

Eva-Maria Haas
Dr. med.

Systematische Klassifikation für die Todesursachen von Myelompatienten

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

In Deutschland ist das multiple Myelom, mit ungefähr 6000 Neuerkrankungen pro Jahr, nach den Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie. Während die altersstandardisierte Inzidenz über die letzten Jahre konstant geblieben ist, weist die Mortalität eine fallende Tendenz auf. Dennoch versterben derzeit in Deutschland jedes Jahr ungefähr 4000 Patienten infolge des multiplen Myeloms. Die spezifischen Todesursachen von Myelompatienten wurden bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht systematisch evaluiert.

Deshalb war das Ziel der vorliegenden Arbeit eine systematische Klassifikation für die Todesursachen von Myelompatienten zu erarbeiten und diese im nächsten Schritt an einem Patientenkollektiv anzuwenden. Anschließend sollten die erhobenen Todesursachen deskriptiv analysiert und der Einfluss bekannter prognostischer Faktoren auf die Todesursachen in kompetitiven Risikoanalysen geprüft werden.

Das Patientenkollektiv bestand aus 818 erstmals am Universitätsklinikum Heidelberg autolog blutstammzelltransplantierten Patienten mit der Primärdiagnose multiples Myelom. Hiervon waren 483 Patienten verstorben.

Das Erstellen der Klassifikation erfolgte nach dem Verfahren der qualitativen Inhaltsanalyse. Zunächst wurde eine vorläufige Klassifikation für die Todesursachen von Myelompatienten Literatur-basiert erarbeitet und im nächsten Schritt am Patientenkollektiv geprüft. Hierbei wurden die Todesursachen der 483 verstorbenen Patienten aus den vorhandenen medizinischen Dokumentationsquellen wie Arztbriefen, Studiendaten, Leichenschauscheinungen und Verlaufsprotokollen erhoben. Zusätzlich wurden von Patienten mit unbekannter Todesursache die Leichenschauscheinungen über die zuständigen Einwohnermeldeämter und Gesundheitsämter angefordert. Anschließend wurde die vorläufige Klassifikation anhand der Prüfung am Patientenkollektiv optimiert.

Die erstellte finale Klassifikation besteht aus einem übergeordneten Kategoriensystem und der untergeordneten MedDRA-Terminologie. Das Kategoriensystem erfasst den Zusammenhang zwischen der Todesursache und der Myelomerkrankung oder deren Therapie. Es unterscheidet MM-abhängige, MM-unabhängige, nicht zuordenbare und unbekannte Todesursachen. Die MM-abhängigen Todesursachen lassen sich weiter untergliedern in primär MM-bedingte, primär Therapie-assoziierte und nicht näher bezeichnete Todesursachen. Für die Zuordnung der Todesursachen innerhalb des Kategoriensystems wurden Regeln definiert, die zu einem Algorithmus zusammengeführt wurden. Die untergeordnete hierarchisch aufgebaute MedDRA-Terminologie ermöglicht die Definition spezifischer Todesursachen auf mehreren Ebenen unterschiedlicher Spezifität.

Im nächsten Schritt wurde die finale Klassifikation am Patientenkollektiv angewandt. Hierbei wurde die in der medizinischen Dokumentation vorgefundene Todesursache auf den vier Ebenen der MedDRA-Terminologie definiert und anschließend anhand des Algorithmus einer übergeordneten Kategorie zugeordnet.

Der größte Anteil der Patienten verstarb MM-abhängig. Jedoch wiesen die MM-abhängigen Todesfälle im Laufe der Zeit eine fallende Tendenz auf, wohingegen die MM-unabhängigen Todesfälle anstiegen. Dies lässt sich auf die Prognoseverbesserung von Myelompatienten aufgrund der fortgeschrittenen therapeutischen Möglichkeiten zurückführen. Unter den MM-abhängigen Todesursachen waren zwei Fünftel der Todesfälle primär MM-bedingt und ein Fünftel primär Therapie-assoziiert. Während die primär MM-bedingten Todesfälle im Laufe der Zeit anstiegen, nahmen die primär Therapie-assoziierten Todesfälle ab. Eine Erklärung hierfür stellen die verbesserten supportiven Therapien dar. Da gegenwärtig weniger Patienten infolge von Nebenwirkungen der Therapie versterben, erliegen diese schließlich nach dem Ausschöpfen der zur Verfügung stehenden Antitumorthérapien der progredienten Myelomerkrankung. Die häufigsten spezifischen Todesursachen, die im Rahmen der progredienten Myelomerkrankung zum Tod geführt haben, waren Infektionen, akutes Nierenversagen und kardiopulmonales Versagen. Unter den primär Therapie-assoziierten Todesursachen dominierten Infektionen. Die nächst häufigen Todesursachen waren Sekundärmalignome, Graft versus Host Syndrom, Hirnblutungen und Lungenembolien. Hieraus lässt sich schließen, dass insbesondere der Umgang mit Infektionen und Niereninsuffizienz bei Myelompatienten weiter verbessert werden muss. Weiterhin sollte vor der Einleitung einer Therapie der Nutzen gegen das Risiko für die Entwicklung eines Sekundärmalignoms abgewogen werden.

In den kompetitiven Risikoanalysen wurde der Einfluss der prognostischen Faktoren Alter, International Staging System, Laktatdehydrogenase, Niereninsuffizienz und Thrombozytenzahl auf den kombinierten Endpunkt Todesursache/Gesamtüberleben untersucht. Das Risiko für einen primär MM-bedingten Tod war in der multivariaten kompetitiven Risikoanalyse beim Vorliegen der Faktoren Alter ≥ 65 Jahre, International Staging System III und Thrombozyten $< 150/\text{nl}$ statistisch signifikant erhöht. Somit sagen bekannte prognostische Faktoren einen Tod infolge der progredienten Myelomerkrankung zuverlässig voraus. Das Risiko für einen primär Therapie-assoziierten Tod war in der multivariaten kompetitiven Risikoanalyse beim Vorliegen einer Thrombozytopenie statistisch signifikant und im Rahmen einer Niereninsuffizienz um 113 Prozent erhöht. Damit stellen die Thrombozytopenie und wahrscheinlich auch die Niereninsuffizienz wichtige Risikofaktoren für einen primär Therapie-assoziierten Tod dar. Die Patienten, die diese Risikofaktoren aufweisen scheinen stärker von den Nebenwirkungen der Therapie betroffen zu sein und sich schlechter von diesen zu erholen. Die Thrombozytopenie liefert einen Hinweis auf eine hohe Tumorlast und die damit einhergehende eingeschränkte Hämatopoese. Durch eine zusätzlich in dieser Situation auftretende Therapie-bedingte Myelosuppression wird das Risiko für entsprechende Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen weiter erhöht.

In der vorliegenden Arbeit konnten die Todesursachen von 483 verstorbenen Myelompatienten zuverlässig anhand der erstellten systematischen Klassifikation erhoben werden. Im nächsten Schritt wird die Klassifikation nun prospektiv in der multizentrischen Phase-III-Studie GMMG-HD6 zur Festlegung der Todesursachen angewandt. Durch die weitere Implementierung in klinische Studien und Register könnten zuverlässige Daten zu den Todesursachen von Myelompatienten generiert werden. Derzeit verstirbt der größte Anteil der Myelompatienten im Rahmen der Myelomerkrankung, wobei ein Fünftel dieser Todesfälle eindeutig auf Nebenwirkungen der Therapie zurückzuführen sind. Am häufigsten führen Infektionen, akutes Nierenversagen und kardiopulmonales Versagen als Komplikationen der progredienten Myelomerkrankung zum Tod. Unter den Therapie-bedingten Todesursachen dominieren Infektionen. Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal gezeigt werden, dass die Thrombozytopenie und wahrscheinlich auch

die Niereninsuffizienz wichtige Risikofaktoren für einen Tod infolge von Nebenwirkungen der Therapie darstellen. Nach der Bestätigung dieses Zusammenhanges an einem größeren Patientenkollektiv könnten Patienten anhand dieser Risikofaktoren identifiziert und entsprechende Maßnahmen zur Reduktion der Therapie-assoziierten Todesfälle eingeleitet werden.