

UNTERSUCHUNG VON BEHANDLUNGSREALITÄT, WIRKSAMKEIT UND ERKRANKUNGSVERLAUF VON PATIENTEN MIT MULTIPLEM MYELOM IN DEUTSCHLAND

EINLEITUNG

Etwa 6.800 Menschen erkranken jährlich an einem Multiplen Myelom (MM, ICD-10 90.0) in Deutschland. Obwohl ein MM derzeit mit Standardtherapien als nicht heilbar gilt, haben sich die therapeutischen Optionen in den vergangenen Jahrzehnten erheblich erweitert. Wie sich diese neuen Therapien in die Routinebehandlung etablieren und welche Wirksamkeit sie bei Patienten außerhalb von klinischen Studien zeigen, können Daten aus der Versorgungsforschung zeigen.

MYRIAM setzt die erfolgreiche Arbeit des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien fort, welches für Patienten mit MM bereits unter anderem gezeigt hat, dass sich das Patientenkollektiv außerhalb von klinischen Studien von Studienpatienten unterscheidet und mit einer Vielzahl von Behandlungen therapiert wird^{1,2}. MYRIAM ist ein Kooperationsprojekt der niedergelassenen Hämatologen/Onkologen und der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM³) und wird eine umfassende prospektive, nationale, multizentrische Datenbank (Register) inklusive dezentraler Biobank aufbauen, in der Patienten-, Behandlungs- und Krankheitsverlaufsdaten (z.B. zum Überleben) von Ärzten aus allen Sektoren des deutschen Gesundheitswesens (Universitäts-/Kliniken und Praxen niedergelassener Hämatologen) dokumentiert werden. Patienten können außerdem über Patient-reported Outcomes (PROs) ausführlich Auskunft zu ihrer Lebensqualität geben.

PATIENTEN UND METHODEN

Bis 2021 werden 2.000 Patienten mit MM zu Beginn ihrer ersten oder zweiten (systemischen) Therapie an bis zu 150 Zentren eingeschlossen werden. Die Krankheitsverläufe werden bis zu ihrem Tod oder der maximalen Beobachtungszeit von fünf Jahren beobachtet.

Die Daten werden in den Zentren mittels eines validierten, elektronischen, web-basierten Dokumentationssystems erfasst. Neben systemintegrierten Datenqualitätschecks, prüfen Datenmanager die Datenbasis regelmäßig auf Plausibilität und Vollständigkeit, Kerndaten werden stichprobenartig in den Zentren monitoriert.

Bis zu 1.000 Patienten werden mittels der Patientenbefragung "MyLife" zu ihrer allgemeinen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt: Über die gesamte Projektlaufzeit von fünf Jahren erhalten sie insgesamt an 15 Zeitpunkten (bei Einschluss, alle drei Monate über die ersten beiden Jahre, danach halbjährlich) die validierten Fragebogen EORTC-QLQ-C30+MY20 und Brief Pain Inventory.

Darüber hinaus können alle Patienten ihre Einwilligung zur Überlassung von routinemäßig gewonnenen Gewebeproben für spätere translationale Forschungsvorhaben geben. Die Proben werden in einer dezentralen Biobank gelagert.

Die Daten werden in jährlichen Interimsanalysen ausgewertet. Im Verlauf des Projektes werden verschiedene Aspekte der Daten analysiert und publiziert. Es werden je nach Fallzahlen und Länge der Beobachtungszeit wechselnde Schwerpunkte gesetzt werden können.

ERSTE ERGEBNISSE

Erfolgreicher Start des Projekts

Der erste Patient für MYRIAM wurde im September 2017 eingeschlossen. Bis Ende August 2018 sind bereits 107 Zentren in Deutschland an MYRIAM beteiligt und insgesamt 323 Patienten rekrutiert. Bis zum Datenstand der ersten Zwischenauswertung (30. April 2018) hatten 53 Zentren 202 Patienten eingebracht (Abbildung 1). Die hier vorgestellten Ergebnisse gehen auf zu diesem Zeitpunkt auswertbare Datensätze von 171 Patienten zurück.

128 Patienten (75%) wurde zur ersten, 43 (25%) zur zweiten systemischen Therapie eingeschlossen. 8% waren Patienten einer Klinik, 19% eines Medizinischen Versorgungszentrums und 74% von niedergelassenen Hämatologen. Insgesamt 85% der Patienten erklärten ihre Bereitschaft zur Überlassung ihrer routinemäßig gewonnenen Gewebeproben für zukünftige translationale Forschung.

Patienten und klinische Charakteristika

Von den 128 Patienten, die zu ersten Therapielinie eingeschlossen wurden (prospektive Datenerhebung ab erster Therapielinie), war für 28% (n=36) bei Einschluss eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation (SZT) geplant.

Bei Therapiebeginn lag das mediane Alter bei 73 Jahren, wobei Patienten ohne geplante SZT (NSZT) im Median 77 Jahre, Patienten mit geplanter SZT im Median 65 Jahre alt waren (Tabelle 1).

Begleiterkrankungen lagen bei 80% der Patienten vor, am häufigsten Hypertonie (49%), Niereninsuffizienz (18%), Diabetes (15%) oder Kardiovaskuläre Erkrankungen (9%). Die meisten Patienten waren bei Therapiebeginn in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1: 55%, Tabelle 1).

Überwiegend lag ein MM der IgG-Reihe vor (IgG κ: 32%, IgG λ: 13%), ein Leichtkettenmye-

lom wurde bei 20% der Patienten diagnostiziert. Bei Therapiebeginn lag der Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark am häufigsten (44%) zwischen 10-59%, bei 22% der Patienten waren 60% oder mehr befallen. 37% der Patienten wiesen multiple Osteolysen auf, 23% eine normale Knochenstruktur auf.

Erst- und Zweitlinientherapie

83% (n=76) der Patienten ohne geplante Stammzelltransplantation (NSZT) erhielten eine Bortezomib-haltige Erstlinientherapie, am häufigsten in Kombination mit Dexamethason (BOR/Dexa, 25%, n=23) oder als Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (BOR/CYC/Dexa, 19%, n=17, Abbildung 2A).

Patienten, die für eine SZT geplant war (n=36), erhielten ebenfalls am häufigsten (94%) eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie, hier überwiegend als Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (BOR/CYC/Dexa, 78%, n=28, Abbildung 2B).

Patienten mit bereits dokumentierter Zweitlinie ohne geplante Stammzelltransplantation (n=44) erhielten am häufigsten eine Lenalidomid-basierte (70%, n=31) bzw. Carfilzomib-basierte (39%, n=17) Therapie, am häufigsten Lenalidomid mit Dexamethason (n=10, 23%) bzw. Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (n=9, 20%, Abbildung 3).

Limitationen:

Da zum Zeitpunkt der ersten Auswertung (7 Monate nach FPI) noch verhältnismäßig wenige Patienten rekrutiert und noch nicht alle teilnehmenden Zentren aktiv waren, sollte berücksichtigt werden, dass die Daten zum jetzigen Zeitpunkt ggf. noch nicht repräsentativ für alle Patienten mit MM in Deutschland sein können.

Tabelle 1

	NSZT	SZT	Gesamt
Patienten (n)	92	36	128
Alter bei Therapiebeginn (Median, 25-75 Quartil) (Jahre)	77 (70-79)	65 (56-69)	73 (65-78)
Geschlecht männlich n (%)	44 (48%)	24 (67%)	68 (53%)
Begleiterkrankungen vorhanden n (%)	77 (84%)	25 (69%)	102 (80%)
Arterielle Hypertonie n (%)	50 (54%)	13 (36%)	63 (49%)
Niereninsuffizienz n (%)	19 (21%)	4 (11%)	23 (18%)
Diabetes n (%)	16 (17%)	3 (8%)	19 (15%)
Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	10 (11%)	1 (3%)	11 (9%)
Osteoporose n (%)	9 (10%)	0 (0%)	9 (7%)
Chronische Lungenerkrankungen n (%)	3 (3%)	2 (6%)	5 (4%)
Polyneuropathie n (%)	1 (1%)	2 (6%)	3 (2%)
Amyloidose n (%)	1 (1%)	1 (3%)	2 (2%)
Charlson Komorbiditätsindex			
0 n (%)	61 (66%)	28 (78%)	89 (70%)
1 n (%)	13 (14%)	1 (3%)	14 (11%)
≥2 n (%)	12 (13%)	5 (14%)	17 (13%)
Keine n (%)	9 (10%)	9 (25%)	18 (14%)
Noch ohne Angabe n (%)	6 (6%)	2 (6%)	8 (6%)
ECOG			
0 n (%)	22 (24%)	12 (33%)	34 (27%)
1 n (%)	26 (28%)	10 (28%)	36 (28%)
≥2 n (%)	9 (10%)	3 (8%)	12 (9%)
Unbekannt / Noch ohne Angabe n (%)	35 (38%)	11 (31%)	46 (36%)

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Abbildung 2

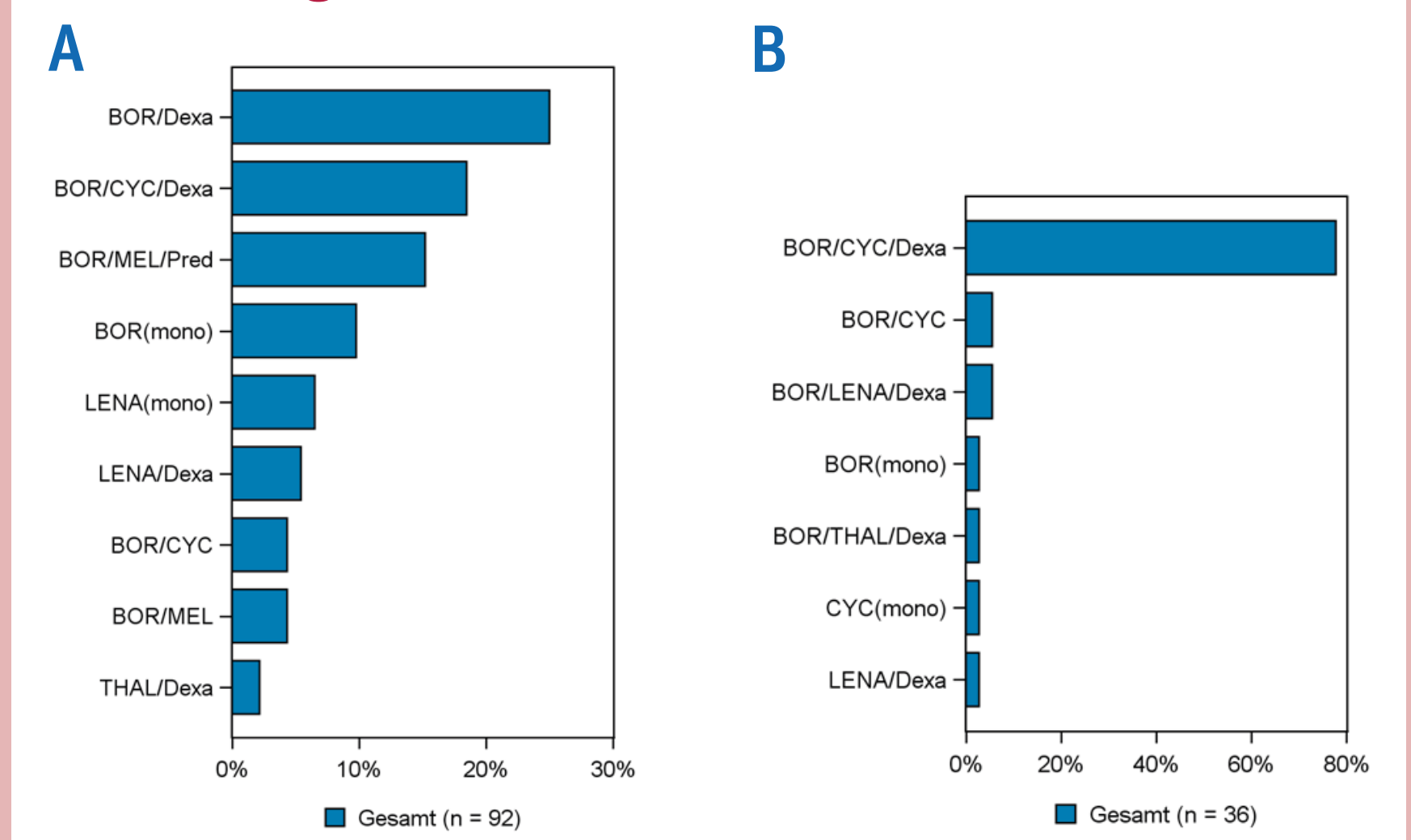


Abbildung 2: Eingetzte Erstlinientherapien A) keine SZT geplant B) SZT geplant

Abbildung 1

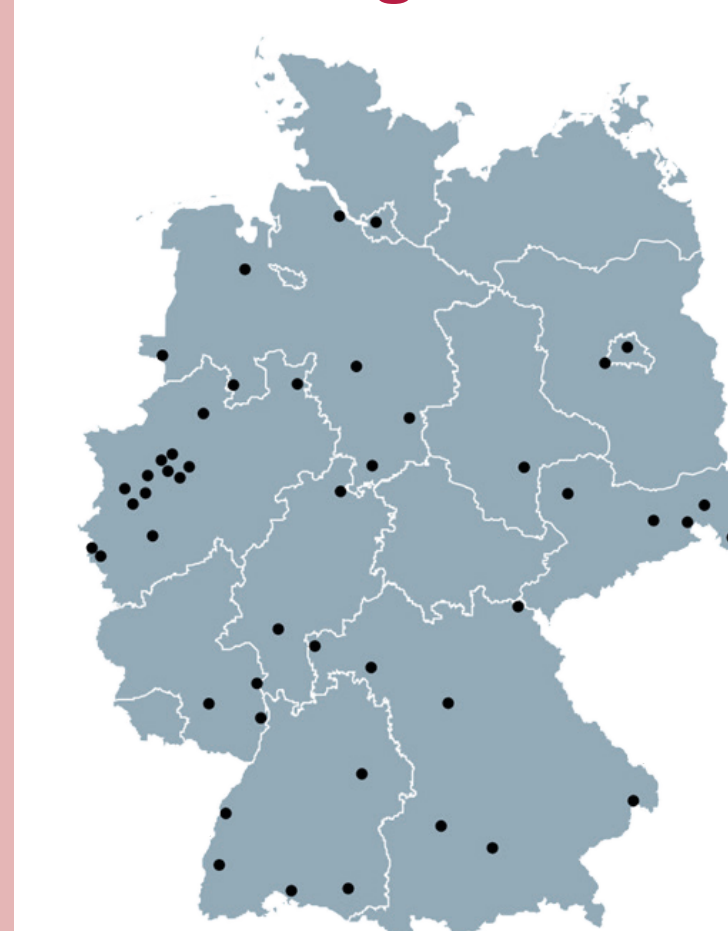


Abbildung 1: Aktive Zentren (Stand April 2018)

Abbildung 3

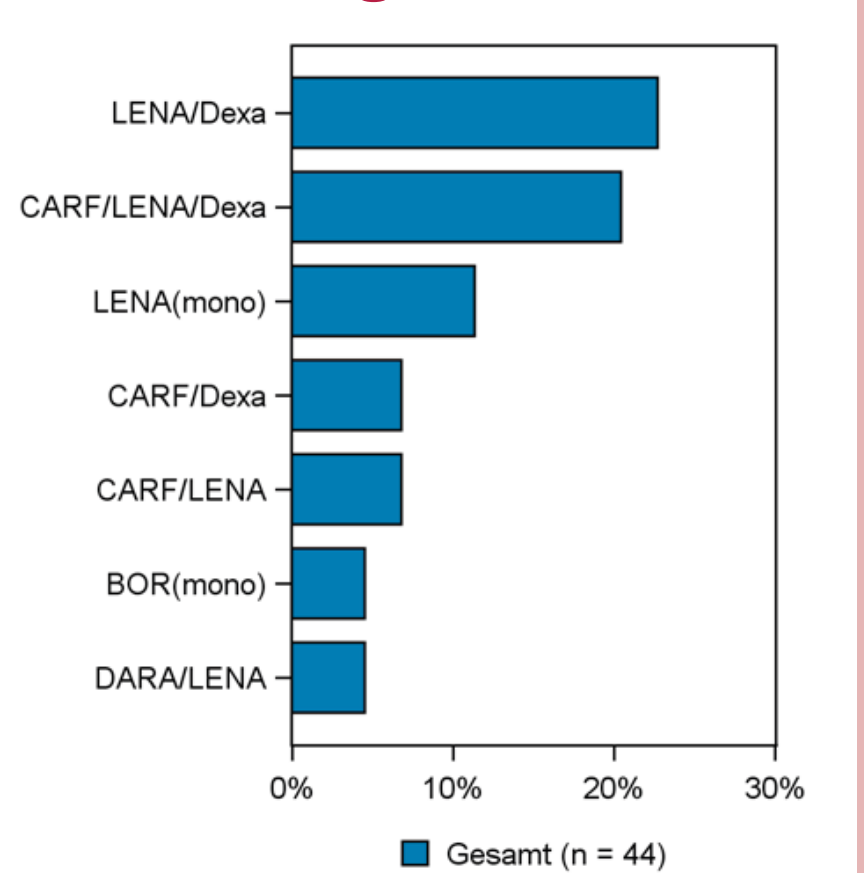


Abbildung 3: Eingetzte Zweitlinientherapien - keine SZT geplant

1 Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien, Frankfurt a.M
 2 Universitätsklinikum Freiburg
 3 Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Dortmund
 4 MVZ für Onkologie und Hämatologie im Rhein-Kreis Neuss
 5 Onkologische Schwerpunktpraxis Hof - Medizinisches Versorgungszentrum, Hof
 6 Onkozentrum Dresden/Freiberg, Dresden
 7 IOMEDICO Freiburg i.Br.
 8 Praxis für Interdisziplinäre Onkologie & Hämatologie, Freiburg i.Br.
 9 Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Ravensburg
 10 Universitätsklinikum Würzburg

Abkürzungen:
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group | EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer | MGUS: Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz | NSZT: (Patienten ohne) Stammzelltransplantation | PRO: Patient-reported Outcomes | SZT: (Patienten mit) Stammzelltransplantation
 BOR: Bortezomib | CARF: Carfilzomib | CYC: Cyclophosphamid | Dexa: Dexamethason | LENA: Lenalidomid | MEL: Melphalan | Pred: Prednison | THAL: Thalidomid

Referenzen
 1. Knauf W, Abenhardt W, Aldouad A, Nusch A, Grugel R, Münz M, u. a. Treatment of Non-transplant patients with multiple myeloma: routine treatment by office-based hematologists in Germany—data from the prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms (TLN). Oncol Res Treat. 2014;37(11):635–44.

2. Knauf W, Aldouad A, Hutzschenreuter U, Klausmann M, Dille S, Wetzel N, u. a. Survival of non-transplant patients with multiple myeloma in routine care differs from that in clinical trials—data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. Ann Hematol (2018). <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3449-8>

3. Gengenbach L, Reinhardt H, Jhorst G, Ajayi S, Dold SM, Köhler M, Einsele H, Duyster J, Wäsch R & Engelhardt M. Navigating the changing multiple myeloma treatment landscape: clinical practice patterns of MM patients treated in- and outside German DSMM study group trials. Leukemia & Lymphoma 2018; (23): 1-8

Danksagung:
 Wir danken allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen, Ärztinnen und Ärzten der MYRIAM-Studiengruppe mit deren Studienteams sowie den pharmazeutischen Partnern Amgen GmbH, Celgene GmbH und Janssen-Cilag GmbH für die finanzielle Unterstützung des Projekts, Projektidee, -konzeption, -durchführung, -auswertung: IOMEDICO.

Interessenskonflikte:
Knauf: Honorare: Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Celgene GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG; Reisekosten: Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Celgene GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG
Einsele: Honorare: Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Celgene GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Novartis Pharma GmbH; Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Celgene GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Amgen GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Janssen-Cilag GmbH

Anmerkungen:
 Für MYRIAM liegen positive Voten der zuständigen Ethikkommissionen vor und das Projekt ist bei Clinicaltrials.gov (NCT03308474) registriert.