

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie

Direktor: Prof. Dr. Andreas Neubauer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Untersuchung zur Remissionstiefe von
transplantationsfähigen Patienten mit multiplen
Myelom nach Erstlinieninduktionstherapie – eine
retrospektive Kohortenanalyse**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Caroline Moser aus Neunkirchen (Saar)

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
21.08.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. A. Neubauer

1. Korreferentin: Frau Prof. Dr. H. Vorwerk

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 1 Einleitung | 7 |
| 1.1 Das Multiple Myelom | 7 |
| 1.1.1 Definition | 7 |
| 1.1.2 Epidemiologie | 7 |
| 1.1.3 Erscheinungsformen | 8 |
| 1.1.4 Pathogenese | 10 |
| 1.1.5 Risikofaktoren | 13 |
| 1.1.6 Klinik | 13 |
| 1.2 Diagnose: | 16 |
| 1.2.1 Diagnosekriterien | 16 |
| 1.2.2 Diagnostik | 17 |
| 1.2.3 Einteilung | 21 |
| 1.2.4 Prognose | 21 |
| 1.3 Therapie | 24 |
| 1.3.1 Überblick | 24 |
| 1.3.2 Therapieindikation | 24 |
| 1.3.3 Induktionschemotherapie | 25 |
| 1.3.4 Autologe Stammzelltransplantation ASCT | 27 |
| 1.3.5 Konsolidierung und Erhaltungstherapie | 29 |
| 1.3.6 Therapieansprechen - Remissionstiefe | 30 |
| 1.3.7 Rezidive | 31 |
| 1.4 Zentrale Fragestellung / Zielsetzung | 32 |
| 2 Material und Methoden | 34 |
| 2.1 Konzept | 34 |
| 2.2 Patientenkollektiv | 34 |
| 2.2.1 Einschlusskriterien | 34 |
| 2.2.2 Ausschlusskriterien | 34 |
| 2.2.3 Gesamtkollektiv | 36 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.3 | Vorgehen und Datenerhebung: | 37 |
| 2.3.1 | Zeitrahmen | 37 |
| 2.3.2 | Zuordnung zu den 3 Kohorten | 37 |
| 2.3.3 | Vorgehen | 38 |
| 2.4 | Kriterien zur Erfassung der Remissionstiefe | 38 |
| 2.4.1 | Myelome mit sezernierten Immunglobulinen | 38 |
| 2.4.2 | Leichtketten-Myelome | 40 |
| 2.5 | Berechnung des Paraproteins bei positiver SPEP | 42 |
| 2.6 | Statistische Methoden | 43 |
| 3 | Ergebnisse | 43 |
| 3.1 | Patientenkollektiv | 43 |
| 3.2 | Remissionstiefe | 45 |
| 3.2.1 | Remissionstiefe Gesamtkollektiv | 45 |
| 3.2.2 | Remissionstiefe nach Myelom-Subtyp | 47 |
| 3.2.3 | Remissionstiefe nach Kohorte | 47 |
| 3.2.4 | Anzahl der Patienten in Therapiestudien | 48 |
| 3.2.5 | Remissionstiefe Patienten in Therapie-Studien vs. ohne Studie | 50 |
| 3.2.6 | Remissionstiefe im beobachteten Zeitraum | 51 |
| 3.3 | Stammzellapherese | 53 |
| 4 | Diskussion | 57 |
| 4.1 | Einordnung der Repräsentativität | 57 |
| 4.2 | Die Patienten am akademischen Zentrum zeigten signifikant tiefere Remissionen | 59 |
| 4.3 | Die Stammzellapheresezahlen nahmen über den Studienzeitraum ab. Insbesondere bei Therapiestudienpatienten ließen sich geringere Mengen mobilisieren. | 62 |
| 4.4 | Limitationen | 65 |
| 4.5 | Schlussfolgerung | 66 |
| 5 | Zusammenfassung | 67 |
| 6 | Summary | 68 |
| 7 | Literaturverzeichnis: | 70 |

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Entwicklung der Myelomzelle | 9 |
| Abbildung 2: Serumelektrophorese beim Multiplen Myelom..... | 18 |
| Abbildung 3: Verlaufsblot Studienkollektiv..... | 36 |
| Abbildung 4: Vorgehen bei MM mit intaktem Paraprotein | 39 |
| Abbildung 5: Vorgehen beim Leichtketten-MM..... | 40 |
| Abbildung 6: Gamma-Fraktion in der Serumelektrophorese | 42 |
| Abbildung 7: Subtyp-Verteilung gesamt | 44 |
| Abbildung 8: Patientenzahlen pro Jahr und Kohorte | 45 |
| Abbildung 9: Remissionstiefe nach Induktionschemotherapie – alle Patienten | 46 |
| Abbildung 10: Remissionstiefe nach Myelom-Subtyp..... | 47 |
| Abbildung 11: Verteilung der Remissionstiefe in den 3 Kohorten..... | 48 |
| Abbildung 12: Patientenzahl am UKGM in Therapiestudien und ohne Studie.. | 49 |
| Abbildung 13: Remissionstiefen Therapiestudien-Patienten vs. ohne Studie... | 50 |
| Abbildung 14: Remissionstiefe nach Jahr der Transplantation..... | 51 |
| Abbildung 15: Remissionstiefe nach Kohorte und Jahr | 52 |
| Abbildung 16: Remissionstiefe nach Jahr Therapiestudien-Patienten vs. Patienten ohne Therapiestudie..... | 53 |
| Abbildung 17: Entnommene Anzahl von CD34+ Zellen nach Kohorte | 54 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 18: Entnommene CD34+Zellen Therapiestudie/ keine Therapiestudie | 55 |
| Abbildung 19: Entnommene CD34+Zellen nach Patientenalter | 55 |
| Abbildung 20: Entnommene CD34+ Zellzahl nach Transplantationsjahr..... | 56 |
| Abbildung 21: Gesammelte CD34+ Zellen n. Jahr und Therapiestudie ja/nein | 56 |

Tabellen

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: SLiM-CRAB-Kriterien der IMWG..... | 17 |
| Tabelle 2: Kriterien der Remissionstiefe | 31 |
| Tabelle 3: Patientenkollektiv nach Studiengruppe..... | 43 |
| Tabelle 4: Subtyp nach Studiengruppe | 44 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| (R-)ISS | (Revised) Multiple Myeloma International Staging System |
| AL-Amyloidose | Amyloid Light-chain Amyloidose |
| ALL | Akute lymphatische Leukämie |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| ASCT | Autologous stem-cell transplantation, Autologe Stammzelltransplantation |
| BCMA | B-cell maturation antigen |
| BCR | B-Zell-Rezeptor |
| CAR-T | chimäre Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Immuntherapie |
| CD | Cluster of differentiation |
| CML | chronische myeloische Leukämie |
| CR | Complete remission, vollständige Remission |
| CXCR4 | CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 |
| EPO | Erythropoetin |
| FGFR3 | Fibroblast growth factor receptor 3, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 |
| FISH | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung |
| FLC | Free light chains, freie Leichtketten |
| FLC-Ratio | Quotient freier Leichtketten |
| G-CSF | granulocyte-colony stimulating factor, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor |
| GMMG | German Speaking Myeloma Multicenter Group |
| HLA | Humanes Leukozyten-Antigen |
| IL | Interleukin |
| IMiDs | Immunomodulatory imide drug, Immunmodulatoren |
| IMWG | International Myeloma Working Group |
| KPS | Karnofsky Performance Status |
| LDH | L-Laktatdehydrogenase |
| MAF | musculoaponeurotic fibrosarcoma |

| | |
|-----------|---|
| MGUS | Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz |
| MIDD | monoclonal immunoglobulin deposition disease |
| MM | Multiples Myelom |
| MMSET | multiple myeloma SET domain |
| MR | Minimal Response, Minimales Ansprechen |
| MRD | Minimal Residual Disease, minimale Resterkrankung |
| nCR | nahezu komplette Remission |
| NDMM | Newly diagnosed multiple myeloma |
| OPB | Office-based physicians |
| ORR | Overall Response Rate, Therapieansprechen insgesamt |
| OS | Overall survival, Gesamtüberleben |
| PFS | Progression-free survival, Progressionsfreies Überleben |
| PR | Partielle Remission |
| R-MCI | Revised Myeloma Comorbidity Index |
| sCR | stringente komplette Remission |
| SD | stable disease, stabile Erkrankung |
| SLMF7 | Signaling Lymphocyte Activation Molecule F7 |
| SPEP | Serum-Elektrophorese |
| SRE | Skeletal-related Events, Skeletal-related events |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| UKGM | Universitätsklinikum Marburg |
| VCD | Induktionschemotherapie aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason |
| VGPR | very good partial remission, sehr gute partielle Remission |
| VGPR-Rate | Gesamtheit aus CR + nCR + VGPR |
| VRD | Induktionschemotherapie aus Bortezomib, Dexamethason und Lenalidomid |
| VTD | Induktionschemotherapie aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason |
| XPO1 | Exportin 1 |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

1 Einleitung

1.1 Das Multiple Myelom

1.1.1 Definition

Das Multiple Myelom ist eine B-Zell-Neoplasie klonaler Plasmazellen, die sich - ausgehend vom Knochenmark – unkontrolliert vermehren. Die entarteten Plasmazellen produzieren ein monoklonales Eiweiß. Dieses sogenannte Paraprotein besteht aus kompletten oder inkompletten Immunglobulinen. Es lässt sich – im Falle eines kompletten Immunglobulins – als sogenannter M-Gradient in der Serumelektrophorese oder – im Falle eines inkompletten Immunglobulins – als erhöhte Anzahl monoklonaler Leichtketten in Serum und Urin nachweisen. Das führende Symptom der Patienten stellen Knochenschmerzen und -brüche dar (Rajkumar, 2022), aber auch zahlreiche weitere Organe können betroffen sein. Auch wenn sich der Outcome dank zahlreicher neuer Therapien in den letzten Jahren stark verbessert hat, ist die Prognose mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland von 54-56% vergleichsweise schlecht (*Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022*).

1.1.2 Epidemiologie

Mit einer standardisierten Erkrankungsrate von 3,8 (Frauen) bzw. 6,1 (Männer) Fällen pro 100.000 Einwohner gilt das Multiple Myelom als die zweithäufigste hämatologische Erkrankung (Kazandjian, 2016; *Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022*). Es macht 1% aller Krebserkrankungen weltweit und 10-15% aller hämatologischen Krebserkrankungen aus (Rajkumar, 2019).

2016 erkrankten rund 4000 Männer und 3100 Frauen in Deutschland am Multiplen Myelom, die Erkrankung tritt bei Männern also etwas häufiger auf als bei Frauen (*GEKID-Atlas, 2021*). Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 70 Jahren, Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind äußerst selten (Mateos and San Miguel, 2017; *Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022*). Somit handelt es sich

beim Multiplen Myelom um eine Erkrankung des älteren Menschen. Die absoluten Inzidenzen sind in den letzten Jahren deutlich gestiegen (Cowan *et al.*, 2018; Tsang *et al.*, 2019). Dies wird einerseits auf den demografischen Wandel zurückgeführt, andererseits auch mit verbesserten diagnostischen Mitteln zur Detektion der Erkrankung in Verbindung gebracht (Tsang *et al.*, 2019). Die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten in Deutschland sind weitestgehend gleichgeblieben (*Zentrum für Krebsregisterdaten*, 2022).

1.1.3 Erscheinungsformen

Dem Multiplen Myelom geht eine sogenannte Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz voraus, auch kurz „MGUS“ genannt. Dabei handelt es sich um eine Präkanzerose, welche asymptomatisch und nicht behandlungsbedürftig ist, jedoch in ein Multiples Myelom übergehen kann (Kyle *et al.*, 2002). Sie ist definiert durch das Vorliegen von < 30g klonalem Paraprotein bzw. einer abnormalen FLC-Ratio (Freie Leichtketten-Quotient), proliferierenden Plasmazellen im Knochenmark, welche aber unter 10% betragen, sowie das Fehlen von CRAB-Kriterien und Symptomen (*IMWG Criteria for the Diagnosis of MM*, 2014). Die MGUS hat im Gegensatz zum Multiplen Myelom keinen Krankheitswert. Das Progressionsrisiko zu einem Multiplen Myelom liegt bei etwa 1% jährlich (Kyle *et al.*, 2002). Die Prävalenz der MGUS steigt mit zunehmendem Alter. In der iStopMM-Studie aus Island mit über 75 000 gescreenten Patienten konnte in fast 5% der Proben ein MGUS nachgewiesen werden, in der Gruppe der über 80-jährigen fand sich sogar bei 12,9% ein MGUS (Kristinsson *et al.*, 2021). Es ist nicht bekannt, ob die monoklonale Gammopathie eine obligate Vorläufererkrankung des Myeloms darstellt. In der PLCO Cancer Screening Studie aus dem Jahr 2009 ging eine MGUS jedoch bei allen Patienten der Diagnose eines Multiplen Myeloms voraus (Landgren *et al.*, 2009).

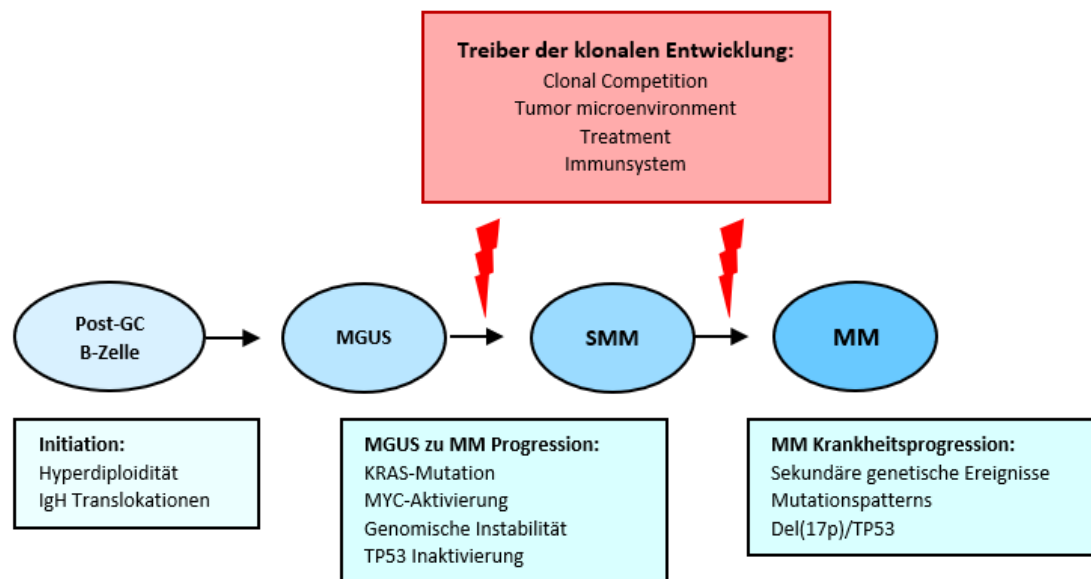


Abbildung 1: Entwicklung der Myelomzelle

Quelle: Angelehnt an (van Nieuwenhuijzen et al., 2018)

Die fortgeschrittenere Vorläufererkrankung stellt das smoldering myeloma dar. Hier finden sich bereits bis zu 60% klonale Plasmazellen im Knochenmark und das Paraprotein kann über 30 g/l im Serum bzw. über 500 mg im 24h-Sammelurin betragen (*IMWG Criteria for the Diagnosis of MM*, 2014). Entscheidend für die Abgrenzung vom Multiplen Myelom ist hier ebenfalls das Fehlen von Endorganschäden entsprechend der CRAB-Kriterien (s. 1.2). Das Risiko eines Übergangs in ein Multiples Myelom ist mit 10% jährlich gegenüber einer MGUS deutlich erhöht (Rajkumar, Landgren and Mateos, 2015).

Vom Multiplen Myelom abzugrenzen ist das solitäre Plasmozytom, bei dem eine einzelne Raumforderung aus Plasmazellen ohne signifikante Infiltration des Knochenmarks vorliegt, welche sich entweder ossär oder extramedullär im Weichteilgewebe befindet. Die aggressivste Form des Myeloms ist die Plasmazell-Leukämie, welche mit einer ungünstigen Prognose einhergeht (Rajkumar, 2022).

1.1.4 Pathogenese

1.1.4.1 Physiologische Plasmazellentwicklung und B-Zell-Antwort

Plasmazellen sind ein wichtiger Baustein des spezifischen Immunsystems und bilden durch ihre Antikörper-Produktion den zentralen Bestandteil der humoralen Immunität.

Die B-Zell-Entwicklung beginnt im Knochenmark. Aus lymphatischen Progenitorzellen entwickeln sich reife, naive Lymphozyten, welche während ihres Reifungsprozesses durch somatische Rekombination eine Vielzahl verschiedenster Rezeptoren exprimieren können, sodass die Wahrscheinlichkeit, ein passendes Antigen zu finden, steigt. Die immunkompetenten Lymphozyten verlassen dann das Knochenmark, um in der Peripherie Antigenkontakt zu erhalten. Mittels zweifacher Selektion werden Funktionalität und Selbsttoleranz der B-Zell-Rezeptoren überprüft. Nur B-Lymphozyten, die beide Selektionen überstehen, entgehen der Apoptose (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019).

B-Zellen tragen den B-Zell-Rezeptor BCR auf ihrer Oberfläche, ein membranständiges Immunglobulin. Die Bindung eines passenden Antigens an den B-Zell-Rezeptor führt zur Entwicklung der B-Zellen zu Plasmazellen, welche nun in der Lage sind, lösliche Immunglobuline, also Antikörper, zu produzieren. Diese induzieren bei Antigenkontakt dessen Elimination. Immunglobuline bestehen aus zwei schweren und zwei leichten Peptidketten, welche Y-förmig zusammengelagert sind. Beide Ketten besitzen variable und konstante Regionen. Die Leichtketten werden in kappa- und lambda-Typen unterschieden. Das Fab-Fragment des Immunglobulins dient der Antigenbindung, der Fc-Teil der Membranbindung oder Interaktion mit phagozytierenden Abwehrzellen (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Er legt die Antikörperklasse fest. Die große Vielfalt der Immunglobulinketten entsteht durch Rearrangement von Gensegmenten, Rekombination von variablen Regionen der Ketten sowie somatische Hypermutation und Punktmutationen (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019).

Die Immunglobuline werden in die 5 Klassen IgA, IgD, IgE, IgG und IgM eingeteilt, welche in der spezifischen humoralen Immunantwort an verschiedenen Stellen der Abwehr dienen. Während junge, naive B-Zellen vor allem IgM und IgD exprimieren, kann bei Antigenkontakt zytokinabhängig ein Klassenwechsel (switch) zu den Isotypen IgG, IgA oder IgE erfolgen, wobei nur der konstante Fc-Teil des Immunglobulins verändert wird, nicht aber der antigenbindende Fab-Teil (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019).

1.1.4.2 Pathologische Entwicklung einer Myelomzelle

Aktuell wird der Ursprung der Entwicklung einer Plasmazelle in eine Myelomzelle im Lymphfollikel vermutet. Durch ein sogenanntes initiiertes Ereignis kommt es beim Antikörperklassenwechsel zu einer Veränderung des Genoms, worin der Ursprung der Entwicklung zur Myelomzelle begründet ist. Dieses im Entwicklungsprozess frühzeitig stattfindende Ereignis ist mitverantwortlich für die große genomische Heterogenität des Multiplen Myeloms (Rasche and Weinhold, 2019).

Ungefähr die Hälfte der Erkrankungen weist einen hyperdiploiden Chromosomensatz auf, welcher vor allem Trisomien der Chromosomen 3, 7, 9, 11, 15 oder 17 umfasst, während bei der anderen Hälfte Chromosomentranslokationen vorliegen (van Nieuwenhuijzen *et al.*, 2018). Die häufigsten Chromosomenveränderungen beinhalten einen Teil des Chromosoms 14, welches das für die schwere Antikörperkette codierende Gen IgH (14q32) trägt. Die Vorschaltung des „Ig-super-enhancers“ vor ein Onkogen wie Cyclin D1, FGFR3/MMSET oder MAF während des Schwerekettenaustauschs bedingt eine Dysregulation der Gen-Expression, was zu einer Überexpression des codierten Proteins führt (Bergsagel and Chesi, 2013; Rasche and Weinhold, 2019). In der Folge kommt es letztlich zu einer Überaktivität des Zellzyklus und somit zur gesteigerten Plasmazellproliferation (Rasche and Weinhold, 2019).

Mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium nimmt die Prävalenz genomischer Veränderungen zu: So weisen ca. 50% der Monoklonalen Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) eine Translokation im Gen der schweren

Immunglobulinkette auf, während beim symptomatischen MM bereits bis zu 70% betroffen sein können (Bergsagel and Chesi, 2013). Diese primären genetischen Veränderungen, wie Trisomien und Translokationen bezeichnet werden, reichen jedoch zur onkogenen Transformation nicht aus (Walker *et al.*, 2014). Hinzu kommen müssen sekundäre onkogene Ereignisse, zu denen c-myc-Dysregulation, del(1p), del(13), del(17p), aktivierende Mutationen von RAS und BRAF oder des NFκB-pathways gehören (Bergsagel and Chesi, 2013). Es werden antiapoptotische und proliferationsfördernde Signalkaskaden in Gang gesetzt. Sie haben Auswirkungen auf die Entwicklung eines MGUS in ein MM sowie auf den Verlauf und die Prognose der Erkrankung. Dieser Erklärungsansatz wird unterstützt durch die Tatsache, dass nicht nur die Prävalenz, sondern auch die Anzahl verschiedener Mutationen mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium zunimmt und eine MGUS weniger Mutationen aufweist als ein symptomatisches Myelom (Walker *et al.*, 2014).

Die monoklonalen Plasmazellen wandern aus dem Lymphknoten ins Knochenmark. Dieses Stadium wird als Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz bezeichnet. Im Mikroenvironment des Knochenmarks werden sie durch Zytokine und Wachstumsfaktoren einerseits zu Proliferation und Wachstum angeregt, andererseits erfolgt auch eine Hochregulation von Zellzyklus-regulierenden Proteinen und antiapoptotischen Molekülen (Palumbo and Anderson, 2011). Die entarteten Plasmazellen produzieren monoklonale Immunglobuline, die beim Multiplen Myelom als Paraprotein bezeichnet werden, und/oder freie Leichtketten, sogenannte Bence-Jones-Proteine. Selten kommt es auch zu einem asekretorischen oder oligosekretorischen Myelom, bei dem keine bzw. nur wenige Leichtketten oder Immunglobuline sezerniert werden. Die Immunglobuline sind funktionslos, sodass ein Antikörpermangel-Syndrom vorliegt, obwohl die Immunglobulinkonzentration im Serum stark erhöht ist (Gerd Herold, 2019).

Somit unterliegt die Entwicklung des Multiplen Myeloms einem stufenweisen, mehrschrittigen Prozess, welcher eine Vielzahl genomischer Veränderungen umfasst und die große Heterogenität der Erkrankung erklärt.

1.1.5 Risikofaktoren

Genaue Ursachen für die Entstehung eines Multiplen Myeloms sind unbekannt. Die Prävalenz ist bei Afrikanern und Afro-Amerikanern im Vergleich zu Kaukasiern deutlich erhöht (Greenberg, Vachon and Rajkumar, 2012). Hohes Alter, starkes Übergewicht und männliches Geschlecht gehen ebenfalls mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, am multiplen Myelom zu erkranken, einher (Sergentanis *et al.*, 2015; *Zentrum für Krebsregisterdaten*, 2022). Verwandte von am Multiplen Myelom Erkrankten besitzen ein deutlich erhöhtes Risiko, selbst zu erkranken (Altieri *et al.*, 2006). Auch chronische Infektionen und Autoimmunerkrankungen werden als Risikofaktoren kontrovers diskutiert (Becker, 2011; Sergentanis *et al.*, 2015).

Einen weiteren möglicher Risikofaktor stellt Strahlung dar. Arbeiter, die an den Aufräumarbeiten in Tschernobyl beteiligt waren, zeigten 22-27 Jahre nach der Katastrophe eine erhöhte Inzidenz (Bazyka *et al.*, 2016). Besonders betroffene Berufsgruppen sind vor allem solche mit Kontakt zu chemischen Stoffen (wie z.B. Pestizide) wie in der Landwirtschaft, Feuerwehr und im Friseurgewerbe (Sergentanis *et al.*, 2015). Tsang *et al.* zeigten in einer über 32 000 Patienten umfassenden Studie, dass ländliche Regionen Kanadas deutlich höhere Inzidenzen aufweisen als Metropolregionen, und brachten dies mit der höheren Dichte von Agrikultur in diesen Gebieten in Verbindung (Tsang *et al.*, 2019).

Da die MGUS eine Präkanzerose des Multiplen Myeloms darstellt, kann auch sie zu den Risikofaktoren gezählt werden. Die 3 Hauptrisikofaktoren für eine Progression einer MGUS in ein multiples Myelom sind abnormale FLC-Ratio, Nicht-IgG-Myelom und hohe Mengen Paraprotein (Rajkumar *et al.*, 2005).

1.1.6 Klinik

Viele Betroffene zeigen eher unspezifische Beschwerden, weswegen der Diagnosestellung nicht selten mehrere Monate und zahlreiche Arztbesuche vorausgehen. 20-25 % der Patienten sind bei der Diagnosestellung sogar asymptomatisch und fallen bei Routineuntersuchungen z.B. durch erhöhtes Gesamtprotein im Serum auf (Katzel, Hari and Vesole, 2007).

Knochenschmerz. Die Beteiligung der Knochen stellt die Hauptursache für Myelom-assoziierte Morbidität dar (Panaroni, Yee and Raje, 2017). Mit bis zu 70% der Fälle sind Knochenschmerzen das häufigste Symptom bei Diagnosestellung (Yong *et al.*, 2016). Nahezu 90% der Myelom-Patienten entwickeln Osteolysen (O'Donnell and Raje, 2017), welche aufgrund eines zytokinvermittelten Missverhältnisses zwischen Osteoblasten und Osteoklasten entstehen, wodurch es zu einer gesteigerten Knochenresorption kommt (Bingham, Reale and Spencer, 2017). Osteolysen treten am häufigsten an Achsenskelett und proximalen Röhrenknochen auf, können aber auch an anderer Stelle zu finden sein (Bingham, Reale and Spencer, 2017). Häufig äußert sich die ossäre Beteiligung durch starke Schmerzen, pathologische Frakturen, Hyperkalzämie oder die Notwendigkeit von operativen Eingriffen bzw. Radiotherapie, zusammengefasst als skeletal-related events SREs.

Hyperkalzämie. Eine Hyperkalzämie liegt bei bis zu 25% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor (Guzdar and Costello, 2020). Sie entsteht primär durch die vermehrte Knochenresorption. Zusätzlich kommt es jedoch durch die Überschreitung der renalen Ausscheidungskapazität zu gesteigerten Serumkonzentrationen (Oyajobi, 2007). Eine symptomatische Hyperkalzämie äußert sich durch Polyurie, Polydipsie, Erbrechen bis hin zu Verwirrung und Depression (Oyajobi, 2007).

Anämie. Ca. 73% der Patienten leiden bei Diagnosestellung unter einer Anämie. Es handelt sich dabei um eine Anemia of chronic disease, welche durch die Knochenmarksinfiltration, zytokinvermittelte Mechanismen sowie die renale Funktionseinschränkung mit nachfolgendem EPO-Mangel verursacht wird (Palumbo and Anderson, 2011). Sie kann bei Patienten zu Müdigkeit, Schwäche und Abgeschlagenheit führen.

Nephropathie. Ungefähr ein Fünftel der Myelom-Patienten entwickelt eine renale Beteiligung, was mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Guzdar and Costello, 2020). Die Nierenbeeinträchtigung kann dabei sowohl völlig asymptomatisch verlaufen als auch als akutes Nierenversagen bis hin zur Dialysepflichtigkeit in Erscheinung treten. Dabei können verschiedene Mechanismen ursächlich sein,

wobei die Cast-Nephropathie, die „monoclonal immunoglobulin deposition disease“ MIDD und die AL-Amyloidose die häufigsten Formen darstellen (Guzdar and Costello, 2020). Meist gründet die renale Beeinträchtigung auf erhöhten Leichtkettenkonzentrationen im Serum, weshalb Patienten mit einem Leichtketten-Myelom, welche häufiger hohe FLC-Serumspiegel aufweisen, auch häufiger betroffen sind (Drayson *et al.*, 2006).

Bei der häufigsten Form, der CAST-Nephropathie (auch Myelom-Niere genannt), überschreitet die Konzentration monoklonaler Immunglobulin-Leichtketten die Rückresorptionskapazität der proximalen Tubuli, woraufhin sie in den Urin gelangen und dort als Bence-Jones-Protein nachweisbar sind. Im Tubulussystem können sie mit Glykoproteinen aggregieren. Diese Aggregate lagern sich als Zylinder (Casts) in den Tubuli ab und bewirken eine Obstruktion dieser, woraufhin es zu einer Schädigung und Atrophie der Tubuli kommt (Menè *et al.*, 2022).

Infektionen. Das Risiko einer Infektion ist bei Myelom-Patienten um das bis zu 7-fache erhöht. Infektionen gehören zu den Hauptursachen für erhöhte Morbidität und Mortalität (Blimark *et al.*, 2015). In einer Studie mit über 3000 Patienten von Augustson *et al.* waren 45% der Todesfälle innerhalb der ersten 60 Studientage auf eine Infektion zurückzuführen (Augustson *et al.*, 2005). Verursacht wird die Immundefizienz sowohl durch Störungen der zellulären und humoralen Immunantwort, als auch durch therapieinduzierte Immunsuppression und Neutropenie, weshalb das Infektionsrisiko während der aktiven Erkrankungsphase am Höchsten ist, da hier Erkrankung und Immunsuppression aufgrund von Therapien zusammenkommen (Pratt, Goodyear and Moss, 2007). In den letzten Jahren wurde eine Zunahme der Infektionshäufigkeit bei Myelom-Patienten beobachtet, was möglicherweise auf den vermehrten Einsatz neuer Therapeutika und autologer Stammzelltransplantationen zurückzuführen ist (Blimark *et al.*, 2015).

Nervensystem. Neurologische Symptome können entweder durch die Erkrankung selbst oder aber als Nebenwirkung von angewandten Therapeutika auftreten (Guzdar and Costello, 2020). Erstere umfassen z.B. Radikulopathien oder Kompression des Rückenmarks. Die periphere Polyneuropathie hingegen

tritt vor allem als Folge einer Behandlung mit Bortezomib oder Thalidomid auf (Dispenzieri and Kyle, 2005; Richardson *et al.*, 2006; Guzdar and Costello, 2020).

1.2 Diagnose:

1.2.1 Diagnosekriterien

Nach den Kriterien der International Myeloma Working Group IMWG liegt ein behandlungsbedürftiges Multiples Myelom vor, wenn entweder >10% klonale Plasmazellen im Knochenmark nachgewiesen oder ein Plasmozytom bioptisch gesichert wurde, sowie mindestens ein myelomassoziierter Endorganschaden (sogenannte CRAB-Kriterien) oder ein Myelom-definierendes Ereignis besteht (*IMWG Criteria for the Diagnosis of MM*, 2014).

Die CRAB-Kriterien umfassen Hyperkalzämie (Hypercalcaemia, „C“) (>2,75 mmol/l oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes), Nierenfunktionseinschränkung (Renal Dysfunction, „R“) (Kreatinin > 2 mg/dL oder GFR <40 ml/min), Anämie (Anaemia, „A“) (Hb < 10 g/dl oder $\geq 2,0$ g/l unterhalb des unteren Normwertes) und Knochenläsionen (Bone disease, „B“) (min. 1 ossäre Läsion in der Bildgebung). Sie werden auch als Behandlungsindikation herangezogen. Zu den Myelom-definierenden Biomarkern zählen eine Knochenmarksinfiltration mit klonalen Plasmazellen >60%, Erhöhung freier Leichtketten im Serum über 100 mg/l mit einer FLC-Ratio von min. 100, sowie mehr als eine im MRT nachgewiesene Läsion mit min. 5mm Größe (*IMWG Criteria for the Diagnosis of MM*, 2014).

| CRAB | |
|--------------------------------------|---|
| Hyperkalzämie (C) | Calcium >2,75 mmol/l oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes |
| Niereninsuffizienz (R) | Kreatinin >2,0 mg/dl oder GFR <40ml/min |
| Anämie (A) | Hb <10 g/dl oder ≥ 2 g/l unterhalb des unteren Normwertes |
| Knochenbeteiligung (B) | Min. 1 ossäre Läsion in der Bildgebung |
| Myelom-definierende Biomarker | |

| | |
|---------------------------------|---|
| Knochenmarksinfiltration | Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark >60% (zytologisch und histologisch) |
| Freie Leichtketten | FLC-Ratio im Serum min.100 bei freien Leichtketten im Serum >100 mg/l |
| Fokale Läsionen im MRT | >1 fokale Läsion >5 mm in MRT-Bildgebung |

Tabelle 1: SLiM-CRAB-Kriterien der IMWG

Quelle: Angelehnt an (Rajkumar, 2016)

Diese Biomarker wurden zu den ursprünglich alleinig angewandten CRAB-Kriterien hinzugefügt, um Patienten frühzeitig behandeln zu können, bei welchen noch kein Endorganschaden vorliegt, die aber zugleich ein so stark erhöhtes Risiko einer Entwicklung eines symptomatischen Myeloms aufweisen (bis zu 80% innerhalb von 2 Jahren), dass sie bereits von einer Therapie profitieren, wenn noch keine CRAB-Kriterien erfüllt sind (Rajkumar *et al.*, 2014).

1.2.2 Diagnostik

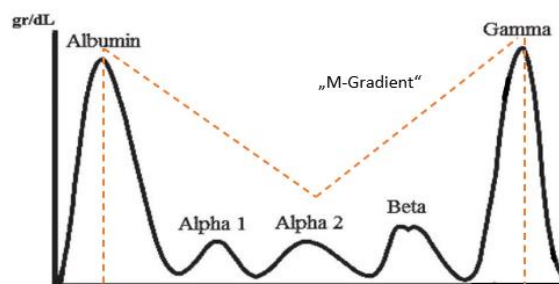
Zur Diagnostik des Multiplen Myeloms gehören neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung verschiedene Laboruntersuchungen sowie bildgebende Verfahren und die Knochenmarkspunktion. Ziel der Diagnostik sind der Nachweis, die Klassifizierung und die Quantifizierung von Paraprotein, das Erkennen von Hochrisiko-Konstellationen und Endorganschäden, die Festlegung des Krankheitsstadiums sowie die Einordnung hinsichtlich möglicher und wirksamer Therapieschemata.

Die Routine-Laboruntersuchungen inklusive Differentialblutbild werden durch eine Serumprotein-Elektrophorese sowie eine Immunfixations-Elektrophorese in Serum und Urin ergänzt. Zudem werden die Immunglobuline im Serum bestimmt, sowie die Ausscheidung freier Leichtketten im 24h-Sammelurin.

Die Serumprotein-Elektrophorese und die Immunfixationen aus Serum und Urin zielen darauf ab, Paraprotein nachzuweisen. Als Paraprotein oder „M-Protein“ werden monoklonale intakte Immunglobuline, freie Leichtketten (oder, ganz selten, schwere Ketten) bezeichnet, welche von einem Plasmazellklon produziert

werden (Bird *et al.*, 2009). Die Serumprotein-Elektrophorese (SPEP) dient dem Nachweis eines sogenannten M-Gradienten.

Dieser weist als namensgebende schmalbasige Zacke monoklonales Paraprotein nach, welches sich bei dem häufigsten Myelom-Subtyp IgG zumeist in der γ -Globulinbande befindet, insbesondere beim IgA-Typ jedoch auch in der β -Bande vorliegen kann (Keren and Schroeder, 2016). Gelegentlich ist der Nachweis eines M-Gradienten ein Zufallsbefund bei Routineuntersuchungen (Katzel, Hari and Vesole, 2007). Die Menge des Paraproteins kann mittels Integralfunktion anhand der SPEP berechnet werden (s. Methoden). Die Serumprotein-Elektrophorese hat also hauptsächlich zwei Ziele: Den Nachweis eines M-Gradienten und, bei Vorliegen von M-Protein, die Quantifizierung dessen. Nachteile der SPEP sind, dass reine Leichtketten-Myelome nicht erfasst werden und kleine Mengen Paraprotein nicht detektierbar sind (Keren and Schroeder, 2016). Außerdem ist es nach wie vor Untersucher-abhängig, wie die M-Zacke begrenzt wird, um ebenfalls in der Bande enthaltene polyklonale Proteine aus der Berechnung auszuschließen. Das hat zur Folge, dass es häufig zu Mess-Unterschieden zwischen Laboren kommt und das Paraprotein teils überschätzt wird. Insbesondere Paraprotein, welches in der β -Bande migriert, lässt sich so nur unzureichend quantifizieren (Keren and Schroeder, 2016).



| Fractions | % | Ref.% | gr/dL | Ref. gr/dL |
|-----------|------|-------------|-------|------------|
| Albumin | 36.4 | 52.9 - 66.9 | 3.1 L | 3.7 - 4.9 |
| Alpha 1 | 4.4 | 3.0 - 5.8 | 0.3 | 0.2 - 0.4 |
| Alpha 2 | 11.4 | 7.5 - 13.4 | 0.9 | 0.5 - 0.9 |
| Beta | 7.5 | 8.5 - 13.7 | 0.5 | 0.6 - 1.0 |
| Gamma | 40.2 | 8.8 - 19.2 | 3.6 H | 0.6 - 1.4 |

Abbildung 2: Serumelektrophorese beim Multiplen Myelom

Quelle: Modifiziert nach (Bashardoust and Nasrollah, 2017)

Myelome vom Leichtketten-Typ zeigen zumeist eine unauffällige Serumprotein-Elektrophorese. Hier sind insbesondere die Immunfixationen aus Serum und Urin von Relevanz, da sie dem Nachweis erhöhter freier Leichtketten dienen, welche in der SPEP nicht erfasst werden (Bird *et al.*, 2009). Die Leichtketten sind nierengängig und, sobald die Rückresorptionskapazität überschritten wurde, im 24h-Sammelurin nachweisbar. Die Immunfixation dient außerdem der Typisierung des M-Proteins in meist IgG- oder IgA-Myelome bzw. der Unterscheidung zwischen kappa und lambda Leichtketten. Auch bi- oder triklonale Paraproteine können nachgewiesen werden, die in der SPEP als M-Gradient nicht von monoklonalen zu unterscheiden sind. Nachteile der Immunfixation sind, dass die Menge des Paraproteins nicht erfasst wird und bestimmte Therapeutika, vor allem monoklonale Antikörper, zu falsch-positiven Ergebnissen führen können (Genzen, Kawaguchi and Furman, 2011).

In manchen Fällen produzieren die Plasmazellen nur so wenige freie Leichtketten, dass sie in den Immunfixationen nicht nachweisbar sind, da sie renal ausgeschieden werden können und somit nicht stark vermehrt im Serum auftreten. Die Serum-Immunfixation kann freie Leichtketten (eng. free light chains, FLCs) im Serum erst ab einer > 10-fachen Erhöhung nachweisen. Hier muss der Urin mit beurteilt werden, welcher jedoch nur mit einer positiven Immunfixation einhergeht, wenn die renale Rückresorptionskapazität überschritten ist (Bird *et al.*, 2009). Somit können die Immunfixationen oligosekretorischer Myelome oder in sehr frühen Erkrankungsstadien aufgrund der geringen Leichtketten-Sekretion sowohl im Serum als auch im Urin negativ sein. Hier ist der FLC-Assay von Nutzen, da er die Quantität der freien Leichtketten erfasst, selbst wenn diese sich im Normbereich befinden oder sogar supprimiert sind (Bird *et al.*, 2009). So kann die FLC-Ratio bestimmt werden, welche die beiden Leichtketten-Typen zueinander ins Verhältnis setzt und, bei übermäßiger (monoklonaler) Produktion eines Leichtkettentyps, pathologisch verändert ist (Snozek *et al.*, 2008). Der FLC-Assay erkennt ca. 98% aller Patienten mit monoklonalem Paraprotein. Er kann bei ca. 70% der Patienten, die anhand der vorigen Untersuchungen als asekretorisch klassifiziert worden wären, ein Paraprotein nachweisen (Katzel, Hari and Vesole, 2007).

Eine positive Serumprotein-Elektrophorese findet sich in bis zu 80% der Multiplen Myelome, in Kombination mit der Serumprotein-Immundefixation steigt die Sensitivität auf über 94 %. Wird darüber hinaus auch noch ein FLC-Assay oder eine Urin-Immundefixation durchgeführt, werden über 97% der Multiplen Myelome erkannt (Kyle *et al.*, 2003; Katzel, Hari and Vesole, 2007; Lyubimova *et al.*, 2018). Beim asekretorischen Myelom lässt sich in keiner dieser Untersuchungen ein M-Protein nachweisen; sie können nur durch bildgebende Diagnostik und die Knochenmarkspunktion diagnostiziert werden (Middela and Kanse, 2009).

Als prognostische Marker werden Albumin, β_2 -Mikroglobulin und LDH bestimmt, welche beim Staging im (R-)ISS-Score Verwendung finden (s. 1.2.4) (*IMWG: ISS and R-ISS*, 2015).

Die Bildgebung umfasst ein Low-Dose-Ganzkörper-CT ohne Kontrastmittel zum Nachweis von Osteolysen, (pathologischen) Frakturen und Osteopenie, welches der konventionellen Röntgen-Übersichtsaufnahme nach „Pariser Schema“ (Schädel, Becken, Thorax, Achsenskelett sowie Humeri und Femora) aufgrund einer höheren Sensitivität und Spezifität überlegen ist (Kosmala, Bley and Petritsch, 2019). Gelegentlich wird auch die Kernspintomographie eingesetzt, da sie das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration abbilden kann und hinsichtlich fokaler Läsionen oder eines extramedullären Befalls sensitiver als die CT-Untersuchung ist (Dimopoulos *et al.*, 2015).

Die Knochenmarkspunktion dient zum einen der histologischen Aufarbeitung der Biopsie, zum anderen wird das Aspirat zytologisch und durchflusszytometrisch untersucht und mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf Hochrisiko-Veränderungen analysiert (*IMWG Criteria for the Diagnosis of MM*, 2014). Das Ausmaß der Knochenmarksinfiltration, welches ebenfalls bestimmt wird, ist ein Hauptkriterium zur Diagnose eines aktiven Multiplen Myeloms, gehört aber auch zu den Myelom-definierenden Biomarkern, die eine frühe Therapieindikation darstellen können (Rajkumar *et al.*, 2014; *IMWG Criteria for the Diagnosis of MM*, 2014). Das Vorliegen von Hochrisiko-Veränderungen hat Einfluss auf die Prognose und das Therapieansprechen von Myelom-Patienten (Kumar *et al.*, 2014; *International Myeloma Foundation: Role of Transplant*, 2021).

Insbesondere beim asekretorischen Myelom ist die Knochenmarkspunktion ein essenzieller Bestandteil der Diagnostik, da Serum- und Urin-Untersuchungen hier kein Paraprotein nachweisen können.

1.2.3 Einteilung

Die Einteilung erfolgt anhand des sezernierten Paraproteins. Der häufigste Subtyp ist mit ca. 50-60% das IgG-Myelom, gefolgt vom IgA-Myelom mit 20-25% der Fälle. Sehr selten wird IgD oder IgM sezerniert (1%). Ungefähr 15-20% sind Leichtketten-Myelome. In ein bis zwei Prozent aller Patienten ist kein Paraprotein nachweisbar, es handelt sich um asekretorische Multiple Myelome (Katzel, Hari and Vesole, 2007).

1.2.4 Prognose

Auch wenn sich die Prognose von Myelom-Patienten in den letzten Jahren stetig verbessert hat, gilt das Multiple Myelom nach wie vor als unheilbar (Renshaw *et al.*, 2010). Die Prognose hängt hauptsächlich von 3 Merkmalen ab: Erkrankungsabhängige Faktoren, patientenabhängige Faktoren und Verfügbarkeit und Ansprechen der Therapie.

Als Mittel zur Abschätzung der Prognose anhand von erkrankungsabhängigen Faktoren dient das (Revised-) International Staging System (R-) ISS, durch welches die Erkrankung in 3 Stadien mit unterschiedlicher Prognose eingeteilt wird. Die früher verwendete Stadieneinteilung nach Salmon und Durie wurde inzwischen zugunsten des ISS weitgehend verlassen (Katzel, Hari and Vesole, 2007). Die Einteilung nach dem Revised-ISS erfolgt anhand der Serumparameter β_2 -Mikroglobulin, Albumin und LDH sowie dem Vorhandensein von genetischen Hochrisiko-Markern (Palumbo, Avet-Loiseau, *et al.*, 2015).

β_2 -Mikroglobulin ist ein Protein, welches sich auf allen kernhaltigen Zellen befindet und Bestandteil der HLA-Klasse-I-Antigene ist. Beim Multiplen Myelom lassen sich über die Erhöhung der Serumkonzentration des β_2 -Mikroglobulins Rückschlüsse auf die Tumorlast ziehen (Palumbo, Avet-Loiseau, *et al.*, 2015).

Umgekehrt verhält es sich mit der Albuminkonzentration im Serum. Hier sind erniedrigte Serumwerte mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Die genaue Ursache für die Albumin-Verringerung ist noch nicht sicher geklärt. Es werden unter anderem ein schlechter Ernährungszustand, fortgeschrittenes Alter und ein niedriger Performance-Status als Ursachen diskutiert (Kim *et al.*, 2010).

LDH als Biomarker hat sich ebenfalls als relevanter Bestandteil des R-ISS etabliert. Hohe Serumkonzentrationen sprechen für eine fortgeschrittene Erkrankung und sind mit einem erniedrigten Overall-Survival (OS) assoziiert (Terpos *et al.*, 2010).

Bei den bekannten Hochrisiko-Markern, welche üblicherweise mittels FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) diagnostiziert werden, handelt es sich vor allem um die Chromosomen-Aberrationen del(17p), t(14;16), und t(14;20), t(4;14) und gain(1q) (Rajkumar, 2020). Sie gehen mit einer schlechteren Prognose einher und stehen deshalb im Mittelpunkt zahlreicher Studien zur Entwicklung neuer Therapien. Im R-ISS werden jedoch nur del(17p), t(14;16) und t(4;14) berücksichtigt.

Der häufigste ISS-Score bei Erstdiagnose ist das Stadium II, was dafür spricht, dass die meisten Patienten bei Diagnosestellung bereits einen Organschaden erlitten haben (Yong *et al.*, 2016). Die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate liegt je nach Stadium zwischen 55 und 24 Prozent (*IMWG: ISS and R-ISS*, 2015). Die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate im R-ISS-Stadium I ist 82% und 40% im Stadium III (Palumbo, Avet-Loiseau, *et al.*, 2015).

Weitere erkrankungsabhängige Faktoren, die nicht im R-ISS berücksichtigt werden, aber ebenfalls Einfluss auf die Prognose haben, sind z.B. die Immunphänotypisierung von Plasmazellen im Knochenmark und der Myelom-Subtyp. So ist das Vorliegen von CD19 oder CD28 oder das Fehlen von CD117 in der Immunphänotypisierung mit einem schlechteren PFS und OS (Overall survival, also Gesamtüberleben) assoziiert (Mateo *et al.*, 2008). Dem IgA-Subtyp wird ebenfalls ein negativer Einfluss auf die Prognose zugeschrieben (Wang *et al.*, 2018). Die mediane Überlebensdauer von IgG-Patienten lag in einer umfassenden Studie von Greipp *et al.* aus dem Jahr 2005 mit 49 Monaten deutlich

über der von IgA-Patienten (40 Monate) (Greipp *et al.*, 2005). Nicht-IgG-MGUS gehen zudem häufiger in ein Multiples Myelom über (Rajkumar *et al.*, 2005).

Neben den erkrankungsabhängigen Faktoren spielen patientenabhängige Faktoren eine große Rolle. Eine renale Beteiligung wirkt sich als führender patientenabhängiger Faktor auf das Überleben aus, gefolgt von pulmonaler Beeinträchtigung und niedrigem Karnofsky Performance Status KPS, wobei das Patientenalter etwas weniger Einfluss als die drei zuvor genannten Merkmale ausübt (Kleber *et al.*, 2011). In einer Studie aus dem Jahr 2016 von Mohty *et al.* waren zwei Drittel der Tode auf eine Progression der Erkrankung zurückzuführen, gefolgt von Nierenversagen (29%) und Infektionen (17%), welche insbesondere in höheren Altersgruppen eine Rolle spielten (Mohty *et al.*, 2019). Ein Instrument, welches diese Faktoren in sich vereint, ist der Revised Myeloma Comorbidity Index R-MCI. Dieser unterteilt die Patienten anhand der Parameter Nieren- und Lungenfunktion, KPS, Gebrechlichkeit, Alter sowie günstiger/ungünstiger Zytogenetik in 3 Risikogruppen zur Abschätzung der Prognose und Therapieverträglichkeit (Kleber *et al.*, 2011).

Das mediane progressionsfreie Überleben liegt aktuell bei ca. 3-4 Jahren (McCarthy *et al.*, 2012; Durie *et al.*, 2017). Die mediane Gesamt-Überlebensdauer steigt zunehmend, so lag die 5-Jahres-Überlebensrate von nicht-transplantationsfähigen Patienten in der MAIA-Studie von Facon *et al.* bei bis zu 66,3%. Das 5-Jahres PFS dieser Patienten lag bei bis zu 52% (Facon *et al.*, 2021). In der CASSIOPEIA-Studie von Moureau P. *et al.* zeigten transplantationsfähige Patienten noch vielversprechendere Ergebnisse, hier war das mediane OS und PFS nach 44 Monaten Beobachtungszeit noch nicht erreicht, das OS lag noch bei über 90% (Moreau *et al.*, 2019). Insbesondere durch Einführung neuer Wirkstoffe hat sich das OS von Patienten bis 80 Jahre in den letzten Jahren signifikant verbessert (Kristinsson, Anderson and Landgren, 2014; Kumar *et al.*, 2014; Facon *et al.*, 2021). Dennoch sterben ca. 10% der Patienten im 1. Jahr nach der Diagnose (Kumar *et al.*, 2014).

1.3 Therapie

1.3.1 Überblick

Die Behandlung erfolgt hauptsächlich medikamentös. Hierbei stellt das Ziel das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit langfristiger Verlängerung der progressionsfreien sowie der Gesamtüberlebenszeit dar.

Dazu erhalten Patienten bei Erstdiagnose eine Induktionschemotherapie und – bei ausreichendem Allgemeinzustand und einem Alter unter 70 Jahren- eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Im Anschluss wird inzwischen eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid empfohlen (Mateos and San Miguel, 2017).

Das Outcome hat sich seit der Anwendung neuer Wirkstoffe wie Proteasomen-Inhibitoren, Immunmodulatoren und CD38-Antikörper stetig verbessert. So erreichen in manchen Studien bis zu 50% der Patienten eine CR (Morgan *et al.*, 2012; Zimmerman *et al.*, 2016).

Nachfolgend soll der Fokus auf der Therapie beim newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) transplantationsfähiger Patienten liegen, da in dieser Arbeit ausschließlich Patienten nach ihrer ersten autologen Stammzelltransplantation untersucht wurden.

1.3.2 Therapieindikation

Zur Ermittlung einer Therapieindikation werden die bereits unter 1.2 genannten Slim-CRAB-Kriterien herangezogen.

Ein wichtiger Faktor, der in die Entscheidung für das therapeutische Vorgehen mit einfließt, ist das Alter, da die Zunahme von Vulnerabilität und Komorbiditäten und die Abnahme von physikalischer Reserve und Organfunktionen die Verträglichkeit, Toxizität und Wirkung von Chemotherapeutika beeinflussen und so häufig zu einem schlechteren Outcome führen (Palumbo *et al.*, 2011). Ältere Patienten sind so auch häufiger von schweren Nebenwirkungen betroffen, die niedrigere Dosen erforderlich machen und bis zum Therapieabbruch führen

können (Palumbo *et al.*, 2011). (Zur Beurteilung der Transplantationsfähigkeit s. 1.3.4).

1.3.3 Induktionschemotherapie

Als Induktionschemotherapie wird die Erstlinientherapie bezeichnet, welche darauf abzielt, das Paraprotein zu senken, erkrankungsbedingte Schäden zu minimieren, eine bestmögliche Remission zu erreichen und frühzeitige Sterblichkeit zu verringern. Hinsichtlich der Therapie soll eine maximale Therapieverträglichkeit und minimale Toxizität gewährleistet werden, welche die Stammzellapherese nicht beeinträchtigt aber das Engraftment verbessert (Al Hamed *et al.*, 2019). Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen, erhalten üblicherweise 3-6 Zyklen Induktionschemotherapie, bevor Stammzellen gesammelt werden (Harousseau and Moreau, 2009).

Die in der Induktionschemotherapie angewandten Substanzen haben sich in den letzten Jahren stetig verändert und sind um zahlreiche neue Wirkstoffe erweitert worden. Die Kombination aus autologer Stammzelltransplantation und neuen Wirkstoffen in der Induktion hat dazu beigetragen, dass sich das Outcome in den letzten Jahren stetig verbessert hat (Mateos and San Miguel, 2017).

In der Induktionschemotherapie finden verschiedene Wirkstoffklassen Anwendung. Bortezomib, Carfilzomib (und Ixazomib) gehören zu den Proteasom-Inhibitoren. Durch die Hemmung des Ubiquitin-Proteasom-Systems wird über die Inhibition des NF- κ B-Signalwegs die Degradation von Transkriptionsfaktoren sowie zahlreiche weitere Mechanismen der Zellzyklus ausgebremst, die Angiogenese verhindert sowie die Apoptose induziert (Gandolfi *et al.*, 2017). Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid werden den Immunmodulatoren (IMiDs) zugerechnet, wobei Lenalidomid und Pomalidomid Abkömmlinge des Thalidomids sind. IMiDs greifen über die Bindung an das Protein Cereblon und die darauffolgende Degradation der Transkriptionsfaktoren Aiolos und Ikaros in die B-Zell-Transkription ein, haben aber auch antiangiogenetische, immunmodulatorische und TNF α -blockierende Funktion (Rajkumar, 2020). Ein vergleichsweise neuer Wirkstoff ist der monoklonale CD38-Antikörper Daratumumab, welcher sich gegen das auf Myelomzellen

überexprimierte Oberflächen-Glykoprotein CD38 richtet, woraufhin es zu komplement-vermittelter und antikörper-abhängiger zellvermittelter Zytotoxizität, antikörpervermittelter Phagozytose und zu Apoptose kommt (Nooka *et al.*, 2019). Ein weiterer CD38-Antikörper, welcher aktuell in Phase-3-Studien getestet wird, ist Isatuximab.

Zweifach-Therapien bestehend aus Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wurden aufgrund niedriger CR-Raten (complete remission) zugunsten von Dreifach-Therapien weitestgehend verlassen (Mateos and San Miguel, 2017). Die Standard-Induktionstherapie VRD setzt sich aus einem Proteasomen-Inhibitor, meist Bortezomib (Velcade), dem Steroid Dexamethason und einer IMiD, meist Lenalidomid (Revlimid), zusammen (Rajkumar, 2020). Bortezomib-haltige Therapien führten zu deutlich verbesserten Ansprechraten, PFS und OS im Vergleich zu Induktionen ohne Bortezomib, weshalb Bortezomib heute Grundlage zahlreicher Wirkstoffkombinationen ist (Sonneveld *et al.*, 2013).

Weitere Kombinationen beinhalten Cyclophosphamid (VCD) oder Thalidomid (VTD) anstelle von Lenalidomid. VCD zeigte bei neudiagnostizierten, transplantationsfähigen Myelom-Patienten im Vergleich zu VTD schlechtere Remissionsraten (Cavo *et al.*, 2014). Der Proteasominhibitor Carfilzomib hingegen wird eher beim rezidivierten oder refraktären Myelom angewandt (Rajkumar, 2020). In die Auswahl der Induktionstherapie fließen aber auch weitere Faktoren, wie Komorbiditäten, Organbeeinträchtigungen oder Verfügbarkeit von Wirkstoffen mit ein (Mateos and San Miguel, 2017). So sollte z.B. Lenalidomid bei Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (Rajkumar, 2020). Die Verwendung von Bortezomib hingegen wird durch das häufige Auftreten einer peripheren Polyneuropathie limitiert (Sonneveld *et al.*, 2013).

Aktuell erfolgt der zunehmende Einsatz von Vierfach-Kombinationstherapien (Proteasominhibitor, IMiD, Steroid und CD38-Antikörper) in der Induktionstherapie. Ob der Einsatz dieser Kombination auf alle Myelompatienten ausgeweitet werden soll, oder einer bestimmten Gruppe (z.B. Hochrisikopatienten) vorbehalten bleiben soll, ist Gegenstand aktueller Studien. (Rajkumar, 2020)

1.3.4 Autologe Stammzelltransplantation ASCT

Auch wenn der Nutzen der autologen Stammzelltransplantation mit der zunehmenden Effektivität der Induktionstherapie gelegentlich in Frage gestellt wird, ist sie dennoch nach wie vor ein fester Bestandteil der Therapie transplantationsfähiger Patienten. Die Wahrscheinlichkeit einer CR ist nach einer ASCT höher als ohne Transplantation (van Rhee, Giralt and Barlogie, 2014; Yong *et al.*, 2016). Randomisierte Studien deuten ebenfalls daraufhin, dass die Verwendung neuer Substanzen in Kombination mit ASCT einer alleinigen Therapie mit neuen Substanzen überlegen ist (van Rhee, Giralt and Barlogie, 2014).

Ob ein Patient für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommt, hängt von verschiedenen -patientenabhängigen und krankheitsabhängigen- Faktoren ab und wird aktuell vor allem an den Kriterien biologisches Alter, Performance Status und Komorbiditäten entschieden (Mateos and San Miguel, 2017). Es wird empfohlen, einen diese Merkmale beinhaltenden „frailty score“ anzuwenden, welcher zur Abschätzung von Überleben und Toxizität dient. Eine hohe Gebrechlichkeit ist mit erhöhter Sterblichkeit, Progressionswahrscheinlichkeit, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen und Behandlungsabbruch assoziiert, unabhängig von klassischen Risikokonstellationen wie ISS-Stadium, zytogenetische Veränderungen und Behandlungstyp (Palumbo, Bringhen, *et al.*, 2015).

Typischerweise sind Patienten unter 65 Jahren ohne relevante Komorbiditäten transplantationsfähig (Al Hamed *et al.*, 2019). Aber auch Patienten über 65 Jahre können, abhängig von Performance Status, Komorbiditäten etc., transplantiert werden. In einer single-centre Studie verglichen Neukirchen *et al.* Patienten bis 65 Jahre mit Patienten zwischen 66 und 75 Jahren, welche eine Tandem-Hochdosistherapie/ASCT erhalten hatten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich therapiebedingter Mortalität, medianem PFS und OS (Neukirchen *et al.*, 2016). Krankheitsabhängige Faktoren, die Einfluss auf die Transplantationsfähigkeit nehmen, sind das Erkrankungsstadium, Aggressivität des Myeloms, Vorliegen von zytogenetischen Hochrisikomarkern und das

Ansprechen auf Therapien (*International Myeloma Foundation: Role of Transplant*, 2021).

Vor der Hochdosischemotherapie mit Melphalan erfolgt die Stammzellapherese aus dem peripheren Blut. Die gewonnene Menge CD34+ -Zellen sollte mindestens 2×10^6 CD34+ Zellen/kgKG betragen, optimal sind jedoch mindestens 5×10^6 CD34+ Zellen /kgKG, da die Anzahl der applizierten CD34+ -Zellen mit der Geschwindigkeit des Engraftments korreliert und bestenfalls Stammzellen für eine potenzielle Zweittransplantation konserviert werden können (Tricot *et al.*, 1995; Harousseau and Moreau, 2009). Zur Stammzellmobilisation aus dem Knochenmark können granulocyte colony-stimulating factors G-CSF verabreicht werden, was als steady-state mobilisation bezeichnet wird, jedoch teilweise mit schlechten Ergebnissen einher geht (Al Hamed *et al.*, 2019). Assoziiert mit Misserfolg bei der Stammzellapherese sind Art und Zykluszahl der Induktionschemotherapie, Einsatz von IMiDs (Lenalidomid, Thalidomid) und eine bereits durchgeführte ASCT (Goker *et al.*, 2020). Außerdem spielen das Ausmaß der Knochenmarksinfiltration sowie der Abstand zwischen Mobilisationstherapie und Apherese eine Rolle (Mendrone *et al.*, 2008; Goker *et al.*, 2020). Häufig wird der G-CSF-Gabe die Verabreichung von Hochdosis-Cyclophosphamid vorangeschaltet (Al Hamed *et al.*, 2019), was zwar die Tumorlast verringern kann, aber auch mit einer verlängerten Apheresedauer und vermehrtem Auftreten von unerwünschten Nebeneffekten einhergeht (Mohty and Harousseau, 2014). Eine neuere Substanz im Einsatz zur Stammzellmobilisation ist Plerixafor, ein CXCR4-Antagonist, welcher in Kombination mit G-CSF den mobilisierenden Effekt verstärkt (Liles *et al.*, 2005). Weitere Substanzen zur Stammzellmobilisation werden erforscht. Aktuell wird üblicherweise aber eine G-CSF-Monotherapie in Kombination mit Cyclophosphamid (ggf. auch mit Adriamycin im sog. CAD-Schema) und bei fehlendem Erfolg Plerixafor zusätzlich verwendet (Al Hamed *et al.*, 2019).

Auf die Stammzellapherese folgt die Hochdosischemotherapie. Diese wird aktuell klassischerweise mit 200 mg/m^2 Melphalan i.v. durchgeführt (Al Hamed *et al.*, 2019). Bei Melphalan handelt es sich um ein Zytostatikum, welches durch DNA-Alkylierung die DNA-Transkription und -Replikation beeinflusst und dadurch eine

zellzyklus-unabhängige Zytotoxizität ausübt (Falco *et al.*, 2007). So führt die Applikation der Hochdosistherapie zu einer Schädigung sowohl der Myelomzellen als auch der gesunden hämatopoetischen Stammzellen, weshalb sich die Gabe der zuvor gewonnenen und kryokonservierten Stammzellen anschließt (*International Myeloma Foundation: Role of Transplant*, 2021). Die gewonnenen CD34+ -Zellen werden 48 h nach der Melphalan-Gabe intravenös verabreicht, um die als Nebeneffekt der Hochdosischemotherapie entstandene Myelosuppression abzuschwächen und zu verkürzen (Harousseau and Moreau, 2009). Die CD34+ -Zellen wandern ins Knochenmark, wo sie anwachsen und neue Blutzellen produzieren. Diese Phase der Regeneration dauert ca. 3 Wochen und wird im Erfolgsfall Engraftment genannt (*International Myeloma Foundation: Role of Transplant*, 2021).

Cavo *et al* verglichen in einer in Europa durchgeführten Phase III-Studie das Outcome von einfach und doppelt autolog transplantierten neudiagnostizierten Patienten in der Ära neuer Substanzen, wobei doppelt transplantierte Patienten bessere Remissionstiefen, OS und PFS aufwiesen als einfach transplantierte. Dieser Effekt zeigte sich insbesondere bei Patienten mit Hochrisiko-Konstellationen (Cavo *et al.*, 2016). Stadtmauer *et al* jedoch konnten in einer US-amerikanischen Studie kein verbessertes Überleben in Standard- oder Hochrisikogruppen nachweisen (Stadtmauer *et al.*, 2019). Die Tandem-Transplantation ist weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Mit dem zunehmenden Einsatz neuer Substanzen in der Myelomtherapie wird sich zeigen, ob die ASCT auch künftig ein fester Therapiebestandteil bei transplantationsfähigen Patienten bleiben wird.

1.3.5 Konsolidierung und Erhaltungstherapie

Eine Konsolidierungstherapie ist nach aktuellen Empfehlungen umstritten und wird in Deutschland in der Regel nicht eingesetzt (Stadtmauer *et al.*, 2019; Rajkumar, 2020). Stadtmauer *et al* verglichen in einer 758 Patienten umfassenden Studie den Nutzen einer Konsolidierungstherapie nach ASCT gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie mit einer Lenalidomid-

Erhaltungstherapie ohne Konsolidierung, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte (Stadtmauer *et al.*, 2019).

An die ASCT schließt sich deshalb in der Regel eine langfristige Erhaltungstherapie an, um ggf. die Remission zu vertiefen und das PFS und OS zu verlängern (Mateos and San Miguel, 2017). Hierbei wird Lenalidomid als Standardtherapeutikum empfohlen, welches über das Erreichen der CR hinaus und für mindestens 2 Jahre angewendet werden sollte (Mateos and San Miguel, 2017; McCarthy *et al.*, 2017; Goldschmidt *et al.*, 2020). Eine Metaanalyse aus drei Studien, in denen die Lenalidomid-Erhaltungstherapie mit Placebo oder Beobachtung verglichen wurde, bestätigte ein deutlich verbessertes PFS und OS für Patienten mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie (McCarthy *et al.*, 2017). Bei Hochrisiko-Patienten mit del(17p)-Zytogenetik hat sich insbesondere Bortezomib in der Induktions- und Erhaltungstherapie als erfolgsversprechend bezüglich Remissionstiefe, OS und PFS erwiesen (Sonneveld *et al.*, 2012). Bortezomib zeigte auch in Kombination mit Lenalidomid exzellente Ansprechraten bei Hochrisiko-Patienten (Nooka *et al.*, 2014). Eine weitere vielversprechende Substanz aus der Gruppe der Proteasomen-Inhibitoren ist Ixazomib, welches als Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo zu signifikant verbessertem PFS führte und aktuell Gegenstand weiterer Studien ist (Dimopoulos *et al.*, 2019).

1.3.6 Therapieansprechen - Remissionstiefe

Die International Myeloma Working Group hat einheitliche Kriterien zur Definition und Ermittlung der Remissionstiefe festgelegt. Sie unterteilt das Therapieansprechen in: Stringente komplette Remission (sCR), komplette Remission (CR), nahezu komplette Remission (nCR) sehr gute partielle Remission (VGPR), Partielle Remission (PR), Minimales Ansprechen (MR) und Stabile Erkrankung (SD) (sowie Progress und klinischer Rückfall) anhand der Parameter M-Protein in Serum und Urin, Freie-Leichtketten-Quotient, Weichteilmanifestation und Plasmazellzahl im Knochenmark (*IMWG Uniform Response criteria for MM*, 2006; Kumar *et al.*, 2016).

Tabelle 2: Kriterien der Remissionstiefe

| Remissionstiefe | Kriterien |
|---|---|
| Stringente komplette Remission (sCR) | CR plus normale FLC-Ratio sowie keine klonalen Zellen mehr im Knochenmark immunhistochemisch oder mittels Immunfluoreszenz nachweisbar |
| Komplette Remission (CR) | Negative Immunfixation in Serum und Urin, keine Weichteil-Plasmozytome, <5% Plasmazellen im Knochenmark |
| Nahezu komplette Remission (nCR) | Paraprotein in Immunfixation nachweisbar, jedoch nicht in Serum- oder Urinelektrophorese |
| Sehr gute partielle Remission (VGPR) | Paraprotein in Immunfixation nachweisbar, jedoch nicht in Serum- oder Urinelektrophorese, oder: >90% Reduktion des M-Proteins im Serum plus M-Protein im Urin <100mg/24h |
| Partielle Remission (PR) | >50% Reduktion des Serum-M-Proteins und Reduktion des Paraproteins im Urin um >90% oder <200mg/24h |
| Minimales Ansprechen (MR) | 25-49% Reduktion des Serum-M-Proteins 50-89% Reduktion des Paraproteins im 24h-Urin, welches aber >200mg/24h ist |
| Stabile Erkrankung (SD) | Entspricht nicht Kriterien von sCR bis MR |

Quelle: Angelehnt an (Tate et al., 2012)

Mit der Einführung neuer diagnostischer Möglichkeiten zur Detektion der Remissionstiefe gelangen immer genauere Unterscheidungen, weswegen zur anfänglichen CR bereits die stringente CR hinzugefügt wurde, welche auch den FLC-Quotienten und die Immunhistochemie des Knochenmarks berücksichtigt (Kumar *et al.*, 2016). Gegenstand aktueller Forschung ist die *minimal residual disease MRD*, die durch die bei der bisherigen Einteilung verwendeten Untersuchungsmethoden nicht detektierbar ist. Eine Metaanalyse von Munshi et al zeigte jedoch, dass der MRD-Status unabhängig der in den untersuchten Studien verwendeten Therapien das Outcome beeinflusst, so ist MRD-Negativität mit verbessertem PFS und OS assoziiert (Munshi *et al.*, 2017).

1.3.7 Rezidive

Das mediane progressionsfreie Überleben liegt aktuell bei ca. 3-4 Jahren (McCarthy *et al.*, 2012; Durie *et al.*, 2017). Ein Progress/Rezidiv ist nach der IMWG dadurch definiert, dass das M-Protein in Serum und/oder Urin, die

Differenz der FLC oder der Anteil von Plasmazellen im Knochenmark um einen festgelegten Wert, mindestens aber 25% vom niedrigsten erreichten Wert, ansteigt. Auch über ein Wachstum von Knochen- oder Weichteilläsionen kann ein Fortschreiten der Erkrankung definiert werden, oder aber durch die Entwicklung einer nicht anders zu erklärenden Hyperkalzämie (*IMWG Uniform Response criteria for MM*, 2006).

In der Rezidivtherapie steht eine noch größere Anzahl an zugelassenen Wirkstoffen zur Verfügung als in der Induktionschemotherapie. Die Kombinationen dieser Substanzen (IMiDs, Proteasominhibitoren, CD-38-Antikörper, SLMF7-Antikörper, XPO1-Hemmer, Alkylantien, BCMA-zielgerichtete Therapien wie CAR-T Zellen oder bispezifische Antikörper, und weitere) sind komplex, ermöglichen der Mehrzahl der Patienten aber noch weitere, teilweise sehr effektive Folgetherapien (Bazarbachi *et al.*, 2019).

Auf die Rezidivtherapie soll hier nicht weiter eingegangen werden, da der Fokus dieser Arbeit auf der Erstlinientherapie liegen soll.

1.4 Zentrale Fragestellung / Zielsetzung

Aktuell können Patienten die Induktionschemotherapie sowohl an Universitätskliniken als auch akademischen Lehrkrankenhäusern oder aber im Bereich der ambulanten kassenärztlichen Versorgung erhalten. Bisher ist nicht bekannt, ob die Institution, an der die Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms durchgeführt wird, den Outcome der Therapie relevant beeinflusst. Dies ist jedoch beispielsweise bei der chronisch myeloischen Leukämie bereits beschrieben.

Aus einer Studie der German CML Study Group aus dem Jahr 2014 ging hervor, dass eine Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben von an chronischer myeloischer Leukämie erkrankten Patienten und dem Krankenhaus-Setting besteht. Patienten, welche in sogenannten „Teaching-Hospitals“ behandelt wurden, zeigten einen deutlich verbesserten Outcome gegenüber Patienten, die ihre Therapie in kommunalen Krankenhäusern bzw. bei niedergelassenen

Fachärzten erhielten (Lauseker *et al.*, 2014). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Therapie des Multiplen Myeloms deutlich komplexer und weniger standardisiert abläuft als die Therapie der CML. So kommen beim MM zahlreiche verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zum Einsatz, welche häufig im Rahmen von Studien erstmalig angewendet werden.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, den von der CML bekannten Sachverhalt für das Multiple Myelom zu prüfen. Dazu sollte die Remissionstiefe nach der Induktionstherapie von autolog ersttransplantierten Patienten, die am Universitätsklinikum Gießen/Marburg anbehandelt wurden, mit der Remissionstiefe von Patienten, welche ihre Induktionstherapie bei einem peripheren Zuweiser (Klinikum Fulda als „teaching hospital“ und kommunale Krankenhäuser sowie niedergelassene Fachärzte) erhalten haben, verglichen werden.

Erste Hypothese: Es gibt einen Unterschied in der Remissionstiefe der 3 Patientengruppen.

Als sekundärer Endpunkt wurde die gesammelte Menge von CD34+ Zellen erhoben, um einen möglichen Zusammenhang von Therapiestärke und Stammzellmobilisation zu untersuchen. Mit zunehmendem Einsatz neuer Substanzen lassen sich inzwischen zwar tiefere Remissionen erreichen, jedoch zeigt sich die Stammzellsammlung zunehmend erschwert. So zeigten Laurent *et al.* in einer Studie aus dem Jahr 2021, dass beim Einsatz von Revlimid weniger Stammzellen mobilisiert werden konnten und vermehrt Plerixafor zur Stammzellmobilisation benötigt wurde (Laurent *et al.*, 2021).

Zweite Hypothese: Eine intensivere Induktionstherapie führt zu einer niedrigeren Stammzellzahl im Apheresat.

2 Material und Methoden

2.1 Konzept

In einer einzeitigen, retrospektiven Kohortenanalyse wurden Patienten, welche zur Induktionstherapie an einem universitären Transplantationszentrum in Behandlung waren mit Patienten verglichen, die ihre Induktionstherapie an einem akademischen Lehrkrankenhaus oder im System der ambulanten kassenärztlichen Versorgung erhalten haben und erst zur Hochdosistherapie an das Transplantationszentrum überwiesen wurden. Insgesamt wurden die Daten von 207 Patienten mit autologer Transplantation zwischen dem 01.02.2012 und dem 31.12.2020 untersucht. Davon konnten 184 Patienten analysiert werden.

Ziel der Arbeit war der Vergleich der Remissionstiefe nach der Induktionstherapie. Als weiterer Endpunkt wurde die entnommene Stammzellzahl ausgewertet.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle am Multiplen Myelom erkrankten Patienten, die zwischen dem 01.02.2012 und dem 31.12.2020 am Universitätsklinikum Marburg ihre erste Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation aufgrund eines multiplen Myeloms erhalten haben. Zuvor musste eine Induktionstherapie in Deutschland verabreicht worden sein.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die an einem asekretorischen Myelom erkrankt waren, oder andere Myelom-ähnliche Erkrankungen hatten, welche weder IgG, IgA, IgD noch Leichtketten produzierten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Dies galt ebenso für Patienten, deren führende Erkrankung nicht das Multiple Myelom darstellte, beispielsweise Patienten mit einer AL-Amyloidose oder einem Morbus

Castleman. Bei der Datenerhebung stellte sich heraus, dass von mehreren Patienten, die die Induktionstherapie erhalten hatten, nur unzureichend Daten erfasst worden waren, was eine korrekte Bestimmung der Remissionstiefe unmöglich machte. Auch sie wurden zwangsläufig ausgeschlossen, ebenso wie Patienten, bei denen innerhalb der in der Studie festgelegten zeitlichen Abstände kein Paraprotein bestimmt worden war.

Um den M-Gradienten in der Serumproteinelektrophorese sehen und somit die Remissionstiefe bestimmen zu können, war eine graphische Auftragung der Serumprotein-Elektrophorese-Kurve nötig. Da diese erst ab dem 10.02.2012 im elektronischen System digital erfasst worden war, wurden vorher transplantierte Patienten ausgeschlossen, wenn auch am zweiten Zeitpunkt (Tag X) keine Serumprotein-Elektrophorese einsehbar war. Von Patienten ohne Leichtketten-Myelom, die an Tag X eine negative Serumprotein-Elektrophorese aufwiesen, musste entweder eine positive Serumprotein-Elektrophorese oder ein deutlich erhöhtes Paraprotein von vor Therapiebeginn vorliegen, um eine komplette oder sehr gute Remission zu bestätigen und um zu vermeiden, dass Leichtketten-Myelome übersehen wurden. War dies nicht der Fall, wurden die Patienten in der Studie nicht berücksichtigt.

Zudem erfolgte ein Ausschluss, wenn Patienten ihre Induktionstherapie nicht in Deutschland erhalten hatten, was allerdings nur zwei Patienten betraf.

Von allen 207 Patienten, die zwischen dem 01.02.2012 und dem 31.12.2020 am Universitätsklinikum Marburg autolog ersttransplantiert worden waren, wurden insgesamt 23 Patienten wegen unvollständiger Datenlage oder nicht messbaren Paraproteins aus der Studie ausgeschlossen. Davon hatten 4 Patienten die Induktionschemotherapie am UKGM erhalten, 7 an einem akademischen Lehrkrankenhaus (Fulda) und 10 bei den anderen Zuweisern. 2 Patienten, welche die Induktionstherapie im Ausland erhalten hatten, wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

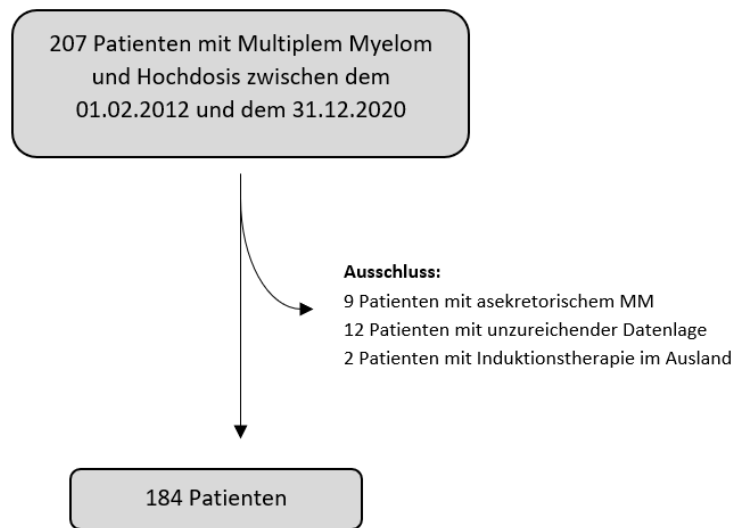


Abbildung 3: Verlaufsblot Studienkollektiv

2.2.3 Gesamtkollektiv

Nach Anwendung der Studienkriterien ergab sich ein Patientenkollektiv von 184 Patienten, davon 61 Patienten mit Induktionschemotherapie am UKGM, 38 Patienten, die aus Fulda zugewiesen worden waren und 85 Patienten, die die Induktionschemotherapie im System der ambulanten kassenärztlichen Versorgung erhalten hatten. Letzteres umfasst sowohl niedergelassene Fachärzte als auch Krankenhäuser ohne universitäre Lehre. Die Analyse des Gesamtkollektivs befindet sich im Ergebnisteil.

Es liegt eine Genehmigung der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Durchführung der Studie vor. Alle Daten wurden lediglich retrospektiv erhoben und anonymisiert ausgewertet. Die Patienten hatten in die Datenverarbeitung zu Zwecken der wissenschaftlichen Qualitätssicherung im Rahmen der Transplantation eingewilligt.

2.3 Vorgehen und Datenerhebung:

2.3.1 Zeitrahmen

Als Start der Induktionstherapie wurde der Beginn des 1. Zyklus mit einer myelomspezifischen Therapie gezählt. Eine Vortherapie mit Dexamethason wurde nicht als Beginn der Induktionstherapie gewertet. Zur Berechnung des Paraproteins vor „Tag 1“ wurden Daten verwendet, die maximal im 2. Monat vor Beginn der Induktionschemotherapie erhoben worden waren. Lagen mehrere Messzeitpunkte vor, wurde der Zeitpunkt gewertet, welcher am dichtesten vor Beginn der Induktionstherapie lag.

Als zweiter Zeitpunkt (Tag X) wurde das Datum der Melphalan-Hochdosistherapie festgelegt. Die zur Berechnung verwendeten Laborwerte sollten so dicht wie möglich am Termin der Hochdosis erhoben worden sein. Bei länger zurückliegenden Messungen durften maximal Werte verwendet werden, die noch am letzten Tag der Induktionschemotherapie erhoben worden waren, nicht jedoch vor oder während der Induktion. Ebenfalls genutzt wurden Laborwerte vom Tag der Hochdosischemotherapie selbst und maximal am Tag danach.

Auch bei Patienten, die noch während ihrer Induktion rückfällig wurden, und/oder deren Induktionstherapie mehrmalig umgestellt werden musste, die teilweise sogar über 1 Jahr induziert wurden, wurde nur Tag 1 und Tag X betrachtet.

Da für die Bestimmung der Remissionstiefe mindestens die grafische Auftragung der Serumprotein-Elektrophoresen am Tag der Hochdosis-Chemotherapie benötigt wurde, diese aber erst ab Februar 2012 im System der Universitätsklinik Marburg erfasst wurde, beginnt die Datenerhebung mit der ersten Transplantation am 10.02.2012.

2.3.2 Zuordnung zu den 3 Kohorten

Die Zuordnung zu den 3 Kohorten „Induktionschemotherapie am UKGM“ (Standort Marburg), „Induktionschemotherapie an einem akademischen Lehrkrankenhaus“ (teaching-hospital) und „Induktionschemotherapie im System

der kassenärztlichen Versorgung“ (non-teaching institution) erfolgte anhand des Ortes, an dem die Induktionstherapie verabreicht worden war. Patienten, die an mehreren Orten eine Chemotherapie erhalten hatten, wurden dem Ort zugeteilt, an dem die Mehrheit der Dosen verabreicht worden war.

2.3.3 Vorgehen

Die Patienten wurden aus dem Transplantationsregister der Universitätsklinik Marburg identifiziert. Die Datenerhebung erfolgte aus den Patientenakten über die Klinik-Informationssysteme Orbis und Medico, sowie durch Datenabfrage bei den zuweisenden Institutionen.

2.4 Kriterien zur Erfassung der Remissionstiefe

Aktuell werden für die Bestimmung der Remissionstiefe die IMWG-Kriterien herangezogen (s. 1.3.6). Diese beinhalten die Beurteilung anhand der Serumproteinelektrophorese, Immundefixationen aus Serum und Urin, FLC-Quotienten, Weichteil-Läsionen sowie Plasmazellen in der Knochenmarkspunktion. In dieser Arbeit soll die Remissionstiefe anhand der Serum- und Urin-Parameter untersucht werden, weswegen Weichteil-Läsionen und Knochenmarks-Untersuchungen nicht in die Betrachtung mit einbezogen wurden.

Da die Testfrequenz der Sammelurine in den Gruppen nicht gleich verteilt war und zudem von zahlreichen Patienten keine Urindiagnostik erhoben wurde, wurde in dieser Arbeit ein angepasstes Testverfahren angewandt, welches ein Bias durch fehlende Urindiagnostik verhindern soll. Die jeweiligen Vorgehensweisen werden im Folgenden genau erklärt.

2.4.1 Myelome mit sezernierten Immunglobulinen

Myelome, welche vollständige Immunglobuline produzierten, wurden vorwiegend anhand der Serumprotein-Elektrophorese beurteilt (s. Abbildung). Bei Myelomen, die in der Gammaglobulin-Bande der Serumprotein-Elektrophorese erfasst

wurden, wurde der prozentuale Anteil dieser Bande am Gesamtprotein im Serum bestimmt.

Da Paraprotein, welches in der β -Bande läuft, schlecht quantifizierbar ist, wurde hier der im Serum gemessene Wert herangezogen (Wijeratne *et al.*, 2019). Da dies vorwiegend IgA-Myelome betrifft, wurden diese folglich über die im Serum gemessene IgA-Konzentration berechnet.

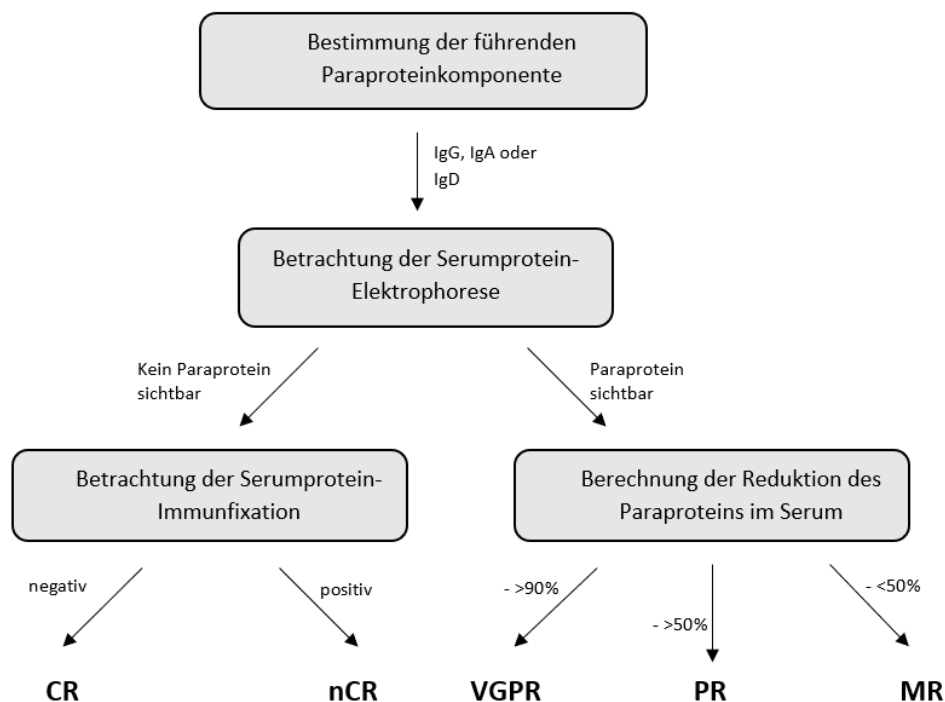


Abbildung 4: Vorgehen bei MM mit intaktem Paraprotein

Nicht immer war eine graphisch aufgetragene Serumprotein-Elektrophorese vor der Induktionschemotherapie vorliegend. Wenn die entsprechenden Mengen des Paraproteins jedoch im Arztbrief eingetragen worden waren, wurde dieser Wert zur Berechnung verwendet. Zudem diente er dazu, sicherzustellen, dass initial ein messbares Paraprotein vorgelegen hatte.

2.4.2 Leichtketten-Myelome

Da nicht für alle Patienten die vollständigen Staging-Untersuchungen vorlagen und insb. die Testfrequenz für Sammelurine in den Gruppen nicht gleich war, wurde ein eigenes Verfahren zur Ermittlung der Remissionstiefe entwickelt, um ein Bias zu verhindern.

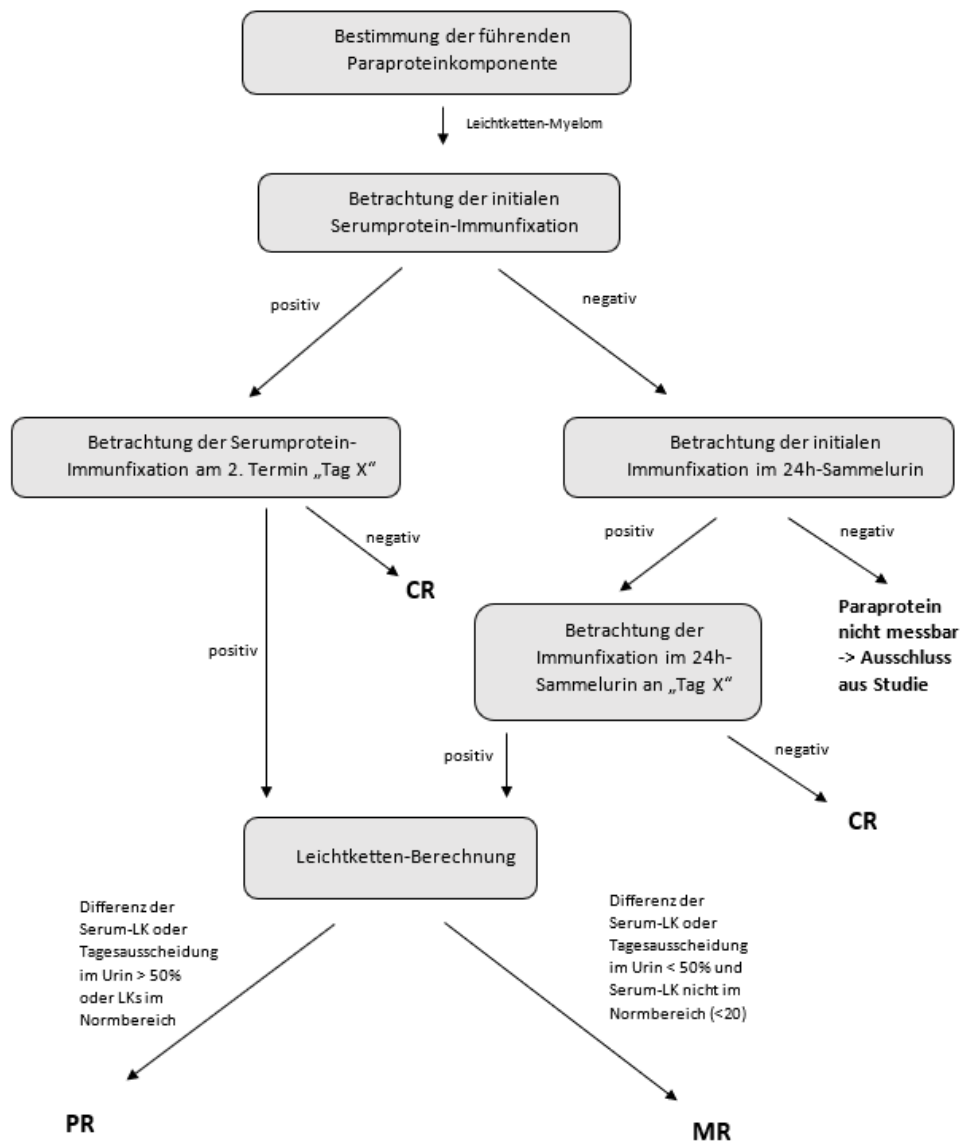


Abbildung 5: Vorgehen beim Leichtketten-MM

Die Einstufung erfolgte nach den oben genannten Kriterien.

Zusätzlich wurden mehrere Ausnahmen formuliert:

- Erläuterung 1: Wenn die Immunfixation ein monoklonales Protein auswies, welches nicht dem initial vorliegenden Paraprotein entsprach und somit nicht zur Messung geeignet war, wurde dieses nicht gewertet. Dies galt zum Beispiel für mehrere Patienten, welche Isatuximab erhalten hatten und nach der Induktionschemotherapie in der Immunfixation ein monoklonales IgG-Kappa nachgewiesen wurde, was nicht ihrem initialen Paraprotein entsprach (z.B. initiales Paraprotein: IgA-Lambda). Wenn das initiale Paraprotein eindeutig nicht genannt wurde, wurde die Serumprotein-Immunfixation als negativ gewertet.
- Erläuterung 2: Wenn die Immunfixation aus technischen Gründen auch initial das Paraprotein nicht gefunden hatte, wurde anhand der bestmöglichen anderen Methode (Leichtketten-Differenz in Serum oder, bei Leichtketten-Myelomen vom Typ Kappa, Urin, ansonsten anhand der Serumprotein-Elektrophorese) entschieden.
- Erläuterung 3: Wenn Hinweise für eine falsch niedrige Messung der Leichtketten in Serum oder Urin vorlagen (z.B. durch nicht-durchgeführte Verdünnung) oder die Krankheit bereits bei der Erstdiagnose schon im Serum nicht gut messbar war (z.B. durch Präzipitation), wurde anhand der jeweils anderen Parameter und der Immunfixation entschieden.
- Wenn sich das Ansprechen nicht valide bestimmen ließ, wurden die Patienten ausgeschlossen.
- Sonderfälle oder Patienten, deren Paraprotein wiederholt präzipitierte und somit zu falschen Messergebnissen geführt hatte, wurden individuell beurteilt.
- Bei Patienten, die bereits vor Beginn der Induktionstherapie eine negative Serum-Immunfixation aufwiesen, zum Beispiel da sie oligosekretorisch waren, wurde der Urin zur Beurteilung herangezogen, um beispielweise eine CR bei negativer Immunfixation bestätigen zu können.

2.5 Berechnung des Paraproteins bei positiver SPEP

Die Berechnung des Paraproteins erfolgte bei Myelom-Subtypen mit intaktem Paraprotein anhand einer Integralfunktion zur Berechnung der Fläche der in der Serumelektrophorese aufgetragenen Kurve (s. Abbildung 6). Hierfür wurde der in der SPEP ermittelte Prozentwert der paraproteinbeinhaltenden Bande (meist Gamma-Globulin-Fraktion), mit dem Gesamt-Serumprotein des Patienten multipliziert. Diese Rechnung wurde jeweils für Tag 1 und Tag X durchgeführt, um dann die prozentuale Reduktion des Paraproteins beurteilen zu können.

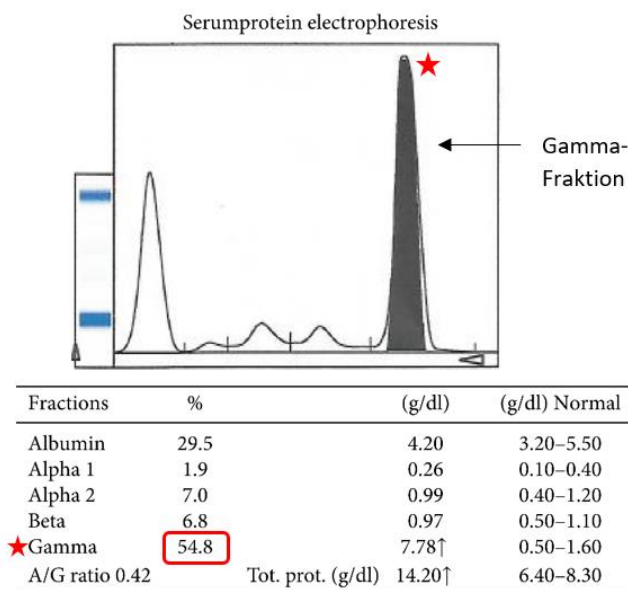


Abbildung 6: Gamma-Fraktion in der Serumelektrophorese

Quelle: Modifiziert nach (Ram, Furqan and Ahmed, 2019)

Bei Patienten mit MM vom IgA-Typ und einem schlecht abgrenzbaren Paraprotein (z.B. in der Beta-Globulin Bande), wurde der im Serum bestimmte quantitative IgA-Wert von Tag 1 und Tag X verglichen.

Bei Leichtketten-Myelomen wurde die im Serum bzw. Urin ermittelte Menge an Leichtketten verwendet (s. Abbildung 5).

2.6 Statistische Methoden

Zur statistischen Berechnung wurde das Statistikprogramm GraphPadPrism verwendet. Als statistischer Test zur Überprüfung der Signifikanz diente der Mann-Whitney-U-Test.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 184 Patienten in der Studie erfasst, davon 111 Männer und 73 Frauen. Das mediane Alter zum Transplantationszeitpunkt lag bei 58 Jahren.

Tabelle 3: Patientenkollektiv nach Studiengruppe

| Studiengruppe | Patientenzahl | Mittelwert- Alter |
|--------------------------------|---------------|-------------------|
| UKGM | 61 | 56,11 |
| weiblich | 27 | 55,41 |
| männlich | 34 | 56,68 |
| Teaching-hospital Fulda | 38 | 58,37 |
| weiblich | 12 | 53,67 |
| männlich | 26 | 60,54 |
| Office-based physicians | 85 | 60,28 |
| weiblich | 34 | 61,74 |
| männlich | 51 | 59,31 |
| Gesamtergebnis | 184 | 58,51 |

61 Patienten hatten ihre Induktionstherapie am Universitätsklinikum Marburg erhalten, 38 Patienten waren an einem akademischen Lehrkrankenhaus (Klinikum Fulda) behandelt worden und 85 Patienten war die Induktionstherapie von office-based physicians (nicht-akademische Krankenhäuser und Praxen niedergelassener Fachärzte) verabreicht worden. Die 3. Gruppe setzte sich zusammen aus Krankenhäusern bzw. ärztlichen Praxen in Alsfeld, Bad Hersfeld, Bad Wildungen, Gießen, Homberg, Kassel, Marburg, Meschede, Schwalmstadt, Siegen und Wetzlar.

Das Durchschnittsalter war am UKGM mit rund 56 Jahren am geringsten und in der 3. Studiengruppe mit über 60 Jahren am höchsten. Am UKGM und in Fulda waren die weiblichen Patienten im Durchschnitt jünger als männlichen, in der Gruppe „office-based physicians“ verhielt es sich umgekehrt.

Bei insgesamt 146 (79,4%) Patienten lag ein Myelom mit komplettem Paraprotein vor, wobei 109 Fälle IgG (59,2%), 35 Fälle IgA (19,0%) und 2 Fälle IgD (1,1%) als Paraprotein aufwiesen. 38 Patienten (20,7%) waren an einem Leichtketten-Myelom erkrankt.

Tabelle 4: Subtyp nach Studiengruppe

| Patientengruppen | Patientenzahl | |
|---------------------------------|---------------|---------------|
| UKGM | 61 | 33,2% |
| IgG | 33 | 54,1% |
| IgA | 13 | 21,3% |
| LC | 15 | 24,6% |
| Teaching-hospital, Fulda | 38 | 20,7% |
| IgG | 24 | 63,2% |
| IgA | 7 | 18,4% |
| LC | 6 | 15,8% |
| IgD | 1 | 2,6% |
| Office-based physicians | 85 | 46,2% |
| IgG | 52 | 61,2% |
| IgA | 15 | 17,6% |
| LC | 17 | 20,0% |
| IgD | 1 | 1,2% |
| Gesamtergebnis | 184 | 100,0% |

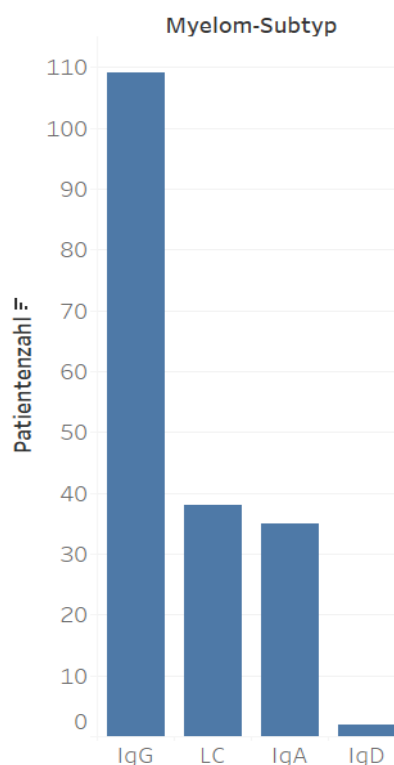


Abbildung 7: Subtyp-Verteilung gesamt

Insgesamt waren 39 Patienten (21,2%) im Rahmen einer Studie (GMMG-HD6, GMMG-HD7 oder GMMG-CONCEPT) behandelt worden, 38 davon am UKGM sowie ein Patient in Fulda. Dementsprechend befanden sich am UKGM 23 Patienten in keiner der 3 Studien, was rund 38% entspricht. Im Folgenden werden

nur die drei zuvor genannten Therapie-Studien berücksichtigt, wenn von „(Therapie-) Studienpatienten“ und „Patienten ohne Studie“ die Rede ist.

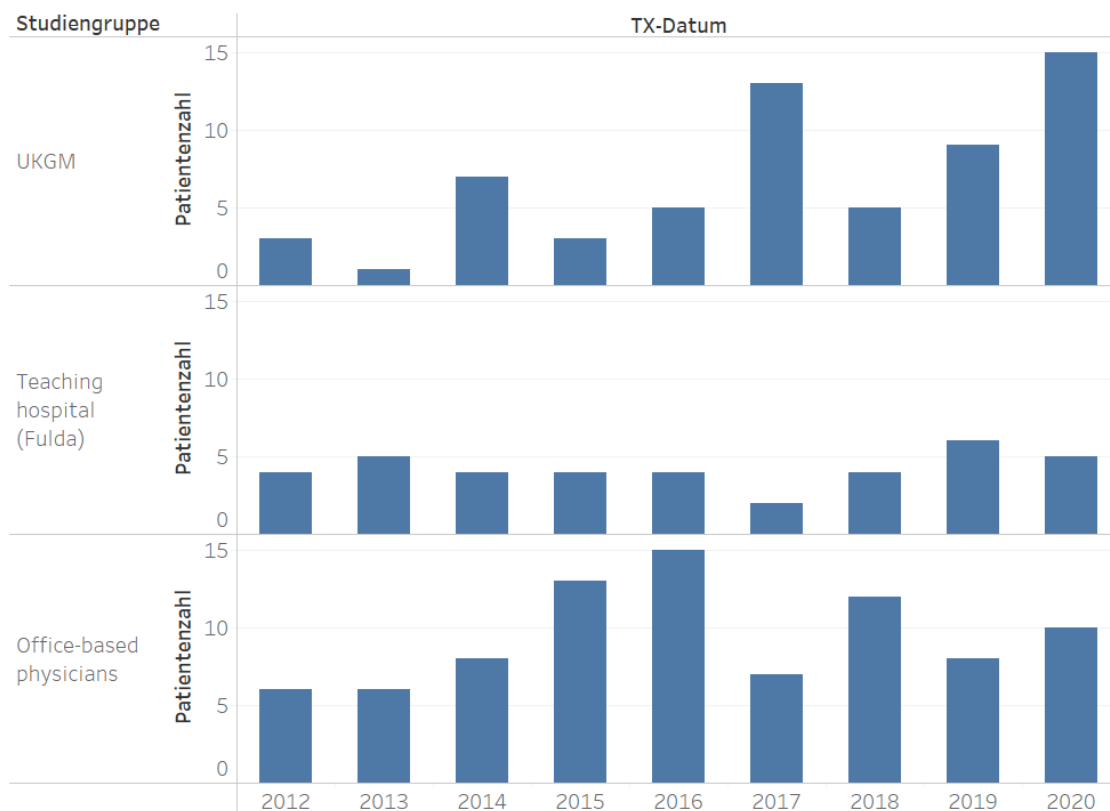


Abbildung 8: Patientenzahlen pro Jahr und Kohorte

Am UKGM gingen insbesondere ab 2016 transplantierte Patienten in die Auswertung ein. Bei den beiden Zuweiser-Gruppen zeigte sich nur ein leichter Anstieg bzw. eine gleichmäßige Verteilung der Patientenzahlen über die Zeit.

3.2 Remissionstiefe

3.2.1 Remissionstiefe Gesamtkollektiv

Die Remissionstiefe, welche insgesamt am häufigsten erreicht wurde, war eine Partielle Remission „PR“ bei 82 Patienten (44,6%). 42 Patienten (22,8%) erreichten eine komplette Remission (CR), weitere 42 Patienten (22,8%) eine

nahezu komplette Remission (nCR), 4 Patienten (2,2%) eine sehr gute partielle Remission (VGPR) sowie 14 Patienten (7,6%) ein minimales Ansprechen (MR). Das Therapieansprechen insgesamt (PR oder besser) lag demzufolge bei 92,4%.

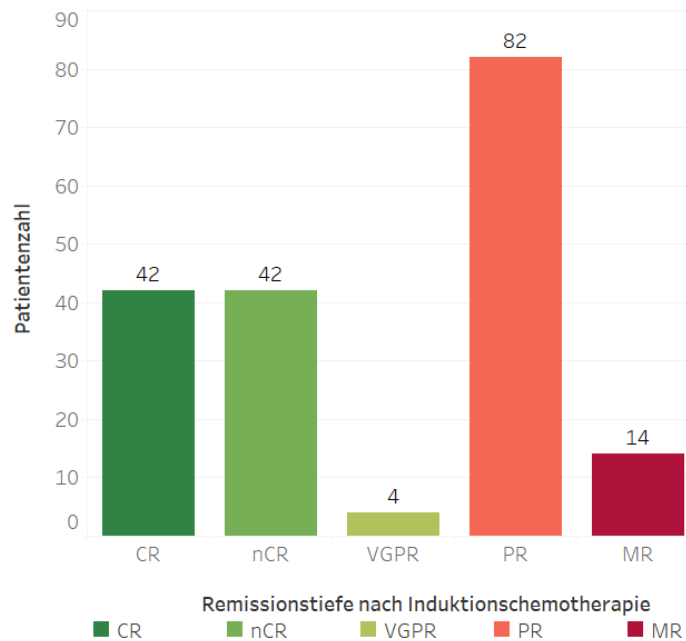


Abbildung 9: Remissionstiefe nach Induktionstherapie – alle Patienten

Eine sehr gute partielle Remission (VGPR) setzte voraus, dass in der Serumprotein-Elektrophorese noch ein Paraprotein sichtbar war, aber dennoch eine Reduktion des Serum-Paraproteins um >90% stattgefunden hatte. Dies war nur bei wenigen Patienten der Fall, da eine derartige Reduktion des Paraproteins meist mit einer negativen Serumprotein-Elektrophorese einher ging. Aus diesem Grund zeigte sich nur in einer Minderheit der Patienten eine VGPR.

3.2.2 Remissionstiefe nach Myelom-Subtyp

Im Vergleich der erreichten Remissionstiefen abhängig vom zugrunde liegenden Myelom-Typ zeigte sich folgende Verteilung:

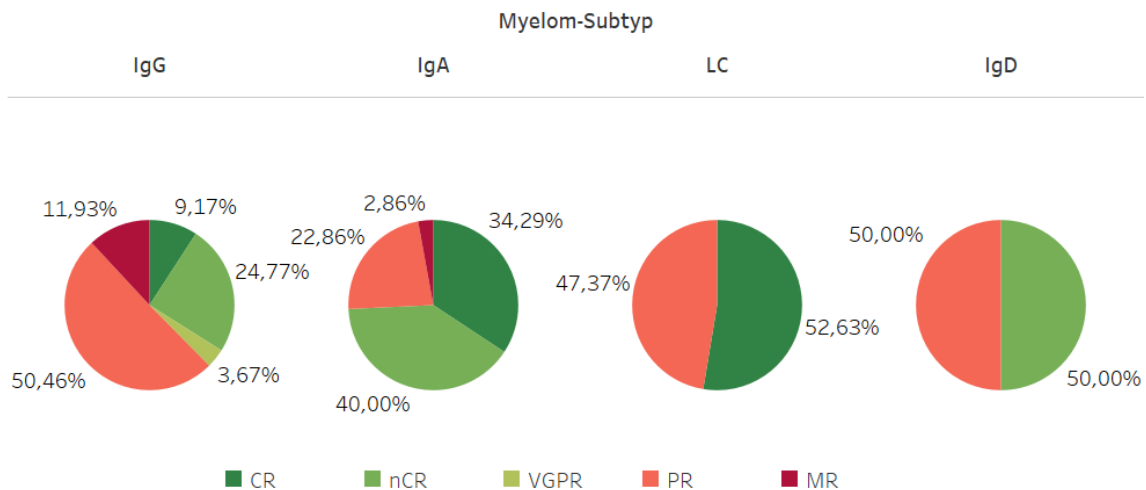


Abbildung 10: Remissionstiefe nach Myelom-Subtyp

Fast 75% der Patienten mit IgA-Myelom erreichten eine nahezu komplette Remission oder sogar eine komplette Remission. Patienten mit IgG-Myelom erlangten nur in knapp 35% der Fälle eine nahezu komplette Remission oder besser. Die dichotome Verteilung bei den Leichtketten-Myelomen ist der geänderten Vorgehensweise bei der Bestimmung der Remissionstiefe geschuldet (s. 2.4.2). Zu beachten ist außerdem, dass nur bei 2 Myelom-Patienten IgD als Paraprotein sezerniert wurde, weshalb die Verteilung hier die tatsächlichen Verhältnisse wahrscheinlich nur unzureichend abbildet.

3.2.3 Remissionstiefe nach Kohorte

Am Universitätsklinikum Marburg lag bei 40 Patienten (65%) nach Verabreichung der Induktionstherapie mindestens eine VGPR vor. In Fulda erreichten dies 15 Patienten (39%), in der 3. Studiengruppe 33 Patienten (38%). Der Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission (CR) war mit 32,79% (20 Patienten) am UKGM am höchsten.

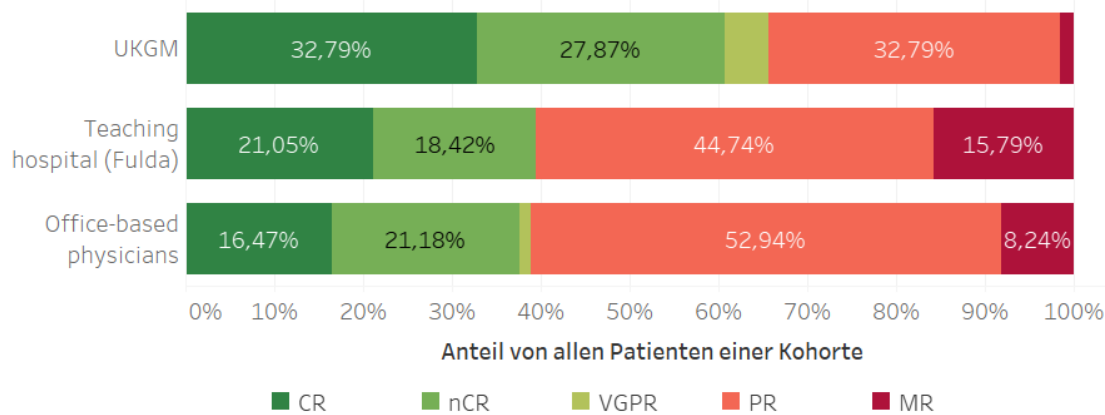


Abbildung 11: Verteilung der Remissionstiefe in den 3 Kohorten

Im Vergleich der Kohorte „UKGM“ zur Kohorte „Teaching-hospital Fulda“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0121$). Ebenso unterschieden sich die Kohorte „UKGM“ und die Kohorte „Office-based physicians“ signifikant voneinander ($p=0,0011$). Keine Signifikanz konnte beim Vergleich der beiden Zuweisergruppen nachgewiesen werden. Die mediane Remissionstiefe lag am UKGM bei einer nCR, in Fulda und bei den weiteren Zuweisern bei einer PR. In den beiden Zuweiser-Gruppen erreichten über die Hälfte der Patienten lediglich eine partielle Remission oder ein minimales Ansprechen. Das Therapieansprechen insgesamt (Overall response rate ORR: PR oder besser) war am UKGM mit 98,36% am höchsten, gefolgt von der Kohorte „office-based physicians“ mit 91,76% und der Kohorte „Teaching-hospital Fulda“ bei 84,21%.

3.2.4 Anzahl der Patienten in Therapiestudien

Die Rekrutierung in die 3 Therapiestudien HD6, HD7 und Concept erfolgte vor allem ab 2016. Es zeigte sich eine steigende Anzahl von Patienten, die in Therapiestudien behandelt wurden, insbesondere ab 2018. 62 Prozent der Patienten aus der Gruppe „UKGM“ waren im Rahmen von Therapiestudien behandelt worden.

Da nur ein Therapie-Studienpatient die Induktionschemotherapie nicht am UKGM, sondern am Klinikum Fulda erhalten hatte, sind in der folgenden Abbildung beispielhaft lediglich Patienten am UKGM aufgetragen. In der Gruppe „Office-based Physicians“ befanden sich keine Patienten aus Therapiestudien.

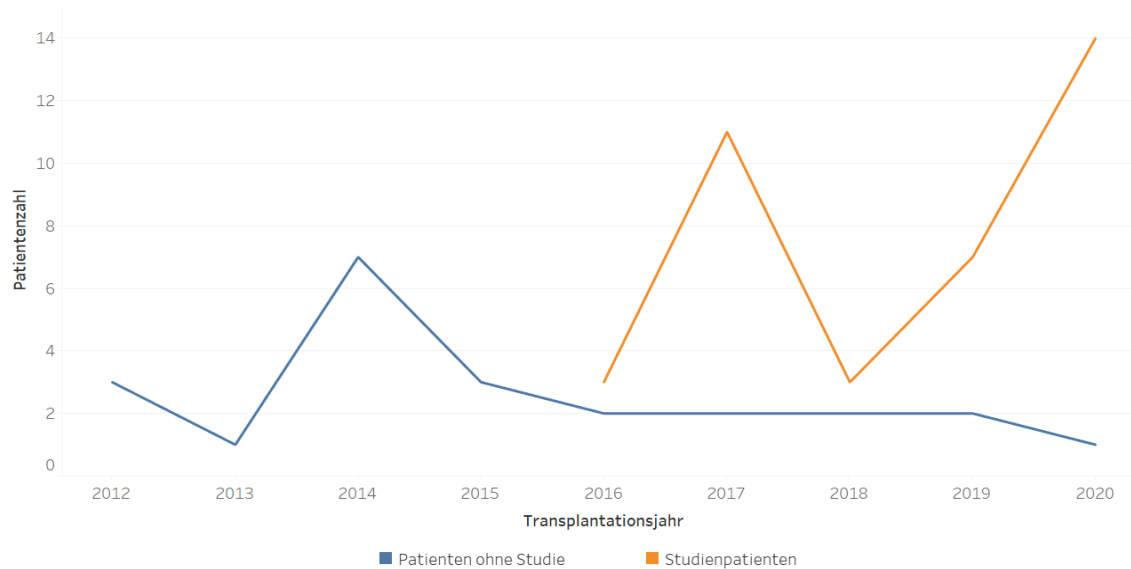


Abbildung 12: Patientenzahl am UKGM in Therapiestudien und ohne Studie

Im Jahr 2020 befanden sich also 14 der 15 Patienten (93,3%), die am UKGM die Induktionschemotherapie erhalten hatten, in einer Therapiestudie.

3.2.5 Remissionstiefe Patienten in Therapie-Studien vs. ohne Studie

Im Vergleich des Outcomes aller Patienten in Therapie-Studien mit dem von Patienten, die nicht in Studien eingegliedert waren, zeigte sich ein deutlicher Unterschied:

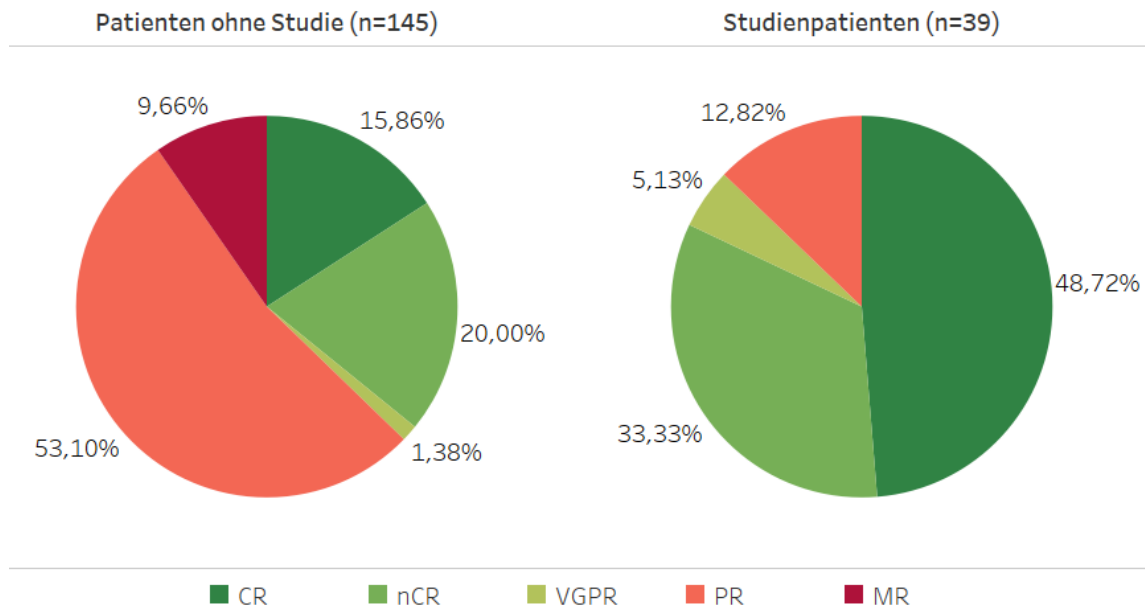


Abbildung 13: Remissionstiefen Therapiestudien-Patienten vs. ohne Studie

Patienten, die in einer der 3 erfassten Therapie-Studien behandelt worden waren, erreichten in über 87 % der Fälle eine sehr gute partielle Remission (VGPR) oder tiefere Remissionen. Dies war bei den übrigen Patienten in lediglich 37,24% der Fall. Bei Ausschluss aller Studienpatienten ließ sich im Vergleich der Kohorten UKGM und Fulda kein signifikanter Unterschied mehr feststellen ($p=0,7586$). Dieser Effekt zeigte sich ebenfalls bei Gegenüberstellung der Kohorte UKGM vs. „office-based physicians“ ohne Studienpatienten ($p=0,4521$). Auch hier ließ sich kein signifikanter Unterschied im Ansprechen nachweisen.

Untersuchte man hingegen lediglich die Patienten des UKGM und verglich dort Studienpatienten mit Patienten, die nicht in einer Studie behandelt wurden, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p<0.0001$) zugunsten der Studienpatienten).

3.2.6 Remissionstiefe im beobachteten Zeitraum

Bei Betrachtung der erreichten Remissionstiefe über den Studienzeitraum hinweg zeigte sich eine deutliche Tendenz hin zu tieferen Remissionen.

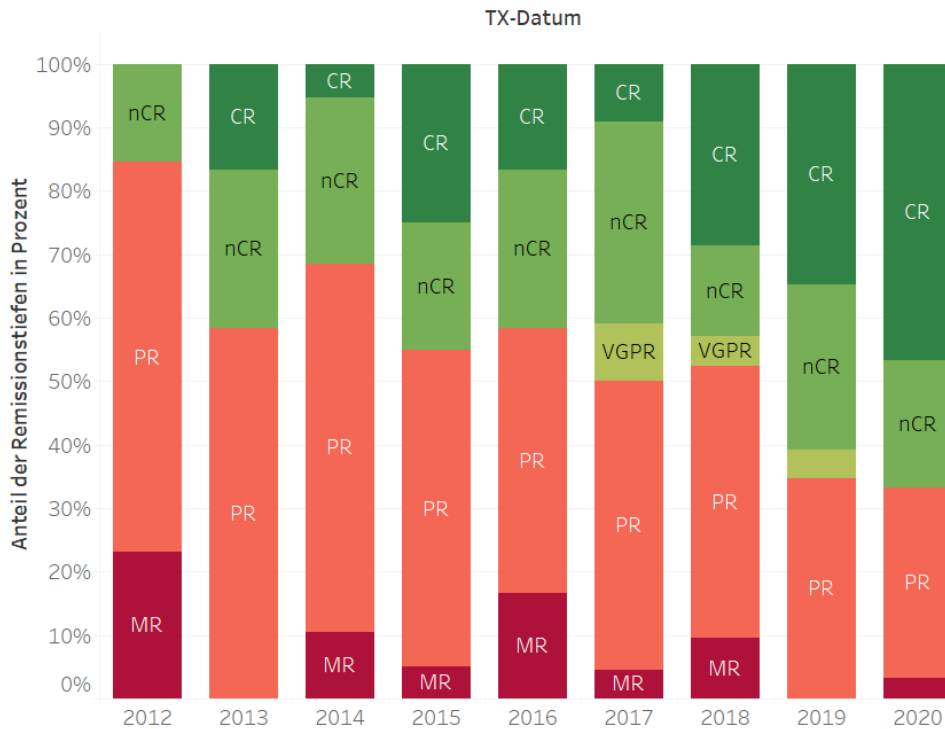


Abbildung 14: Remissionstiefe nach Jahr der Transplantation

So lag die VGPR-Rate (CR + nCR + VGPR) 2012 nur bei ca. 15%, im Jahr 2020 jedoch bereits 67%. Zudem erreichte im Jahr 2020 mit 47% fast die Hälfte aller Patienten eine komplette Remission. Eine MR lag in den Jahren 2019 und 2020 insgesamt lediglich noch bei einem Patienten vor.

Nach Analyse der einzelnen Kohorten im zeitlichen Verlauf zeigten sich deutliche Unterschiede. So zeichnete sich in der Gruppe der am UKGM behandelten Patienten ein deutlicher Trend zu tieferen Remissionen ab, welcher bei den beiden Zuweisergruppen nicht bzw. nur in abgeschwächter Form zu beobachten war. Bei Letzteren zeigte sich lediglich eine leichte Zunahme der erreichten kompletten Remissionen in den letzten Jahren.



Abbildung 15: Remissionstiefe nach Kohorte und Jahr

Auffällig war eine erhebliche Vertiefung der Remissionen am UKGM ab 2016. Zudem stiegen die Patientenzahlen am UKGM ebenfalls insbesondere ab 2016 deutlich an. Die Zahl der behandelten Patienten in den beiden Zuweisergruppen blieb trotz leichter Fluktuation in etwa gleich.

Im Vergleich der Patienten, welche in Therapiestudien behandelt wurden, mit allen Patienten in Behandlung außerhalb von Therapiestudien wurde deutlich, dass die tieferen Remissionen im zeitlichen Verlauf hauptsächlich dem steigenden Anteil an Studienpatienten ab 2016 zu verdanken waren (s. 3.2.4). Therapiestudien-Patienten erreichten bereits ab 2016 dauerhaft tiefere Remissionen als die Vergleichsgruppe. Gleichzeitig kam es nur in wenigen Fällen zum Erreichen lediglich einer PR, eine MR lag bei keinem Therapiestudienpatienten vor.



Abbildung 16: Remissionstiefe nach Jahr Therapiestudien-Patienten vs. Patienten ohne Therapiestudie

3.3 Stammzellapherese

Bei 176 Patienten ließ sich die Anzahl der entnommenen Stammzellen nachverfolgen. Patienten mit Induktionstherapie am UKGM wurden im Durchschnitt $8,88 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG entnommen. Bei den aus Fulda zugewiesenen Patienten lag dieser Wert bei $8,36 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG.

Die höchste durchschnittlich entnommene Stammzellzahl wiesen Patienten auf, die der Kohorte „Office-based physicians (OPB)“ zugeordnet waren. Hier lag der durchschnittliche Wert bei $10,91 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG. Es ließ sich jedoch lediglich im Vergleich der Kohorten „Teaching-hospital“ und „OBP“ ein signifikanter Unterschied feststellen.

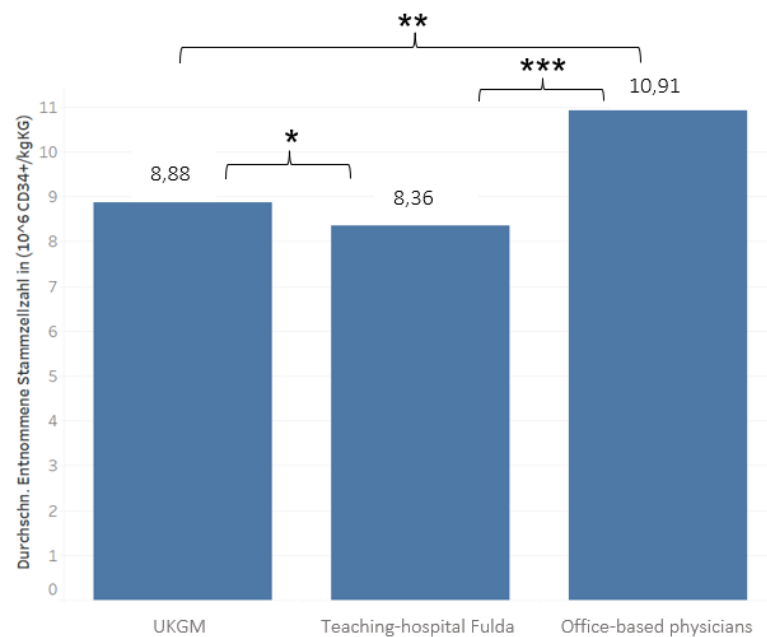


Abbildung 17: Entnommene Anzahl von CD34+ Zellen nach Kohorte

Unpaired T-Test with Welch's correction:

*p (UKGM vs. Teaching-hospital Fulda): p= 0,5217

**p (UKGM vs. Office-based physicians): p= 0,0798

***p (Fulda vs. Office-based physicians): p= 0,0231

Bei genauerer Analyse der Patienten anhand der entnommenen Stammzellzahl abhängig von der Behandlung innerhalb oder außerhalb einer Therapiestudie, zeigte sich bei Patienten, welche im Rahmen im Rahmen einer Therapiestudie behandelt wurden, ein signifikant verringerter Durchschnittswert als bei Patienten, die außerhalb von Therapiestudien eine Induktionstherapie erhielten. So lag der Durchschnittswert bei Studienpatienten bei $8,2 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG, bei Patienten ohne Therapiestudie bei $10,1 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG.

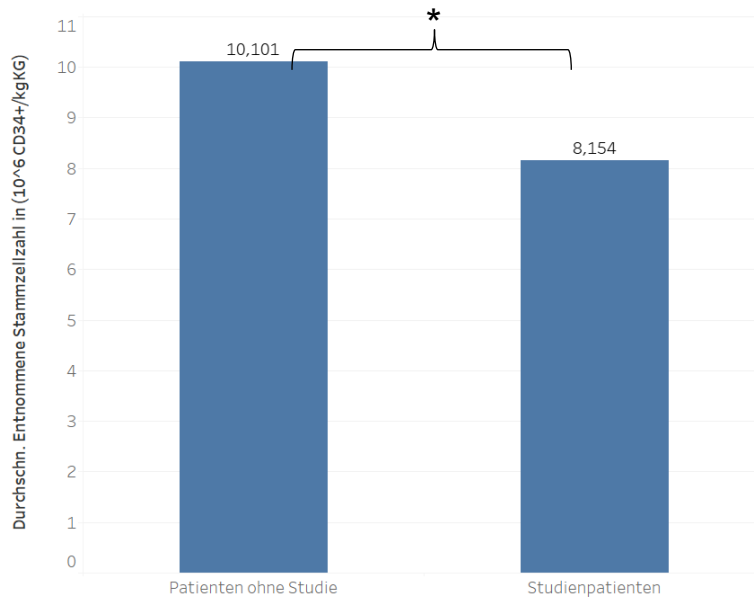


Abbildung 18: Entnommene CD34+Zellen Therapiestudie/ keine Therapiestudie

Unpaired T-Test with Welch's correction:

*p (Studienpatienten/ Patienten ohne Studie)= 0,0228

Bei Betrachtung der entnommenen Stammzellzahl pro kgKG abhängig vom Alter der Patienten ließ sich kein altersabhängiger Trend feststellen.

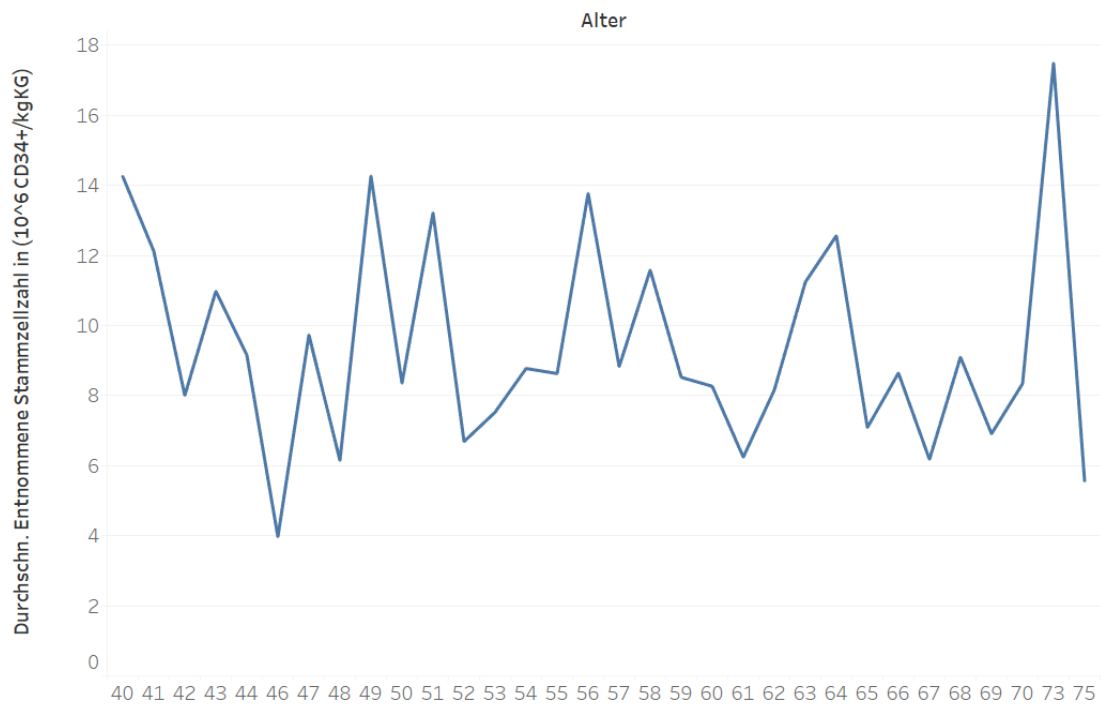


Abbildung 19: Entnommene CD34+Zellen nach Patientenalter

Die durchschnittlich entnommene Zahl der CD34+ Zellen pro kgKG nahm über den betrachteten Zeitraum beinahe kontinuierlich ab. Insgesamt verringerte sich der Durchschnittswert von $15,2 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG im Jahr 2012 auf $7,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG im Jahr 2020. Dies entspricht einer Reduktion von über 50% des Ausgangswerts.

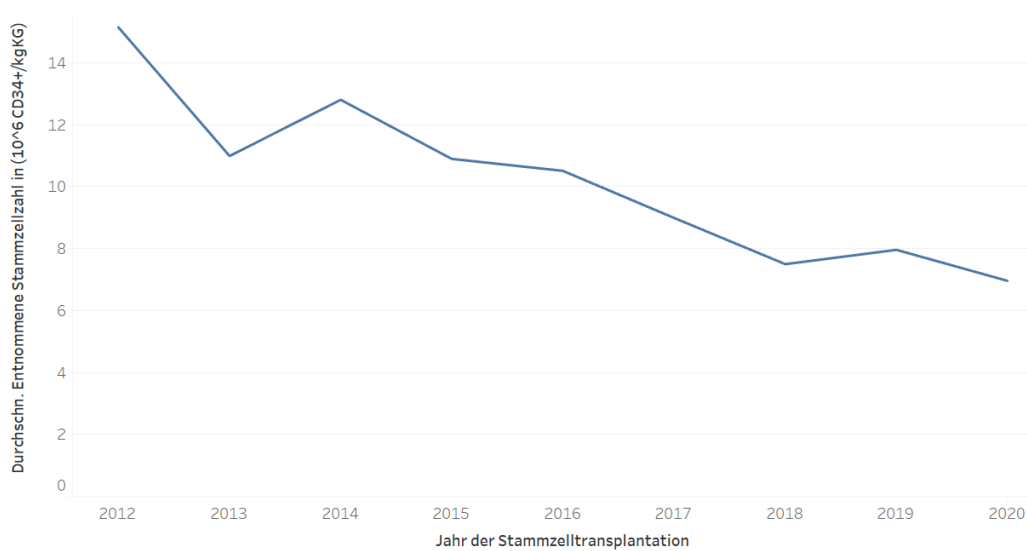


Abbildung 20: Entnommene CD34+ Zellzahl nach Transplantationsjahr

Die Zahl der mobilisierten CD34+ Zellen sank unabhängig davon, ob Patienten im Rahmen einer Therapiestudie behandelt wurden, oder nicht.

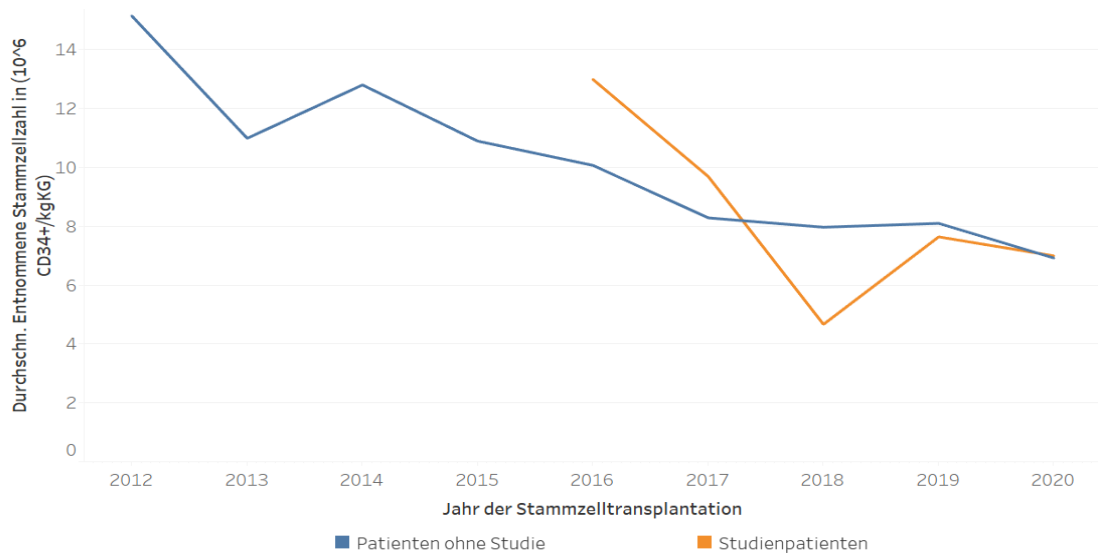


Abbildung 21: Gesammelte CD34+ Zellen n. Jahr und Therapiestudie ja/nein

4 Diskussion

Der Einsatz verschiedener Induktionstherapien in der Behandlung des erstdiagnostizierten Multiplen Myeloms ist teilweise durch regulatorisch- oder zulassungsbedingte Probleme erschwert. Zusätzlich werden aktuell mehrere neue Substanzen in klinischen Studien geprüft, welche naturgemäß hauptsächlich an akademischen Zentren Patienten rekrutieren. Daneben wird ein erheblicher Anteil von Patienten im System der niedergelassenen Fachärzte diagnostiziert und therapiert. Diese Patienten werden den akademischen Zentren nach der Induktionstherapie zur Hochdosistherapie zugewiesen.

Bislang ist nicht bekannt, ob und inwiefern die Institution, an der die Erstlinientherapie beim Multiplen Myelom durchgeführt wird, das Ansprechen auf die Therapie beeinflusst. In der vorliegenden Studie wurde eine Assoziation zwischen Remissionstiefe und Ort der Induktionstherapie anhand von Patienten, welche an einem akademischen Zentrum behandelt wurden, mit Patienten verglichen, welche die Erstlinientherapie in akademischen Lehrkrankenhäusern oder im Bereich der Niedergelassenen bzw. kommunalen Krankenhäuser erhalten hatten.

4.1 Einordnung der Repräsentativität

In dieser Studie wurden 184 Patienten mit multiplem Myelom vor ihrer ersten, autologen Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Marburg anhand ihrer Remissionstiefe nach der Induktionstherapie beurteilt. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation ist mit 58 Jahren vergleichsweise niedrig, was der Tatsache geschuldet ist, dass nur transplantationsfähige Patienten betrachtet wurden. Das Verhältnis von Patientinnen zu Patienten entspricht in etwa der allgemeinen Studienlage, ebenso die Häufigkeit der Subtypen, wobei der IgG-Subtyp mit fast 60% am häufigsten vorlag. Die häufigste erreichte Remissionstiefe in dieser Studie stellte mit rund 45% die partielle Remission dar. Dies wird therapieabhängig durch andere Studien bestärkt (Lahuerta et al., 2008; Garderet et al., 2018; Bove, Garrido and Riva, 2020). Mit

einer Overall Response Rate von >92% ist das Therapieansprechen des Patientenkollektivs vergleichsweise gut.

Bei Analyse der Remissionstiefe nach Myelom-Subtyp präsentierte das IgA-Myelom weitaus höhere Ansprechraten mit tieferen Remissionen als alle anderen Subtypen. So erreichten fast 75% aller Patienten mit IgA-Myelom eine nCR oder sogar CR. Dies ist in der Literatur so nicht beschrieben und wahrscheinlich dem Umstand geschuldet, dass das Paraprotein beim IgA-Myelom typischerweise nicht in der Gammaglobulinbande ersichtlich, sondern häufig in der β -Bande zu finden ist. Dies führt dazu, dass kleine Mengen Paraprotein schwerer erkennbar sind und die Serumproteinelektrophorese frühzeitiger als negativ erachtet wird und somit eine nCR diagnostiziert wird. Da weitere Diagnosekriterien wie beispielsweise die Knochenmarkspunktion nicht in die Auswertung miteingeschlossen wurden, kann es so zu scheinbar deutlich verbesserten Ansprechraten gekommen sein. Die hohe Anzahl von kompletten Remissionen wird hierdurch jedoch nicht erklärt, da hierfür eine negative Immunfixation vorliegen muss. Faktoren wie unterschiedliche Halbwertszeiten der Paraproteine IgG und IgA könnten die Auswertung positiv beeinflusst haben. Diese und weitere mögliche Ursachen sind aktuell ungeklärt und müssten in einer weiteren Studie untersucht werden. Die dichotome Verteilung der Remissionstiefe beim Leichtketten-Myelom ist ebenfalls der Auswertung zuzuschreiben, da das Vorgehen hier angepasst werden musste. Aufgrund sehr unterschiedlicher Häufigkeit der Urinuntersuchung in den jeweiligen Kohorten wurde diese außen vor gelassen, um eine asymmetrische Beeinflussung der Ergebnisse der einzelnen Gruppen zu unterbinden, sodass nur eine CR oder VGPR bestimmt werden konnte.

Da auf alle Kohorten die gleichen Auswertungskriterien angewandt wurden, ist eine Beeinflussung der Ergebnisse zugunsten einer Kohorte jedoch unwahrscheinlich.

4.2 Die Patienten am akademischen Zentrum zeigten signifikant tiefere Remissionen

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Behandlung mit einer Induktionschemotherapie an einer Universitätsklinik (hier dem UKGM Marburg) mit signifikant tieferen Remissionen verbunden ist als bei Teaching-/Non-teaching Hospitals oder niedergelassenen Fachärzten ($p=0,0121$ bzw. $p=0,0011$). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit anderen Studien, so verglichen Vardell et al. in einer aktuellen Untersuchung aus dem Jahr 2020 Patienten mit Therapie in akademischen Zentren mit Patienten, welche die Therapie in sogenannten "non-academic centres" erhalten hatten. Hier zeigte die erste Gruppe deutlich bessere Überlebensraten (Vardell, Ermann and Tantravahi, 2022). Die VGPR-Rate in unserer Studie lag bei etwa 67% im Jahr 2020. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der HD7-Studie von Goldschmidt et al, welche zwischen 2018 und 2020 die Induktionstherapie mit Isatuximab plus Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason mit der Kontrollgruppe Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason verglichen. Die VGPR-Rate lag bei 77% in der Isatuximab-Gruppe vs. 61% in der Kontrollgruppe (Goldschmidt et al., 2022).

Als eine Hauptursache für das deutlich verbesserte Therapieansprechen der Patienten am akademischen Zentrum ist die Tatsache anzusehen, dass die Mehrheit (62%) der Patienten, welche dort die Induktionschemotherapie erhielten, im Rahmen von Therapiestudien behandelt worden waren. Während bei 100% aller Therapiestudien-Patienten ein Ansprechen (ORR; PR oder besser) festgestellt werden konnte, zeigten aus der Gruppe der Nicht-Therapiestudienpatienten fast 10 % überhaupt kein Therapieansprechen (MR oder schlechter). Zudem erreichten mit 82% vs. 36% deutlich mehr Patienten innerhalb von Therapiestudien mindestens eine nCR. Die Kohorte am akademischen Zentrum wies den größten Anteil an Therapiestudienpatienten auf, da nur 1 Studienpatient einem Zuweiser zugerechnet werden konnte. Dies liegt daran, dass Patienten, welche die Einschlusskriterien für Therapiestudien erfüllten, meist an das Universitätsklinikum überwiesen wurden, bzw. im System der akademischen Lehrkrankenhäuser und Niedergelassenen keine Studien

durchgeführt wurden. Am Universitätsklinikum selbst zeigte sich im Vergleich von Therapiestudien-Patienten zu Patienten ohne Therapiestudien ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der erreichten Remission ($p < 0.0001$). Im Vergleich der Remissionstiefen der Kohorte akademisches Zentrum vs. Zuweiser ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied mehr feststellen, wenn die Therapiestudien-Patienten ausgeschlossen worden waren. Deshalb kann die Rekrutierung für Therapiestudien als entscheidender Faktor für die verbesserten Ansprechraten gesehen werden.

Mehrere Faktoren tragen vermutlich zu den signifikant tieferen Remissionsraten von Patienten in Therapiestudien bei:

Der zunehmende Einsatz sogenannter „Novel agents“, also neuer Substanzen, in der Erstlinientherapie hat dazu geführt, dass sich das Outcome von Myelom-Patienten im letzten Jahrzehnt deutlich verbessert hat (Mateos and San Miguel, 2017; Paul *et al.*, 2019). In der Population dieser Arbeit zeigte sich dies ebenfalls durch eine Tendenz hin zu tieferen Remissionen über den betrachteten Zeitraum 2012-2020 (s. Abbildung 14). Bei Analyse der einzelnen Kohorten präsentierte sich der Positiv-Trend bei der Kohorte an der Uniklinik deutlich stärker als bei den Zuweisern, da sich hier die insbesondere ab 2016 steigende Rekrutierung in Therapiestudien stark im Median der erreichten Remissionstiefe niederschlug. Gleichzeitig ließ sich diese Tendenz nach getrennter Analyse der Untergruppen „Studienpatienten“ und „Patienten ohne Therapiestudie“ nur noch deutlich geringer erkennen. Die positive Entwicklung der Remissionstiefen basiert also ebenfalls hauptsächlich auf einer zunehmenden Behandlung in Therapiestudien. So erfolgt die Behandlung in einer Therapiestudie grundsätzlich mit aggressiveren Drei- oder sogar Vierfach-Kombinationen.

Ebenso zu beachten ist, dass das Durchschnittsalter der Patienten in der Kohorte „UKGM“ geringfügig unter dem der beiden Zuweisergruppen lag. Dies ist möglicherweise durch die meist strengen Einschlusskriterien für Therapiestudien zu erklären, welche einen ausreichenden Performance-Status erfordern (Shah *et al.*, 2017). Ebenso könnten weitere Anfahrtswege zur Universitätsklinik zu einer Selektion etwas jüngerer und mobilerer Patienten geführt haben. Bove *et al.* konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Remissionstiefe

in verschiedenen Altersgruppen feststellen (Bove, Garrido and Riva, 2020). Das Alter gilt zwar als wichtiger Risikofaktor, welcher die Mortalität beeinflusst und mit kürzerem OS einher geht (Ludwig *et al.*, 2010). Dies ist allerdings hauptsächlich für größere Altersunterschiede beschrieben. Es ist also fraglich, inwiefern sich ein Unterschied des Durchschnittsalters von 2 bzw. 4 Jahren auf das OS auswirkt. Unser Versuch, mit Daten des hessischen Krebsregisters das Overall Survival zu messen, führte zur Aufdeckung systematischer Fehler im Reporting. Die uns übermittelten Daten waren nicht ausreichend verlässlich, um das OS zu überprüfen, weshalb sie hier nicht gezeigt werden.

Gleichzeitig können bei Patienten im selben biologischen Alter stark variierende körperliche und geistige Voraussetzungen vorliegen, sodass die Erfassung beispielsweise der Gebrechlichkeit von stärkerem prognostischem Wert ist als das Alter allein (Palumbo, Bringham, *et al.*, 2015). Da nur Patienten einbezogen wurden, welche letztendlich eine Transplantation erhalten hatten, wurden außerdem in keiner der 3 Kohorten alters- oder krankheitsbedingte Therapieabbrüche erfasst, welche sich negativ in den Ergebnissen insbesondere der älteren Patientengruppen niedergeschlagen hätten. Dosisanpassungen wurden in dieser Arbeit nicht betrachtet, da sie in der Praxis schwer zu erheben sind.

Des Weiteren wurden am Studienzentrum UKGM vermehrt Patienten mit höherem Krankheitsrisiko behandelt, welche beispielsweise aufgrund einer passenden Studie von den Niedergelassenen im Besonderen rekrutiert und an das Universitätsklinikum zugewiesen wurden. Da die zytogenetische Risikostratifizierung vor 2016 kein Standard war, wurde sie in der vorliegenden Arbeit nicht erhoben. Dennoch ist von einer Anreicherung von Hochrisikopatienten am Universitätsklinikum auszugehen, da eine Hochrisiko-Zytogenetik für zahlreiche Therapiestudien ein Einschlusskriterium darstellt.

Da also der Anteil der Therapiestudien-Patienten von allen am UKGM induzierten Patienten stetig wuchs und gleichzeitig tiefere Remissionen von diesen Patienten zu erwarten waren, ist der signifikante Unterschied der Universitätsklinik im

Vergleich zu den Zuweisern hauptsächlich der Verwendung von Therapiestudien-Regimes zuzuschreiben.

In der Folge stellt sich die Frage, welche Konsequenz tiefe Remissionen für den weiteren Krankheitsverlauf der MM-Patienten haben. Ein positiver Einfluss der Remissionstiefe nach Induktionstherapie und ASCT auf Überleben und langfristigen Outcome konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden (Lonial and Anderson, 2014; Yan *et al.*, 2019). Pawlyn *et al.* beschrieben in einem Abstract aus dem Jahr 2018, dass auch die "Pre-transplant Response", also die Remissionstiefe, welche nach der Induktionstherapie und vor der Stammzelltransplantation erreicht wird, das PFS signifikant beeinflusst. Bezüglich des OS zeigte sich ebenfalls ein positiver Trend (Pawlyn *et al.*, 2018). Somit ist davon auszugehen, dass bereits in frühen Therapiestufen der Grundstein für das spätere Outcome gelegt werden kann.

Auch wenn die Übertragbarkeit und Generalisierung der in dieser Studie erhobenen Daten noch nicht geklärt ist, ist unsere Beobachtung tieferer Remissionen an akademischen Zentren sowohl für die Versorgungsstruktur in der Myelomtherapie als auch die Patienten selbst von Relevanz. Sie sollte Anstoß sein für nähere Untersuchungen bezüglich der Assoziation Outcome, Versorgungsqualität und Versorgungsstruktur der jeweiligen therapeutischen Einrichtung und unterstützt den generellen Ansatz einer zunehmenden Vernetzung über die Sektorgrenzen hinaus. Daneben legt sie den positiven Wert der Behandlung in Therapiestudien dar, nicht nur angesichts des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns, sondern auch auf das gute einzelne Outcome des individuellen Patienten bezogen.

4.3 Die Stammzellapheresezahlen nahmen über den Studienzeitraum ab. Insbesondere bei Therapiestudienpatienten ließen sich geringere Mengen mobilisieren.

Bei Betrachtung der gesammelten Stammzellzahl vor der Hochdosischemotherapie zeigte sich, dass die durchschnittlich gesammelte

Menge bei Patienten der Kohorte „UKGM“ ($8,88 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG) zwischen der Durchschnittsmenge der beiden Zuweisergruppen lag ($8,36$ u. $10,91 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG). So ließen sich bei der Gruppe „office-based physicians“ mit Abstand am meisten Stammzellen mobilisieren ($10,91 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG).

Therapiestudien-Patienten wiesen eine deutlich geringere Stammzellzahl auf als Patienten, die nicht in eine Therapiestudie eingeschlossen worden waren ($8,15$ vs. $10,1 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG). Gleichzeitig war im Zeitverlauf insgesamt eine deutliche Verringerung der mobilisierten CD34+Zellzahl zu verzeichnen: So konnte bei Patienten, die im Jahr 2020 transplantiert wurden, durchschnittlich über 50% weniger Stammzellen gesammelt werden als noch bei Transplantationspatienten im Jahr 2012 ($7,0$ vs. $15,2 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG). Die Anzahl der gesammelten CD34+ Zellen nahm in allen Kohorten ab. Ebenso zeigte sich die Reduktion sowohl bei Therapiestudien-Patienten als auch bei Nicht-Studienpatienten. Es ist somit davon auszugehen, dass die Behandlungsintensität auch außerhalb von Therapiestudien zugenommen hat. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die aggressiveren Therapieschemata zwar tiefere Remissionen zur Folge haben, allerdings auch zu verringerten Apheresezahlen führen. In der GMMG-Concept Studie wurde auf eine niedrige Stammzellzahl mit einem Protokollamendment reagiert, indem die Stammzellapherese vorgezogen wurde.

Über die Ursachen verringerter Stammzellzahlen ist die Forschung unschlüssig. So untersuchten Goker et al 234 Patienten am Hacettepe University Hospital auf prädiktive Faktoren für eine erschwerte bzw. frustrane Stammzellmobilisation. Sie identifizierten eine erhöhte Anzahl an verabreichten Chemotherapiezyklen vor Stammzellapherese, eine Therapie mit Immunmodulatoren, sowie Zweit-Transplantationen als Risikofaktoren (Goker *et al.*, 2020). Ebenso beobachteten mehrere Studiengruppen, dass eine Lenalidomid-haltige Induktionschemotherapie mit signifikant erniedrigten Stammzellzahlen in der Apherese einhergeht (Kumar *et al.*, 2009; Laurent *et al.*, 2021). Pozodrigo et al. hingegen konnten in einer multivariaten Analyse von 317 Patienten, die mit G-CSF oder G-CSF und Cyclophosphamid mobilisiert worden waren, keinen

signifikanten negativen Einfluss von Lenalidomid, Thalidomid oder Bortezomib in der Induktionstherapie feststellen (Pozotrigio *et al.*, 2013). Stattdessen identifizierten sie höheres Alter, niedrige Thrombozytenzahl sowie die Verwendung von G-CSF allein zur Mobilisation als signifikante Risikofaktoren für eine unzureichende Stammzellapherese.

So kann der beobachtete Effekt unter anderem durch die steigende Verwendung von Immunmodulatoren wie Lenalidomid oder Pomalidomid sowie die Zulassung von CD38-Antikörpern in der First-Line-Therapie verursacht worden sein. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass sich der Stellenwert einer zweifachen Stammzelltransplantation über den Studienzeitraum geändert hat. So wurden früher häufiger Tandem-Transplantationen durchgeführt, für welche mehr Stammzellen benötigt und apherisiert wurden als für einmalige Transplantationen. Da Patienten heutzutage zunehmend tiefere Remissionen schon vor der Hochdosis erreichen, finden weniger Tandemtransplantationen statt, sodass bereits niedrigere Apheresezahlen als ausreichend erachtet und eine Entscheidung zur Transplantation getroffen werden kann.

Ein Einfluss der geringen Altersunterschiede zwischen den Kohorten ist eher unwahrscheinlich: Bei Betrachtung der durchschnittlichen Zellzahl nach Patientenalter zeigte sich keine altersabhängige Reduktion. Nicht auszuschließen sind aber auch therapieunabhängige Effekte wie zum Beispiel veränderte Vorgehensweisen in der Blutbank, technische Neuerungen etc., die zu einer verminderten Sammeleffizienz geführt haben könnten. Nach unserem Kenntnisstand gab es jedoch keine Veränderung der Methodik innerhalb des betrachteten Studienzeitraums. Zur Abklärung solcher therapieunabhängigen Einflüsse müssten in einer künftigen Untersuchung alle Stammzellapheresen unabhängig der zugrundeliegenden Erkrankung verglichen werden.

Da mindestens 2×10^6 CD34+ Zellen/kgKG für eine Transplantation empfohlen werden (Tricot *et al.*, 1995; Harousseau and Moreau, 2009), besser jedoch $5-6 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG (Bensinger *et al.*, 1995), um eine möglicherweise erforderliche zweite Transplantation durchführen zu können, gleicht sich die Sammelmenge also dem empfohlenen Grenzwert an, ist aktuell aber noch nicht von klinischer Relevanz. Im Falle einer weiteren Reduktion ist der beobachtete

Trend jedoch bedenklich, da weniger transplantierte Stammzellen zu schlechterem Engraftment, verlängerten Neutropenien und vermehrtem Einsatz von Blutprodukten führen können.

Eine erfolgreiche Stammzellapherese ist langfristig von großer Bedeutung für das Outcome der Patienten. So konnten Moreb et al ein signifikant schlechteres PFS und OS für sogenannte „poor mobilizer“ ($<4 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kgKG) nachweisen (Moreb *et al.*, 2018).

Die Auswirkungen neuer Substanzen in der Induktionstherapie auf im Verlauf folgende Therapiebestandteile wie die Stammzellapherese sollten bei ihrer Einführung und Verwendung also sorgfältig überprüft und wissenschaftlich begleitet werden.

4.4 Limitationen

Die Aussagekraft dieser Studie birgt diverse Limitationen. Zu den limitierenden Faktoren gehört zum einen das Einzugsgebiet der Patienten. So wurden nur Patienten betrachtet, die am UKGM transplantiert worden waren. Die Zuweiser befanden sich in 12 verschiedenen Orten in Hessen und NRW und umfassten sowohl Krankenhäuser als auch Praxen. Somit lässt sich keine sichere Aussage darüber treffen, ob an anderen Universitätskliniken ein ähnlicher Effekt zu beobachten wäre. Hierfür müsste die Assoziation in einer multi-centre Studie mit weiterem Einzugsgebiet und einer größeren Studienpopulation untersucht werden.

Eine weitere Limitation ist die geänderte Vorgehensweise bei der Ermittlung der Remissionstiefe. Da diese Vorgehensweise bei allen 3 Gruppen gleichsam angewandt wurde, ist der Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit als gering einzuschätzen. Dennoch wurden weitere diagnostische Methoden, wie etwa die Knochenmarkspunktion, nicht berücksichtigt. Ebenso konnten die zytogenetische Risikoeinstufung, Stadieneinschätzung nach ISS oder Gebrechlichkeitsscores nicht in die Auswertung mit einbezogen werden. Die einzelnen Institutionen verwendeten zum Teil unterschiedliche Scores und die

Einteilung der Stadien von Salmon und Durie zu ISS beispielsweise änderte sich innerhalb des beobachteten Studienzeitraums, wobei eine Übertragung in andere Klassifikationssysteme aufgrund mangelnder Datenerhebung häufig nicht möglich war.

Da nur Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, welche eine autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten, wurden sogenannte "non-mobilizer", also Patienten, bei denen nicht genug Stammzellen zur Transplantation gesammelt werden konnten, in der Analyse der Apheresezahlen nicht berücksichtigt. Non-mobilizing ist jedoch so selten, dass bei einer Grundgesamtheit von >100 Patienten kein relevanter Einfluss zu erwarten ist. Insgesamt wurden 23 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Davon gehörten 4 zur Kohorte UKGM, 7 zur Kohorte Fulda sowie 10 zu den übrigen Zuweisern.

4.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass eine initiale Behandlung transplantationsfähiger Patienten an einer Universitätsklinik (hier UKGM Marburg) mit tieferen Remissionen verbunden ist als an einem teaching-hospital oder einer non-teaching Institution. Dies ist vor allem auf die Behandlung in Therapiestudien zurückzuführen. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass der Einsatz intensiverer Therapieschemata zu verminderten Sammelmengen von CD34+-Zellen für die Stammzelltransplantation führen.

Nicht vollständig geklärt ist, wie sich eine tiefere Remission nach der Induktionschemotherapie langfristig auswirkt. Als nächster Schritt ist nun eine Untersuchung der Langzeit-Auswirkungen geboten, um etwa auch Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Überlebens, Gesamtüberlebens (OS), bzw. der Zeit bis zum „Verlust“ des Remissionsstadiums (z.B. loss of CR) nachweisen zu können.

5 Zusammenfassung

Die Einführung neuer Wirkstoffe in die Behandlung des Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) hat die Prognose und das Outcome von Patienten, welche für eine Transplantation in Frage kommen, erheblich verbessert. Immer häufiger werden die Patienten innerhalb klinischer Studien behandelt, was meist mit einer Therapie in klinischen Zentren oder Lehrkrankenhäusern verbunden ist. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob der Lehrstatus des Krankenhauses einen Einfluss auf die Remission und die Stammzellapherese von Myelompatienten hat.

Wir untersuchten Daten von 184 Myelom-Patienten, die zwischen 2012 und 2020 ihre erste autologe Stammzell-Transplantation am Universitätsklinikum Marburg (UKGM) erhalten hatten. Die Patienten wurden nach dem Ort, an dem die Induktionstherapie durchgeführt wurde, in 3 Kohorten eingeteilt: UKGM, Teaching-hospital Fulda und Zuweiser aus dem System der kassenärztlichen Versorgung, sogenannte „office-based physicians“. Außerdem verglichen wir Patienten, welche innerhalb einer sogenannten Therapiestudie ihre Induktionstherapie erhalten hatten mit Patienten, welche an keine Therapiestudie angeschlossen worden waren. Wir untersuchten den Remissionsstatus nach Erhalt der Induktionstherapie und vor der Stammzelltransplantation, sowie die Anzahl der gesammelten Stammzellen.

Die Patienten der Gruppe UKGM zeigten signifikant tiefere Remissionen als die der beiden anderen Kohorten. Da am universitären Institut zunehmend Therapiestudien durchgeführt wurden, während die Patienten der beiden Zuweiserkohorten die Induktionstherapie bis auf eine Ausnahme außerhalb solcher Studien erhielten, führen wir diese Beobachtung vor allem auf den Einsatz aggressiverer Wirkstoffe zurück. Dies lässt sich auch dadurch bekräftigen, dass im Vergleich innerhalb der Kohorte UKGM von Therapiestudien-Patienten und Patienten, welche nicht in einer Therapiestudie behandelt worden waren, ein signifikanter Unterschied der Remissionstiefe nachweisbar war. Bei Ausschluss der Therapiestudienpatienten ließ sich keine Signifikanz mehr nachweisen.

Die Gesamtpopulation zeigte über den betrachteten Studienzeitraum eine Tendenz hin zu tieferen Remissionen, was sich ebenfalls bei getrennter Betrachtung von Therapiestudienpatienten und Patienten ohne Therapiestudie jeweils beobachten ließ. Wir führen dies darauf zurück, dass die Therapieschemata auch im Allgemeinen aggressiver geworden sind.

Die Menge gesammelter Stammzellen lag am UKGM zwischen der Zahl der beiden Zuweiser. Therapiestudienpatienten zeigten jedoch eine signifikant geringere Menge gesammelter Stammzellen als Patienten ohne Therapiestudien. Über den betrachteten Zeitraum hat sich die durchschnittlich gesammelte Zahl an CD34+ -Zellen in der Gesamtkohorte etwa halbiert. Dies führt zu der Beobachtung, dass sich der Remissionsstatus und die Stammzellapherese aufgrund des zunehmenden Einsatzes neuer Wirkstoffe in entgegengesetzte Richtungen entwickeln.

6 Summary

The introduction of new agents in the treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) has significantly improved the prognosis and outcome of patients eligible for transplantation. Increasingly, patients are treated within clinical trials, which usually involves therapy in clinical centres or teaching hospitals. The objective of this work was to find out whether the teaching status of the hospital has an impact on remission and stem cell apheresis in myeloma patients.

We examined data from 184 myeloma patients who had received their first autologous stem cell transplant at the Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg site (UKGM) between 2012 and 2020. The patients were divided into 3 cohorts according to the site where the induction therapy was performed: UKGM, Teaching-hospital Fulda and referring physicians from the SHI system, so-called "office-based physicians". In addition, we compared patients who had received their induction therapy within a clinical trial with patients who had not been included in any clinical trial. We examined the remission status after receiving

induction therapy and before stem cell transplantation, as well as the number of stem cells collected.

The patients in the UKGM group showed significantly lower remissions than those in the other two cohorts. Since clinical trials were increasingly conducted at the university institute, while the patients of the two referral cohorts received induction therapy outside of such studies, with one exception, we attribute this observation primarily to the use of more aggressive agents. This can also be confirmed by the fact that comparing patients with and without clinical trials within the UKGM cohort, a significant difference in the depth of remission was detectable. When the patients with clinical trials were excluded, there was no longer any evidence of significance between the UKGM group and the other two cohorts.

The overall population showed a tendency towards deeper remissions over the study period, which could also be observed when considering trial patients and patients without clinical trial separately. We attribute this to the fact that the therapy regimens have also generally become more aggressive.

The amount of collected stem cells at the UKGM was between the numbers of the two other cohorts. However, trial patients showed a significantly lower amount of collected stem cells than patients without clinical trial. Over the period considered, the average number of CD34+ cells collected in the total cohort has approximately halved. This leads to the observation that remission status and stem cell apheresis are moving in opposite directions due to the increasing use of new agents.

7 Literaturverzeichnis:

Al Hamed, R. *et al.* (2019) 'Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma', *Blood Cancer Journal*, 9(4). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0205-9>.

Altieri, A. *et al.* (2006) 'Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma', *European Journal of Cancer*, 42(11), pp. 1661–1670. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.11.033>.

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), pp. 9219–9226. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.2086>.

Bashardoust, B. and Nasrollah, M. (2017) *KIDNEY DISEASES Multiple Myeloma in a Patient With Familial Mediterranean Fever*. Available at: https://www.researchgate.net/publication/320596985_KIDNEY_DISEASES_Multiple_Myeloma_in_a_Patient_With_Familial_Mediterranean_Fever (Accessed: 27 November 2022).

Bazarbachi, A.H. *et al.* (2019) 'Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview', *Leukemia*, 33(10), pp. 2343–2357. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0561-2>.

Bazyka, D. *et al.* (2016) 'Incidence of multiple myeloma among cleanup workers of the Chernobyl accident and their survival', *Experimental Oncology*, 38(4), pp. 267–271.

Becker, N. (2011) 'Epidemiology of multiple myeloma', *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, 183, pp. 25–35. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-540-85772-3_2.

Bensinger, W. *et al.* (1995) 'Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells', *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 13(10), pp. 2547–2555. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.10.2547>.

Bergsagel, P.L. and Chesi, M. (2013) 'V. Molecular classification and risk stratification of myeloma', *Hematological Oncology*, 31(S1), pp. 38–41. Available at: <https://doi.org/10.1002/hon.2065>.

Bingham, N., Reale, A. and Spencer, A. (2017) 'An Evidence-Based Approach to Myeloma Bone Disease', *Current Hematologic Malignancy Reports*, 12(2), pp. 109–118. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0370-5>.

Bird, J. *et al.* (2009) 'UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)', *British Journal of Haematology*, 147(1), pp. 22–42. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07807.x>.

Blimark, C. *et al.* (2015) 'Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients', *Haematologica*, 100(1), pp. 107–113. Available at: <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714>.

Bove, V., Garrido, D. and Riva, E. (2020) 'Young age and autologous stem cell transplantation are associated with improved survival in newly diagnosed multiple myeloma', *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.014>.

Cavo, M. *et al.* (2014) 'Superior Efficacy of VTD over VCD As Induction Therapy for Autotransplantation-Eligible, Newly Diagnosed, Myeloma Patients', *Blood*, 124(21), pp. 197–197. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.197.197>.

Cavo, M. *et al.* (2016) 'Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial)', *Blood*, 128(22), pp. 991–991. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.991.991>.

Cowan, A.J. *et al.* (2018) 'Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016', *JAMA oncology*, 4(9), pp. 1221–1227. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2128>.

Dimopoulos, M.A. *et al.* (2015) 'Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement', *Journal of Clinical Oncology*, 33(6), pp. 657–664. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9961>.

Dimopoulos, M.A. *et al.* (2019) 'Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial', *The Lancet*, 393(10168), pp. 253–264. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33003-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33003-4).

Dispenzieri, A. and Kyle, R.A. (2005) 'Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders', *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 18(4), pp. 673–688. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.01.024>.

Drayson, M. *et al.* (2006) 'Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials', *Blood*, 108(6), pp. 2013–2019. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-008953>.

Durie, B.G.M. *et al.* (2017) 'Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial', *Lancet (London, England)*, 389(10068), pp. 519–527. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X).

Facon, T. *et al.* (2021) 'Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial', *The Lancet Oncology*, 22(11), pp. 1582–1596. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6).

Falco, P. *et al.* (2007) 'Melphalan and its role in the management of patients with multiple myeloma', *Expert Review of Anticancer Therapy*, 7(7), pp. 945–957. Available at: <https://doi.org/10.1586/14737140.7.7.945>.

Gandolfi, S. *et al.* (2017) 'The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma', *Cancer and Metastasis Reviews*, 36(4), pp. 561–584. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9707-8>.

Garderet, L. *et al.* (2018) 'Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma', *Blood*, 132(24), pp. 2555–2563. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-863829>.

GEKID-Atlas (2021) *Tabellen zum GEKID-Atlas*. Available at: https://atlas.gekid.de/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C90&Year_from=2013&Year_to=2017&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on (Accessed: 30 January 2021).

Genzen, J.R., Kawaguchi, K.R. and Furman, R.R. (2011) 'Detection of a monoclonal antibody therapy (ofatumumab) by serum protein and immunofixation electrophoresis', *British Journal of Haematology*, 155(1), pp. 123–125. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08644.x>.

Gerd Herold (2019) in *Innere Medizin 2019. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Berlin: De Gruyter, pp. 84–88.

Goker, H. *et al.* (2020) 'Predictive factors for stem cell mobilization failure in multiple myeloma patients: A single center experience', *Transfusion and Apheresis Science*, 59(1), p. 102595. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.06.023>.

Goldschmidt, H. *et al.* (2020) 'Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial', *Leukemia*, 34(7), pp. 1853–1865. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0724-1>.

Goldschmidt, H. *et al.* (2022) 'Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial', *The Lancet Haematology*, 9(11), pp. e810–e821. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00263-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00263-0).

Greenberg, A.J., Vachon, C.M. and Rajkumar, S.V. (2012) 'Disparities in the prevalence, pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma between blacks and whites', *Leukemia*, 26(4), pp. 609–614. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2011.368>.

Greipp, P.R. *et al.* (2005) 'International Staging System for Multiple Myeloma', *Journal of Clinical Oncology*, 23(15), pp. 3412–3420. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242>.

Guzdar, A. and Costello, C. (2020) 'Supportive Care in Multiple Myeloma', *Current Hematologic Malignancy Reports*, 15(2), pp. 56–61. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00570-9>.

Harousseau, J.-L. and Moreau, P. (2009) 'Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma', *New England Journal of Medicine*, 360(25), pp. 2645–2654. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMct0805626>.

IMWG Criteria for the Diagnosis of MM (2014) *International Myeloma Foundation*. Available at: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma> (Accessed: 25 October 2022).

IMWG: ISS and R-ISS (2015) *International Myeloma Foundation*. Available at: <https://www.myeloma.org/international-staging-system-iss-revised-iss-r-iss> (Accessed: 25 October 2022).

IMWG Uniform Response criteria for MM (2006) *International Myeloma Foundation*. Available at: <https://www.myeloma.org/resource-library/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-multiple> (Accessed: 25 October 2022).

International Myeloma Foundation: Role of Transplant (2021) *International Myeloma Foundation*. Available at: <https://www.myeloma.org/autologous-stem-cell-transplant> (Accessed: 25 October 2022).

Katzel, J.A., Hari, P. and Vesole, D.H. (2007) 'Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 57(5), pp. 301–318. Available at: <https://doi.org/10.3322/CA.57.5.301>.

Kazandjian, D. (2016) 'Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy', *Seminars in Oncology*, 43(6), pp. 676–681. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>.

Keren, D.F. and Schroeder, L. (2016) 'Challenges of measuring monoclonal proteins in serum', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 54(6), pp. 947–961. Available at: <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0862>.

Kim, J.E. *et al.* (2010) 'Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma', *Annals of Hematology*, 89(4), pp. 391–397. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0841-4>.

Kleber, M. *et al.* (2011) 'Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score', *Blood Cancer Journal*, 1(9), pp. e35–e35. Available at: <https://doi.org/10.1038/bcj.2011.34>.

Kosmala, A., Bley, T. and Petritsch, B. (2019) 'Imaging of Multiple Myeloma', *RoFo: Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Rontgenstrahlen Und Der Nuklearmedizin*, 191(9), pp. 805–816. Available at: <https://doi.org/10.1055/a-0864-2084>.

Kristinsson, S.Y. *et al.* (2021) 'Screening for Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Population-Based Randomized Clinical Trial. First Results from the Iceland Screens, Treats, or Prevents Multiple Myeloma (iStopMM) Study', *Blood*, 138(Supplement 1), p. 156. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-152333>.

Kristinsson, S.Y., Anderson, W.F. and Landgren, O. (2014) 'Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years', *Leukemia*, 28(6), pp. 1346–1348. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.23>.

Kumar, S. *et al.* (2009) 'Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens', *Blood*, 114(9), pp. 1729–1735. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-205013>.

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), pp. e328–e346. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6).

Kumar, S.K. *et al.* (2014) 'Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients', *Leukemia*, 28(5), pp. 1122–1128. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2013.313>.

Kyle, R.A. *et al.* (2002) 'A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance', *The New England Journal of*

Medicine, 346(8), pp. 564–569. Available at:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa01133202>.

Kyle, R.A. *et al.* (2003) 'Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma', *Mayo Clinic Proceedings*, 78(1), pp. 21–33. Available at:
<https://doi.org/10.4065/78.1.21>.

Lahuerta, J.J. *et al.* (2008) 'Influence of Pre- and Post-Transplantation Responses on Outcome of Patients With Multiple Myeloma: Sequential Improvement of Response and Achievement of Complete Response Are Associated With Longer Survival', *Journal of Clinical Oncology*, 26(35), pp. 5775–5782. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.9721>.

Landgren, O. *et al.* (2009) 'Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study', *Blood*, 113(22), pp. 5412–5417. Available at:
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241>.

Laurent, V. *et al.* (2021) 'Autologous stem-cell collection following VTD or VRD induction therapy in multiple myeloma: a single-center experience', *Bone Marrow Transplantation*, 56(2), pp. 395–399. Available at:
<https://doi.org/10.1038/s41409-020-01033-8>.

Lauseker, M. *et al.* (2014) 'The impact of health care settings on survival time of patients with chronic myeloid leukemia', *Blood*, 123(16), pp. 2494–2496. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-539742>.

Liles, W.C. *et al.* (2005) 'Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte–colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist', *Transfusion*, 45(3), pp. 295–300. Available at:
<https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.04222.x>.

Lonial, S. and Anderson, K.C. (2014) 'Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma', *Leukemia*, 28(2), pp. 258–268. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2013.220>.

Ludwig, H. *et al.* (2010) 'Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma', *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(9), pp. 1599–1605. Available at:
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.2114>.

Lüllmann-Rauch, R. and Asan, E. (2019) *Taschenlehrbuch Histologie*. 6th edn. Stuttgart: Thieme. Available at:
https://eref.thieme.de/ebooks/2444813#/ebook_2444813_SL91312195
(Accessed: 1 February 2021).

Lyubimova, N.V. *et al.* (2018) 'Immunochemical Diagnosis of Multiple Myeloma', *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 165(1), pp. 84–87. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4105-y>.

Mateo, G. *et al.* (2008) 'Prognostic Value of Immunophenotyping in Multiple Myeloma: A Study by the PETHEMA/GEM Cooperative Study Groups on Patients Uniformly Treated With High-Dose Therapy', *Journal of Clinical Oncology*, 26(16), pp. 2737–2744. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4120>.

Mateos, M.-V. and San Miguel, J.F. (2017) 'Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient', *Hematology*, 2017(1), pp. 498–507. Available at: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.498>.

McCarthy, P.L. *et al.* (2012) 'Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma', *The New England journal of medicine*, 366(19), pp. 1770–1781. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114083>.

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), pp. 3279–3289. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6679>.

Mendrone, A. *et al.* (2008) 'Factors affecting hematopoietic progenitor cell mobilization: An analysis of 307 patients', *Transfusion and Apheresis Science*, 39(3), pp. 187–192. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2008.09.012>.

Menè, P. *et al.* (2022) 'Light Chain Cast Nephropathy in Multiple Myeloma: Prevalence, Impact and Management Challenges', *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 15, pp. 173–183. Available at: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S280179>.

Middela, S. and Kanse, P. (2009) 'Nonsecretory multiple myeloma', *Indian Journal of Orthopaedics*, 43(4), pp. 408–411. Available at: <https://doi.org/10.4103/0019-5413.55979>.

Mohty, M. *et al.* (2019) 'Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review', *European Journal of Haematology*, 103(2), pp. 107–115. Available at: <https://doi.org/10.1111/ejh.13264>.

Mohty, M. and Harousseau, J.-L. (2014) 'Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers', *Haematologica*, 99(3), pp. 408–416. Available at: <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.096149>.

Moreau, P. *et al.* (2019) 'Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label,

phase 3 study', *The Lancet*, 394(10192), pp. 29–38. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1).

Moreb, J.S. *et al.* (2018) 'Poor peripheral blood stem cell mobilization affects long-term outcomes in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation', *Journal of Clinical Apheresis*, 33(1), pp. 29–37. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21556>.

Morgan, G.J. *et al.* (2012) 'Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results', *Haematologica*, 97(3), pp. 442–450. Available at: <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.043372>.

Munshi, N.C. *et al.* (2017) 'Minimal residual disease predicts superior survival in patients with multiple myeloma: a meta-analysis', *JAMA oncology*, 3(1), pp. 28–35. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3160>.

Neukirchen, J. *et al.* (2016) 'Favourable Outcome of Elderly Patients with Multiple Myeloma Treated with Tandem Melphalan 100 High-Dose Therapy, Autologous Stem Cell Transplantation and Novel Agents - a Single Center Experience', *Blood*, 128(22), p. 3460. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.3460.3460>.

van Nieuwenhuijzen, N. *et al.* (2018) 'From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells', *Cancer Research*, 78(10), pp. 2449–2456. Available at: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3115>.

Nooka, A.K. *et al.* (2014) 'Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients', *Leukemia*, 28(3), pp. 690–693. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2013.335>.

Nooka, A.K. *et al.* (2019) 'Daratumumab in multiple myeloma', *Cancer*, 125(14), pp. 2364–2382. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.32065>.

O'Donnell, E.K. and Raje, N.S. (2017) 'Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment', *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O*, 15(4), pp. 285–295.

Oyajobi, B.O. (2007) 'Multiple myeloma/hypercalcemia', *Arthritis Research & Therapy*, 9(1), p. S4. Available at: <https://doi.org/10.1186/ar2168>.

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), pp. 4519–4529. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358812>.

Palumbo, A., Bringhen, S., *et al.* (2015) 'Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working

Group report', *Blood*, 125(13), pp. 2068–2074. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-615187>.

Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., *et al.* (2015) 'Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group', *Journal of Clinical Oncology*, 33(26), pp. 2863–2869. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>.

Palumbo, A. and Anderson, K. (2011) 'Multiple Myeloma', *New England Journal of Medicine*, 364(11), pp. 1046–1060. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442>.

Panaroni, C., Yee, A.J. and Raje, N.S. (2017) 'Myeloma and Bone Disease', *Current Osteoporosis Reports*, 15(5), pp. 483–498. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0397-5>.

Paul, B. *et al.* (2019) 'Induction Therapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma', *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (39), pp. e176–e186. Available at: https://doi.org/10.1200/EDBK_238527.

Pawlyn, C. *et al.* (2018) 'Maximizing Pre-Transplant Response Is Associated with Improved Outcome for Myeloma Patients: Exploratory Analysis of the Myeloma XI Trial', *Blood*, 132(Supplement 1), p. 3280. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-118868>.

Pozotrigo, M. *et al.* (2013) 'Factors impacting stem cell mobilization failure rate and efficiency in multiple myeloma in the era of novel therapies: experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center', *Bone Marrow Transplantation*, 48(8), pp. 1033–1039. Available at: <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.281>.

Pratt, G., Goodyear, O. and Moss, P. (2007) 'Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma', *British Journal of Haematology*, 138(5), pp. 563–579. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06705.x>.

Rajkumar, S.V. *et al.* (2005) 'Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance', *Blood*, 106(3), pp. 812–817. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1038>.

Rajkumar, S.V. *et al.* (2014) 'International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma', *The Lancet Oncology*, 15(12), pp. e538–e548. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5).

Rajkumar, S.V. (2016) 'Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma', *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (36), pp. e418–e423. Available at: https://doi.org/10.1200/EDBK_159009.

Rajkumar, S.V. (2019) 'Multiple myeloma: Every year a new standard?', *Hematological Oncology*, 37(S1), pp. 62–65. Available at: <https://doi.org/10.1002/hon.2586>.

Rajkumar, S.V. (2020) 'Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management', *American Journal of Hematology*, 95(5), pp. 548–567. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajh.25791>.

Rajkumar, S.V. (2022) 'Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management', *American journal of hematology*, 97(8), pp. 1086–1107. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>.

Rajkumar, S.V., Landgren, O. and Mateos, M.-V. (2015) 'Smoldering multiple myeloma', *Blood*, 125(20), pp. 3069–3075. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-568899>.

Ram, N., Furqan, S. and Ahmed, S. (2019) 'Is It T3 Thyrotoxicosis? A Case of Falsely Elevated Tri-Iodothyronine (T3) Levels Leading to a Diagnosis of Multiple Myeloma', *Case Reports in Endocrinology*. Edited by W.V. Moore, 2019, p. 5028534. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/5028534>.

Rasche, L. and Weinhold, N. (2019) 'Pathogenese des Multiplen Myeloms', *Der Internist*, 60(1), pp. 3–9. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0529-8>.

Renshaw, C. *et al.* (2010) 'Trends in the incidence and survival of multiple myeloma in South East England 1985-2004', *BMC Cancer*, 10, p. 74. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-74>.

van Rhee, F., Giral, S. and Barlogie, B. (2014) 'The future of autologous stem cell transplantation in myeloma', *Blood*, 124(3), pp. 328–333. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-561985>.

Richardson, P.G. *et al.* (2006) 'Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy During Treatment of Advanced Multiple Myeloma With Bortezomib', *Journal of Clinical Oncology*, 24(19), pp. 3113–3120. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7779>.

Sergentanis, T.N. *et al.* (2015) 'Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses', *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 15(10), pp. 563-577.e3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.06.003>.

Shah, J.J. *et al.* (2017) 'Analysis of Common Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients and Extrapolating Outcomes', *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 17(9), pp. 575-583.e2. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.013>.

Snozek, C.L.H. *et al.* (2008) 'Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system', *Leukemia*, 22(10), pp. 1933–1937. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2008.171>.

Sonneveld, P. *et al.* (2012) 'Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the

- Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial', *Journal of Clinical Oncology*, 30(24), pp. 2946–2955. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.6820>.
- Sonneveld, P. *et al.* (2013) 'Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials', *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(26), pp. 3279–3287. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4626>.
- Stadtmauer, E.A. *et al.* (2019) 'Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial', *Journal of Clinical Oncology*, 37(7), pp. 589–597. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00685>.
- Tate, J. *et al.* (2012) 'Recommendations for standardized reporting of protein electrophoresis in Australia and New Zealand', *Annals of Clinical Biochemistry*, 49(3), pp. 242–256. Available at: <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011158>.
- Terpos, E. *et al.* (2010) 'High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents', *European Journal of Haematology*, 85(2), pp. 114–119. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01466.x>.
- Tricot, G. *et al.* (1995) 'Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients', *Blood*, 85(2), pp. 588–596.
- Tsang, M. *et al.* (2019) 'Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study', *Cancer*, 125(14), pp. 2435–2444. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.32128>.
- Vardell, V., Ermann, D. and Tantravahi, S. (2022) 'Impact of Academic Medical Center Access on Outcomes in Multiple Myeloma - Vardell - American Journal of Hematology - Wiley Online Library', *American Journal of Hematology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajh.26759>.
- Walker, B.A. *et al.* (2014) 'Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms', *Leukemia*, 28(2), pp. 384–390. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2013.199>.
- Wang, L. *et al.* (2018) 'IgA Type Multiple Myeloma, Clinical Features, and Prognosis', *Chinese Medical Journal*, 131(10), pp. 1249–1250. Available at: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.231513>.
- Wijeratne, N. *et al.* (2019) 'Paraprotein Sample Exchange in Australia and New Zealand – 2018', *The Clinical Biochemist Reviews*, 40(1), pp. 43–54.

Yan, Y. *et al.* (2019) 'The impact of response kinetics for multiple myeloma in the era of novel agents', *Blood Advances*, 3(19), pp. 2895–2904. Available at: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000432>.

Yong, K. *et al.* (2016) 'Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice', *British Journal of Haematology*, 175(2), pp. 252–264. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjh.14213>.

Zentrum für Krebsregisterdaten (2022) *Multiples Myelom*. Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html (Accessed: 24 October 2022).

Zimmerman, T. *et al.* (2016) 'Final Results of a Phase 2 Trial of Extended Treatment (tx) with Carfilzomib (CFZ), Lenalidomide (LEN), and Dexamethasone (KRd) Plus Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)', *Blood*, 128(22), pp. 675–675. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.675.675>.