAB-Kriterien vor.

Betrachtet man das Blutbild der 6 Patienten, die kein CRAB-Kriterium aufwiesen, lag bei 3 Patienten eine Leukopenie und bei 2 Patienten eine Thrombozytopenie vor.

Der bei der Erstdiagnose festgestellte Zusammenhang zwischen den Variablen konnte in dem vorliegenden Patientenkollektiv auch beim ersten Progress bestätigt werden.

3.4.2 Korrelation der Werte beim ersten Progress

So konnte auch im ersten Progress der Zusammenhang zwischen der Knochenmarkinfiltration und dem Vorliegen einer Anämie gezeigt werden. In der Patientengruppe mit einer Knochenmarkinfiltration unter 60% wiesen 61 Patienten (92%) keine Anämie und nur 5 Patienten (8%) eine Anämie auf. Bei den Patienten, bei denen die Knochenmarkinfiltration hingegen über 60 Prozent betrug, litten 4 (33%) unter einer Anämie und 8 (67%) nicht. Mit einem $\chi^2(1, N=78)=6,6$ und einem p-Wert

von 0,01 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte damit, wie bereits bei Erstdiagnose, ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Zu beachten ist hier jedoch der geringe Anteil der Patienten, die beim ersten Progress unter einer Anämie litten (n=9).

Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem Isotyp des Multiplen Myeloms und einer Niereninsuffizienz beim ersten Progress konnte mit einem $\chi^2(1, N=142) = 10,5$ und einem p-Wert 0,001 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Lag bei den Patienten ein anderer Subtyp als ein Leichtkettenmyelom vor, so trat bei 121 (96%) keine und bei nur 5 (4%) eine Niereninsuffizienz beim ersten Progress auf.

12 (75%) Patienten mit einem Leichtkettenmyelom zeigten beim ersten Progress keine Niereninsuffizienz, während sie bei 4 Patienten (25%) auftrat. Wiesen die Patienten bei Erstdiagnose ein Leichtkettenmyelom auf, so zeigten 35 von ihnen (71%) keine Niereninsuffizienz, jedoch lag bei 14 Patienten (29%) eine Niereninsuffizienz vor. Damit konnte in dem vorliegenden Patientenkollektiv sowohl bei Erstdiagnose als auch beim ersten Progress ein signifikant höherer Anteil von Niereninsuffizienzen bei Leichtkettenmyelom als bei den anderen Isotypen des Multiplen Myeloms nachgewiesen werden. Jedoch ist auch hier wie bei der Anämie beim ersten Progress die kleine Fallzahl von Patienten, die beim Progress an einer Niereninsuffizienz litten, zu beachten (n=9).

Bei Analyse einer Knochenmarkinfiltration über 60% fällt auf, dass beim ersten Progress nur 1 Patientin (8%) mit einer Knochenmarkinfiltration über 60% kein CRAB-Kriterium aufwies. Das Blutbild dieser Patientin zeigte jedoch eine Panzytopenie. Der Hb-Wert lag mit 10,3g/dl knapp oberhalb der definierten Anämiegrenze <10g/dl. 7 (58%) der Patienten mit einer KM-Infiltration >6% hatten ein positives CRAB-Kriterium und bei 4 (33%) Patienten mit einer KM-Infiltration >60% lagen zwei oder mehr CRAB-Kriterien vor.

Mit einem $\chi^2(2, N=78) = 5,63$ und einem p-Wert von 0,06 im Chi-Quadrat-Test nach Pearson war der Zusammenhang zwischen der Anzahl der CRAB-Kriterien bei Progress 1 und dem Vorliegen einer Knochenmarkinfiltration im Gegensatz zur Erstdiagnose jedoch nicht signifikant zum vorher festgelegten Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Die Analyse des Zusammenhangs der weiteren erfassten Variablen war sowohl bei Erstdiagnose und als auch im Progress nicht signifikant.

3.5. Outcome der Patienten

3.5.1 Progress

Nach einem medianen Follow-up von 50 Monaten (4-155 Monate) trat ein Progress bei insgesamt 154 (53%) Patienten auf. Das progressionsfreie Überleben betrug im Median 44 Monate.

3.5.2 Schicksal der Patienten

185 (63%) der Patienten überlebten den Beobachtungszeitraum, 90 (30,9%) verstarben und der Krankheitsverlauf von 16 (5,5%) Patienten konnte nicht nachvollzogen werden. Bei Auswertung der Todesursachen stellte ein Progress bzw. die hämatologische Grunderkrankung mit 36 (40%) daran verstorbenen Patienten die häufigste Todesursache dar. 15 (16,7%) Patienten verstarben an einer Infektion/ Sepsis, 8 (8,9%) Patienten an therapieassoziierten Ursachen, 2 (2,2%) Patienten an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und 4 (4,4%) Patienten an sonstigen Ursachen. Die Todesursache von 25 (27,8%) Patienten blieb unbekannt (Abb.4).

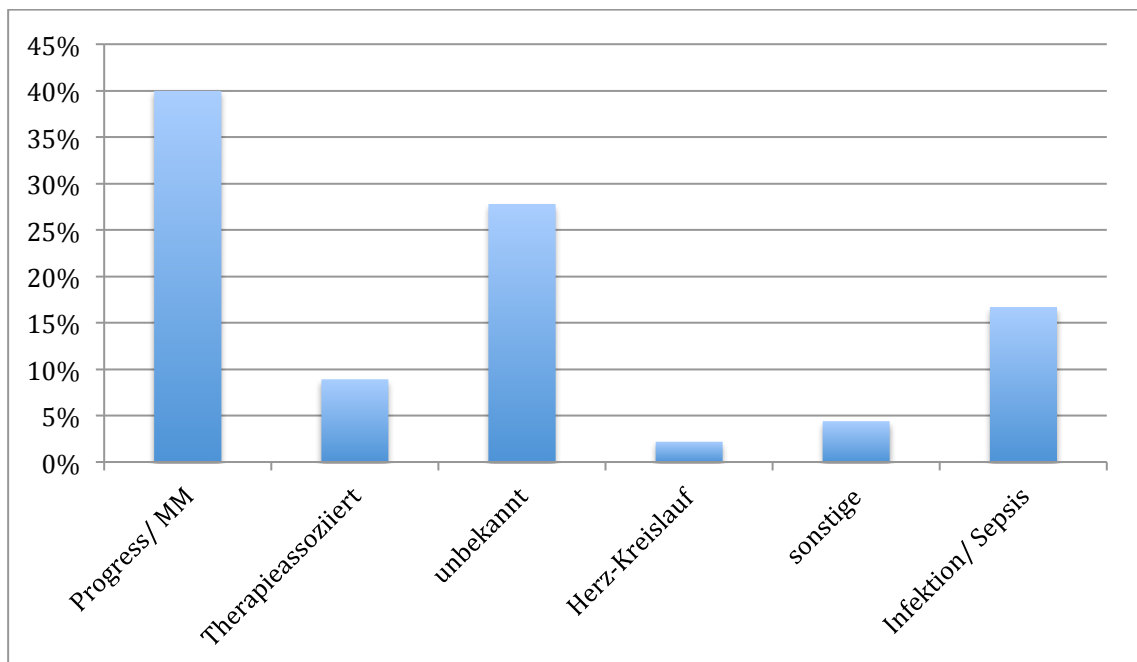


Abb.4: Todesursachen der Patienten

3.5.3 Der prognostische Einfluss der CRAB-Kriterien sowie weiterer Parameter bei ED und im ersten Progress auf das PFS, OS und OS nach dem ersten Progress

3.5.3.1 Der prognostische Einfluss der CRAB-Kriterien

In der univariaten Analyse zeigte sich, wie in Tabelle 5 dargestellt, nur das Vorliegen einer Anämie ($p=0,022$, HR 1,66, 95%CI 1,08-2,55) als signifikanter Faktor für ein kürzeres Gesamtüberleben. Der Einfluss auf ein kürzeres PFS war hingegen nicht signifikant. Die CRAB-Kriterien Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz und Osteolysen sowie eine GFR $<50\%$ zeigten, bezogen auf das Risiko für das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben, keine Signifikanz.

Auch in der univariaten Analyse der prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben nach dem ersten Progress zeigte sich bei Betrachtung der CRAB-Kriterien nur bei Vorliegen einer Anämie ein signifikant höheres Risiko früher zu versterben ($p=0,04$, HR 1,65, 95% CI 1,02-2,67).

Keine Signifikanz zeigte sich beim Vorliegen einer Hyperkalzämie ($p=0,478$, HR 0,74, 95%CI 0,32-1,71), Niereninsuffizienz ($p=0,524$, HR 0,76, 95%CI 0,33-1,76), Osteolysen ($p=0,272$, HR 1,49, 95%CI 0,73-3,05) und bei einer GFR <50 ($p=0,941$ HR 1,03, 95%CI 0,52-2,01).

	PFS HR	95%CI	p	OS HR	95%CI	p	OS ² HR	95%CI	p
C	1,51	0,89- 2,58	0,130	1,21	0,53- 2,79	0,647	0,74	0,32- 1,71	0,478
R	1,6	0,97- 2,66	0,068	1,48	0,76- 2,86	0,249	0,76	0,33- 1,76	0,524
A	1,36	0,94- 1,91	0,071	1,66	1,08- 2,55	0,022	1,65	1,02- 2,67	0,040
B	1,03	0,65- 1,62	0,909	0,88	0,51-1,5	0,636	1,49	0,73- 3,05	0,272
GFR<50	1,07	0,69- 1,67	0,768	1,38	0,8-2,39	0,248	1,03	0,52- 2,01	0,941

Tabelle 5: Der prognostische Einfluss der CRAB-Kriterien auf PFS, OS und OS nach dem ersten Progress

3.5.3.2 Der prognostische Einfluss weiterer Parameter

Bei der Analyse der prognostischen Parameter für das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben stellten sich weitere Parameter als signifikant heraus.

Befanden sich die Patienten bei ED in einem Stadium I oder II statt III nach ISS, so hatten sie eine signifikant längere Zeit bis zu einem Progress ($p=0,040$, HR 0,67, 95% CI 0,45-0,98). Das Risiko für einen Progress war ebenfalls signifikant geringer, wenn eine komplette Remission nach der HDT erreicht wurde ($p=0,042$, HR 0,40, 95%CI 0,16-0,97). Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte für diese beiden Faktoren allerdings nicht nachgewiesen werden.

Eine erhöhte LDH war dagegen mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben ($p=0,018$, HR 1,78, 95%CI 1,1-2,87) sowie signifikant kürzerem progressionsfreiem Überleben ($p=0,008$, HR 1,65, 95%CI 1,14-2,4) verknüpft.

Zudem ergab die Analyse des Einflusses eines extramedullären Wachstums ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben, jedoch nicht signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben bei Vorliegen eines extramedullären Befalls bei Erstdiagnose ($p=0,010$, HR=1,8, 95%CI 1,15-2,81). Auch in der univariaten Analyse der prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben nach dem ersten Progress zeigte sich nur bei Vorliegen eines extramedullären Befalls ein signifikant höheres Risiko früher zu versterben ($p<0,002$, HR 2,42, 95% CI 1,47-4,0).

Der Einfluss auf ein kürzeres progressionsfreies Überleben war nicht signifikant.

	PFS HR	95%CI	p	OS HR	95%CI	p	OS ² HR	95%CI	p
LDH	1,65	1,14- 2,4	0,008	1,78	1,1- 2,87	0,018	1,45	0,86- 2,45	0,168
Extramedullärer Befall	1,215	0,85- 1,74	0,287	1,8	1,15- 2,81	0,010	2,42	1,47- 4,0	<0,001
ISS I+II vs. III	0,67	0,45- 0,98	0,040	0,68	0,41- 1,12	0,133	0,75	0,43- 1,31	0,316
Alter > 65	1,23	0,83- 1,83	0,297	1,00	0,60- 1,66	0,999	1,11	0,62- 2,0	0,736
High-risk FISH	1,41	0,84- 2,35	0,198	1,24	0,65- 2,37	0,514	1,01	0,47- 2,18	0,98

Tabelle 6: Der prognostische Einfluss weitere Kriterien auf PFS, OS und OS nach dem ersten Progress

3.5.4 Kaplan-Meier Überlebenskurven für das OS sowie PFS

Knochenmarkinfiltration

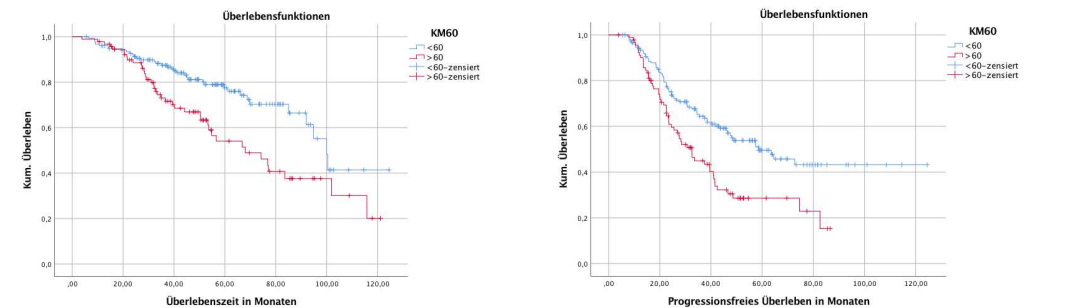


Abb.5: Einfluss Knochenmarkinfiltration auf OS Abb.6: Einfluss Knochenmarkinfiltration auf PFS

In dem vorliegenden Patientenkollektiv konnte ein signifikanter Einfluss des Ausmaßes der Knochenmarkinfiltration auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden ($p=0,003$). Lag die Knochenmarkinfiltration unter 60%, so betrug das Gesamtüberleben der Patienten im Median 100 Monate. Bei einem stärkeren Ausmaß über 60% sank die Überlebenszeit jedoch auf im Median 68 Monate (Abb.5).

Neben dem Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte die Knochenmarkinfiltration in dem vorliegenden Gesamtkollektiv ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ($p<0,001$). Betrug dieses zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter 60%, so lag das PFS bei 59 Monaten. Lag hingegen eine Knochenmarkinfiltration über 60% vor, so betrug das progressionsfreie Überleben nur 33 Monate (Abb.6).

Anämie

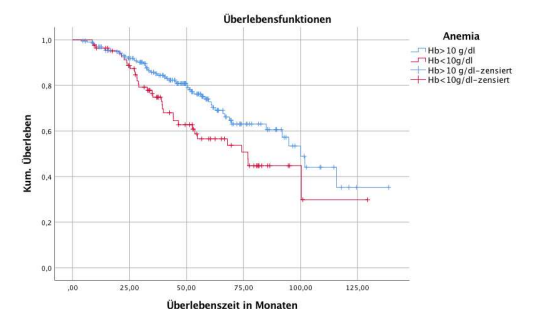


Abb.7: Einfluss Anämie auf OS

Das Vorliegen einer Anämie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs ($p=0,021$). Das Gesamtüberleben der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose unter einer Anämie litten, lag im Median bei 77 Monaten, das Überleben der Patienten ohne Anämie bei 100 Monaten (Abb.7).

Auch beim Vorliegen einer Anämie im Progress zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben nach erlittenem Progress ($p=0,005$). Ohne Vorliegen einer Anämie im ersten Progress betrug die Überlebenszeit im Median 74 Monate, beim Vorliegen einer Anämie verkürzte sie sich jedoch auf im Median 35 Monate. Somit hatten die Patienten, die beim Progress eine Anämie aufwiesen, ein signifikant kürzeres Überleben.

Der Einfluss einer Anämie auf das Progressionsfreie Überleben hingegen war in unserer Analyse nicht signifikant ($p=0,096$).

Auch bei isolierter Analyse der Patienten mit einer Anämie bei Erstdiagnose hatte die Knochenmarkinfiltration einen signifikanten Einfluss ($p=0,044$) auf die Prognose. Lag diese unter 60%, so betrug das Gesamtüberleben im Median 100 Monate, lag diese jedoch über 60%, verringerte sich das Gesamtüberleben auf im Median 68 Monate (Abb.8).

Auch auf das progressionsfreie Überleben stellte sich ein signifikanter Einfluss der Knochenmarkinfiltration über 60% (48 vs. 28 Monate im Median) dar ($p=0,034$). Es lag bei im Median 48 Monaten bei einer Knochenmarkinfiltration <60% und sank auf 28 Monate, wenn die Knochenmarkinfiltration über 60% lag (Abb.9).

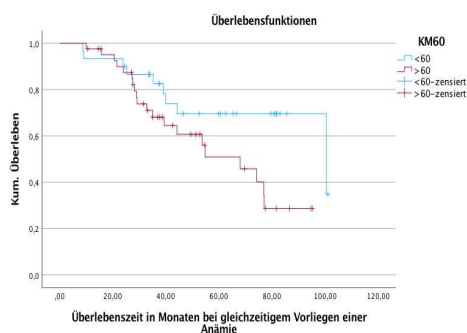


Abb.8: Einfluss Knochenmarkinfiltration auf OS bei Patienten mit Anämie

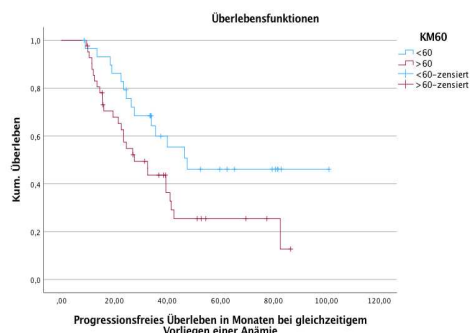


Abb.9: Einfluss Knochenmarkinfiltration auf PFS bei Patienten mit Anämie

Betrachtet man isoliert die Patienten ohne Anämie bei Erstdiagnose, so war das Ausmaß einer Knochenmarkinfiltration nur auf das progressionsfreie Überleben signifikant. Bei einer Knochenmarkinfiltration über 60% lag es bei 33 Monaten, erhöhte sich jedoch auf 59 Monate, wenn die Knochenmarkinfiltration unter 60% lag ($p=0,027$) (Abb.10).

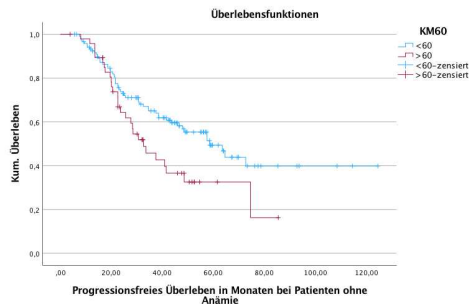


Abb.10: Einfluss Knochenmarkinfiltration auf PFS bei Patienten ohne Anämie

Osteolysen und Bestrahlung

Lagen bei den Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Osteolysen vor, so betrug das Gesamtüberleben im Median 95 Monate. Konnten hingegen keine Knochenläsionen detektiert werden, lag das Überleben im Median bei 102 Monaten. Der ermittelte p-Wert im Log Rank Test betrug 0,636 und war damit nicht signifikant zum zuvor festgelegten Signifikanzniveau $p<0,05$.

Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der Auswertung des Einflusses von Osteolysen auf das progressionsfreie Überleben. Ohne Nachweis von Osteolysen bei Erstdiagnose betrug das progressionsfreie Überleben 48 Monate, mit Nachweis von Knochenläsionen 41 Monate. Auch dies war mit einem p-Wert von 0,909 nicht signifikant.

Jedoch war es mit einem p-Wert von 0,026 signifikant, ob sich die Patienten bei Erstdiagnose einer Bestrahlung unterziehen mussten oder nicht. Ohne Bestrahlung betrug das Gesamtüberleben 116 Monate, mit Bestrahlung nur 92 Monate (Abb.11).

Die Notwendigkeit einer Bestrahlung zeigte zudem einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Litten die Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unter Osteolysen, die einer Behandlung bedurften, zeigte sich im Median ein progressionsfreies Überleben von 34 Monaten. War jedoch keine Bestrahlung notwendig, verlängerte sich die Zeit bis zum Auftreten des ersten Progresses auf im Median 59 Monate ($p=0,038$) (Abb.12).

Eine notwendige Bestrahlung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte in dem vorliegenden Patientenkollektiv damit sowohl einen Einfluss auf das Gesamtüberleben als auch auf die Zeit bis zum ersten Progress.

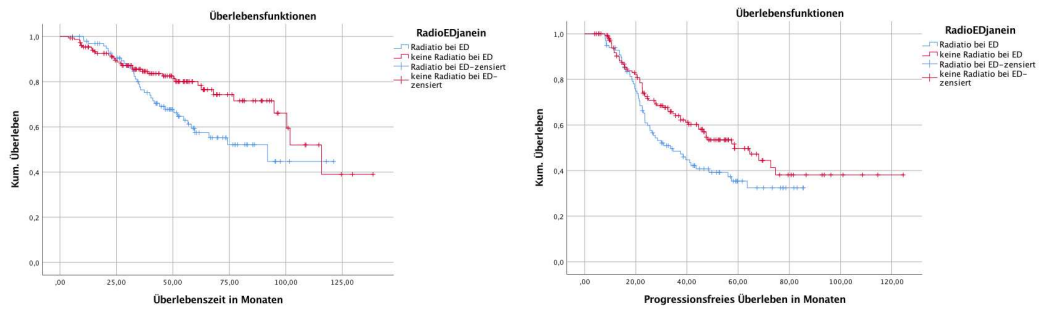


Abb.11: Einfluss von Osteolysen, die einer Bestrahlung bedurften, auf OS

Abb.12: Einfluss von Osteolysen, die einer Bestrahlung bedurften, auf PFS

Die Analyse dieser Daten zeigte, dass das Vorhandensein von Osteolysen an sich nicht relevant für die Prognose von Patienten mit Multiplen Myelom ist. Handelt es sich jedoch um Osteolysen die einer Bestrahlung bedürften hat dies einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten.

Extramedullärer Befall

Ebenso hat es einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten, wenn die Plasmazellen die Nische des Knochenmarks verlassen haben und ein extramedulläres Wachstum vorliegt ($p=0,009$). Bei Patienten ohne extramedullärem Befall lag das Gesamtüberleben im Median bei 102 Monaten, wohingegen Patienten mit extramedullärem Befall im Median nur 77 Monate überlebten (Abb.13).

Der Einfluss des extramedullären Wachstums auf das progressionsfreie Überleben war hingegen nicht signifikant zum vorher festgelegten Signifikanzniveau ($p=0,286$).

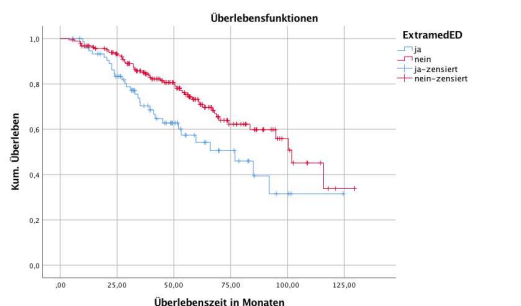


Abb.13: Einfluss extramedullärer Befall auf OS

LDH

Zur Analyse des Einflusses des LDH-Wertes wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wies eine normwertige LDH auf, die zweite einen LDH-Wert $>250\text{U/l}$. Die Patienten mit der normwertigen LDH wiesen ein Gesamtüberleben von im Median 100 Monaten auf. Für die Patienten mit einer erhöhten LDH konnte der Median nicht angegeben werden, da im Beobachtungszeitraum weniger als die Hälfte der Patienten mit erhöhten LDH-Werten verstorben war.

Der Mittelwert betrug 91 Monate in der Gruppe ohne erhöhte LDH und 77 Monate in der Gruppe mit erhöhter LDH. Der p-Wert betrug 0,017 (Abb.14).

Auch auf die progressionsfreie Zeit hatte eine erhöhte LDH einen signifikanten Einfluss ($p=0,008$). Bei nicht erhöhter LDH lag die Zeit bis zum ersten Progress bei 45 Monaten, war die LDH hingegen erhöht, sank die progressionsfreie Zeit im Median auf 25 Monate (Abb.15).

Die vorliegenden Daten zeigen somit, dass eine erhöhte LDH als Ausdruck einer hohen Proliferationsaktivität ebenfalls mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

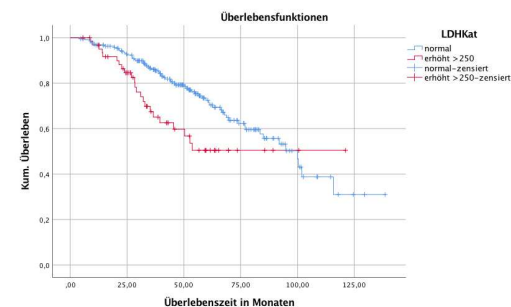


Abb.14: Einfluss LDH auf OS

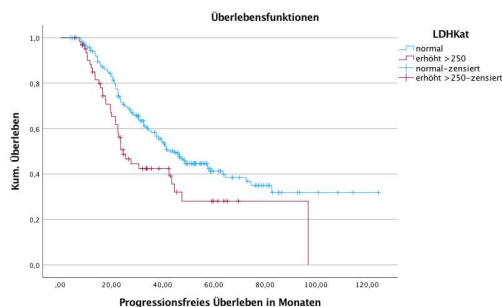


Abb.15: Einfluss LDH auf PFS

Stadium nach ISS

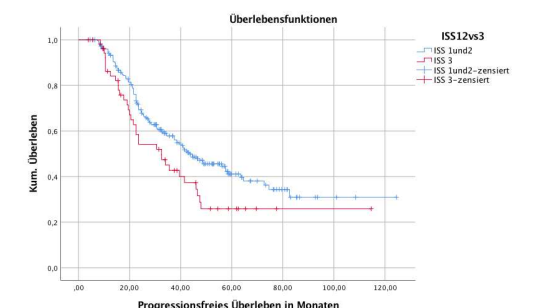


Abb.16: Einfluss ISS-Stadium auf PFS

Als ebenfalls signifikanter Faktor für die Zeit bis zum Auftreten des ersten Progresses stellte sich in dem vorliegenden Patientenkollektiv das Stadium ISS bei Erstdiagnose heraus ($p=0,038$).

Bei Betrachtung der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium I und II nach ISS befanden, zeigte sich im Median ein progressionsfreies Überleben von 44 Monaten. Bei Patienten im Stadium ISS III betrug die Zeit bis zum ersten Progress jedoch nur 33 Monate (Abb.16).

Der Einfluss auf das Gesamtüberleben war mit einem p-Wert von 0,131 nicht signifikant.

Für das Vorliegen einer Hyperkalzämie ($p=0,647$), einer Niereninsuffizienz ($p=0,246$) und einer Hochrisiko-Zytogenetik ($p=0,513$) zeigte sich in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.

4 Diskussion

In dieser retrospektiven klinischen Analyse erfolgte die Auswertung der Daten von 291 Patienten, die zwischen Januar 2006 und Juni 2014 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mit einem Multiplen Myelom diagnostiziert und mit einer HDT und autologen Stammzelltransplantation behandelt wurden.

Das Durchschnittsalter der Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv betrug bei Erstdiagnose 58 Jahre (30-75 Jahre). Mit einem Verhältnis von 1,4:1 waren mehr Männer als Frauen erkrankt. Am häufigsten wiesen die Patienten ein Multiples Myelom vom Typ IgG (56%) auf, gefolgt von einem Subtyp IgA (18%) und einem Leichtkettenmyelom (17%). Ein ähnliches Patientenkollektiv fand sich in einer vergleichbaren Studie aus dem Jahr 2011 (Samaras, Blickenstorfer et al. 2011). Etwas anders als in dieser Studie war bei uns jedoch die Verteilung der ISS Stadien. In der Studie von Samaras verteilten sich die Patienten gleichmäßig auf die 3 Stadien, 24% befanden sich im Stadium I, 27% im Stadium II und 23% im Stadium III nach ISS. Von 26% der Patienten fehlten die Daten. In dem uns vorliegenden Patientenkollektiv befanden sich 44% der Patienten bei Erstdiagnose im Stadium I, 34% im Stadium II und nur 19% im Stadium III nach ISS.

4.1 Prognosefaktoren

Um Therapien entwickeln und risikoadaptiert einsetzen zu können, ist es wichtig, prognostische Faktoren zu kennen und Prognosemodelle einzuführen. Es gibt zahlreiche bekannte prognostische Faktoren beim Multiplen Myelom, welche wir zum größten Teil in unserer Analyse bestätigen konnten.

4.1.1 Einfluss des ISS Stadiums bei ED auf die Prognose

Lag bei ED ein Stadium I oder II statt III nach ISS vor, zeigte die Analyse unserer Daten keinen signifikanten Einfluss auf das OS ($p=0,133$, $HR=0,68$, 95%CI 0,41-1,12), aber einen signifikanten Einfluss auf das PFS ($p=0,040$, $HR=0,67$, 95%CI 0,45-0,98). So betrug das PFS im Stadium I und II im Median 44 Monate, im Stadium III jedoch nur noch 33 Monate. In der Studie von Greipp, Miguel et al. aus dem Jahr 2005, die zur

Einführung des ISS führte, wurde jedoch über einen signifikanten Einfluss des ISS auf das OS berichtet. Hier betrug das mediane OS im Stadium I 62 Monate, im Stadium II 44 Monate und im Stadium III 29 Monate. Ein Grund dafür, dass wir in unserer Untersuchung in Hinblick auf das OS ein signifikantes Ergebnis nicht bestätigen konnten, könnte die ungleichmäßige Verteilung der Patienten auf die Stadien sein (44%, 34%, 19%). Bei der Studie von Greipp et al. waren alle drei Stadien mit 29%, 28% und 24% etwa gleich stark vertreten (Greipp, Miguel et al. 2005). Jedoch wurde auch in Studien, die keine gleichmäßige Verteilung des Patienten auf die Stadien aufwiesen, ein signifikanter Einfluss des Stadiums nach ISS auf das Gesamtüberleben nachgewiesen. Eine solche Studie wurde z.B. im Jahr 2006 von Kim, Sohn et al. veröffentlicht. Die Ergebnisse bestätigten einen signifikanten Einfluss des ISS auf das OS und PFS, obwohl die Verteilung der Patienten auf die Stadien, wie in unserer Analyse, nicht gleichmäßig war (28%, 45%, 28%). Allerdings betrug das PFS im Stadium I 33 Monate, im Stadium II 24 Monate und im Stadium III 23 Monate und war somit kürzer als das bei uns beobachtete PFS. Ursächlich hier könnte sein, dass die Studie Patienten einschloss, die im Zeitraum von 1996 und 2005 behandelt und beobachtet wurden und somit noch deutlich früher als unsere Patienten und deshalb mit anderen Therapien behandelt wurden (Kim, Sohn et al. 2006). In Zukunft wird sich zeigen, ob mit der Einführung zahlreicher neuer Medikamente die bislang bekannten Prognosefaktoren bestehen bleiben werden.

4.1.2 Einfluss der Therapie auf die Prognose

In dem vorliegenden Patientenkollektiv erhielten 62% der Patienten eine bortezomibhaltige Induktion. Bei Auswertung der Daten war das Risiko für diese Patienten zu versterben zwar nicht signifikant verringert ($p=0,73$, $HR=0,85$, 95%CI 0,47-1,08), allerdings hatten sie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben ($p=0,003$, $HR=0,62$, 95%CI 0,45-0,85). Dieses Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2014 überein, die ebenfalls einen signifikanten Vorteil des PFS bei Patienten mit zuvor unbehandelten Multiplen Myelom, die für die Transplantation geeignet waren, feststellte (Kouroukis, Baldassarre et al. 2014).

Scott et al. veröffentlichten 2016 eine Metaanalyse, die ebenfalls den Einsatz von Bortezomib in der Therapie von an Multiplem Myelom erkrankten Patienten auswertete.

Auch in dieser Studie zeigten die Patienten, die Bortezomib erhielten, ein verbessertes PFS, jedoch profitierten die Patienten hier auch in Bezug auf das Gesamtüberleben signifikant von dem Einsatz dieses Wirkstoffes (Scott, Hayden et al. 2016).

Die Auswertung des besten Therapieansprechens nach Durchführung der Hochdosistherapie zeigte in unserer Analyse bei 32% der Patienten eine komplette Remission, bei 35% eine sehr gute partielle Remission und bei 27% eine partielle Remission. Bei 1% lag eine minimale Remission vor, bei 3% eine stabile Erkrankung und ebenfalls 3% zeigten eine progrediente Erkrankung. Attal, Harousseau et al. veröffentlichten 2006 eine Studie, in der sie das Therapieansprechen nach HDT und Erhaltungstherapie untersuchten. Das beste Therapieansprechen war in der Gruppe ohne Erhaltungstherapie in 55% der Fälle eine komplette Remission oder sehr gute partielle Remission, in 37% eine partielle Remission, in 7,5% eine minimale Remission und 0,5% zeigten eine progrediente Erkrankung. Am besten war das Ergebnis für die Patienten, die Thalidomid als Erhaltungstherapie erhielten. Hier erreichten 67% eine komplette oder sehr gute partielle Remission als bestes Therapieansprechen, 30% eine partielle Remission, 3% eine minimale Remission und 0% zeigten eine progrediente Erkrankung (Attal, Harousseau et al. 2006). Diese Ergebnisse stimmen damit sehr gut mit denen unserer Analyse überein.

4.1.3 Einfluss der CRAB-Kriterien auf das OS und das PFS

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung des Einflusses und Ausmaßes der CRAB-Kriterien und somit Endorganschäden auf die Prognose.

Die von Greipp, Miguel et al. 2005 veröffentlichte Studie, die zur Einführung des ISS führte, wertete ebenfalls retrospektiv Prognosefaktoren aus. Mit einer Hazard Ratio von 1,49 war eine Anämie mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert (Greipp, Miguel et al. 2005). Dieses Ergebnis konnte auch in unserem Patientenkollektiv bestätigt werden. Eine Anämie war mit einer Hazard Ratio von 1,66 ($p=0,022$) mit einem kürzeren OS verbunden. Zudem war eine Anämie beim Auftreten eines Progresses ebenfalls mit einer signifikanten Verkürzung des Überlebens verknüpft ($p=0,040$, $HR=1,65$, $95\%CI=1,02-2,67$).

Anders als in der Studie von Greipp et al. konnte in unserer Analyse jedoch kein signifikant kürzeres Gesamtüberleben für Patienten mit einer Niereninsuffizienz ($p=0,249$) und einer Hyperkalzämie ($p=0,647$) nachgewiesen werden.

Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Prognose wurde auch in zahlreichen weiteren Studien bestätigt (Knudsen, Hippe et al. 1994, Kleber, Ihorst et al. 2009). Bei den uns vorliegenden 33 Patienten (11%), die eine Niereninsuffizienz zeigten, war das Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 1,48 zwar vermindert, jedoch nicht signifikant. Vielleicht kann dies durch den Einsatz neuer Medikamente erklärt werden, die eventuell die ursprünglich schlechtere Prognose der Patienten mit Niereninsuffizienz zumindest teilweise wieder ausgleichen können. Oder es ist begründet in der relativ geringen Fallzahl, da nur 11% der Patienten an einer Niereninsuffizienz litten. In der durchgeführten Studie von Knudsen, Hippe et al. wurden insgesamt 1353 Fälle analysiert, von denen 31% der Patienten ein Nierenversagen aufwiesen (Knudsen, Hippe et al. 1994). Zudem wurde in unserer Analyse eine Niereninsuffizienz anhand des Serumkreatinin-Wertes definiert. Wie ebenfalls in der Studie von Kleber, Ihorst et al. 2009 untersucht wurde, ist anhand der GFR Bestimmung eine Niereninsuffizienz früher und besser nachweisbar (Kleber, Ihorst et al. 2009).

Auch bei der Analyse des Einflusses von Osteolysen, konnten wir für unser Patientenkollektiv einen signifikanten Einfluss auf die Prognose nachweisen, wenn zusätzlich eine weitere Bedingung erfüllt war.

Beim Multiplen Myelom kommt es aufgrund von einer erhöhten Osteoklastenaktivität und einer verminderten Osteoblastenfunktion zu einem veränderten Knochenumbau und zu osteolytischen Knochenveränderungen (Raje and Roodman 2011). In dem uns vorliegenden Patientenkollektiv litten 85% der Patienten bei ED unter Osteolysen. Diese hohe Prozentzahl ist auch durch andere Studien belegt (Raje and Roodman 2011, Kyle, Gertz et al. 2003). Das Vorliegen von Osteolysen war in der bereits oben genannten und 2005 von Greipp et al. veröffentlichten Studie zur Einführung des ISS mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert (Greipp, Miguel et al. 2005). Dies konnten wir in unserer Analyse so nicht bestätigen, da das Vorliegen von Osteolysen allgemein nicht signifikant schlechter für das OS war ($p=0,636$, $HR=0,88$, 95%CI 0,51-1,5). Handelte es sich jedoch um Osteolysen, die einer Bestrahlung bedurften, so hatte dies in unserer Auswertung einen signifikanten Einfluss auf die Prognose und führte zu einem verkürzten OS (116 vs. 92 Monaten, $p=0,026$) und PFS (59 vs. 34 Monaten,

p=0,038). Eine Studie, die das Vorliegen von pathologischen Frakturen aufgrund von Osteolysen bei Multiplen Myelom genauer untersucht, wurde 2007 von Lipton et al. veröffentlicht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko zu versterben vorliegt, wenn Patienten mit Multiplem Myelom pathologische Frakturen aufweisen (HR=1,44, p=0,02). Das Risiko zu versterben ist in diesem Fall um >20% erhöht (Saad, Lipton et al. 2007). Zu dem gleichen Ergebnis kam eine 2008 von Sonmez, Akagun et al. veröffentlichte Studie. Auch hier war das Risiko zu versterben für Patienten mit pathologischen Frakturen im Vergleich zu Patienten ohne diese Frakturen signifikant erhöht. Allerdings schloss die Studie nur 49 Patienten ein und das Gesamtüberleben der Patienten (57,3 vs. 17,6, p=0,03) war deutlich niedriger als in unserer Analyse (Sonmez, Akagun et al. 2008).

In einer weiteren Studie, die 2017 von Nakaya, Fujita et al. veröffentlicht wurde und sich mit dem Einfluss der CRAB-Kriterien bei Behandlung mit den neuen Substanzen beschäftigt hat, wurde ebenfalls kein kürzeres Gesamtüberleben für Patienten mit Niereninsuffizienz nachgewiesen, jedoch hatte auch das Vorliegen einer Anämie keine signifikanten Auswirkungen auf das Gesamtüberleben. Sie konnten ein kürzeres Überleben bei Vorliegen von Osteolysen und bei Hyperkalzämie nachweisen, allerdings waren nur 6% der Patienten von einer Hyperkalzämie betroffen, so dass diese Aussage eventuell nicht repräsentativ sein könnte. Insgesamt waren in der Studie nur 113 Patienten eingeschlossen, so dass eventuell weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv sinnvoll sein könnten (Nakaya, Fujita et al. 2017).

Betrachtet man das PFS, so hatten die CRAB-Kriterien Hyperkalzämie (HR 1,51, p=0,130), Niereninsuffizienz (HR= 1,6, p=0,068), Anämie (HR=1,36, HR=0,071) und Knochenläsionen (HR=1,03, p=0,909) in dem Gesamtkollektiv, das in unserer Analyse vorlag, keinen signifikanten Einfluss auf das PFS. Zwar war das PFS für die Patienten, bei denen diese Erkrankungsmerkmale vorlagen, kürzer, die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Eventuell war auch hier die Zahl der Patienten in dem vorliegenden Patientenkollektiv, die progredient waren, mit 154 zu gering und es würde sich ein signifikantes Ergebnis bei einer größeren Patientenanzahl zeigen. Es konnten jedoch keine weiteren Studien gefunden werden, die diesen Zusammenhang direkt untersucht haben. Eine Studie, die eine Anämie indirekt als einen negativen Faktor für das PFS nennt, wurde 2014 von Lee, Kong et al. veröffentlicht. Sie fanden heraus, dass eine hohe Erythrozytenverteilungsbreite negativ mit dem PFS assoziiert ist und die

Erythrozytenverteilungsbreite wiederum negativ mit dem Hämoglobinwert korreliert (Lee, Kong et al. 2014). Allerdings gibt es auch keine weiteren Studien, welche dieses Ergebnis bestätigen.

Zusammenfassend konnte in dem uns vorliegendem Patientenkollektiv, bezogen auf die CRAB-Kriterien, nur eine signifikante Korrelation zwischen einer Anämie und einem kürzeren Gesamtüberleben bestätigt werden. Zudem konnte zwar keine Korrelation zwischen Osteolysen allgemein und einem verkürzten Überleben gezeigt werden, jedoch eine signifikante Korrelation zwischen Osteolysen, die einer Bestrahlung bedurften, und einem kürzeren Gesamtüberleben.

4.1.4 Weitere prognostische Kriterien

In der von uns durchgeführten Analyse konnte ein signifikanter Einfluss von weiteren prognostischen Kriterien beim Multiplen Myelom nachgewiesen werden.

Das eine erhöhte LDH mit einer schlechten Prognose beim Multiplen Myelom einhergeht, ist bekannt (Gkatzamanidou, Kastritis et al. 2011) und bestätigte sich auch in unserer Analyse. Das Vorliegen einer erhöhten LDH $>250\text{U/l}$ als Zeichen einer hohen Proliferationsaktivität war in dem vorliegenden Patientenkollektiv mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. So zeigte sich bei den Patienten, bei denen dieser Wert bei ED erhöht war, ein höheres Risiko zu versterben ($p=0,018$, $\text{HR}=1,78$, $95\%\text{CI } 1,1-2,87$) und ein kürzeres progressionsfreies Überleben ($p=0,008$, $\text{HR}=1,65$, $95\%\text{CI } 1,14-2,4$). Zudem war eine erhöhte LDH mit einer Hazard Ratio von 1,45 mit einem kürzeren Gesamtüberleben nach dem ersten Progress verbunden, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,168$).

Dieses Ergebnis stimmt mit anderen in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen überein, die eine erhöhte LDH ebenfalls als unabhängigen prognostischen Parameter identifizieren (García-Sanz, González-Fraile et al. 2004, Dimopoulos, Kastritis et al. 2010).

Eine hohe Knochenmarkinfiltration kann ebenfalls als Zeichen einer hohen Proliferationsaktivität angesehen werden. Auch hier zeigten die Patienten in dem uns

vorliegenden Gesamtkollektiv mit einem Wert >60% ein signifikant kürzeres OS (68 vs. 100 Monate) und PFS (33 vs. 59 Monate).

Ebenso konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der CRAB-Kriterien und dem Vorliegen einer Knochenmarkinfiltration nachweisen. Bei >60% Knochenmarkinfiltration lagen bei 51% der Patienten ein CRAB-Kriterium, bei 42% zwei oder mehr CRAB-Kriterien vor. Dies war jedoch nur bei ED und nicht mehr beim ersten Progress signifikant. Studien, die diesen Zusammenhang untersuchen, konnten nicht gefunden werden. Jedoch zählt zu den Biomarkern, welche die Diagnose eines Multiplen Myeloms auch bei Abwesenheit der klassischen CRAB-Kriterien erlauben und 2014 von der International Myeloma Working Group herausgegeben wurde, ein Anteil von mindestens 60% klonalen Plasmazellen im Knochenmark. Die Biomarker stellen Frühindikatoren dar, bevor die Endorganschäden aufgetreten und definieren eine Gruppe von ansonsten asymptomatischen Patienten, die innerhalb von zwei Jahren ein extrem hohes Risiko für das Fortschreiten zu einer symptomatischen Erkrankung und somit für das Auftreten der CRAB-Kriterien haben (Rajkumar, Dimopoulos et al. 2014). Folglich kann auch hieraus geschlossen werden, dass es, wenn auch verzögert, einen Zusammenhang zwischen der Knochenmarkinfiltration >60% und dem Auftreten der CRAB-Kriterien gibt.

Zusätzlich konnten wir in der durchgeführten Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Anämie und dem Vorliegen einer Knochenmarkinfiltration >60% bei ED und im ersten Progress nachweisen. Zu diesem Ergebnis kommen auch Studien aus dem Jahr 2015 und 2016. In diesen Studien wurde zwar nicht die Gruppeneinteilung Knochenmarkinfiltration über bzw. unter 60% vorgenommen, jedoch wurde festgestellt, dass das Multiple Myelom das Knochenmark infiltriert und durch eine Störung der Erythropoese zu einer Anämie führt. Sie konnten zudem zeigen, dass die Schwere der Anämie und der Grad der Knochenmarkinfiltration durch Myelomzellen miteinander korrelieren (Moyo, Bouchnita et al. 2015, Bouchnita, Eymard et al. 2016).

Ein weiterer bekannter Prognosefaktor beim Multiplen Myelom ist das Vorliegen einer Hochrisiko-Zytogenetik. In der Literatur gibt es zahlreiche Studien, die ein signifikant kürzeres OS und PFS bei Vorliegen einer Hochrisiko-Zytogenetik im Gegensatz zu Multiplen Myelom mit Standardrisiko beschreiben (Kazmi, Nusrat et al. 2015, Cohen,

Gatt et al. 2016, Jimenez-Zepeda, Duggan et al. 2016) . Die Prognose kann jedoch je nach durchgeführter Therapie variieren. So veröffentlichten Sonneveld, Avet-Loiseau et al. 2016 eine Studie, in der beispielsweise die Behandlung mit Bortezomib und Carfilzomib sowohl das OS als auch das PFS in t(4;14) del (17/17p) verbesserten und Lenalidomid bei Vorliegen dieser Veränderungen mit einem besseren PFS assoziiert ist (Sonneveld, Avet-Loiseau et al. 2016). Genauere Untersuchungen werden hierzu in Zukunft noch notwendig sein.

In unserer Analyse konnten wir den Einfluss der Hochrisiko-Zytogenetik auf die Prognose nicht bestätigen. Patienten mit einer Hochrisiko-Zytogenetik hatten zwar ein höheres Risiko zu versterben ($p=0,514$, $HR=1,24$, $95\%CI$ 0,65-2,37) und ein kürzeres PFS ($p=0,198$, $HR=1,41$, $95\%CI$ 0,04-2,35), jedoch war das Ergebnis nicht signifikant. Ein Grund dafür könnten das retrospektive Studiendesign und eine zu geringe Anzahl an Patienten sein. Nur bei 53 der vorliegenden 291 Patienten war eine Hochrisiko-Zytogenetik bekannt und eventuell hätte eine größere Anzahl von Patienten zu einem signifikanten Ergebnis geführt.

Bei vielen hämatologischen Erkrankungen wie z.B. akuten Leukämien ist der Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer kompletten Remission und der Prognose lange bekannt. Für das Multiple Myelom konnte er erst nach der Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten und damit einer verbesserten Rate an kompletten Remissionen nachgewiesen werden (Harousseau, Attal et al. 2009).

Es gibt viele Studien, die einen Einfluss der kompletten Remission auf ein verlängertes PFS nachweisen konnten, jedoch nicht auf ein verlängertes OS (Lenhoff, Hjorth et al. 2006, Lehnert, Becker et al. 2018). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2007, die von van de Velde, Liu et al. veröffentlicht wurde, konnte jedoch auch ein signifikanter Einfluss zwischen dem Erreichen einer kompletten Remission und dem PFS und OS gezeigt werden (van de Velde, Liu et al. 2007).

Die uns zur Auswertung vorliegenden Daten zeigten nur für das PFS einen signifikanten Vorteil bei Erreichen einer kompletten Remission nach Durchführung der HDT ($p=0,042$, $HR=0,40$, $95\%KI$ 0,16-0,97). Der Einfluss auf das OS war dagegen nicht signifikant ($p=0,73$). Eventuell hätten die Patienten länger nachbeobachtet werden müssen oder der Anteil der Patienten mit 32%, die eine komplette Remission erreicht hatten, war zu gering, um einen signifikanten Einfluss auf das OS nachweisen zu können.

Mittlerweile hat sich das Erreichen einer MRD-Negativität als prognostisch noch besser als das Erreichen einer CR herausgestellt. Dies zeigt zum Beispiel eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017. Hier konnte in den Daten von 14 bzw. 12 Studien sowohl insgesamt als auch isoliert nur in der Gruppe der Patienten, die eine CR erreicht hatten, ein signifikant verbessertes PFS sowie OS erzielt werden (Munshi, Avet-Loiseau et al. 2017).

Die Bestimmung einer MRD war zum Zeitpunkt der Datenerfassung der hier analysierten Patienten noch nicht so verbreitet wie heute und wurde daher nicht mit aufgenommen.

4.2 Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und dem Isotypen des Multiplen Myeloms

Bei Analyse der uns vorliegenden Daten in Hinblick darauf, ob ein Zusammenhang zwischen dem Isotyp des Multiplen Myeloms und einer Niereninsuffizienz vorliegt, konnte ein signifikant höherer Anteil von Niereninsuffizienzen bei Leichtkettenmyelom als bei anderen Isotypen des Multiplen Myeloms bei ED und erstem Progress festgestellt werden.

Liegt eine Nierenerkrankung vor, geht dies mit Einschränkungen der Therapiemöglichkeiten und der Eignung der Stammzelltransplantation einher (Knudsen, Hippe et al. 1994, Augustson, Begum et al. 2005). Es ist bekannt und wurde in zahlreichen Studien bestätigt, dass eine Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit Multiplem Myelom in der Regel mit einer übermäßigen Produktion von nephrotoxischen monoklonalen Leichtketten assoziiert ist (Dimopoulos, Kastritis et al. 2008, Yadav, Cook et al. 2015). So gilt die Leichtketten-Cast-Nephropathie als eine der Hauptursachen für akute Nierenschäden bei Patienten mit multiplem Myelom und wird mittlerweile als myelomdefinierendes Ereignis definiert (Leung and Rajkumar 2023).

4.3 Todesursachen

Die häufigste Ursache, die bei den vorliegenden Patienten zum Tod führte, war ein Progress bzw. die hämatologische Grunderkrankung (40%). Ebenfalls häufig und der Grund des Versterbens von 17% der Patienten waren eine Infektion/Sepsis, 9% verstarben an anderen therapieassoziierten Ursachen, 2% an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und 4% an sonstigen Ursachen. Weil die Todesursachen von 28% der Patienten nicht nachvollzogen werden konnten und die Todesursachen in anderen

Studien zu anderen Subgruppen zusammengefasst wurden, ist der Vergleich mit aktuellen Studien schwierig. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2018, welche die Todesursache von 818 Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation in der Universitätsklinik Heidelberg behandelt wurden, untersucht, kommt zu folgendem Ergebnis: Auch hier war die häufigste Todesursache MM-abhängig (80,7%). Bei diesen MM-abhängigen Todesursachen waren 42% auf einen Progress zurückzuführen, was etwa 34% der Todesursachen insgesamt entspricht. 20% der MM-abhängigen Ursachen waren therapieassoziiert und mit 63% waren Infektionen innerhalb der therapieassoziierten Ursachen am häufigsten vertreten. Insgesamt waren Infektionen für etwa 10% der Todesfälle verantwortlich. Der Vergleich der Prozentzahlen ist somit schwierig, jedoch konnten wir in unserer Analyse die gleichen häufigsten Todesursachen bestätigen wie in dieser Studie (Mai, Haas et al. 2018).

4.4 Schlussfolgerung

Als Schlussfolgerung ist festzuhalten, dass wir bei den bei uns mit einer Hochdosistherapie und autologen Stammzelltransplantation behandelten Patienten keinen signifikanten Einfluss einer Hyperkalzämie und Nierenfunktion auf die Prognose der Erkrankung feststellen konnten. Wir konnten jedoch zeigen, dass eine Anämie sowohl bei Erstdiagnose als auch bei einem Progress mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Ebenfalls mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration und eine erhöhte LDH sowie Knochenmarkinfiltration >60% als Ausdruck einer hohen Proliferationsaktivität. Wir konnten in unserem Patientenkollektiv zudem zeigen, dass das Vorhandensein von Osteolysen an sich nicht relevant für die Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom ist. Handelt es sich jedoch um Osteolysen, die einer Bestrahlung bedürfen oder haben die Plasmazellen die Nische des Knochenmarks verlassen und liegt ein extramedulläres Wachstum vor, hat dies einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten. Signifikant besser waren zudem ein Stadium I und II statt III nach ISS bei Erstdiagnose für das progressionsfreie Überleben.

Wir konnten zudem zeigen, dass ein signifikant höherer Anteil von Niereninsuffizienzen bei Leichtkettenmyelom als bei anderen Isotypen des Multiplen Myeloms bei Erstdiagnose und erstem Progress festgestellt werden.

Als häufigste Todesursache der Patienten mit Multiplem Myelom konnten wir einen Progress bzw. die hämatologische Grunderkrankung gefolgt von einer Infektion oder Sepsis benennen.

Insgesamt muss jedoch festgehalten werden, dass die Aussagen, die in dieser Arbeit über die Prognose getätigt werden, in der heutigen Zeit aufgrund der neuen Therapien nur noch bedingt anwendbar sind. Die Datenerhebung fand bereits in den Jahren 2014 bis 2015 und die Auswertung der Daten im Anschluss statt, als die Fragestellung noch aktueller war als dies heute der Fall ist.

Die CRAB-Kriterien wurden von den erweiterten SLiM-CRAB-Kriterien abgelöst. 2024 und damit ein Jahrzehnt nach Einführung der SLiM-Kriterien wurde eine Studie von der International Myeloma Working Group veröffentlicht. Hier konnte im Vergleich zu den Patienten mit CRAB-Kriterien für die Patienten mit SLiM-Kriterien ein verbessertes OS sowie PFS nachgewiesen werden. Teilweise kann dies durch die frühere Diagnose erklärt werden, jedoch auch durch unterschiedliche biologische Eigenschaften, da bei 34% der CRAB-Patienten keine SLiM-Merkmale vorlagen. Insgesamt unterstützten die Daten einen früheren Therapiebeginn durch die SLiM-Kriterien für die Prognose (Ho, Moore et al. 2024).

Weil bei Patienten mit Multiplem Myelom auch heute noch eine große Heterogenität bezüglich des Überlebens vorliegt, wird dank vieler neuer und teurer Therapiemöglichkeiten wie den CAR-T-Zellen (San-Miguel, Dhakal et al. 2023) auch perspektivisch die Identifikation prognostischer Kriterien wichtig sein. Hiermit sollten Patienten identifiziert werden können, die von den neuen aufwendigen und teuren Therapien besonders profitieren können. Ein Ansatz hierfür bietet die zweite Revision des International Staging System (R2-ISS) (Alzahrani, Pasvolsky et al. 2024) oder ein quantitatives Vorhersagetooll für die 3- bzw. 5-jährige Überlebenswahrscheinlichkeit, das 2024 von Humel et al. veröffentlicht wurde und den bekannten Scores überlegen war (Hummel, Hielscher et al. 2024).

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

Al-Mansour, Z. and M. Ramanathan (2014). "Post-Autologous (ASCT) Stem Cell Transplant Therapy in Multiple Myeloma." Adv Hematol **2014**: 652395.

Alexander, D. D., et al. (2007). "Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature." International Journal of Cancer **120**(S12): 40-61.

Alzahrani, K., et al. (2024). "Impact of revised International Staging System 2 risk stratification on outcomes of patients with multiple myeloma receiving autologous haematopoietic stem cell transplantation." Br J Haematol **204**(5): 1944-1952.

Attal, M., et al. (2006). "Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma." Blood **108**(10): 3289-3294.

Attal, M., et al. (1996). "A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma." New England Journal of Medicine **335**(2): 91-97.

Attal, M., et al. (2012). "Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma." New England Journal of Medicine **366**(19): 1782-1791.

Augustson, B. M., et al. (2005). "Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered Onto the United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party." Journal of Clinical Oncology **23**(36): 9219-9226.

Avet-Loiseau, H. (2007). "Role of genetics in prognostication in myeloma." Best Practice & Research Clinical Haematology **20**(4): 625-635.

Barlogie, B., et al. (2008). "Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities." Blood **112**(8): 3115-3121.

Berenson, J. R., et al. (2002). "Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients." Blood **99**(9): 3163-3168.

Boquoi, A., et al. (2018). "Similar Quality of Life with 5mg Versus 25mg Lenalidomide Maintenance after First-Line High-Dose Therapy and Autologous Blood Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Results of the Lenamain Trial." Blood **132**(Suppl 1): 2003-2003.

Bouchnita, A., et al. (2016). "Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis." American Journal of Hematology **91**(4): 371-378.

Campo, E., et al. (2011). "The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications." Blood **117**(19): 5019-5032.

Cavo, M., et al. (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**(Suppl 1): 401-401.

Cohen, Y., et al. (2016). "Treatment Patterns and Clinical Outcomes in High-Risk Multiple Myeloma Patients Carrying the 17p Deletion: A Multi-Center Retrospective Observational Study." Blood **128**(22): 4510-4510.

Dimopoulos, M. A., et al. (2008). "Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma." Leukemia **22**: 1485.

Dimopoulos, M. A., et al. (2010). "Elevated Serum Lactate Dehydrogenase (LDH) Should Be Included Among the Variables Which Define High Risk Multiple myeloma." Blood **116**(21): 2969-2969.

Duncan, N., et al. (1996). "An economic evaluation of peripheral blood stem cell transplantation as an alternative to autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma." Bone Marrow Transplantation **18**(6): 1175-1178.

Durie, B. G. and S. E. Salmon (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, B. G. M., et al. (2006). "International uniform response criteria for multiple myeloma." Leukemia **20**(9): 1467-1473.

Fritz, E. and H. Ludwig (2000). "Interferon- α treatment in multiple myeloma: Meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients." Annals of Oncology **11**(11): 1427-1436.

García-Sanz, R., et al. (2004). "Proliferative activity of plasma cells is the most relevant prognostic factor in elderly multiple myeloma patients." International Journal of Cancer **112**(5): 884-889.

Garfall, A. L. (2024). "New Biological Therapies for Multiple Myeloma." Annu Rev Med **75**: 13-29.

Gkotsamanidou, M., et al. (2011). "Increased Serum Lactate Dehydrogenase Should Be Included Among the Variables That Define Very-High-Risk Multiple Myeloma." Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia **11**(5): 409-413.

Goldschmidt, H. (2021). "[Multiple myeloma-soon curable?]." Internist (Berl) **62**(5): 562-570.

Greipp, P. R., et al. (2005). "International Staging System for Multiple Myeloma." Journal of Clinical Oncology **23**(15): 3412-3420.

- Harousseau, J.-L., et al. (2009). "The role of complete response in multiple myeloma." Blood **114**(15): 3139-3146.
- Ho, P. J., et al. (2024). "The impact of biomarkers of malignancy (IMWG SLiM criteria) in myeloma in a real-world population: Clinical characteristics, therapy and outcomes from the Australian and New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry (ANZ MRDR)." Br J Haematol.
- Hummel, M., et al. (2024). "Quantitative Integrative Survival Prediction in Multiple Myeloma Patients Treated With Bortezomib-Based Induction, High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation." JCO Precis Oncol **8**: e2300613.
- Jackson, G., et al. (2017). "Lenalidomide Maintenance Significantly Improves Outcomes Compared to Observation Irrespective of Cytogenetic Risk: Results of the Myeloma XI Trial." Blood **130**(Suppl 1): 436-436.
- Jimenez-Zepeda, V., et al. (2016). "High-Risk Cytogenetics Multiple Myeloma: Impact of Consolidation and Maintenance." Blood **128**(22): 2271-2271.
- Katragadda, L., et al. (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." Clinical Transplantation **30**(8): 894-900.
- Kazmi, S. M., et al. (2015). "Outcomes Among High-Risk and Standard-Risk Multiple Myeloma Patients Treated With High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation." Clin Lymphoma Myeloma Leuk **15**(11): 687-693.
- Kim, H., et al. (2006). "New Staging Systems Can Predict Prognosis of Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation as First-Line Therapy." Biology of Blood and Marrow Transplantation **12**(8): 837-844.
- Kleber, M., et al. (2009). "Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients." European Journal of Haematology **83**(6): 519-527.
- Knudsen, L. M., et al. (1994). "Renal function in newly diagnosed multiple myeloma — A demographic study of 1353 patients." European Journal of Haematology **53**(4): 207-212.
- Körbling, M. and E. J. Freireich (2011). "Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation." Blood **117**(24): 6411-6416.
- Kouroukis, T., et al. (2014). "Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations." Curr Oncol **21**(4): e573-603.

Kristinsson, S. Y., et al. (2014). "Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years." Leukemia **28**: 1346.

Kumar, S., et al. (2016). "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." The Lancet Oncology **17**(8): e328-e346.

Kumar, S. K., et al. (2008). "Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies." Blood **111**(5): 2516-2520.

Kyle, R. A., et al. (2011). "Management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM)." Oncology (Williston Park) **25**(7): 578-586.

Kyle, R. A., et al. (2003). "Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma." Mayo Clinic Proceedings **78**(1): 21-33.

Kyle, R. A. and S. V. Rajkumar (2004). "Multiple Myeloma." New England Journal of Medicine **351**(18): 1860-1873.

Kyle, R. A. and S. V. Rajkumar (2008). "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma." Leukemia **23**: 3.

Landgren, O. and S. Giralt (2016). "MRD-driven treatment paradigm for newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients." Bone Marrow Transplantation **51**: 913.

Landgren, O., et al. (2014). "Racial Disparities in the Prevalence of Monoclonal Gammopathies: A population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey." Leukemia **28**(7): 1537-1542.

Landgren, O., et al. (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.

Landgren, O., et al. (2006). "Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: A population-based case-control study." International Journal of Cancer **118**(12): 3095-3098.

Lee, H., et al. (2014). "Elevated Red Blood Cell Distribution Width as a Simple Prognostic Factor in Patients with Symptomatic Multiple Myeloma." BioMed Research International **2014**: 8.

Lehners, N., et al. (2018). "Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response." Cancer Med **7**(2): 307-316.

Lenhoff, S., et al. (2006). "Intensive therapy for multiple myeloma in patients younger than 60 years. Long-term results focusing on the effect of the degree of

response on survival and relapse pattern after transplantation." Haematologica **91**(9): 1228-1233.

Leung, N. and S. V. Rajkumar (2023). "Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy." Blood Cancer J **13**(1): 46.

Mai, E. K., et al. (2018). "A systematic classification of death causes in multiple myeloma." Blood Cancer Journal **8**(3): 30.

Manapuram, S. and H. Hashmi (2018). "Treatment of Multiple Myeloma in Elderly Patients: A Review of Literature and Practice Guidelines." Cureus **10**(12): e3669.

Mateos, M.-V., et al. (2013). "Lenalidomide plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma." New England Journal of Medicine **369**(5): 438-447.

McCarthy, P. L., et al. (2017). "Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis." Journal of Clinical Oncology **35**(29): 3279-3289.

McCarthy, P. L., et al. (2012). "Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma." N Engl J Med **366**(19): 1770-1781.

Moreau, P., et al. (2015). "Frontline therapy of multiple myeloma." Blood **125**(20): 3076-3084.

Moreau, P., et al. (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., et al. (2017). "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger." Ann Oncol.

Moyo, T. K., et al. (2015). "Effects of Bone Marrow Infiltration By Multiple Myeloma on Erythropoiesis." Blood **126**(23): 2143-2143.

Munshi, N. C., et al. (2011). "Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2." Blood **117**(18): 4696-4700.

Munshi, N. C., et al. (2017). "Minimal residual disease predicts superior survival in patients with multiple myeloma: a meta-analysis." JAMA oncology **3**(1): 28-35.

Nakaya, A., et al. (2017). "Impact of CRAB Symptoms in Survival of Patients with Symptomatic Myeloma in Novel Agent Era." Hematol Rep **9**(1): 6887.

- Nooka, A. K., et al. (2014). "Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients." Leukemia **28**(3): 690-693.
- Palumbo, A., et al. (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., et al. (2010). "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., et al. (2011). "Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN)." Blood **118**(17): 4519-4529.
- Rafae, A., et al. (2024). "Perspectives on the Treatment of Multiple Myeloma." Oncologist **29**(3): 200-212.
- Raje, N. and G. D. Roodman (2011). "Advances in the Biology and Treatment of Bone Disease in Multiple Myeloma." Clinical Cancer Research **17**(6): 1278-1286.
- Rajkumar, S. V., et al. (2014). "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma." The Lancet Oncology **15**(12): e538-e548.
- Rajkumar, S. V. and S. Kumar (2016). "Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment." Mayo Clin Proc **91**(1): 101-119.
- Saad, F., et al. (2007). "Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease." Cancer **110**(8): 1860-1867.
- Samaras, P., et al. (2011). "Validation of prognostic factors and survival of patients with multiple myeloma in a real-life autologous stem cell transplantation setting: a Swiss single centre experience." Swiss Med Wkly **141**: w13203.
- San-Miguel, J., et al. (2023). "Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma." N Engl J Med **389**(4): 335-347.
- Scott, K., et al. (2016). "Bortezomib for the treatment of multiple myeloma." Cochrane Database of Systematic Reviews(4).
- Sonmez, M., et al. (2008). "Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study." J Exp Clin Cancer Res **27**(1): 11.
- Sonneveld, P., et al. (2016). "Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group." Blood **127**(24): 2955-2962.

The International Myeloma Working, G. (2003). "Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group." British Journal of Haematology **121**(5): 749-757.

van de Velde, H. J. K., et al. (2007). "Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma." Haematologica **92**(10): 1399-1406.

Wallin, A. and S. C. Larsson (2011). "Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies." European Journal of Cancer **47**(11): 1606-1615.

Wallis, W. D. and M. H. Qazilbash (2017). "Peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma: Growth factors or chemotherapy?" World J Transplant **7**(5): 250-259.

Wang, Y., et al. (2016). "Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review." JNCI: Journal of the National Cancer Institute **108**(3): djv342-djv342.

Yadav, P., et al. (2015). "Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma." Kidney Diseases **1**(4): 241-257.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung der Arbeit unterstützt haben.

Vor allem bedanke ich mich bei Frau PD Dr. Judith Strapatsas für die unermüdliche Unterstützung, die Ratschläge, die Korrekturen und ihr Verständnis. Ich hätte diese Arbeit ohne ihre Unterstützung nicht beenden können.

Herrn Professor Haas danke ich für das Überlassen des Themas der Arbeit und die guten und konstruktiven Gespräche während der Erstellung der Dissertation.

Zudem danke ich Herrn Professor Fenk für die Anregungen und Verbesserungsvorschläge und Herrn Professor Bölke für die Erstellung des Gutachtens.

Mein besonderer Dank gilt meinen Kindern Julius und Linus sowie meinem Mann Ercan Arat für die liebevolle Unterstützung und ihr Verständnis sowie meinen Eltern Dr. Klaus und Anne Marten, die mich mein Leben lang bedingungslos unterstützt und mir das Studium und die Promotion erst ermöglicht haben.

Zudem bedanke ich mich bei meiner Schwester Dr. Nina Marten-Adams für ihre Unterstützung und Motivation, die Arbeit fertigzustellen.