

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Vorstand: Professor Dr. med. Stefan Frantz**

**Kardiale und pulmonale Verlaufsp Parameter beim Multiplen Myelom vor  
und nach Induktionstherapie und Prävalenz der kardialen Amyloidose**

**zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von  
Deborah Backs  
aus Berlin  
Würzburg, 11/2018**

## **Referentenblatt**

**Referentin:** Prof. Dr. med. Gülmisal Güder

**Korreferent:** Prof. Dr. med. Markus Böck

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 30.07.2019

**Die Promovendin ist Ärztin.**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Das neue Gebiet der Kardioonkologie	1
1.2	<b>Multiples Myelom</b>	<b>2</b>
1.2.1	Definition und Epidemiologie	2
1.2.2	Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.2.3	Klinik und Folgeerkrankungen	2
1.2.4	Diagnostik und Diagnosekriterien	3
1.2.5	Klassifikation und Stadieneinteilung	4
1.2.6	Therapie	6
1.2.6.1	Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation	6
1.2.6.2	Chemotherapie	7
1.2.6.3	Supportive Therapie	7
1.2.7	Prognose	7
1.3	<b>Amyloidose und kardiale Amyloidose</b>	<b>8</b>
1.3.1	Definition Amyloidose	8
1.3.1.1	Formen der Amyloidose und Therapie	8
1.3.2	Diagnostik	9
1.3.3	Kardiale Amyloidose	10
1.3.3.1	Klinik	10
1.3.3.2	Diagnostik	10
1.3.3.3	Therapie	12
1.3.3.4	Prognose	12
1.4	<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>13</b>
1.4.1	Definition und Epidemiologie	13
1.4.2	Klinik	13
1.4.3	Diagnostik	14
1.4.3.1	Besonderheit der diastolischen Funktionsstörung	15
1.4.4	Therapie	15
1.4.4.1	Pharmakotherapie	16

1.4.4.2	Device-Therapie.....	16
1.4.4.3	LVAD und Herztransplantation.....	16
1.4.5	Prognose.....	17
<b>1.5</b>	<b>Screening Kardiale Amyloidose beim Multiplen Myelom mittels Echokardiographie.....</b>	<b>17</b>
<b>1.6</b>	<b>Screening Ventilationsstörungen mittels Lungenfunktionsuntersuchung.....</b>	<b>17</b>
<b>1.7</b>	<b>Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>Materialien und Methoden.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1</b>	<b>Vorbereitung.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2</b>	<b>Patientenakten.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3</b>	<b>Datenerfassung.....</b>	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>Case Report Forms.....</b>	<b>20</b>
2.4.1	Echokardiographie.....	21
2.4.2	Lungenfunktionsdiagnostik.....	22
<b>2.5</b>	<b>Diagnosekriterien.....</b>	<b>22</b>
<b>2.6</b>	<b>Fehlende Daten.....</b>	<b>23</b>
<b>2.7</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Deskriptive Statistik der Baseline-Charakteristika.....</b>	<b>26</b>
3.1.1	Kardiale Erkrankungen vor und nach Induktion.....	28
3.1.2	Nebendiagnosen vor und nach Induktion.....	29
3.1.3	Laborergebnisse.....	30
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse der Echokardiographie.....</b>	<b>31</b>
3.2.1	Ergebnisse Morphologie, systolische und diastolische Funktion.....	31
3.2.2	Ergebnisse der Klappenfunktionen.....	33
3.2.3	Indirekte Zeichen einer Amyloidose.....	34
<b>3.3</b>	<b>Allgemeine Überlebensanalysen.....</b>	<b>35</b>
<b>3.4</b>	<b>Cox-Regressionsanalyse.....</b>	<b>35</b>
3.4.1	Univariate Cox-Regressionsanalyse.....	35

3.4.1.1	Univariate Cox-Regressionsanalyse der echokardiographisch erhobenen Parameter sowie von Alter und Geschlecht.....	36
3.4.2	Multivariate Cox-Regressionsanalyse.....	37
<b>3.5</b>	<b>Ergebnisse Lungenfunktionsdiagnostik .....</b>	<b>37</b>
3.5.1	Deskriptive Statistik der Lungenfunktionsdiagnostik.....	38
3.5.2	Univariate Cox-Regressionsanalyse der Lungenfunktionsdiagnostik	38
<b>3.6</b>	<b>Vergleich Überlebende/Verstorbene Patienten .....</b>	<b>39</b>
3.6.1	Vergleich echokardiographische Messparameter Survivors versus Non-Survivors.....	40
3.6.2	Lungenfunktionsdiagnostik im Vergleich Survivors versus Non-Survivors .....	41
<b>3.7</b>	<b>Die Subgruppe der Patienten mit Amyloidose .....</b>	<b>42</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>45</b>
<b>4.1</b>	<b>Prävalenz der kardialen Amyloidose beim Multiplen Myelom unter dem Aspekt der aktuellen Studienergebnisse .....</b>	<b>46</b>
<b>4.2</b>	<b>Kardiotoxische Effekte unter Cyclophosphamid und Anthrazyklinen .....</b>	<b>46</b>
<b>4.3</b>	<b>Bedeutung der Echokardiographie bei der Therapie des Multiplen Myeloms und einer kardialen Amyloidose.....</b>	<b>47</b>
4.3.1	Bedeutung der LVEF unter autologer Stammzelltherapie.....	48
4.3.2	Diastolische Funktion .....	50
4.3.3	Bedeutung Vorhofdilatation.....	51
4.3.4	Evaluation der linksventrikulären Parameter .....	54
4.3.5	Prävalenz von Klappenvitien bei kardialer Amyloidose.....	54
<b>4.4</b>	<b>Echokardiographische Hinweise auf das Vorliegen einer kardialen Amyloidose.....</b>	<b>55</b>
<b>4.5</b>	<b>Bedeutung der Lungenfunktion.....</b>	<b>57</b>
<b>4.6</b>	<b>Limitation der Studie.....</b>	<b>58</b>
<b>4.7</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>59</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>Referenzen.....</b>	<b>63</b>

<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>72</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>73</b>

*Für meine Eltern*

# 1 Einleitung

## 1.1 Das neue Gebiet der Kardi-onkologie

In Deutschland erkranken jährlich etwa 39.300 Menschen an malignen Neoplasien des blutbildenden und lymphatischen Systems [1]. Einer der wichtigsten Therapiebestandteile bildet die Chemotherapie. Die Auswahl des geeigneten Chemotherapeutikums ist von besonderer Bedeutung, da eine Vielzahl kardiotoxisch wirken und durch die Abnahme der Mortalität die Langzeitschäden an Bedeutung gewinnen. Die sowohl häufigste als auch schwerwiegendste kardi-ale Nebenwirkung ist die Chemotherapie-induzierte Herzinsuffizienz [2, 3]. Die Schwere der Kardiotoxizität hängt von diversen Faktoren ab, z.B. dem Alter des Patienten, dem individuellen kardiovaskulären Risikoprofil, der Art der Verabreichung sowie der kumulativen Dosis des Wirkstoffs und von Kombinationstherapien. [4].

Im August 2016 entstand erstmals ein Positionspapier der *European Society of Cardiology (ESC)* sowie der *International CardioOncology Society (ICOS)* mit Empfehlungen zur Vermeidung bzw. Behandlung der kardiovaskulären Toxizität bei der Therapie maligner Erkrankungen [5].

Zur Optimierung der Zusammenarbeit sollten kardi-onkologische Teams gegründet werden, mit dem Ziel sogenannte Herzpatienten als auch bis dahin nicht-kardial erkrankte Patienten während und vor allem nach einer Chemotherapie optimal zu betreuen, um mögliche kardiotoxische Nebenwirkungen als auch kardiovaskuläre Langzeitrisiken rechtzeitig zu erkennen sowie zu therapieren [6]. Demnach sollte zur Detektion von Risikopatienten bereits vor der Erstgabe des Chemotherapeutikums das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil erhoben werden sowie eine kardiologische Basisdiagnostik mittels EKG und Echokardiographie erfolgen [2, 7].

## **1.2 Multiples Myelom**

### **1.2.1 Definition und Epidemiologie**

Das Multiple Myelom zählt zu den niedrig-malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, welches seinen Ausgangspunkt von malignen transformierten Plasmazellen (Myelomzellen) nimmt und diffus oder multilokulär das Knochenmark infiltriert [8]. Ein häufig synonym verwendeter Begriff ist das Plasmozytom, welches im Unterschied jedoch nur einen einzelnen, begrenzten Plasmazelltumor beschreibt [9]. In Deutschland zählt diese Erkrankung zu den zweithäufigsten hämato-logischen Neoplasien [8]. Im Jahr 2010 sind in Deutschland 3360 Männer und 2780 Frauen erkrankt, bei dem Teil der männlichen Bevölkerung entsprach dies Platz 16 der häufigsten Tumor-manifestationen [10]. Insgesamt handelt es sich bei diesem Tumorleiden um eine Erkrankung des älteren Menschen. Durchschnittlich liegt das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt bei 69 Jahren [11], Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind mit 2 % aller Fälle eher selten [12].

### **1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

Spezifische auslösende oder kanzerogene Faktoren konnten bisher nicht für das Multiple Myelom festgestellt werden, die Ätiologie bleibt ungeklärt [12]. Da diese Erkrankung ihren Ursprung von transformierten Blutzellen nimmt, wird von den gleichen Risikofaktoren wie bei anderen hämatologischen Neoplasien ausgegangen; z.B. ionisierende Strahlen, Pestizide oder Benzol [12]. Familiäre Häufung tritt beim Multiplen Myelom eher selten auf. Jedoch sollte bei der Familienanamnese auf hämatologische Neoplasien geachtet werden, besonders auf Lymphome und chronisch lymphatische Leukämien in der 1. Generation [13].

### **1.2.3 Klinik und Folgeerkrankungen**

Das klinische Erkrankungsbild ist zu Beginn unspezifisch, weshalb die Diagnose Multiples Myelom häufig erst in einem späten Stadium diagnostiziert wird. In zwei Drittel der Fälle sind Knochenschmerzen im Thorax- und/oder Wirbelsäulen-

bereich Erstsymptome, bei denen in bis zu 80 % im Röntgenbild bereits erste Tumorläsionen, Zeichen der Osteoporose oder auch pathologische Frakturen (Fraktur ohne adäquates Trauma) diagnostiziert werden können [14]. Die Maximalform der Tumorläsionen im Schädelknochen wird als Schrotschussschädel bezeichnet [15]. Weitere unspezifische Erstsymptome sind Müdigkeit, Gewichtsverlust sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit (u.a. durch den sekundären Antikörpermangel) [16]. Zum Diagnosezeitpunkt weisen bereits zwei Drittel der Patienten eine Anämie und ein Fünftel eine Niereninsuffizienz [14] (definiert als Kreatinin > 2,0 mg/dl bzw. > 173 mmol/l oder GFR < 40 ml/min) [17] auf.

In einigen Fällen ist das Multiple Myelom mit der Entstehung einer Leichtketten-(AL-)Amyloidose assoziiert. Hierunter kommt es zu Ablagerungen fehlgefalteter Proteine, die sich prinzipiell in allen Organen ablagern und zu Funktionseinschränkungen dieser führen können [18]. Nach heutigem Wissenstand liegt die Ursache beim Multiplen Myelom in der Überproduktion der Immunglobulinleichtketten durch die Plasmazellklone [19]. Diese Ablagerungen des Amyloids können die Prognose der Erkrankung infaust beeinflussen, insbesondere bei der kardialen Beteiligung.

#### **1.2.4 Diagnostik und Diagnosekriterien**

Zur Diagnostik des Multiplen Myeloms gehören folgende standardisierte Untersuchungen [17, 20] :

- Nachweis von Paraproteinen im Serum und/oder Urin inklusive einer Immunfixationselektrophorese,
- mindestens eine Bildgebung, heutzutage eine low dose Ganzkörper-Computertomographie (CT) ohne Kontrastmittel und
- eine Knochenmarkbiopsie zur zytologisch-histologischen Untersuchung.

Allein ein pathologisches Ergebnis ist für die Diagnose des Multiplen Myeloms nicht ausschlaggebend, da zwischen einer Vorstufe, der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) und einem asymptomatischen Multiplen Myelom (sog. smouldering Myelom) unterschieden werden muss [12].

	Symptom. MM	Smouldering Myelom	MGUS	Plasmozytom
Plasmazellen i.K.	≥ 10 % und/ oder	≥ 10 % und/ oder	< 10 % und	< 10 % und
M-Protein i.S.	nachweisbar und/ oder	≥ 30 g/l	< 30 g/l	nicht obligat nachweisbar und
M-Protein im Urin	nachweisbar und	und	und	nicht obligat nachweisbar und
CRAB-Kriterien	nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar und
andere Manifestationen				singuläre Osteolyse Myelomzelle

Abbildung 1 Diagnosekriterien adaptiert an International Myeloma Working Group [14],

CRAB-Kriterien= Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen; i.K.= im Knochenmark; i.S.= im Serum; MGUS= monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz MM= Multiples Myelom; Myelomzelle= klonale (maligne transformierte) Plasmazelle; singuläre Osteolyse= Unterschied beim Multiplen Myelom Vorhandensein mehrerer Osteolysen

### 1.2.5 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die durch das Multiple Myelom verursachte Mehrbildung von monoklonalen Leichtketten und die dazugehörigen Immunglobulinleichtketten werden zur Einteilung herangezogen. Darunter sind die IgG- und IgA-Multiplen Myelome mit 80 % am häufigsten vertreten [17].

	<b>Stadium I</b>	<b>Stadium II</b>	<b>Stadium III</b>
Hämoglobin	> 10 g/dl	weder Stadium I noch III	< 8,5 g/dl
Kalzium <sup>1</sup>	normal	---	erhöht
Knochen	normale Struktur oder ein solitärer Herd im Röntgen	weder Stadium I noch III	fortgeschrittene Läsionen
Myelomprotein im Serum	IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l, Bence-Jones- Protein <sup>2</sup> <4 g/24 h	weder Stadium I noch III	IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, Bence-Jones- Protein <sup>2</sup> > 12g/24h
	<b>Zusatzbezeichnung A</b>		<b>Zusatzbezeichnung B</b>
Nierenfunktion	Kreatinin < 2mg/dl		Kreatinin > 2mg/dl

Tabelle 1 Klassifikation Salmon und Durie Stadium [21]

<sup>1</sup>Kalzium- Bestimmung muss im Serum erfolgen; <sup>2</sup>Bence-Jones-Protein Bestimmung im 24-Stunden Sammelurin

Die früher verwendete Klassifikation Salmon und Durie wird seit 2005 aufgrund der fehlenden Unterscheidung hinsichtlich der Überlebenszeit zwischen dem Stadium I und II zu Gunsten des International Staging Systems (ISS) verlassen [22]. Hierbei wird zur Stadieneinteilung die  $\beta$ 2-Mikroglobulin- und Albuminkonzentration im Serum herangezogen [22]. Vor allem der  $\beta$ 2-Mikroglobulinwert ist von prognostischer Bedeutung, da dieser zum einen mit der Myelomzellmasse korreliert und ebenfalls aussagekräftig bezüglich des Niereninsuffizienzgrades ist. Diese Klassifikation darf jedoch nur verwendet werden, wenn die drei Diagnosekriterien (Abbildung 1) für das symptomatische Multiple Myelom erfüllt sind.

	<b>Stadium I</b>	<b>Stadium II</b>	<b>Stadium III</b>
Serum- konzentration	$\beta$ 2-Mikroglobulin $\leq$ 3,5 mg/dl, Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	weder Stadium I noch III	$\beta$ 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l
Medianes Überleben*	62	44	29

Tabelle 2 International Staging System (ISS) des Multiplen Myelom adaptiert an Greipp et. al [22], \* in Monaten

### **1.2.6 Therapie**

Die Indikation zur Therapie besteht nur beim symptomatischen Multiplen Myelom anhand der CRAB-Kriterien [12, 20]. Das Akronym CRAB leitet sich von den Symptomen „(hyper) Calcemia“ (Hyperkalzämie: > 10,5 mg/dl), „Renal insufficiency“ (Kreatinin > 2,0 mg/dl), „Anemia“ (Anämie: Hb < 10,0 g/l) und „Bone lesions“ (Osteolysen oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen) ab. Das Erfüllen eines dieser Kriterien indiziert die Therapiebedürftigkeit [17]. Patienten, die ein positives CRAB-Kriterium aufweisen, aber asymptomatisch sind, erhalten das Behandlungskonzept „Watch and Wait“ (abwartendes Verhalten). Bei Indikation zur Therapie muss die Durchführbarkeit einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation geprüft werden. Bestimmend für die Therapieentscheidung sind das biologische Alter, die Organfunktionalität und das Vorhandensein von Komorbiditäten. Hinsichtlich der Altersangaben gibt es unterschiedliche Zahlen; in Deutschland und in Europa wird eine Altersgrenze zur Stammzelltransplantation bei 70 Jahren angesetzt [12].

#### **1.2.6.1 Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation**

Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation empfänglich sind, erhalten zuvor eine Induktionstherapie mit vorwiegend alkylierenden Substanzen, welche nicht toxisch auf die hämatopoetischen Zellen reagieren. Ziel ist es für die anschließende Stammzell-Mobilisation ausreichend Zellen zur Transplantation zu gewinnen. Die Stammzell-Mobilisation erfolgt mittels Stimulation durch eine vorherige G-CSF-Gabe (Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor) mit gefolgerter Melphalan-Hochdosis. Anschließend wird zeitnah die autologe Stammzelltransplantation durchgeführt [12]. Bei fehlender partieller Remission kann im kurzen Abstand eine zweite Transplantation (Tandem-Transplantation) durchgeführt werden [23]. Bei (sehr) guter Remission erfolgt eine Konsolidierungstherapie bzw. eine Erhaltungstherapie mit bspw. Lenalidomid [23]. Durch dieses kombinierte Therapieverfahren (Hochdosis mit anschließender Stammzelltransplantation) kann das mediane Überleben des Patienten heutzutage bis zu sieben Jahre verlängert werden [24].

### **1.2.6.2 Chemotherapie**

Die Patienten, welche nicht für eine Stammzelltransplantation empfänglich sind, erhalten eine konventionelle Chemotherapie mit dem Ziel der Remission bzw. den Patienten in einen für eine Stammzelltransplantation besseren körperlichen Zustand zu versetzen. Dabei werden verschiedenste Chemotherapeutika (auch in Kombinationen) eingesetzt. Am häufigsten zum Einsatz kommen Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Glukokortikoiden. Die Substanzentscheidung ist abhängig von der jeweiligen Risikokonstellation, Komorbidität und dem Nebenwirkungsprofil. Die anschließende Erhaltungstherapie erfolgt ebenfalls mit Lenalidomid, Bortezomib oder Thalidomid [17].

### **1.2.6.3 Supportive Therapie**

Neben den opportunistischen Infektionen, die durch die Immunsuppression der Chemotherapie begünstigt werden, leiden die Patienten häufig an starken Knochenschmerzen, verbunden mit den Risiken pathologischer Frakturen [12]. Daher erfolgt der Einsatz supportiver Maßnahmen frühzeitig. Bedeutsam sind die Strahlentherapie, operative Maßnahmen sowie medikamentös die Bisphosphonate [9].

### **1.2.7 Prognose**

Prognose beeinflussende Faktoren sind neben dem Diagnosezeitpunkt, der Stadieneinteilung nach der ISS-Klassifikation sowie auch einige spezifische Faktoren [25]. Zu diesen zählt u.a. die Laktatdehydrogenase, dessen Erhöhung mit einer schlechteren Prognose einhergeht [13]. Ein Fall von Spontanheilung ist bisher nicht bekannt [25]. Daher ist das Ziel jeder Therapie den Zustand der Remission langfristig aufrechtzuerhalten mit einer für den Patienten guten Lebensqualität [25]. Auch wenn die Erkrankung des Multiplen Myeloms aktuell noch als unheilbar einzustufen ist, kann mit der richtigen Therapie eine Lebenszeitverlängerung unter der Berücksichtigung der für den Patienten bestmöglichen Lebensqualität erreicht werden.

## **1.3 Amyloidose und kardiale Amyloidose**

### **1.3.1 Definition Amyloidose**

Amyloidosen gehören zu einer Gruppe von Proteinfaltungsstörungen, bei denen die Proteine nicht in ihre tertiäre Struktur übergeführt werden können. Dadurch kommt es zur Ausfällung von unlöslichen Amyloid-Fibrillen, die sich in den verschiedensten Organsystemen ablagern [26]. Je nach befallenem Organsystem sowie systemischen Befall kann diese Gruppe der Erkrankungen unterschiedlich eingeteilt werden. Zu den am häufigsten befallenen Organen gehören das Herz, die Nieren, die Leber und die Milz [27]. Je nach betroffenem Organ kommt es zu unterschiedlichen Krankheitserscheinungen. Die kardiale Beteiligung führt meist zur Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen, während eine renale Amyloidose mit Proteinurie und einem nephrotischem Syndrom einhergehen kann [28]. Eine weitere wichtige und therapieentscheidende Einteilung erfolgt mittels der Art des Amyloidproteins. Die in Deutschland häufigste Form ist die AL-Leichtketten-Amyloidose [18].

Aufgrund einer fehlenden Registrierung der Erkrankungsfälle in Deutschland, liegen keine genauen Inzidenzzahlen vor. Insgesamt gibt es Schätzungen, dass die Inzidenz bei 6-10 Personen pro Million weltweit liegt [29]. Aktuell wird davon ausgegangen, dass mit steigendem Alter die Häufigkeit ähnlich der MGUS zunehmend ist [30]. Männer erkranken häufiger als Frauen an einer Amyloidose [31].

Die ersten Anzeichen einer Amyloidose-Erkrankung sind unspezifisch. Häufige Erstsymptome sind Müdigkeit, Inappetenz und/oder Gewichtsverlust. Kommt es zu organbezogenen Symptomatik spricht dies in den meisten Fällen bereits für eine massivere Amyloidablagerung im entsprechendem Organ und ist einhergehend mit einer Funktionsstörung [31].

#### **1.3.1.1 Formen der Amyloidose und Therapie**

Es gibt verschiedene Formen der Amyloidose-Proteine, die sich in ihrer Klinik, Erkrankungsalter als auch Therapie unterscheiden, wobei die hier vorliegende Arbeit sich überwiegend auf die AL-Amyloidose bezieht. In der nachfolgenden

Tabelle ist eine Übersicht der häufigsten Amyloidosen und ihrer Therapien aufgeführt:

<b>Amyloidose</b>	<b>Fibrillen</b>	<b>Charakteristika</b>	<b>Therapie</b>
AL-Amyloidose	monoklonale Leichtketten	Patienten > 50 Jahre, in 50 % kardial, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Synkopen, Neuropathien, systemische Beteiligung typisch	Chemotherapie, Herz-Tx, Stz-Tx
familiäre Form (ATTR)	mutiertes Transthyretin	Patienten > 40 Jahre, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Neuropathien	Leber-/Herz-Tx, TTR Stabilisatoren
senile Form (ATTR)	(normales) Transthyretin	Patienten > 70 Jahre, geringe kardiale Beteiligung mit milden Symptomen, schwere Herzinsuffizienz möglich	supportiv, Herz-Tx
AA-Amyloidose	Proteine (Protein A)	häufig Niereninsuffizienz, selten kardiale Manifestation	abhängig von der Grunderkrankung

*Tabelle 3 Übersicht Amyloidosen-Formen; adaptiert an Mori et al [32], Stz= Stammzellen, Tx= Transplantation*

### 1.3.2 Diagnostik

Die Diagnose einer Amyloidose ist nur durch eine Gewebebiopsie möglich, jedoch ist dieses Vorgehen heutzutage nicht immer zwingend notwendig [33]. Das in der Histologie mit Kongorot gefärbte Gewebe zeigt bei einem positiven Amyloidosebefall des Organs eine apfelgrüne Doppelbrechung unter polarisiertem Licht [34]. Bedeutsam für die Therapie ist die Typisierung des Amyloids, da z.B. ältere Patienten zwar an einer MGUS erkrankt sein können, nicht aber zwingend an einer AL-Amyloidose leiden müssen. Für die exakte Typisierung werden die Immunhistochemie eines erfahrenen Pathologen, die klinische Symptomatik und die Laborparameter benötigt [35].

### **1.3.3 Kardiale Amyloidose**

Generell kann sich jede systemische Amyloidoseform kardial manifestieren, gehäuft tritt dies bei der AL-Leichtketten-Variante auf [31], auf die sich im Nachfolgenden bezogen wird. Sie ist gekennzeichnet durch eine restriktive Kardiomyopathie und/oder Herzinsuffizienz [36]. Eine kardiale Beteiligung einer Amyloidose ist ein wichtiger Parameter, da sie mit einer infausten Prognose einhergeht [37, 38]. Von den Amyloidosen-Todesfällen sind mehr als 50 % durch einen kardialen Befall bedingt [34]. In über 10 % der Fälle ist sie mit dem Multiplen Myelom assoziiert [29] und dann mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet.

#### **1.3.3.1 Klinik**

Amyloidose-Patienten mit einer kardialen Beteiligung zeigen Symptome einer restriktiven Kardiomyopathie mit Zeichen einer diastolischen Herzinsuffizienz [34]. Die Ursache liegt in der interstitiellen Amyloidablagerung, die zu einer Myokardsteifigkeit und damit zur Compliancestörung führt. Des Weiteren sind Palpitationen, Ruhetachykardien und Hypotonien typisch [33]. Das Vorhofflimmern ist einer der am frühesten auftretenden Herzrhythmusstörungen, gefolgt von ventrikulären Arrhythmien [29]. Allerdings leiden nur 10-15 % der Patienten an einem Vorhofflimmern [34].

Zusätzlich können Patienten über plötzlich einsetzenden thorakalen Schmerz (gleich dem Infarktgeschehen) klagen bei völlig unauffälligen Koronargefäßen [29]. Daher sollte bei Patienten mit restriktiver Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz ohne vorher stattgefundenes ischämisches Ereignis differentialdiagnostisch an eine kardiale Amyloidose gedacht werden [34].

#### **1.3.3.2 Diagnostik**

Bei Hinweisen auf eine kardiale Schädigung sollten neben der allgemeinen Anamnese und körperlichen Untersuchung folgende kardiologische (Funktions-) Tests durchgeführt werden: EKG, Labor (inklusive Herzenzyme und dem N-terminalen pro brain natriuretic peptide = NT-ProBNP), Echokardiographie sowie

gegebenenfalls eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Myokardbiopsie.

Anamnestisch und in der klinischen Untersuchung sind hinweisend für eine bestehende Herzinsuffizienz Symptome wie z.B. Ruhe-/Belastungsdyspnoe, Ödeme, Halsvenenstauung und/oder Aszites. Eine Erhöhung des NT-proBNP ist mehr Prognose-relevant als von diagnostischer Bedeutung [39].

Elektrokardiographisch zeigt sich eine QRS-Niedervoltage ( $\leq 10$  mV in allen Ableitungen oder  $\leq 5$  mV in den Extremitätenableitungen), sowie ein Pseudoinfarkt-ähnliches Bild [34]. Zeichen einer Hypertrophie sind hingegen eher selten zu finden [40].

Die Echokardiographie ist ein nicht-invasives, schnelles Verfahren und kann bei der Amyloidose folgende Befunde aufweisen: dilatierte Vorhöfe, eine Verdickung der Wände oder auch der Herzklappen. Sehr typisch für die kardiale Beteiligung ist der Nachweis von *Granular sparkling* (fleckförmig erhöhte myokardiale Echogenität), dies spricht mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 81 % für das Vorliegen einer kardialen Amyloidose [34]. Daher gilt die Echokardiographie neben der Biopsie als Goldstandard in der Diagnostik der kardialen Amyloidose.

In der dreidimensionalen Bildgebung mittels MRT zeigt sich nach Gadolinium-Gabe ein für die Amyloidose typisches Bild mit einer diffusen späten Kontrastmittelanreicherung (sog. late Enhancement) subendokardial [34].

Da die Koronargefäße in den meisten Fällen unauffällig sind [41], wird eine Koronarangiografie nicht gefordert, wird aber zum Ausschluss einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz dennoch häufig durchgeführt. Eine Myokardbiopsie stellt den eindeutigsten Beweis für den kardialen Befall [34]. Jedoch muss nicht immer das Myokard direkt biopsiert werden, auch der Beweis aus einem anderen Organ bei einem gleichzeitig für einen kardialen Befall typischen echokardiographischen Befund kann die Diagnose sichern [27]. Zum Beispiel ist in 70 % der Fälle das Biopsat aus Abdominalfett mittels Kongorot-Färbung positiv auf Amyloid [42].

### **1.3.3.3 Therapie**

Generell ist jede symptomatische AL-Amyloidose mit Organbefall therapiebedürftig. Dabei ist das allgemeine Therapieziel weitere Ablagerungen zu verhindern.

Die Therapieansätze unterscheiden drei Aspekte: supportive Therapie, Chemotherapie zur Unterbrechung der Amyloidproduktion oder der Versuch mit neueren Strategien die Amyloidproduktion zu hemmen [43].

Bei der Auswahl der Therapie sollte die grundlegende Ursache jedoch miteinbezogen werden. Patienten mit einer kardialen Amyloidose im Rahmen eines Multiplen Myeloms können positiv von der Multiplen Myelom Therapie mit Hochdosis und anschließender Stammzelltransplantation profitieren, sofern die kardiale Amyloidose nicht zu weit fortgeschritten ist [43]. Allgemein kommt bei der reinen Form der AL-Amyloidose eine Kombinationschemotherapie mit Melphalan, Prednisolon und Thalidomid bzw. Lenalidomid zum Einsatz [33]. Da die klinischen Symptome der kardialen Amyloidose vor allem der Klinik der Herzinsuffizienz ähneln, stützt sich die supportive Therapie auf die Leitlinien der Herzinsuffizienz anhand der *NYHA*-Klassifikation (*New York Heart Association*) [34], wobei auf Digitalisglykoside aufgrund von möglichen toxischen Interaktionen mit dem Amyloid verzichtet werden sollte [44]. Die Ultima Ratio Therapie bei terminaler Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation [43].

Das therapeutische Ziel ist das Erreichen einer Remission, welche bezogen auf die kardialen Parametern mit folgenden Ergebnissen einhergehen sollten [45]:

- Reduktion der Septumdicke um 2 mm
- Verbesserung des NYHA Stadiums um zwei Grade (unter unveränderter Diuretika-Gabe)
- Abnahme des NT-ProBNP-Wertes um 30 %, aber mindestens um 300 ng/l.

### **1.3.3.4 Prognose**

Insgesamt gilt die kardiale Amyloid-Ablagerung als unheilbar und prognostisch infaust. Die mittlere durchschnittliche Lebensdauer liegt zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich bei sechs Monaten, ist aber u.a. vom kardialen Befall, der

kardialen Dysfunktion und dem Amyloidprotein abhängig [29]. Für die AL-Amyloidose (beim Multiplen Myelom) ist die Progression einer Herzinsuffizienz typisch [46]. Stattgefundene (Belastungs-) Synkopen sind häufig bereits Zeichen einer fortgeschrittenen Ablagerung und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [47]. In bis zu 50 % der Fälle kann bei Patienten mit einer Hochdosis-Chemotherapie eine komplette Remission erreicht werden, allerdings sind zum Diagnosezeitpunkt nur eine geringe Anzahl der Patienten für diese Therapie empfänglich [48].

## **1.4 Herzinsuffizienz**

### **1.4.1 Definition und Epidemiologie**

Die Herzinsuffizienz ist in Deutschland einer der häufigsten Gründe für einen (voll-) stationären Krankenhausaufenthalt. Seit mehreren Jahren in Folge belegt die Diagnose deutschlandweit Rang 1 [49]. Mit 10,4 % ist dieses klinische Syndrom die dritt-häufigste Todesursache kardiovaskulärer Genese nach chronisch-ischämischer Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt [49]. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen und damit auch die Wahrscheinlichkeit einer beginnenden Herzschwäche.

Nach aktuellen Leitlinien wird die Herzinsuffizienz als ein klinisches Syndrom definiert, bei dem Patienten typische Symptome (wie z.B. Luftnot, Angina pectoris) sowie klinische Zeichen (z.B. Unterschenkelödeme, pulmonale Rasselgeräusche) aufweisen, deren Ursache kardial bedingt sind [50]. Die häufigsten Ursachen sind die Koronare Herzerkrankung, die hypertensive Herzerkrankung und Klappenvitien, aber auch angeborene (Dilatative Kardiomyopathie) und erworbene (Myokarditis) primär myokardiale Schädigungen.

### **1.4.2 Klinik**

Die klinischen Symptome einer Herzinsuffizienz sind je nach Schweregrad unterschiedlich; zu den Leitsymptomen zählen Belastungs-/Ruhedyspnoe sowie periphere Ödeme. Des Weiteren beklagen Betroffene Müdigkeit, Palpitationen,

Angina pectoris sowie nächtliches Wasserlassen (Nykturie). Zur Evaluation des Schweregrades wird die *NYHA*-Klassifikation herangezogen.

Klasse 1	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität.
Klasse 2	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse 3	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; bei bereits geringer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse 4	Unfähigkeit körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

*Tabelle 4 Kriterien der New York Heart Association [50]*

Eine akute Verschlechterung der klinischen Symptomatik wird als kardiale Dekompensation definiert. Je nach klinischer Symptomatik existieren unterschiedliche Einteilungen (akut/chronisch, Links-/Rechts-/Globalherzinsuffizienz und weitere). Eine der aktuellsten Klassifikationen bezieht sich auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Hier wird zwischen der HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) und der HFnEF/HFpEF (heart failure with normal/preserved ejection fraction) unterschieden. Die HFnEF/HFpEF ist Folge einer verminderten diastolischen Compliance und Relaxation bei noch erhaltener LVEF [50, 51].

### **1.4.3 Diagnostik**

Der Goldstandard zur Evaluierung einer Herzinsuffizienz ist die transthorakale Echokardiographie mit Bestimmung der LVEF [50]. Dabei ist eine LVEF  $\geq 50\%$  als (niedrig-)normal bzw.  $\geq 55\%$  als normal (gesund) einzustufen. Eine HFrEF kann bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF  $< 40\%$  als Diagnose gestellt werden. Je nach klinischer Symptomatik und kardialer Komorbidität sind weitere diagnostische Untersuchungen indiziert; z.B. eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zur exakteren Evaluation möglicher Vitien, Kardio-MRT bei Verdacht auf infiltrative Myokarderkrankungen oder Koronarangiographie zur

Detektion einer KHK [50]. Laborchemisch kann eine Erhöhung des NT-ProBNP vorliegen; bei einer HFnEF/HFpEF kann dieser Wert jedoch im rekompensierten Zustand auch im Normbereich liegen. Hingegen sind die Spiegel bei begleitendem Vorhofflimmern oder einer relevanten Niereninsuffizienz auch beim Herzgesunden mitunter deutlich erhöht [50].

### 1.4.3.1 Besonderheit der diastolischen Funktionsstörung

Bei klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz, jedoch echokardiographisch erhaltener LVEF muss nach einer diastolischen Funktionsstörung gescreent werden. Zur Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz bzw. HFpEF müssen folgende Kriterien erfüllt sein [50-52]:

- Symptome einer Herzinsuffizienz
- normale oder erhaltene LVEF ( $\geq 50\%$ )
- echokardiographischer Nachweis einer diastolischen Dysfunktion.

Echokardiographische Hinweise sind u.a. eine verzögerte isovolumetrische Relaxation (IVRT), eine verlangsamte frühdiastolische Füllung (Dezelerationszeit der E-Welle, E/A-Verhältnis), eine verminderte linksventrikuläre Dehnbarkeit sowie eine erhöhte linksventrikuläre Steifheit [51].

	Normal	Stadium 1: Relaxationsstörung	Stadium 2: Pseudo- normalisierung	Stadium 3: Restriktion
E/A	> 1	< 1	1-2	> 2,0
DT MV E [ms]	< 220	> 220	150-200	< 150
IVRT [ms]	< 100	$\geq 100$	60-100	< 60
E/E'	< 10	< 8	9-12	> 13

Tabelle 5 Einteilung diastolische Funktionsstörung [53, 54]  
DT MV E= Dezelerationszeit, IVRT= isovolumetrische Relaxationszeit

### 1.4.4 Therapie

Ziel der Therapie ist eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und insbesondere die Vermeidung einer erneuten kardialen Dekompensation. Neben der symptomatischen Therapie sollten immer auch die Ursachen einer Herz-

insuffizienz therapiert werden (z.B. Verbesserung der koronaren Durchblutung bei einer KHK oder Klappenersatzverfahren bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose).

#### **1.4.4.1 Pharmakotherapie**

Die Prognose verbessernde medikamentöse Therapie ist gegenwärtig nur bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) etabliert. Die Basistherapie besteht aus einem ACE-Hemmer (bei Unverträglichkeit AT1-Antagonisten) und einem Beta-Blocker [50]. Bei einer LVEF < 40 % sind ab NYHA-Stadium II zusätzlich Mineralocorticoidrezeptor-Antagonisten (MRA) indiziert. Eine Diuretika-Therapie hat zwar keinen bewiesenen Mortalitäts-Benefit, jedoch ist sie häufig notwendig, um der klinischen Überwässerung entgegen zu wirken und die Euvolämie (= „Trockengewicht“ des Patienten) aufrechtzuerhalten [50].

#### **1.4.4.2 Device-Therapie**

Zur Vermeidung eines plötzlichen Herztodes kann sekundärprophylaktisch ein implantierbarer Defibrillator (ICD) bei Patienten mit HFrEF indiziert sein [50]. Des Weiterem kann zur Verbesserung der klinischen Symptomatik, Senkung der Hospitalisierungsrate sowie der Überlebenschancen eine kardiale Resynchronisationstherapie (=CRT) erfolgen. Diese ist bei Patienten indiziert, welche trotz optimaler medikamentöser Therapie weiterhin symptomatisch sind sowie einen verbreiterten QRS-Komplex (QRS  $\geq$  130 ms) und eine reduzierte LVEF aufweisen [50].

#### **1.4.4.3 LVAD und Herztransplantation**

Ist eine terminale Herzinsuffizienz nicht mehr ausreichend medikamentös therapierbar (klinisch: gehäufte kardiale Dekompensationen, Luftnot bei geringster Belastung oder in Ruhe trotz optimaler Therapie), ist die Ultima Ratio eine Herztransplantation. In einzelnen Fällen kann zur „Überbrückung“ bis das geeignete Spenderherz gefunden wird („bridge to transplant“) oder als dauerhafte

Lösung bei nicht transplantationsfähigen Patienten („destination-therapy“), ein LVAD-System (left ventricular assist device) eingebaut werden [55].

#### **1.4.5 Prognose**

Die Prognose der Herzinsuffizienz ist stark abhängig von der Gesamtmorbidität. Neben der Verbesserung der Lebensqualität durch symptomatische Therapie ist es das Ziel eine kardiale Dekompensation zu vermeiden, da diese mit einer erhöhten Letalität einhergeht (NYHA Stadium IV: 1-Jahresmortalität bei 50 % [56]).

### **1.5 Screening Kardiale Amyloidose beim Multiplen Myelom mittels Echokardiographie**

Durch die Echokardiographie kann eine kardiale Amyloidablagerung frühzeitig detektiert werden. Neben der bereits beschriebenen pathognomonischen Veränderung des *Granular sparklings*, existieren noch weitere unspezifische pathologische Veränderungen (z.B. Vorhofdilatation, Perikarderguss) als Zeichen einer kardialen Beteiligung. In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Evaluation der einzelnen echokardiographischen Veränderungen im Verlauf der Therapie beim Multiplen Myelom zur Erkennung einer kardialen Amyloidose. Neben den morphologischen Parametern lag ein weiterer Schwerpunkt auch auf der Begleitsymptomatik der Herzinsuffizienz im Rahmen einer therapiebedingten Kardiotoxizität.

### **1.6 Screening Ventilationsstörungen mittels Lungenfunktionsuntersuchung**

Die häufigste Differentialdiagnose bei Dyspnoe ist neben der Herzinsuffizienz eine zugrundeliegende pulmonale Erkrankung. Zur weiteren Beurteilung des pulmonalen Status wurden daher auch die Lungenfunktionsuntersuchungen ausgewertet um obstruktive bzw. restriktive Lungenerkrankung zu detektieren. In seltenen Fällen kann sich eine Amyloidose auch pulmonal manifestieren. In der Lungenfunktionstestung zeigen sich dann meist restriktive Ventilationsstörungen.

Zur Abgrenzung einer obstruktiven zur restriktiven Ventilationsstörung wird der Quotient aus forcierter expiratorischer Einsekundenkapazität (FEV1) und forcierter Vitalkapazität (FVC), kurz FEV1/FVC, herangezogen. Ein Wert  $< 0,7$  zeigt eine Obstruktion und kann als Indikator für das Vorliegen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) dienen [57, 58]. Bei einer rein restriktiven Lungenerkrankung kommt es zu einer proportionalen Reduktion aller Lungenvolumina, sodass der Quotient aus FEV1 und FVC unverändert bleibt.

In einigen Fällen kann aufgrund von Komorbiditäten (z.B. Vorliegen einer COPD und Herzinsuffizienz) die Luftnot sowohl kardialer als auch pulmonaler Genese sein [57]. Die Lungenfunktionsdiagnostik allein kann nicht immer zwischen einer kardialen bzw. pulmonalen Ursache einer Dyspnoe-Symptomatik differenzieren.

Im Rahmen einer Chemotherapie wird die Lungenfunktionsdiagnostik häufig eingesetzt zur Abschätzung des pulmonalen Status vor Erstgabe des Chemotherapeutikums, da auch eine schwere Einschränkung der Lungenfunktion als Kontraindikation für eine kompromittierende Chemotherapie angesehen werden kann.

### **1.7 Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

Die Datenanalyse dieser Dissertation erfolgte unter Berücksichtigung folgender Überlegungen:

1. Prävalenz der kardialen Amyloidose bei Patienten mit Multiplen Myelom, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation geplant ist
2. Änderungen echokardiographischer Messparameter unter der Therapie des Multiplen Myeloms (vor und nach Induktion)
3. Prognostische Bedeutung der echokardiographischen Messparameter zum Zeitpunkt vor Einleitung der Induktionstherapie
4. Änderungen der Lungenfunktionsparameter unter der Therapie des Multiplen Myeloms (vor und nach Induktion).

## **2 Materialien und Methoden**

### **2.1 Vorbereitung**

Die *AmcorRetro*-Studie (Am= Amyloidose, cor= Herz, retro= retrospektiv) ist eine retrospektive Kohortenstudie, die primär die Prävalenz der kardialen Amyloidose sowie weiterer kardialer Erkrankungen und Risikofaktoren bei Patienten mit Multiplem Myelom, die einer autologen Stammzelltransplantation unterzogen werden, untersucht. Schwerpunkt der aktuellen Arbeit ist die Ermittlung echokardiographischer Verlaufsparemeter vor und nach Therapieeinleitung.

Die Studie ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den Abteilungen der Kardiologie (insbesondere dem *Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz, DZHI*) und der Hämato-/Onkologie der *Universitätsklinik Würzburg*. Beginnend im Dezember 2010 wurde der für die Datenrecherche grundlegende Fragebogen in Zusammenarbeit beider Abteilungen entwickelt unter besonderer Berücksichtigung der Diagnosekriterien für das Multiple Myelom, der kardialen Amyloidose und der Herzinsuffizienz.

### **2.2 Patientenakten**

In die Studie wurden ursprünglich 325 Patienten, die im Rahmen der Therapie des Multipen Myeloms in den Jahren von 2004 bis 2011 mindestens einmal autolog stammzelltransplantiert wurden, eingeschlossen. Für die aktuelle Analyse mussten 225 Patienten ausgeschlossen werden, da nur von 100 Patienten mindestens zwei Echokardiographien (vor und nach Induktionstherapie) elektronisch verfügbar waren. Der zu untersuchende Patientendatensatz wurde von der Medizinischen Klinik II der *Universitätsklinik Würzburg* (Hämato-/Onkologie) mittels des Transplantationsregisters zur Verfügung gestellt. Die zur Datengewinnung verwendeten Materialien bestanden aus dem Patientenarchiv in Form von digitalisierten Patientenakten (Softwaresystem *SAP, Windows NT*, Datenbank-System: *Oracle*) des *Universitätsklinikums Würzburg* und den Ambulanzakten des *Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz Würzburgs*.

### **2.3 Datenerfassung**

Beginnend im Frühjahr 2011 wurden Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom aus dem Transplantationsregistern extrahiert, die mindestens einer autologen Stammzelltransplantation zwischen den Jahren 2004-2011 unterzogen wurden.

Das Filtrieren der Daten wurde auf zwei Doktoranden verteilt und am Ende die Ergebnisse zusammengetragen sowie ausgewertet. In dieser Arbeit mit dem Schwerpunkt der echokardiographischen Endpunkte befinden sich 100 Patienten in der Kohorte, bei denen mindestens zwei serielle Echokardiographien (vor und nach Induktion) vorlagen. Die aus den Patientenakten gewonnenen Parameter wurden anschließend in dem vorgefertigten CRF (Case Report Forms) manuell übertragen. Im Anschluss erfolgte die Digitalisierung mittels Scan (*ScannerTeleForm® imageFORMULA DR-6030C*) mit nachfolgender manueller Kontrolle durch die Datenerhebenden selbst. Aufgrund der retrospektiven Datenanalyse ohne direkten Patientenkontakt war ein gesondertes Ethikvotum nach Rücksprache mit der Ethikkommission nicht erforderlich.

### **2.4 Case Report Forms**

Der Startpunkt der zu analysierenden Parameter war der Beginn der Einleitung der Induktionstherapie. Dabei wurden folgende Parameter mittels CRF erfasst:

1. Anamnese, Charakterisierung des Multiplen Myeloms sowie die klinische Untersuchung mit Schwerpunkt möglicher Zeichen einer Herzinsuffizienz
2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CvRF)
3. Vorerkrankungen (kardialer und nicht-kardialer Genese)
4. Medikation vor und nach Induktionstherapie (Fokus auf die Medikation der Herzinsuffizienztherapie)
5. Laborparameter (Differentialblutbild, Infektparameter, Nierenretentionswerte, Elektrolyte, Leberwerte, Albumin und Eiweiß im Serum/Urin)
6. Bildgebende Verfahren (Röntgen-Thorax, Computertomographie (CT))
7. Echokardiographie
8. Lungenfunktionsdiagnostik.

### 2.4.1 Echokardiographie

Die Daten der transthorakalen Echokardiographien wurden mit Hilfe des Rechenzentrums der *Universität Würzburgs* extrahiert. Im Rahmen der *AmcorRetro*-Studie wurde mit dem Gerät *Philips Sonos 5500 (Andover, MA, USA)* sonographiert. Je nach Fragestellung erfolgte in den meisten Fällen eine orientierende Echokardiographie in kurzer und langer paravertebraler Achse, im Drei-/Vierkammerblick sowie subkostal entsprechend den deutschen Leitlinien [59]. Die linksventrikuläre systolische Funktion wurde entweder mittels der biplanen modifizierten Simpson-Methode oder bei schlechten Schallbedingungen visuell mittels dem apikalen Vierkammerblick evaluiert. Die für die *AmcorRetro*-Studie relevanten Parameter mit entsprechenden Abkürzungen sind im nachfolgenden tabellarisch aufgelistet.

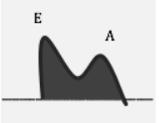
Aorta	Ao root:	Durchmesser Aortenwurzel
Morphologie	LADs:	Durchmesser linker Vorhof systolisch
	LVDs:	Durchmesser linker Ventrikel systolisch
	LVDd	Durchmesser linker Ventrikel diastolisch
	LVPWd:	diastolische Hinterwanddicke
	LVFS:	linksventrikuläre Verkürzungsfraction
	sPAP:	systolischer pulmonal-arterieller Mitteldruck
	IVSd:	diastolische Septumdicke
Systolische Funktion	LVEF:	linksventrikuläre Pumpfunktion
Diastolische Funktion 	E/E':	Mitralfüllungsgeschwindigkeit, Bewegung des Mitralklappenannulus im Doppler
	MV E/A:	Verhältnis des mitralen Einstromprofils
	DT MV E:	Delezerationszeit, Dauer zwischen Maximalpunkt E-Welle und Beginn A-Welle
Herzklappen	Vorhandensein von Insuffizienz/ Stenose (Grad) max. Blutflussgeschwindigkeit über Aortenklappe (AV Vmax) und Trikuspidalklappe (TR Vmax)	
Indirekte Zeichen einer Amyloidose	Vorhandensein von Perikarderguss, Wandbewegungsstörungen, <i>Granular sparkling</i>	

Tabelle 6 Echokardiographische Untersuchungsparameter [60]

Da insbesondere die linksventrikuläre Funktion, wenn sie nicht eingeschränkt war, häufig ohne genauen Zahlenwert im Befund beschrieben wurde, erfolgte folgende Definition vor der Datenanalyse:

- gute systolische Funktion: LVEF  $\geq$  55 %
- noch erhaltene systolische Funktion: LVEF = 50 %.

Das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion wurde in der *AmcorRetro-Studie* angenommen, wenn diese im Echokardiographie-Befund Erwähnung fand, da zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie nicht alle zur Verfügung stehenden diastolischen Funktionsparameter auch standardmäßig im Befund eingespielt wurden. Eine Graduierung in Schweregrade erfolgte nicht.

### 2.4.2 Lungenfunktionsdiagnostik

Zur Evaluation einer möglichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion erfolgte ein Vergleich der pneumologischen Parameter mittels Lungenfunktionstest im Therapieverlauf. Hierfür wurden folgende Parameter verglichen.

VC:	Vitalkapazität in L und % des berechneten Sollwertes
FEV1:	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität in L und % des berechneten Sollwertes
FVC	Forcierte Vitalkapazität; max. Ausatemvolumen, welches nach max. Inspiration so schnell/stark wie möglich ausgeatmet wird, in L und % des berechneten Sollwertes
TLC:	Totale Lungenkapazität in L und in % des berechneten Sollwertes
RV:	Residualvolumen in L und in % des berechneten Sollwertes
FEV1/FVC:	Normwert > 0,7

Tabelle 7 Übersicht Parameter Lungenfunktionsdiagnostik

### 2.5 Diagnosekriterien

Als Diagnosekriterien für das **Multiple Myelom** wurden die aktuellen Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)* herangezogen [17].

Eine **arterielle Hypertonie** wurde diagnostiziert, wenn diese im Arztbrief anamnestisch vorbeschrieben war, antihypertensive Medikamente verabreicht wurden oder wiederholt hypertensive Blutdruckwerte vor Induktion gemessen

wurden (min. 2 von 3 gemessenen Werten > 140 mmHg systolisch und bzw. > 90 mmHg diastolisch vor der Induktion).

Neben der bereits bestehenden Diagnose **Herzinsuffizienz** aus den Patientendaten wurden zusätzlich die modifizierten klinischen *Framingham*-Kriterien eingesetzt [61]. Die Diagnose der Herzinsuffizienz bestand, wenn zwei Major-Kriterien oder ein Major- und zwei Minorkriterien vorhanden waren, welche nicht auf eine andere Begleiterkrankung zurückführbar waren.

Major-Kriterien	Minor-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- paroxysmale nächtliche Dyspnoe</li> <li>- Orthopnoe</li> <li>- erhöhter Jugularvenenpuls</li> <li>- feuchte Rasselgeräusche</li> <li>- dritter Herzton</li> <li>- Kardiomegalie im Röntgen-Thorax</li> <li>- pulmonale Stauung im Röntgen-Thorax</li> <li>- unter diuretischer Therapie Gewichtszunahme von 4,5 kg in fünf Tagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unterschenkelödeme beidseitig</li> <li>- nächtlicher Husten</li> <li>- Belastungsdyspnoe</li> <li>- Lebervergrößerung</li> <li>- Pleuraerguss</li> <li>- Tachykardie (HF: &gt; 120/min)</li> </ul>

Tabelle 8 Modifizierte Framingham Kriterien [61, 62]

Die Erhebung der Nebendiagnosen sowie **Vorliegen kardialer Diagnosen** (Koronare Herzerkrankung, Rhythmusstörungen, etc.) wurden der digitalen Patientenakten entnommen. Eine **Niereninsuffizienz** wurde zusätzlich diagnostiziert bei Nachweis einer Reduktion der GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in einem Zeitraum von > drei Monaten [63].

## 2.6 Fehlende Daten

Durch das retrospektive Studiendesign konnten einige Parameter nicht vollständig erfasst werden, sodass in einigen Fällen bei der Auswertung die Gesamtzahl der Patientenfälle nicht erreicht werden konnte. Die wichtigsten fehlenden Grundcharakteristika sowie Echowerte sind im Nachfolgenden aufgelistet.

<b>Grundcharakteristika</b>	<b>N (%)</b>
Herzfrequenz	21 (21,0)
<b>Echokardiographie</b>	<b>N (%)</b>
sPAP vor Induktion	42 (42,0)
sPAP nach Induktion	22 (22,0)
LVPWd vor Induktion	22 (22,0)
MV A	50 (50,0)
LVFS vor Induktion	41 (41,0)
LVDs	26 (26,0)
Hinterwand vor Induktion	25 (25,0)
E/E'-Verhältnis vor Induktion	84 (84,0)
E/E'-Verhältnis nach Induktion	72 (72,0)
AV Vmax vor Induktion	23 (23,0)
TR Vmax vor Induktion	61 (61,0)
TR Vmax nach Induktion	35 (35,0)

Tabelle 9 Fehlende Echoparameter sowie Grundcharakteristika; N= Anzahl (in %), Abkürzungen entsprechend Tabelle 6

## 2.7 Statistische Auswertung

Zur abschließenden Auswertung wurden alle zu einem Patienten gehörigen Daten in Form einer Tabelle zusammengefasst. Die Auswertung erfolgte unter der Verwendung des statistischen Programmes SPSS (Version 23). Die deskriptive Statistik wurde unter Verwendung von Lage (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum) und Streuungsmaßen ( $\pm$  Standardabweichung) beschrieben. Dies erfolgte im Verlauf zudem separat auch für die Subgruppe der Amyloidose-Fälle. Die Berechnungen der Gruppenvergleiche für nominale und ordinale Parameter erfolgten mittels des exakten Tests nach Fisher bzw. des Chi-Quadrat-Tests. Die Vergleiche metrischer Parameter für den Zeitraum vor und nach Induktionstherapie wurden mittels des gepaarten T-Tests berechnet. Eine Signifikanz wurde bei einem (zweiseitigen) p-Wert von  $< 0,05$  angenommen. Zur Identifizierung signifikanter und damit prognostischer Faktoren erfolgte initial

eine univariate Cox-Regressionsanalyse. Mit den Ergebnissen der univariaten Analyse wurde unter Berücksichtigung signifikanter Parameter eine multivariate Analyse adjustiert für Alter und Geschlecht durchgeführt.

Abschließend erfolgte eine Vergleichsanalyse zwischen den Patienten, die im Beobachtungszeitraum überlebt haben (Survivors) mit der Gruppe der Verstorbenen (Non-Survivors).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik der Baseline-Charakteristika

Die Kohorte der *AmcorRetro*-Studie bestand initial aus 325 Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom, die mittels einer autologen Stammzelltransplantation therapiert wurden. Nach Selektion derjenigen Patienten, welche mindestens zwei serielle Echokardiographien erhalten haben (mindestens eine vor sowie eine nach Induktion), bestand die Kohorte aus 100 Probanden. Die autologen Stammzelltransplantationen erfolgten im Zeitraum von September 2006 bis Februar 2012. In 79 % der Fälle wurden die Patienten standardmäßig tandemtransplantiert, in den anderen Fällen erfolgte aufgrund gesundheitlicher Gründe (z.B. Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Tod) die einmalige Stammzelltransplantation.

	N	Gesamt
Alter (Jahre)	100	61 (55; 67)
Männliches Geschlecht (%)	100	63 (63,0)
Größe (cm)	100	171 (166; 179)
Gewicht (kg)	100	78 (67; 89)
<b>Multiples Myelom Stadium n. Salmon und Durie</b>		
Stadium Salmon & Durie 1 (%)	100	18 (18,0)
Stadium Salmon & Durie 2 (%)	100	20 (20,0)
Stadium Salmon & Durie 3 (%)	100	62 (62,0)
Zusatzbezeichnung A (%)	100	81 (81,0)
Zusatzbezeichnung B (%)	100	19 (19,0)
<b>Induktionstherapie</b>		
Cyclophosphamid (%)	100	74 (74,0)
Anthrazykline (%)	100	25 (25,0)
andere Chemotherapeutika und Kombinationen mit oben genannten (%)	100	60 (60,0)

<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CvRF)</b>		
Arterielle Hypertonie (%)	100	59 (59,0)
Diabetes mellitus (%)	98	12 (12,2)
Positive Raucheranamnese (%)	100	26 (26,0)
Positive Familienanamnese (%)	97	1 (1,0)
Hyperlipidämie (%)	99	22 (22,2)
Hyperurikämie (%)	98	13 (13,3)
Body-Mass-Index > 30 kg/m <sup>2</sup> (%)	100	22 (22,0)
<b>Blutdruck- und Herzinsuffizienz- Medikation vor Induktion</b>		
ACE-Hemmer (%)	95	18 (18,9)
AT1-Rezeptorantagonist (%)	96	12 (12,5)
Beta-Blocker (%)	100	19 (19,0)
Aldosteron-Antagonisten (%)	98	5 (5,1)
Calciumantagonisten (%)	82	13 (15,9)
Thiazide (%)	97	8 (8,2)
Diuretika (%)	96	16 (16,7)
Antihypertensive Therapie <sup>4</sup> (%)	84	38 (45,2)

*Tabelle 10 Charakteristika der Studienkohorte vor Induktionstherapie (Median, 25./75. Perzentile; N = Anzahl der Patienten in %); antihypertensive Therapie= Vorhandensein von mind. einem Blutdruckmedikament vor Induktion (ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonist, Beta-Blocker, Aldosteron-Antagonisten, Calciumantagonisten); positive Familienanamnese: Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr bei den leiblichen Eltern, Geschwistern oder Kindern; positive Raucheranamnese incl. Ex-Nikotinabusus*

Das Durchschnittsalter der Kohorte lag bei 61 Jahren (der jüngste Patient war 33 Jahre, der Älteste 75 Jahre), 63 % der Betroffenen waren männlich. In 74 % der Fälle war Cyclophosphamid Bestandteil der Induktionstherapie, in 25 % zusätzlich oder auch als Monopräparat ein Anthrazyklin. Als Kombinationspräparate wurden Etoposid (32 %) sowie Lenalidomid (6 %) am häufigsten eingesetzt. Zum Diagnosezeitpunkt hatte die Mehrzahl der Patienten ein Stadium 3A nach Salmon und Durie (N = 45, 45,0 %).

Vor Induktionstherapie zeigten sich bei 75,5 % eine manifeste Anämie, 29 % der Patienten hatten bereits eine Niereninsuffizienz (Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in einem Zeitraum von > drei Monaten).

### 3.1.1 Kardiale Erkrankungen vor und nach Induktion

Zur Evaluation einer möglichen Kardiotoxizität durch die Behandlung des Multiplen Myeloms wurde die Inzidenz kardialer Erkrankungen vor und nach Induktion untersucht.

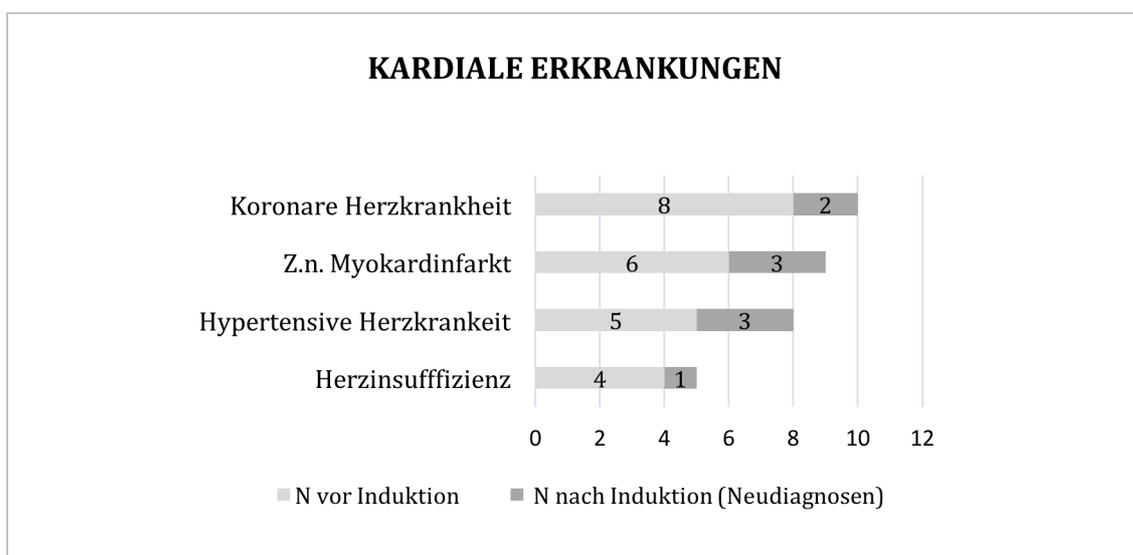


Abbildung 2 Kardiale Erkrankungen im Vergleich vor und nach Induktionstherapie, N = Anzahl der Patienten

Im Beobachtungszeitraum wurden bei zwei Patienten eine koronare Herzkrankung, bei drei Patienten eine Hypertensive Herzerkrankung und bei einem Patienten die Herzinsuffizienz neudiagnostiziert. Bei drei Patienten traten Myokardinfarkte auf, eine statistische Signifikanz war jedoch nicht ersichtlich. Zur Identifizierung einer möglichen Herzinsuffizienz wurden neben den Vordiagnosen auch klinische Untersuchungszeichen herangezogen. In der klinischen Untersuchung lagen bei 17,0 % der Patienten Zeichen einer möglichen Herzinsuffizienz (12 % Ödeme, 7,1 % Belastungsdyspnoe, 1 % Ruhedyspnoe) vor. Halsvenenstauung sowie pulmonale Rasselgeräusche bestanden nicht. Da diese Symptome jedoch retrospektiv nicht eindeutig einer kardialen Ursache zugeordnet

werden konnten, und die Echokardiographie die Diagnose nicht stützte, wurden diese Fälle bei Fehlen radiologischer Merkmale nicht als Herzinsuffizienz identifiziert.

### 3.1.2 Nebendiagnosen vor und nach Induktion

Neben kardialen Diagnosen wurde der Datensatz auch auf weitere durch die Chemotherapie-induzierte Erkrankungen untersucht. Der Fokus lag vor allem auf kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Organstörungen, die durch eine mögliche Amyloidablagerung bedingt sein könnten. Die Diagnose des arteriellen Hypertonus als CvRF wurde nur zum Induktionszeitpunkt bestimmt (Prävalenz 59,0 %).

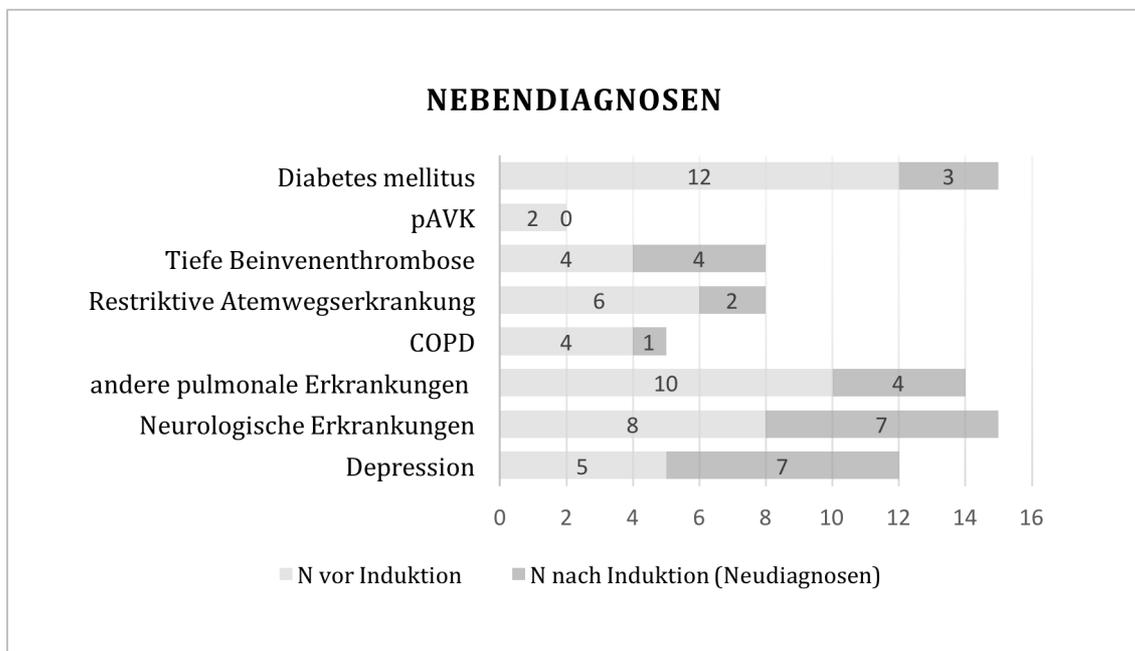


Abbildung 3 Nebendiagnosen vor und nach Induktion ( $N$  = Anzahl der Patienten;  $N$  = Neuerkrankungen nach Induktion = Inzidenz), neurologische Erkrankungen = z.B. Morbus Parkinson, incl. cerebrovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall, Transitorische Ischämische Attacke

Insbesondere zeigten im Untersuchungszeitraum neurologische Erkrankungen sowie die Depression eine erhöhte Inzidenz im Vergleich zu den anderen untersuchten Erkrankungen. Bezogen auf Multiples Myelom-/ Therapie-assoziierte neurologische Begleiterkrankungen (z.B. Polyneuropathien) konnten keine signifikante Zunahme nachgewiesen werden. Im Rahmen einer pulmonalen

Amyloidablagerung oder auch durch die Chemotherapie selbst kann es zu restriktiven Atemwegserkrankungen kommen, hier konnte im Vergleich zu anderen pulmonologischen Diagnosen (insbesondere der COPD) aber keine signifikante Zunahme verzeichnet werden.

### 3.1.3 Laborergebnisse

Zur Detektion einer Anämie und Niereninsuffizienz wurden zusätzlich die Laborparameter untersucht. Es wurden die Blutwerte vor Induktion sowie im Abstand von mindestens drei Monaten nach Induktion verglichen.

	N	vor Induktion	N	nach Induktion*	p- Wert
Hämoglobin (g/dl)	89	11,3 (10,1; 12,4)	89	11,4 (10,3; 12,8)	0,43
Leukozyten (10 <sup>9</sup> /L)	86	5,5 (4,0; 7,3)	86	5,9 (4,5; 7,7)	0,42
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /L)	89	198 (144; 248)	89	200 (148; 252)	0,60
Kreatinin (mg/dl)	87	0,9 (0,7; 1,1)	87	0,8 (0,7; 1,0)	0,42
Harnstoff (mmol/L)	84	33,7 (23,9; 43,4)	84	33,5 (27,9; 42,7)	0,62
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	86	89,0 (60,6; 106)	86	88,5 (67,0; 103)	0,89
<b>Natrium (mmol/L)</b>	<b>87</b>	<b>138</b> <b>(135; 139)</b>	<b>87</b>	<b>139</b> <b>(137; 141)</b>	<b>0,02</b>
Kalium (mmol/L)	87	4,2 (3,8; 4,5)	87	4,3 (3,9; 4,5)	0,24

Tabelle 11 Deskriptive Statistik der Laborwerte; p- Wert < 0,05 als signifikant; \* mind. 3 Monate nach Induktion; GFR= glomeruläre Filtrationsrate

Hierbei konnten bis auf eine Änderung der Natriumkonzentration keine signifikanten Veränderungen der untersuchten Laborparameter nachgewiesen werden. Zur Erkrankung des Multiplen Myeloms passend waren die Hämoglobin-Werte prä-Induktion leicht erniedrigt.

### **3.2 Ergebnisse der Echokardiographie**

Die Echokardiographie wird standardmäßig im Rahmen der Chemotherapie durchgeführt, um vor Gabe kardiotoxischer Substanzen die systolische Ejektionsfraktion sowie das Vorliegen eines möglichen Perikardergusses zu evaluieren. In der *AncorRetro*-Studie wurden die Verlaufsechokardiographien im Median von 13 Monaten (7; 27) durchgeführt. In den folgenden tabellarischen Übersichten zeigt sich der Verlauf der echokardiographischen Parameter mit einem Mindestabstand von ca. vier Monaten nach der ersten Stammzelltransplantation.

#### **3.2.1 Ergebnisse Morphologie, systolische und diastolische Funktion**

Morphologisch zeigten sich die linksatrialen Diameter im Follow-Up regredient. Im Verlauf konnte eine signifikante Abnahme des linken Vorhofdurchmessers (LADs) verzeichnet werden ( $p = 0,009$ ). Die Septumdicke sank von Werten im pathologisch hypertrophen Bereichen in den Normbereich. Vor Induktion zeigte sich im Median eine Septumdicke von 10,0 mm, im Verlauf nahm die Septumdicke um 1 mm ab (9 mm;  $p = 0,001$ , Tabelle 12).

Die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion erfolgte visuell sowie nach Simpson mit der Scheibchensummationsmethode. Hier konnte gezeigt werden, dass drei Patienten eine neu eingeschränkte LV-Dysfunktion (LVEF < 50 %) nach Einleitung der Therapie entwickelten ( $p = 0,08$ ). In der Gesamtkohorte ( $N = 100$ ) zeigten sich jedoch keine signifikanten Einflüsse auf die linksventrikuläre Pumpfunktion im Verlauf (LVEF im Vergleich vor/nach Induktion  $\geq 55$  %,  $p = 0,24$ , Tabelle 12)

Im Verlauf konnte jedoch eine signifikante Zunahme der diastolischen Dysfunktion um 14 % ( $p = 0,01$ ) konstatiert werden. Das E/A-Verhältnis verzeichnete eine signifikante Abnahme ( $p = 0,04$ , Tabelle 13).

	N	vor Induktion	N	nach Induktion*	p-Wert
sPAP (mmHg)	48	29,0 (24,0; 33,0)	48	28,3 (22,0; 34,8)	0,56
<b>LADs (mm)</b>	<b>82</b>	<b>38,0</b> <b>(34,8; 40,0)</b>	<b>82</b>	<b>36,5</b> <b>(32,0; 40,0)</b>	<b>0,009</b>
LVDs (mm)	50	28,0 (24,8; 32,0)	50	28,0 (25,0; 33,0)	0,41
LVDd (mm)	86	47,0 (42,5; 52,0)	86	46,0 (42,0; 51,0)	0,62
LVPWd (mm)	72	10,0 (9,0; 11,0)	72	10,0 (9,0; 11,0)	0,49
<b>Septum (mm)</b>	<b>85</b>	<b>10,0</b> <b>(9,0; 12,0)</b>	<b>85</b>	<b>9,00</b> <b>(9,0; 11,0)</b>	<b>0,001</b>
Hinterwand (mm)	64	10,0 (9,0; 11,0)	64	10,0 (9,0; 11,0)	0,41
LVEF (%)	100	55 (55; 64)	100	55 (55; 60)	0,24
LVEF < 50 % (%)	100	1 (1,0)	100	4 (4,0)	0,08
AV Vmax (m/s)	62	1,5 (1,3; 1,7)	62	1,4 (1,2; 1,6)	0,54
TR Vmax (m/s)	31	2,5 (2,1; 2,6)	31	2,4 (2,1; 2,7)	0,44
Aortenwurzel (mm)	91	33,0 (29,0; 37,0)	91	33,0 (30,0; 36,0)	0,34

*Tabelle 12* Echokardiographie- Morphologie und systolische Funktion (Median, 25./75. Perzentile; N = Anzahl der Patienten; p-Wert < 0,05 als signifikant),  
\* mind. ≥ 2 Monate nach Beginn der Induktionstherapie

	N	vor Induktion	N	nach Induktion*	p- Wert
MV E (m/s)	72	0,8 (0,5; 1,0)	72	0,7 (0,6; 0,8)	0,15
MV A (msec)	44	0,8 (0,7; 0,9)	44	0,8 (0,7; 0,9)	0,50
<b>MV E/A-Verhältnis</b>	<b>71</b>	<b>0,9 (0,8; 1,2)</b>	<b>71</b>	<b>0,8 (0,7; 1,0)</b>	<b>0,04</b>
DT MV E (msec)	74	200 (171; 248)	74	213 (183; 269)	0,14
<b>Diastolische Dysfunktion (%)</b>	<b>85</b>	<b>59 (69,4)</b>	<b>85</b>	<b>73 (85,9)</b>	<b>0,002</b>

Tabelle 13 Echokardiographie- diastolische Funktion vor und nach Induktion, (Median, 25./75. Perzentile; N = Anzahl der Patienten; p-Wert < 0,05 als signifikant),  
\* mind. ≥ 2 Monate nach Beginn der Induktionstherapie

### 3.2.2 Ergebnisse der Klappenfunktionsuntersuchungen

Echokardiographisch konnte eine signifikante Abnahme der Trikuspidalklappeninsuffizienz nachgewiesen werden. Hierbei handelte es sich überwiegend vor Induktion um eine (teils physiologische) Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad I, die im Weiterem nicht mehr nachweisbar war (40 % vor Induktion; 27 % nach Induktion, p = 0,03).

Bezogen auf die Aortenklappendysfunktionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede vor und nach Induktion (Prävalenz der Aorteninsuffizienz 13 % vor Induktion; 10 % nach Induktion; p = 0,37; Prävalenz der Aortenklappenstenose 1% vor Induktion; 3 % nach Induktion; p = 0,16).

Die Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz war im Verlauf regredient (38 % vor Induktion; 26 % nach Induktion; p = 0,16), der Unterschied war jedoch auch nicht signifikant.

Höhergradige Klappenvitien kamen in der Gesamtkohorte nicht vor.

### 3.2.3 Indirekte Zeichen einer Amyloidose

Neben den echokardiographischen Standarduntersuchungen wurde auch nach Zeichen einer möglichen Amyloidablagerung geschaut. Diese konnten unspezifisch sein, wie beispielsweise das Vorliegen eines Perikardergusses oder pathognomonisch, wie z.B. das *Granular sparkling*.

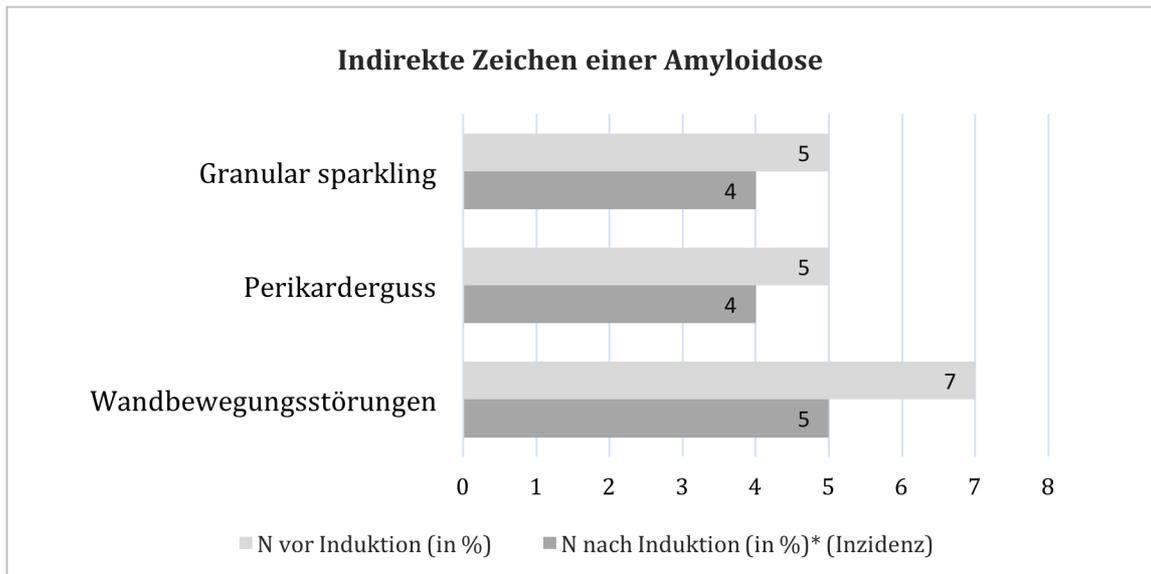


Abbildung 4 Echokardiographie-Inzidenz der indirekte Zeichen einer Amyloidose, N = Anzahl der Patienten (%) \*mind.  $\geq 2$  Monate nach Beginn der Induktionstherapie

Das *Granular sparkling* zeigte sich prä-Induktion bei 5 % der Patienten. Im weiteren Beobachtungszeitraum trat dieses Phänomen in vier Fällen neu auf, war aber in den vorherigen Fällen nicht mehr nachweisbar. Gleiches Phänomen zeigte sich auch beim Vorliegen eines Perikardergusses bzw. von Wandbewegungsstörungen.

Wandbewegungsstörungen zeigten sich initial bei sieben Patienten, im Therapieverlauf war dies bei fünf Patienten nicht mehr nachweisbar, trat jedoch in fünf Fällen neu auf. Vier der Patienten mit einer nachgewiesenen Wandbewegungsstörung vor Induktion hatten eine KHK (drei von ihnen mit stattgehabtem Myokardinfarkt). Bei den neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen war dies in zwei Fällen ebenfalls auf eine KHK (einmal mit stattgehabten Myokardinfarkt nach Therapiebeginn) zurückzuführen.

### 3.3 Allgemeine Überlebensanalysen

Von den 100 Patienten in der vorliegenden Kohorte verstarben 14 Patienten im Beobachtungszeitraum. Dabei wurde zwischen Todesursachen kardialer und nicht-kardialer Genese unterschieden. In der Gruppe der nicht-kardialen Ursachen wurde insbesondere Wert auf Tumor-/bzw. Therapie-assoziierte Todesumstände gelegt.

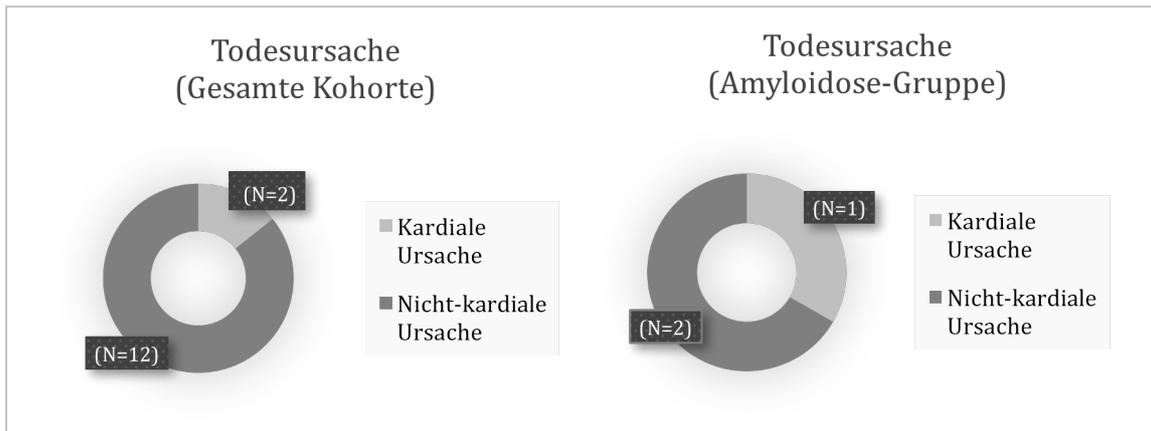


Abbildung 5 Vergleich Todesursache kardial/ nicht-kardiale Genese in der Gesamtkohorte und Amyloidose-Gruppe, N = Anzahl der Patienten

Sowohl in der Gesamtkohorte (N = 100) als auch in der Amyloidosegruppe (N = 7) war die Todesursache überwiegend nicht-kardialer Genese. In beiden Gruppen war die Sepsis unterschiedlicher Ätiologie die Haupttodesursache (Gesamtgruppe: 35,7 %, N = 5 von 14; Amyloidosegruppe: 33,3 %, N = 1 von 3). Ursache eines kardial bedingten Todes war in beiden Fällen (einer davon aus der Amyloidosegruppe) bedingt durch ein chronisches Pumpversagen.

### 3.4 Cox-Regressionsanalyse

#### 3.4.1 Univariate Cox-Regressionsanalyse

In der vorliegenden Kohorte verstarben im Verlauf 14 Patienten, womit die Mortalitätsanalysen nur eingeschränkt beurteilbar sind.

### 3.4.1.1 Univariate Cox-Regressionsanalyse der echokardiographisch erhobenen Parameter sowie von Alter und Geschlecht

	N	Hazard Ratio	95 % CI	p-Wert
Alter (pro Jahr)	100	0,98	0,93-1,03	0,41
Männliches Geschlecht (ja versus nein)	100	2,24	0,78-6,44	0,13
LVPWd (pro mm)	77	0,87	0,61-1,25	0,46
<b>LVEF (pro %)</b>	<b>98</b>	<b>0,89</b>	<b>0,80-1,00</b>	<b>0,05</b>
LVEF < 50% (ja versus nein)	100	0,05	0,00-1,00	0,80
LVDs (pro mm)	66	0,92	0,79-1,06	0,23
LVDd (pro mm)	88	0,97	0,89-1,06	0,50
LADs (pro mm)	82	0,98	0,86-1,12	0,76
<b>Septum (pro mm)</b>	<b>89</b>	<b>0,77</b>	<b>0,57-1,03</b>	<b>0,08</b>
Hinterwand (pro mm)	74	0,76	0,54-1,09	0,13
MV E/A-Verhältnis	72	0,90	0,53-1,54	0,71
<b>MV E (pro m/s)</b>	<b>73</b>	<b>0,83</b>	<b>0,83-24,3</b>	<b>0,08</b>
MV A (pro msec)	45	3,73	0,16-85,4	0,41
Diastolische Dysfunktion (ja versus nein)	85	0,46	0,13- 1,59	0,22

Tabelle 14 Univariate Cox-Regressionsanalyse der Echokardiographie, N = Anzahl der Patienten, p-Wert < 0,05 als signifikant, 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall

Zunächst wurde die prognostische Wertigkeit der echokardiographisch erhobenen Parameter in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht. Hier konnte bis auf die LVEF keine signifikanten Ergebnisse bzgl. des Mortalitätsrisikos nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass eine höhere LVEF einen Überlebensvorteil bietet.

### 3.4.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Im nächsten Schritt wurde die prognostische Signifikanz der echokardiographisch erhobenen Parameter in einer trivariaten Cox-Regressionsanalyse adjustiert für Alter und Geschlecht geprüft.

	<b>N</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95 % Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
LVPWd (pro mm)	77	0,89	0,61-1,29	0,53
<b>LVEF (pro %)</b>	<b>98</b>	<b>0,87</b>	<b>0,76-1,01</b>	<b>0,06</b>
LVDs (pro mm)	66	0,92	0,80-1,06	0,25
LVDd (pro mm)	88	0,97	0,89-1,06	0,55
LADs (pro mm)	82	1,00	0,87-1,16	0,96
Septum (pro mm)	89	0,80	0,59-1,09	0,16
<b>Hinterwand (mm)</b>	<b>74</b>	<b>0,70</b>	<b>0,46-1,06</b>	<b>0,09</b>
MV E/A-Verhältnis	72	0,85	0,50-1,46	0,56
MV E (pro m/s)	74	3,78	0,66- 21,7	0,14
MV A (pro msec)	45	4,31	0,15- 126	0,40
Diastolische Dysfunktion (ja versus nein)	82	0,57	0,14- 2,26	0,42

*Tabelle 15 Multivariate Cox-Regressionsanalyse Echokardiographie adjustiert an Alter und Geschlecht; N = Anzahl der Patienten, p-Wert < 0,05 als signifikant, 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall*

Insgesamt zeigten sich keine bedeutsamen Änderungen zur univariaten Analyse.

### 3.5 Ergebnisse Lungenfunktionsdiagnostik

Neben der Echokardiographie erfolgte eine Untersuchung möglicher Auswirkungen der Therapie auf die Lungenfunktion.

### 3.5.1 Deskriptive Statistik der Lungenfunktionsdiagnostik

	N	vor Induktion	N	nach Induktion*	p-Wert
VC (L)	18	3,1 (2,7; 4,3)	18	3,6 (2,9; 4,5)	0,11
VC (%)	18	91,8 (61,8; 106)	18	101 (91,4; 106)	0,10
FEV1 (L)	17	2,7 (2,2; 3,4)	18	2,8 (2,3; 3,4)	0,88
FEV1 (%)	17	91,1 (75,1; 110)	17	99,8 (78,3; 105)	0,91
TLC (L)	16	5,9 (5,2; 6,7)	16	6,1 (5,4; 7,1)	0,15
<b>TLC (%)</b>	<b>15</b>	<b>102 (89,2; 110)</b>	<b>15</b>	<b>104 (94,4; 108)</b>	<b>0,09</b>
<b>RV (L)</b>	<b>16</b>	<b>2,2 (1,8; 2,8)</b>	<b>16</b>	<b>2,4 (2,2; 2,9)</b>	<b>0,04</b>
RV (%)	16	107 (90,0; 131)	16	119 (96,2; 133)	0,40
FEV1/FVC (%)	18	79,0 (74,3; 81,0)	18	79,5 (73,3; 82,0)	0,67

Tabelle 16 Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik im Vergleich vor und nach Induktion (Median, 25./75. Perzentile; N = Anzahl der Patienten [%]; p-Wert < 0,05 als signifikant, \* mind. ≥ 2 Monate nach Beginn der Induktionstherapie, FEV1 = Einsekundenkapazität; RV = Residualvolumen; TLC = Totalkapazität, VC = Vitalkapazität

In der Lungenfunktionsdiagnostik zeigte sich eine nicht-signifikante Zunahme der Totalen Lungenkapazität (in %) sowie eine signifikante Zunahme des Residualvolumens (RV) in der absoluten Messung. Die Parameter für eine Obstruktion stiegen im Beobachtungszeitraum ebenfalls an, waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich im direkten Vergleich. Insgesamt waren die seriellen Lungenfunktionsmessungen mit einer Anzahl von 18 Probanden gering.

### 3.5.2 Univariate Cox-Regressionsanalyse der Lungenfunktionsdiagnostik

	N	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
VC (L)	61	0,60	0,30-1,17	0,13
<b>VC (%)</b>	<b>60</b>	<b>0,97</b>	<b>0,95-1,00</b>	<b>0,02</b>
FEV1 (L)	61	0,57	0,27-1,19	0,14

<b>FEV1 (%)</b>	<b>59</b>	<b>0,98</b>	<b>0,95-1,00</b>	<b>0,05</b>
TLC (L)	56	0,56	0,28-1,10	0,09
TLC (%)	55	0,96	0,91-1,01	0,12
RV (L)	56	0,98	0,38-2,57	0,97
RV (%)	56	1,01	0,98-1,03	0,56
FEV1/FVC (%)	60	0,99	0,90-1,09	0,85

*Tabelle 17 Univariate Cox-Regressionsanalyse Lungenfunktion, Abkürzungen wie in Tabelle 16, N = Anzahl der Patienten, p-Wert < 0,05*

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass eine hohe Vitalkapazität (in % des Solls) bzw. eine hohe Einsekundenkapazität (in % des Solls) einen positiven Einfluss auf das Überleben hat. Die Assoziation zeigte sich auch im Trend für eine hohe Totale Lungenkapazität. Nach trivariater Adjustierung für Alter und Geschlecht blieben die Assoziationen für die Vitalkapazität und Einsekundenkapazität erhalten (VC [%] Hazard Ratio: 1,0, CI 95 %: 0,96-1,00; p = 0,03 und FEV1 [%] Hazard Ratio: 1,0; CI 95 %: 0,95-1,00, p = 0,07) nicht jedoch für die totale Lungenkapazität (TLC (L) Hazard Ratio: 0,99, CI 95 %: 0,9-1,04, p = 0,47).

### **3.6 Vergleich Überlebende/Verstorbene Patienten**

Um die prognostische Wertigkeit in Bezug auf das Überleben der vorliegenden Ergebnisse zu bewerten, erfolgte zusätzlich ein Vergleich der Patienten, die im Beobachtungszeitraum überlebt haben (Survivors) mit den vierzehn Verstorbenen (Non-Survivors). Die Patienten aus der Non-Survivors Gruppe waren im Durchschnitt mit 59,5 Jahre drei Jahre jünger (62,5 Jahre  $\pm$  9,5 Jahre versus 59,5 Jahre  $\pm$  7,4 Jahre; p = 0,44). In beiden Gruppen waren Patienten mit einem Salmon und Durie Stadium 3A am häufigsten vertreten. Prozentual wurde in der Gruppe der Verstorbenen die Anthrazykline (statistisch nicht-signifikant) häufiger verabreicht (28,6 %; Survivors: 24,4 %; p = 0,75). In beiden Vergleichsgruppen war Cyclophosphamid jedoch das bevorzugte Medikament. Alle Variablen aus der Tabelle 10 (Baseline-Charakteristika) wurden einem Vergleich unterzogen. Sowohl bei den kardiovaskulären Risikofaktoren als auch anderen Nebendiagnosen zeigte sich eine ähnliche Verteilung in beiden Gruppen. Lediglich das Auftreten einer

Niereninsuffizienz trat bei den Verstorbenen prozentual aber statistisch nicht signifikant häufiger auf (35,7 % im Vergleich zur Survivors-Gruppe mit 27,9 %; p = 0,54).

### 3.6.1 Vergleich echokardiographische Messparameter Survivors versus Non-Survivors

Im Anschluss erfolgte der Vergleich der echokardiographischen Parameter der Überlebenden versus den Verstorbenen. In der nachfolgenden Tabelle zeigt sich ein Auszug der aussagekräftigsten Ergebnisse (Tabelle 18).

	N	Survivors (N = 86)	N	Non-Survivors (N = 14)	p- Wert
<b>LVEF (%)</b>	<b>86</b>	<b>55 (55; 66)</b> <b>59,8 ± 8,3</b>	<b>14</b>	<b>55 (55; 55)</b> <b>54,6 ± 2,4</b>	<b>0,02</b>
LADs (mm)	74	38,0 (35,0; 40,0) 37,8 ± 4,4	12	36,0 (34,3; 29,5) 37,4 ± 5,7	0,40
Septum (mm)	77	11,0 (9,0; 12,0) 10,6 ± 1,9	13	9,0 (7,5; 12,0) 9,5 ± 2,1	0,12
Hinterwand (mm)	65	10,0 (9,0; 11,5) 10,23 ± 1,8	10	9,5 (7,0; 10,3) 9,3 ± 1,8	0,12
<b>MV E/A-Verhältnis</b>	<b>69</b>	<b>0,9 (0,8; 1,2)</b> <b>1,2 ± 1,3</b>	<b>11</b>	<b>1,2 (0,9; 1,4)</b> <b>1,2 ± 0,4</b>	<b>0,08</b>
<b>MV E (m/s)</b>	<b>70</b>	<b>0,8 (0,5; 0,9)</b> <b>0,7 ± 0,3</b>	<b>11</b>	<b>0,9 (0,9; 1,0)</b> <b>1,0 ± 0,3</b>	<b>0,02</b>
MV A (msec)	43	0,8 (0,7; 0,9) 0,8 ± 0,2	7	0,8 (0,8; 1,0) 0,9 ± 0,1	0,28
Diastolische Dysfunktion (N, %)	80	57 (71,3)	11	6 (54,5)	0,26

Tabelle 18 Vergleich echokardiographischer Messparameter Survivors versus Non-Survivors, N = Anzahl der Patienten, Median (25./75. Perzentile), Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert < 0,05 als signifikant

In Bezug auf die LVEF zeigte sich in beiden Vergleichsgruppen im Median ein ähnliches Ergebnis (LVEF = 55 %), beim Mittelwert war die systolische Pumpfunktion in der Gruppe der Verstorbenen im direkten Vergleich leicht erniedrigt (59,8 % ± 8,3 % vs. 54,6 % ± 2,4 %; p = 0,02). Signifikante Unterschiede wurden auch in Bezug auf das E und dem E/A-Verhältnis gesehen. Im Vergleich war die diastolische Funktionsstörung prozentual aber statistisch nicht signifikant häufiger in der Gruppe der Überlebenden beschrieben (Survivors: 71,3 %, Non-Survivors: 54,5 %, p = 0,26).

### 3.6.2 Lungenfunktionsdiagnostik im Vergleich Survivors versus Non-Survivors

	N	Survivors (N = 86)	N	Non-Survivors (N = 14)	p- Wert
VC (L)	51	3,8 (2,8; 4,7)	11	3,2 (2,5; 3,5)	0,13
<b>VC (%)</b>	<b>50</b>	<b>95,4</b> <b>(81,4; 106)</b>	<b>11</b>	<b>83,9</b> <b>(57,8; 91,7)</b>	<b>0,03</b>
FVC (L)	50	3,9 (3,0; 4,8)	11	3,3 (2,6; 3,7)	0,13
<b>FVC (%)</b>	<b>49</b>	<b>103</b> <b>(86,2; 117)</b>	<b>11</b>	<b>89,8</b> <b>(74,8; 95,6)</b>	<b>0,04</b>
FEV1 (L)	51	3,1 (2,3; 4,0)	11	2,7 (2,2; 2,9)	0,14
<b>FEV1 (%)</b>	<b>49</b>	<b>104</b> <b>(86,1; 118)</b>	<b>11</b>	<b>85,6</b> <b>(71,5; 106)</b>	<b>0,03</b>
FEV1/FVC (%)	50	81,0 (76,8; 86,3)	11	80,0 (77,0; 84,0)	0,80
TLC (L)	45	6,1 (5,2; 7,0)	11	5,3 (4,8; 6,2)	0,11
TLC (%)	44	96,7 (85,3; 108)	11	86,1 (78,9; 102)	0,99

RV (L)	44	2,1 (1,7; 2,7)	11	2,0 (1,7; 2,6)	0,99
RV (%)	45	97,8 (74,7; 124)	11	105 (80,4; 119)	0,77

*Tabelle 19 Vergleich der Lungenfunktionsdiagnostik im Vergleich Survivors und Non-Survivors, N = Anzahl der Patienten, Median (25./75. Perzentile), p-Wert < 0,05 als signifikant, Abkürzungen wie in Tabelle 15, FVC = forcierte expiratorische Vitalkapazität*

Im direkten Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich, dass die Non-Survivors-Gruppe eine signifikant niedrigere Vitalkapazität ( $p = 0,03$ ) bzw. forcierte Vitalkapazität ( $p = 0,04$ ) sowie eine niedrigere Einsekundenkapazität ( $p = 0,03$ ) im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung aufwies. Obwohl auch die Einsekundenkapazität erniedrigt war, zeigte sich aufgrund der zusätzlichen Reduktionen der expiratorischen Vitalkapazität kein relevanter Unterschied bei dem Quotienten aus FEV1 und FVC.

### **3.7 Die Subgruppe der Patienten mit Amyloidose**

Von den 100 Patienten hatten insgesamt sieben Patienten (7 %) vor Einleitung der Induktion eine histologisch-gesicherte Amyloidose. Bei zwei Patienten innerhalb dieser Gruppe zeigte sich vor Induktion eine kardiale Beteiligung (in einem Fall mit zusätzlichem Amyloidnachweis in Leber, Lunge und Gastrointestinaltrakt). Bei weiteren zwei Patienten ( $N = 2/7$ ) zeigte sich der echokardiographische Verdacht auf das Vorliegen einer möglichen kardialen Amyloidose (z.B. Vorliegen eines *Granular sparklings*).

In den anderen Fällen lagerte sich das Amyloidprotein in den Nieren ( $N = 4/7$ , bei einem Patienten zusätzlich im abdominalen Unterhautfettgewebe) sowie systemisch ( $N = 1/7$ ) ab.

Pat. no	Organbeteiligung	Histolog. Nachweis	Echokardiographie			Periphere Niedervoltage	Todesfälle
			GS	PE	LVH		
1	Niere	ja	nein	nein	nein	nein	nein
2	abdominelles Unterhautfettgewebe, Niere	ja	ja	nein	nein	ja	nein
3	systemisch	ja	ja	nein	ja	nein	nein
4	GI-Trakt, Myokard, Leber, Lunge	ja	nein	nein	ja	ja	ja
5	Myokard	ja	ja	nein	nein	nein	nein
6	Niere	ja	nein	nein	ja	nein	ja
7	Niere	ja	nein	nein	ja	nein	ja

*Tabelle 20 Tabellarische Übersicht der Amyloidosefälle; GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt, GS = Granular sparkling, histolog. Nachweis = bioptisch gesicherte Amyloidose, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie, PE = Perikarderguss; systemisch= den ganzen Körper betreffende Amyloidose*

Im Beobachtungszeitraum konnte nach autologer Stammzelltransplantation keine neu aufgetretene Amyloidose histologisch gesichert werden.

Zum Diagnosezeitpunkt waren die Patienten im Durchschnitt 59 Jahre alt, 42,9 % waren Männer. Bereits 57,1 % (N = 4) der Patienten zeigten in der klinischen Untersuchung Zeichen der Herzinsuffizienz (v.a. Belastungsdyspnoe und periphere Ödeme). Ebenso zeigte sich in 57,1 % (N = 4) der Fälle das Vorliegen mindestens eines kardiovaskulären Risikofaktors; am häufigsten litten die Patienten prä-Induktion an einem arteriellen Hypertonus (57,1 %, N = 4/7), dies betraf jedoch nicht die beiden Patienten mit nachgewiesener kardialer Amyloidose.

Echokardiographisch zeigte sich in der gesamten Amyloidose-Gruppe (N = 7/7) eine normale systolische Pumpfunktion mit einer LVEF > 55 %. Wie auch in der Gesamtkohorte konnte bei den Patienten mit einer Amyloidose eine Veränderung

der Septumdicke nachgewiesen werden. Im Vergleich zur Gesamtkohorte kam es aber zu einer nicht signifikanten Zunahme nach Induktion des Septums um 1,0 mm (vor Induktion 11,5 mm, nach Induktion 12,5 mm, N = 4; p = 0,55). Die Prävalenz echokardiographisch typischer Merkmale einer kardialen Amyloidose (Perikarderguss, *Granular sparkling*) zeigten sich in dieser Kohorte im Vergleich zur Gesamtkohorte nicht erhöht.

Im Verlauf der klinischen Beobachtung sind 42,9 % (N = 3) der betroffenen Patienten (im Vergleich zu 14 % in der Gesamtkohorte und 11 % bei den Patienten ohne Verdacht auf eine Amyloidose) verstorben. In 14,3 % (N = 1) der Fälle war die Todesursache kardialer Genese (Herzinsuffizienz) bedingt, in 28,6 % (N = 2) im Rahmen einer Sepsis.

Insgesamt war die Probandenanzahl in der Amyloidosegruppe jedoch zu klein um relevante Ergebnisse abzuleiten.

## 4 Diskussion

In der *AmtcorRetro*-Studie wurden insgesamt Daten von 100 Multiplen Myelom Patienten mit mindestens einer autologen Stammzelltransplantation sowie zwei seriellen Echokardiographie-Messungen (vor und nach Induktion) erhoben. Ziel dieser Studie war die Evaluation der Prävalenz und Inzidenz der kardialen Amyloidose sowie von kardialen und pulmonalen Pathologien beim Multiplen Myelom im Verlauf der Therapie [64]. Zu Beginn der Induktionstherapie lag eine Prävalenz der histologisch gesicherten Amyloidose von 7 % vor, wobei insgesamt 2 % der Patienten eine gesicherte kardiale Amyloidose aufwiesen. Bei zwei weiteren Patienten bestand vor Induktion echokardiographisch der Verdacht auf eine kardiale Amyloidose, diese wurde im Weiteren jedoch nicht bestätigt.

Im untersuchten Beobachtungszeitraum traten keine neuen Fälle kardialer Amyloidosen auf.

In der echokardiographischen Verlaufsuntersuchung konnte gezeigt werden, dass sich unter der autologen Stammzelltransplantation die Herzdiameter, insbesondere des linken Vorhofes und des Septums, signifikant reduzierten (LADs vorher: 38 mm, nachher: 36,5 mm,  $p = 0,009$ ; Septum vorher: 10 mm, nachher: 9 mm,  $p = 0,001$ ). Eine Abnahme der LVEF nach Therapie konnte nicht aufgezeigt werden (LVEF vor/nach Induktion  $\geq 55$  %,  $p = 0,24$ ), aber die Anzahl der Patienten mit einer LVEF  $< 50$  % nahm im Trend zu ( $p < 0,08$ ). Auch die diastolische Dysfunktion wurde post-transplantationem häufiger festgestellt.

Post-transplantationem konnte keine erhöhte Inzidenz kardialer Erkrankungen nachgewiesen werden, obgleich in drei Fällen ein Myokardinfarkt und in zwei Fällen eine KHK neu auftraten. Schlaganfälle bzw. transitorisch-ischämische Attacken konnten hingegen nicht beobachtet werden. Im Beobachtungszeitraum verstarben 14 von 100 Patienten, davon lediglich zwei Patienten aufgrund einer kardialen Ursache. Die häufigste nicht-kardiale Todesursache war die Sepsis.

#### **4.1 Prävalenz der kardialen Amyloidose beim Multiplen Myelom unter dem Aspekt der aktuellen Studienergebnisse**

Die systemische Amyloidose tritt mit einer geschätzten Inzidenz von 6-10 Personen pro Million weltweit auf [29] mit jedoch stetig steigenden Fallzahlen. Damit zählt sie zu den seltenen Erkrankungen. Dies ist auch einer der Hauptgründe für die teils mangelnde Registrierung sowie die aktuell gering bestehende Datenlage.

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich in 7 % der Fälle eine Amyloidose mit unterschiedlichem Organbefall. Eine Amyloidose als Folge des Multiplen Myeloms tritt in bis zu 10-12 % der Fälle auf [18] und kommt somit der Prävalenz der hier vorgestellten Studie nahe. Ein Grund für die etwas niedrigere Prävalenz in unserer Studie könnte der Ausschluss betroffener und schwer kranker Patienten zur Transplantation sein, sodass von einem gewissen Selektionsbias auszugehen ist. Seit 2000 existiert in Deutschland ein offizielles Amyloidose-Register am Institut für Pathologie der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Dort sind bereits 283 Fälle (Stand 02/2012) einer kardialen Amyloidose registriert worden [65].

Eine kardiale Amyloidose war in der *AmcorRetro*-Studie vor Therapiebeginn lediglich in zwei Fällen bioptisch gesichert worden, eine Neuerkrankung konnte mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht detektiert werden.

#### **4.2 Kardiotoxische Effekte unter Cyclophosphamid und Anthrazyklinen**

In der *AmcorRetro*-Studie kamen mit Cyclophosphamid und den Anthrazyklinen kardiotoxische Substanzen zum Einsatz. Vor Erstgabe dieser Substanzen ist eine orientierende Echokardiographie erforderlich, da insbesondere eine deutliche Reduktion der LVEF eine Dosisanpassung erfordert und in schwerwiegenden Fällen die Therapie limitiert.

In unserem Beobachtungszeitraum konnte keine erhöhte Inzidenz einer kardialen Erkrankung nachgewiesen werden, der Anteil derer die eine diastolische Funktionsstörung aufwiesen, nahm jedoch signifikant zu, obgleich die Vorhofgröße sowie die Diameter der Herzwände eher abnahmen.

Die Herzinsuffizienz ist die am häufigsten durch kardiotoxische Chemotherapeutika induzierte kardiale Erkrankung [2, 3], diese konnte posttransplantationem bei nur einem Patienten nachgewiesen werden.

Durch Cyclophosphamid kann eine akute Kardiomyopathie innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung induziert werden, häufig begleitet mit einer Tachykardie und teils therapierefraktären Hypotonien [66]. In unserer Kohorte von 100 Patienten ist nach Induktion keine Kardiomyopathie neudektiert worden. Bei drei Patienten wurde jedoch eine (leichtgradige) Einschränkung der LV-Funktion (LVEF < 50 %) neu verzeichnet (vor Induktion 1 %; nach Induktion 4 %;  $p < 0,08$ ). Mit 25 % wurden die potentiell kardiotoxischere Substanzklasse der Anthrazykline (Cyclophosphamid 74 %) deutlich weniger eingesetzt. Allerdings zeigte sich im direkten Vergleich in der Gruppe der Verstorbenen ein leicht erhöhter Einsatz der Anthrazykline mit 28,6 % zu 24,4 %, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Auch die Inzidenz der diastolischen Dysfunktion häufte sich posttransplantationem (vor Induktion 69,4 %, nach Stammzelltransplantation: 85,9 %,  $p = 0,002$ ). Allerdings war durch die retrospektive Datenerhebung eine vereinfachte Definition der diastolischen Funktionsstörung gewählt worden, auch ist die Bedeutung einer diastolischen Dysfunktion nach Chemotherapie unklar, zumal das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion im Gegensatz zu einer erniedrigten systolischen Pumpfunktion nicht prognostisch relevant war, sodass dieses Ergebnis in weiteren Studien überprüft werden sollte.

#### **4.3 Bedeutung der Echokardiographie bei der Therapie des Multiplen Myeloms und einer kardialen Amyloidose**

Die Echokardiographie ist ein wesentlicher Bestandteil bei der Wahl der Chemotherapeutika und sollte auch zur Re-Evaluation vor den einzelnen Therapiezyklen regelmäßig wiederholt werden.

#### 4.3.1 Bedeutung der LVEF unter autologer Stammzelltherapie

Die systolische Funktion ist ein elementarer Bestandteil zur Evaluation, ob ein Patient eine autologe Stammzelltherapie erhalten kann. Eine deutlich eingeschränkte LVEF ist ein Ausschlusskriterium bei der Gabe von kardiotoxischen Chemotherapeutika vor Transplantation.

*Raina et al.* [67] untersuchte ebenfalls in einer retrospektiven Studie die linksventrikuläre sowie die rechtsventrikuläre Pumpfunktion vor und ein Jahr nach Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplen Myelom und kardialer Amyloidose. Die Diagnose war bioptisch als auch durch eine MRT-Untersuchung gesichert worden. Insgesamt waren 17 Patienten eingeschlossen. Zum Vergleich der kardialen Funktion erfolgte eine MRT-Untersuchung vor sowie 12 Monate nach Stammzelltransplantation. Es konnte eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion nachgewiesen werden (vor Transplantation: 46%, nach Transplantation: 55 %,  $p = 0,018$ ). Von den 17 Patienten hatten 40 % eine (leicht) reduzierte LVEF. In der Subgruppe der Patienten mit einer guten systolischen Pumpfunktion ( $EF > 55$  %) zeigte sich bei der Studie von *Raina et al.* im Follow-Up keine relevante Steigerung der LVEF ( $p > 0,05$ ).

Eine mögliche Hypothese für die Verbesserung der LVEF wurde von *Raina et al.* auf die Induktion der Stammzellen zurückgeführt, aus denen – so die Hypothese – sich neue Myozyten differenzieren könnten und damit die kardiale Leistung steigern könnten [67]. Eine Reduktion der kardialen Amyloidablagerung mittels late Enhancement war mittels MRT nicht nachweisbar. Limitiert war die Studie von *Raina et al.* wie die *AncorRetro*-Studie durch eine geringe Anzahl an kardialen Amyloidose-Fällen. Zudem zeigte sich vor der Stammzelltransplantation nur ein Patient mit einer  $LVEF < 40$  % (in der *AncorRetro*-Studie geringste LVEF prä-Induktion: 46 %), sodass der tatsächliche Effekt einer Verbesserung der LVEF auf Patienten mit höhergradig eingeschränkter EF nicht zurückzuführen ist. Eine mögliche Ursache hierfür sind die allgemeinen Auswahlkriterien für die Stammzelltransplantation. Eine hoch- bis mittelgradig eingeschränkte LVEF begrenzt die im Rahmen der Chemotherapie notwendige Volumentherapie und limitiert damit die anschließende Stammzelltransplantation [68].

Des Weiterem wird von *Raina et al.* die Kohorte bis auf Alter, Geschlecht und dem Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren nicht näher charakterisiert. Insbesondere Angaben zu den eingesetzten Chemotherapeutika, bereits bestehender Herzinsuffizienztherapie sowie zu weiteren (möglichen Therapiebeeinflussenden) Komorbiditäten und Medikamenten fehlen. Insgesamt verdeutlichte die Studie von *Raina*, dass die autologe Stammzelltransplantation mit einer Verbesserung der systolischen Funktion einhergehen kann.

*Piranfar et al.* hingegen untersuchte die LVEF vor und nach Stammzelltransplantation bei 19 Patienten mit unterschiedlichen hämato-onkologischen Erkrankungen [66]. Um die Auswirkung auf die systolische Funktion zu bewerten teilten *Piranfar* und seine Kollegen die Patienten in zwei Gruppen ein: LVEF < 47 % (N = 9) und LVEF > 47 % (N = 10). Es konnte in beiden Gruppen eine signifikante Erhöhung der LVEF nachgewiesen werden (Gruppe EF < 47 %: + 13,6 %, p < 0,001; Gruppe EF > 47 %: + 3,1 %, p = 0,05). In der Kohorte von *Piranfar* befanden sich jedoch auch Patienten mit Lymphomen und anderen onkologischen Erkrankungen, welche vor Transplantation mit verschiedenen kardiotoxischen Medikamenten therapiert wurden. Hinweise auf Amyloidose wurden nicht mit aufgeführt.

Bei der autologen Stammzelltransplantation können sowohl positive (z.B. Verbesserung LVEF) als auch negative (z.B. Induktion einer Herzinsuffizienz durch potentiell kardiotoxische Substanzen) Auswirkungen auf das Herz resultieren. In den hier genannten Studien [66, 67] inklusive der *AncorRetro*-Studie überwiegen die positiven bzw. die neutralen Auswirkungen (insbesondere bezogen auf die LVEF). Ein möglicher Grund für das Fehlen der negativen Auswirkungen könnte in der Patientenselektion liegen. In unserer Studie hatte nur ein Patient eine LVEF von < 50 % vor Beginn der Induktionstherapie, sodass dezentere Wirkungen auf eine normale systolische Funktion nicht gemessen wurden. Für Patienten bspw. mit kardialer Komorbidität, z.B. Vorliegen einer eingeschränkten LVEF oder höhergradigen Klappenvitien, stellt das Therapiekonzept aus (kardiotoxischer) Chemotherapie und anschließender Stammzelltransplantation eine Kontraindikation dar. Insbesondere die parallele Volumenbelastung der Chemotherapie

kann z.B. eine kardiale Dekompensation induzieren und das weitere Prozedere limitieren.

### 4.3.2 Diastolische Funktion

Die Kardiotoxizität von Chemotherapeutika wurde bereits in vielen Studien für die systolische Funktion belegt. In den letzten Jahren hat jedoch auch die diastolische Dysfunktion als Ursache einer Herzinsuffizienz an Bedeutung gewonnen.

Die *AmcorRetro*-Studie konnte zeigen, dass im Verlauf der Chemotherapie sowie auch nach autologer Stammzelltransplantation die Inzidenz der diastolischen Dysfunktion um 16,5 % zunahm (69,4 % vor versus 85,9 % nach Induktion,  $p = 0,002$ ).

*Karvandi et. al* untersuchte den Einfluss der autologen Stammzelltransplantation auf die diastolische Funktion [69]. In seiner Kohorte konnten insgesamt 30 Patienten mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen (Hodgkin-/Non-Hodgkin-Lymphom, Multiples Myelom und solide Tumore) eingeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren Patienten mit hochgradigen Klappenvitien sowie stattgehabtem Myokardinfarkt. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine standardisierte Echokardiographie sowohl vor als auch nach Transplantation. Zum Vergleich wurde zu Studienbeginn eine genaue Abfolge der Durchführung und Messung der Parameter bei der Echokardiographie festgelegt. Dabei wurden folgende Parameter neben der LVEF mittels dem Gewebedoppler erhoben: E-Wellengeschwindigkeit in der septalen, lateralen, anterioren, anteroseptalen und posterioren Wand sowie die Relaxationszeit als auch  $E'$  in der freien Wand des rechten Ventrikels.

Die LVEF lag vor Therapiebeginn im Durchschnitt bei 51 %. Patienten mit reduzierter LVEF erhielten leitliniengerecht eine Herzinsuffizienzmedikation. Die prozentual deutlichste Abnahme in der Gewebedoppler-E-Wellengeschwindigkeitsmessung konnte in der vorderen linken Herzwand gemessen werden (-22,19 %), an der inferioren Wand zeigte sich die Reduktion der Geschwindigkeit auch signifikant (-18,9 %,  $p < 0,001$ ). Insgesamt verringerte sich die Relaxationszeit in allen LV-Wänden signifikant.

Die Studie von *Karvandi et al.* konnte aufzeigen, dass sich die diastolische Funktion unter der Stammzelltransplantation bzw. der vorangegangenen Chemotherapie verschlechtert. Hier waren neben dem Multiplen Myelom aber auch andere hämatoonkologische Erkrankungen eingeschlossen und es erfolgte diesbezüglich keine weitere Differenzierung in der Analyse. Die Möglichkeit einer kardialen Amyloidose bei Patienten mit Multiplen Myelom wurde nicht berücksichtigt. Dennoch verdeutlicht diese kleine Kohorte, dass eine Induktionstherapie mit anschließender Stammzelltherapie einen negativen Einfluss auf die diastolische Funktion haben kann.

Dies war auch in der vorliegenden *AncorRetro*-Studie nachweisbar. Zudem war das Fehlen einer standardisierten Dokumentation aller relevanten diastolischen Parameter ein bedeutsamer Nachteil unserer Studie. Des Weiteren haben sich die Kriterien zur Bestimmung einer diastolischen Funktionsstörung in den letzten Jahren mehrfach geändert. Dennoch besteht auch bei der diastolischen Funktion ähnlich wie bei der LVEF eine Erholungsmöglichkeit der Dysfunktion nach einer weiteren Zeitspanne, die in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurde. Letztlich bleibt die Klärung der prognostischen Bedeutung einer verschlechterten diastolischen Funktion nach Chemotherapie prospektiven Studien vorbehalten.

### **4.3.3 Bedeutung Vorhofdilatation**

Eine Vergrößerung des linken Vorhofes (LADs) ist häufig mit einer diastolischen Funktionsstörung bzw. einer Hypervolämie verbunden. In der *AncorRetro*-Studie konnte eine signifikante Reduktion des LADs nach Stammzelltransplantation nachgewiesen werden. Insgesamt lagen prä-Induktion bereits normwertige Befunde vor. Im Verlauf der Therapie zeigte sich der Diameter des linken Vorhofes in der vorliegenden Kohorte regredient, dennoch konnte eine erhöhte Inzidenz einer diastolischen Funktionsstörung post-Induktion nachgewiesen werden.

*Fitzgerald et al.* beschrieb 2011 die LA-Dilatation bei normalen linksventrikulären Diametern als einen möglichen visuellen Marker für die Detektion der kardialen Amyloidose [70]. Mittels einer retrospektiven Analyse wurden Echokardio-

graphien von Patienten mit bioptisch-gesicherter kardialer Amyloidose im Vergleich zu Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie untersucht. Die mittlere LA-Fläche war mit 29 cm<sup>2</sup> in der Amyloidose-Gruppe deutlich größer (Hypertrophie Gruppe: 19 cm<sup>2</sup>, p < 0,001). Zusätzlich konnte *Fitzgerald et al.* eine erhöhte Prävalenz der diastolischen Dysfunktion bei den Patienten mit kardialer Amyloidose (p < 0,001) nachweisen.

Einschränkend war zum einen die fehlende Differenzierung beim Amyloidprotein und die Größe der Gesamtkohorte mit nur 74 Patienten. Des Weiteren wurde die linksventrikuläre Hypertrophie allein auf eine arterielle Hypertonie zurückgeführt ohne dass eine differentialdiagnostische Abklärung zuvor erfolgt war.

Das vermehrte Auftreten einer diastolischen Dysfunktion bei der Amyloidose kann auf die direkte Einwirkung des Amyloidproteins auf die Relaxationsphase des linken Ventrikels zurückgeführt werden. Durch die verzögerte Relaxation kommt es vermehrt zu einem Rückstau vor dem linken bzw. rechten Ventrikel und konsekutiv zu einer Erweiterung der Herzvorhöfe.

Kontrovers sind die vorliegenden Ergebnisse der *AncorRetro*-Studie. Unter der Reduktion der Vorhofdiameter stieg die Inzidenz der diastolischen Dysfunktion im Verlauf. Wenn das Amyloid selbst eine direkte Toxizität auf das Myokard hätte, dann könnte dies die Reduktion des LADs in der vorliegenden Studie durch das Therapiekonzept der autologen Stammzelltherapie erklären. Es ist aber nicht anzunehmen, dass ein großer Teil der Kohorte tatsächlich eine (subklinische) kardiale Amyloidose aufwies. Die Abnahme der Vorhofgröße könnte auch mit dem Umstand erklärt werden, dass sich post-transplantationem der Flüssigkeitshaushalt geändert haben könnte, die Zunahme der diastolischen Funktion durch einen primär chemotoxischen Effekt.

*Mohty et al.* zeigte in seiner Studie, dass die LA-Größe bei Patienten mit primärer systemischer Amyloidose ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität darstellt [71]. Die Kohorte umfasste 134 Teilnehmer mit bioptisch gesicherter primär systemischer Amyloidose; 60 % der Patienten wiesen eine kardiale Beteiligung auf. Ein LA-Diameter-Index  $\geq 23$  mm/m<sup>2</sup> wurde als vergrößert gewertet, dies war bei 53 % der Teilnehmer der Fall. In den nachfolgenden Follow-Ups konnte

nachgewiesen werden, dass die Langzeitüberlebensrate bei den Patienten mit einer LA-Vergrößerung bei einem und fünf Jahren signifikant niedriger war als in der Vergleichsgruppe ( $p = 0,0007$ ) [71]. Bei den Patienten mit Verdacht auf eine kardiale Beteiligung zeigte sich eine LA-Vergrößerung als Mortalitätsrisiko sowohl in der Kaplan-Meier-Berechnung als auch in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse als signifikant. Insgesamt konnte die Studie von *Mohty et al.* belegen, dass die LA-Dilatation gehäuft auftritt und für das mittel- bis langfristige Überleben bei Patienten mit primärer systemischer Amyloidose ein unabhängiger Prädiktor ist. Diese Studie war ebenfalls retrospektiv und kann daher keine Aussagen zu weiteren Verlaufszeiträumen tätigen. Des Weiterem kritisiert *Mohty* selbst nicht die modernste Methode zur LA-Messung verwendet zu haben (Messung der antero-posterioren M-Mode-LA-Diameter-Index).

In der *AmcorRetro*- Studie wiesen vor Induktion 28 Patienten einen vergrößerten linken Vorhof (LADs  $\geq 40$  mm) auf, bei 64,3 % (18/28) wurde echokardiographisch eine diastolische Dysfunktion beschrieben. Nach Induktion zeigte sich bei 14/28 Patienten bereits ein normwertiger LADs-Wert ( $< 40$  mm), die diastolische Dysfunktion konnte nun jedoch bei 82,1 % detektiert werden (23/28). In der Gesamtkohorte konnte zwar auch eine signifikante Reduktion des LADs nachgewiesen werden (nach Induktion - 1,5 mm,  $p = 0,009$ ), allerdings waren diese Werte prä-Induktion im Normbereich, sodass der Umstand der zu Beginn höher gemessenen Werte bspw. auch mit einer initialen Volumenbelastung einhergehen könnte.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage kann eine Vorhofdilatation mit normalen linksventrikulären Diametern als visueller Marker zur Detektion einer kardialen Amyloidose herangezogen werden. Da eine Vergrößerung des linken Vorhofes häufig mit einer diastolischen Dysfunktion einhergeht, sollte die Messung der entsprechenden Parameter routinemäßig erfolgen und in der weiteren Therapieentscheidung bei Patienten mit Multiplen Myelom berücksichtigt werden.

#### **4.3.4 Evaluation der linksventrikulären Parameter**

Nach aktuellen Leitlinien besteht ein therapeutisches Ansprechen bei kardialer Amyloidose, wenn die Septumdicke um 2 mm reduziert und/oder die EF um 20 % erhöht wird. Auch eine klinische Symptomverbesserung (gemessen an zwei Grade der *NYHA*-Klassifikation) ohne Erhöhung der Diuretikadosierung bzw. Reduktion um 50 % zeigen einen Therapieerfolg [72]. Zwar zeigte sich eine signifikante Abnahme der Septumdicke in der Gesamtkohorte, jedoch kann diese bei einer Reduktion von 1 mm lediglich als Verbesserung nicht als Therapieansprechen gewertet werden, zumal bei der Vielzahl der Patienten nicht von einer kardialen Beteiligung auszugehen ist. Zudem konnte in beiden Fällen mit kardialer Amyloidose aufgrund teils fehlender Werte das Ansprechen der Therapie nicht geprüft werden.

In der *AmcorRetro*-Studie befanden sich vor Induktion lediglich zwei Patienten mit einer kardialen Amyloidose. Da die Reduktion des Septums in der Gesamtkohorte signifikant war, könnte dies durch die Therapie des Multiplen Myeloms erklärbar sein. Die linksventrikuläre Hypertrophie kann aber jedoch auch durch eine adäquate Blutdrucksenkung reduziert werden. Dieser Effekt trifft jedoch in der vorliegenden Studie nur bedingt zu, da zum einen der durchschnittliche Beobachtungszeitraum bei 13 Monaten recht kurz war und insgesamt nur 45,2 % der Patienten eine antihypertensive Therapie erhielten.

#### **4.3.5 Prävalenz von Klappenvitien bei kardialer Amyloidose**

In der vorliegenden Arbeit konnte kein gehäuftes Auftreten von Klappenvitien detektiert werden. Es zeigte sich in einem Fall vor Induktion das Vorliegen einer mittelgradigen Aortenklappenstenose; dieser Patient verstarb im Follow-Up. Allgemein sind höhergradige Vitien mit einer eingeschränkten Lebenserwartung verbunden. Auch in anderen Studien bzw. Case Reports konnte kein vermehrtes Auftreten von Klappenvitien bei Amyloidose nachgewiesen werden. Dennoch kann in Abhängigkeit der kardialen Ablagerung ein Vitium induziert werden.

*Viswanathan* beschrieb einen Fall von einem 34-jährigen Mann kaukasischer Abstammung mit einer mittelschwer bis schweren Mitralklappeninsuffizienz,

welche vermutlich durch eine Amyloidablagerung im hinteren Papillarmuskel [41] verursacht wurde. Echokardiographisch zeigte sich für die kardiale Amyloidose typisch ein dilatierter linker Vorhof (48 mm), eine leichte konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie (Wanddicke von 13 mm) sowie ein kleiner Perikarderguss (< 1 cm) ohne hämodynamische Relevanz. Die LVEF war mit 45 % leicht eingeschränkt.

Mittels Rektum-Biopsie konnte eine systemische AL-Amyloidose nachgewiesen werden. Es folgte eine Therapie mittels Cyclophosphamid, Thalidomid und Dexamethason sowie die Anpassung der Herzinsuffizienzmedikation. Im Verlauf zeigte sich eine echokardiographische Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz sowie eine Verbesserung der LVEF [41].

Allgemein wurden in der Literatur bisher nur wenige Fälle von isoliert valvulär auftretenden Amyloidose-Fällen beschrieben. In den Einzelfällen konnten neben einer Amyloidablagerung auch andere Ursachen der Vitien gefunden werden. Daher kann keine eindeutige Aussage zu Prognose in isoliert valvulär auftretenden Amyloidosen getroffen werden. Da jedoch auch in dem beschriebenen Fall von *Viswantahn* eine Verbesserung durch die Therapie gezeigt werden konnte, ist diese womöglich Prognose verbessernd. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Patienten mit höhergradigen Vitien eine höhere Mortalität aufweisen und aufgrund der dadurch bedingten Kontraindikationen häufig nicht die leitliniengerechte Chemotherapie erhalten können bzw. vorher eine Klappensanierung benötigen. Zudem werden im Rahmen der Zytostatika-Gabe mehrere Liter Volumen verabreicht, welche bereits für nicht kardial vorerkrankte Patienten eine hohe körperliche Belastung darstellen. Dies würde bei Patienten mit eingeschränkter kardialer Funktion bzw. Klappenvitium eine kardiale Dekompensation begünstigen.

#### **4.4 Echokardiographische Hinweise auf das Vorliegen einer kardialen Amyloidose**

Das Vorhandensein einer kardialen Amyloidose (beim Multiplen Myelom) ist mit einer infausten Prognose assoziiert, daher sollte insbesondere bei bestimmten

Vorerkrankungen nach Hinweisen geschaut werden. Bereits bei zwei Drittel der betroffenen Patienten mit kardialer Amyloidose sind echokardiographisch Hinweise vorhanden [73].

Neben Zeichen einer restriktiven Kardiomyopathie ist das Vorliegen des *Granular sparklings* pathognomonisch für diese Erkrankung. Mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 81 % [34] stellt die Echokardiographie ein geeignetes Screeningverfahren dar.

In der *AncorRetro*-Studie zeigte sich vor Therapie in 5 % der Fälle ein *Granular sparkling*, allerdings nur in einem Fall beim Patienten mit bioptisch gesicherter kardialer Amyloidose. Generell ist das *Granular sparkling* ein seltenes Phänomen, welches sich dem einzelnen Untersucher nicht häufig darstellt, sodass bei einem Patienten mit bekanntem Multiplen Myelom bereits bei Veränderungen der Echogenität der Verdacht auf dieses Phänomen häufiger gestellt und im Befund beschrieben werden könnte. Zudem muss die Veränderung der Echogenität auch mit anderen echokardiographischen Parameter (z.B. einer Verdickung der atrialen Wände [34]) betrachtet werden, damit das *Granular sparkling* im Zusammenhang einer kardialen Amyloidablagerung steht.

Ein weiterer eher unspezifischer Hinweis auf eine kardiale Amyloidablagerung kann auch das Auftreten von Wandbewegungsstörungen sein. In der hier vorliegenden Kohorte waren diese in den meisten Fällen mit einer KHK (und häufig bei einem abgelaufenen Myokardinfarkt) assoziiert. Die beiden kardialen Amyloidosefälle zeigten hingegen keine Wandbewegungsstörungen.

Bei Hinweisen auf eine restriktive Kardiomyopathie oder einer linksventrikulären Hypertrophie sollte bei Patienten mit Multiplen Myelom immer an eine kardiale Amyloidablagerung gedacht werden und gegebenenfalls häufiger eine echokardiographische Kontrolle bzw. weitere Diagnostik erfolgen.

Eine alternative Bildgebung ist die MRT, welche jedoch im Vergleich weniger häufig verfügbar ist und durch die Kontrastmittelexposition bei hoher Prävalenz

der Niereninsuffizienz bei Patienten mit Multiplem Myelom nur beschränkt einsetzbar ist (Kontraindikation bei  $GFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ).

#### **4.5 Bedeutung der Lungenfunktion**

In der *AncorRetro*-Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine normale Vitalkapazität mit einem besseren Überleben verbunden ist. Auffällig war, dass nach der Stammzelltransplantation die Totale Lungenkapazität auf Kosten eines erhöhten Residualvolumens zunahm, was als direkte Pneumotoxizität unter der Therapie gewertet werden könnte. Eine Änderung der Vitalkapazität wurde nicht beobachtet.

In der vorgestellten *AncorRetro*-Studie verstarben zwei von insgesamt 14 verstorbenen Patienten (14/100) im Rahmen einer nachgewiesenen (atypischen) Pneumonie. In beiden Fällen zeigte sich in der Lungenfunktionsdiagnostik vor Induktion eine erniedrigte Vitalkapazität sowie eine reduzierte Einsekundenkapazität. Patienten mit einer reduzierten Lungenfunktion bzw. pulmonologischer Vorerkrankung wie bspw. der COPD sind anfälliger für Infektionen und haben daher ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [74]. Zudem sind Patienten während einer Chemotherapie immunsupprimiert und ebenfalls für Infektionen empfänglicher.

Des Weiterem können die hier eingesetzten Substanzen, insbesondere Thalidomid, ebenfalls pneumotoxisch wirken. In einer retrospektiven Studie von *Bruce et al.* konnte gezeigt werden, dass unter Thalidomid eine restriktive Lungenfunktionsstörung häufiger auftrat als bei den Vergleichssubstanzen Bortezomib und Lenalidomid [75]. Insgesamt wurden Lungenfunktionen von 343 Multiplen Myelom Patienten vor Stammzelltransplantation analysiert, nachdem sie mit Bortezomib, Lenalidomid oder Thalidomid behandelt wurden. Unter Thalidomid trat in 30,3 % eine restriktive Lungenfunktionsstörung signifikant häufiger auf (Patienten ohne Thalidomid: 18,4 %,  $p = 0,017$ ) [75]. Einschränkend war die begrenzte Möglichkeit der Rekonstruktion vorheriger Substanzeinnahmen, sodass der toxische Effekt nicht eindeutig auf Thalidomid zurückzuführen war. Zudem wurden keinen erneuten Funktionstests bei Medikamentenwechsel durchgeführt. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass auch weitere Faktoren z.B.

Knochenschmerzen und/oder pathologische Frakturen im Brustwirbelsäulenbereich Einflüsse auf die Lungenfunktion haben und nicht näher erläutert wurden. Insbesondere beim Multiplen Myelom manifestieren sich Osteolysen sowie pathologische Frakturen in der Wirbelsäule und beeinträchtigen schmerzbedingt die Atmung, womit Infektionen vor allem beim Immunkompromittierten begünstigt werden.

In der *AncorRetro*-Studie wurde statt Thalidomid die neuere Substanz Lenalidomid in nur 6 % der Fälle eingesetzt, sodass diese Ergebnisse nicht vergleichbar sind. Allerdings zeigten sich in der Non-Survivors-Gruppe ebenfalls Reduktionen der Vitalkapazität, der forcierten expiratorischen Vitalkapazität sowie der Einsekundenkapazität im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung. Zur frühzeitigen Detektion einer möglichen restriktiven Funktionsstörung sollten Lungenfunktionstestungen im Rahmen der Therapie des Multiplen Myeloms regelmäßig zur Kontrolle durchgeführt werden.

#### **4.6 Limitation der Studie**

Bei der *AncorRetro*-Studie handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign, daher konnten die Daten zum Teil nicht komplett erfasst werden. Insbesondere Untersuchungsergebnisse aus handschriftlichen Notizen in den Ambulanzakten waren vereinzelt nicht rekonstruierbar.

Ein großes Problem beim Einschluss der Patienten in die *AncorRetro*-Studie war die geringe Anzahl der dokumentierten Folge-Echokardiographien. Ursache hierfür war die fehlende elektronische Dokumentation der Echokardiographien in dem Zeitraum durch eine Systemumstellung. Viele Patienten hatten zudem im Verlauf keine Follow-Ups (insbesondere Echokardiographien), da sie ihre kardiologischen Folgeuntersuchungen zum Teil extern ambulant wahrnahmen.

Zudem wurden die Echokardiographiebefunde im klinischen Alltag gerne gekürzt wiedergegeben, so dass nicht alle diastolischen Messparameter auch dokumentiert wurden. Auch haben sich für die Diagnose einer diastolischen Funktionsstörung die Kriterien in den letzten Jahren mehrfach geändert.

Eine weitere Schwierigkeit besteht bzgl. der Diagnostik der kardialen Amyloidose. Zum sicheren Ausschluss einer kardialen Amyloidose bedarf es einer kardialen Biopsie. Das Vorliegen dieser Speichererkrankung ist mit einer infausten Prognose assoziiert. Die kardiale Biopsie ist nicht ungefährlich, so dass selbst bei Verdachtsfällen bei schwer kranken Patienten ggf. bewusst auf die Biopsie verzichtet wurde. Aufgrund der geringen Patientenanzahl und den wenigen Todesfällen im Beobachtungszeitraum konnte keine breite Adjustierung in der multivariaten COX-Regressionsanalyse vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Lungenfunktion sind bei einer Anzahl von 18 ebenfalls eingeschränkt zu betrachten. Die Durchführung einer Lungenfunktion erfolgt standardisiert meist initial vor Therapiebeginn, eine Wiederholung hingegen ist meist nur bei neu aufgetretener Dyspnoe-Symptomatik indiziert. In Anbetracht der Ergebnisse wäre eine standardmäßige Durchführung vor erneuter Chemotherapie jedoch zu erwägen.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Die kardiale Amyloidose ist bei Patienten mit Multiplen Myelom, die eine autologe Stammzelltransplantation erhalten, eine eher seltene Folgeerkrankung.

Die *AmcorRetro*-Studie konnte zudem mittels der echokardiographischen Messungen vor und nach der Stammzelltransplantation überwiegend positive Einflüsse auf die kardiale Funktion nachweisen (Reduktion Vorhofdilatation um 1,5 mm sowie Septumdicke um 1 mm). Einzige Ausnahmen waren die Zunahme der diastolischen Dysfunktion um 16,5 % sowie eine nicht signifikante Zunahme der Prävalenz der LV-Dysfunktion (LVEF < 50 %) um 3 % nach Induktion. Aufgrund der bekannten Kardiotoxizität einiger zur Induktion verwendeter Substanzen sind daher echokardiographische Verlaufskontrollen post-transplantationem weiterhin sinnvoll.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass unter der Chemotherapie eine Zunahme der Lungenschädigung im Sinne einer Zunahme des Residualvolumens auftritt.

Eine reduzierte Vitalkapazität sowie Einsekundenkapazität in der Lungenfunktionsdiagnostik vor Beginn der Therapie war mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Die standardmäßige Wiederholung der Lungenfunktionsuntersuchung nach stattgehabter Chemotherapie ist selbst bei Patienten mit vorbeschriebener Schädigung gegenwärtig in den Leitlinien nicht vorgesehen.

## 5 Zusammenfassung

In der *AncorRetro*-Studie wurden initial Daten von 325 Multiplen Myelom Patienten mit mindestens einer autologen Stammzelltransplantation erhoben. Zur Evaluation der kardialen Parameter wurden zunächst diejenigen Fälle filtriert, bei denen mindestens zwei Echokardiographien (vor/nach Induktionstherapie) durchgeführt worden waren (aktuelle Kohorte N = 100). Ziel dieser Studie war die Evaluation der Prävalenz und Inzidenz der kardialen Amyloidose sowie von pathologischen echokardiographischen und Lungenfunktions-Parametern beim Multiplen Myelom im Therapieverlauf zu detektieren. Bei insgesamt 7 Patienten konnte eine systemische Amyloidose festgestellt werden. Mit einer Prävalenz von 2 % zu Beginn der Therapie und fehlenden Neuerkrankungen im weiteren Verlauf konnte die Seltenheit der kardialen Amyloidose bestätigt werden.

Des Weiteren wurde in dieser Studie der Einfluss der Therapie auf echokardiographische Parameter untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine Induktionstherapie mit autologer Stammzelltransplantation beim therapie-bedürftigen Multiplen Myelom insgesamt mehr positive Effekte auf die kardiale Funktion ausüben als negative. Unter der Induktionsbehandlung mit Cyclophosphamid oder Anthrazyklinen sowie autologer Stammzelltransplantation kam es zu einer signifikanten Reduktion der Vorhofdilatation als auch der Septumdicke. Der Anteil der Patienten mit systolischer Dysfunktion nahm zwar zu (+ 3 %), dieser Effekt war jedoch nicht signifikant. Die Inzidenz der diastolischen Dysfunktion nahm post-transplantationem aber um 16,5 % zu.

Außerdem konnte mit dem Vergleich der Lungenfunktionen vor und nach Therapie eine Zunahme der pulmonalen Schädigung im Sinne eines erhöhten Residualvolumens nachgewiesen werden. Patienten mit einer eingeschränkten Lungenfunktion (reduzierte Vitalkapazität sowie Einsekundenkapazität) vor Transplantation wiesen zudem eine erhöhte Infektanfälligkeit und Mortalität auf.

Das Multiple Myelom ist eine systemische Erkrankung und kann in seltenen Fällen infolge einer Amyloidablagerung mit kardialen Beschwerden einhergehen. Zum engmaschigen Monitoring einer möglichen kardialen Schädigung nach Induktionstherapie sowie Stammzelltransplantation eignet sich die Echokardiographie als schnelles und nicht-invasives Verfahren. Die potentielle Schädigung der Lunge durch die Therapie sollte beim Multiplen Myelom Patienten nicht außer Acht gelassen werden, zumal die standardmäßige Durchführung einer Lungenfunktionsuntersuchung eine prognostische Risikoeinschätzung erlaubt und (pulmonale) Infektionserkrankungen gegenwärtig immer noch die häufigste Chemotherapie-induzierte Todesursache darstellen.

Die *AncorRetro*-Studie konnte aufzeigen, dass es trotz dem Einsatz kardiotoxischer Substanzen im Rahmen der Behandlung des Multiplen Myeloms keine bzw. überwiegend positive Auswirkungen auf das Herz in Erscheinung treten und rechtfertigt damit die aktuelle Leitlinientherapie.

## 6 Referenzen

1. Institut, R.-K.-. *Epidemiologie von Krebserkrankungen*. 2016 Dezember 2016]; Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschichten/Epidemiologie/Kapitel2\\_Epidemiologie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschichten/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.pdf?__blob=publicationFile).
2. Hoog, J. and S. Achenbach, [Summary of the ESC position paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity]. *Herz*, 2016. **41**(8): p. 684-689.
3. Paulides, M. and L. Wojnowski, [Chemotherapeutics-induced heart failure]. *Med Klin (Munich)*, 2007. **102**(7): p. 574-8.
4. Bovelli, D., et al., *Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol*, 2010. **21 Suppl 5**: p. v277-82.
5. Zamorano, J.L., et al., *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(36): p. 2768-2801.
6. Curigliano, G., et al., *Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management*. *CA Cancer J Clin*, 2016. **66**(4): p. 309-25.
7. Oechsle, K. and C. Bokemeyer, *Kardiotoxizitäten bei Chemo- und Radiotherapie*. *Der Onkologe*, 2009. **15**(2): p. 157-162.
8. Maatouk, I., H. Goldschmidt, and J. Hillengass, *Multiplres Myelom und seine Vorstufen*. *Der Onkologe*, 2018. **24**(8): p. 625-631.
9. König, L. and K. Herfarth, *Bedeutung der Radioonkologie beim Plasmozytom oder multiplen Myelom*. *Der Onkologe*, 2018. **24**(8): p. 596-603.
10. Robert Koch- Institut, Z.f.K. *Krebsdaten*. 2013 13.12.2013; Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs\\_gesamt/krebs\\_gesamt\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html).
11. Gertz, M.A. and D. Dingli, *How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma*. *Blood*, 2014.
12. Gerecke, C., et al., *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. *Dtsch Arztebl Int*, 2016. **113**(27-28): p. 470-6.
13. Dimopoulos, M., et al., *Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3*. *Blood*, 2011. **117**(18): p. 4701-5.
14. Kyle, R.A., et al., *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. *Br J Haematol*, 2003. **121**: p. 749-57.
15. Goldschmidt, H., F.W. Cremer, and T.M. Möhler, *Multiplres Myelom*. *Der Onkologe*, 2004. **10**(8).
16. Dimopoulos, M.A., et al., *Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma*. *Leukemia*, 2008. **22**(8): p. 1485-93.

17. Wörmann, B., et al. *Leitlinien Multiples Myleom*. 2018; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
18. D'Errico, L., M. Zellweger, and T. Niemann, *Amyloidose des Herzens als Differenzialdiagnose bei eingeschränkter kardialer Pumpfunktion*. Radiologie up2date, 2014. **14**(01): p. 7-10.
19. Morbach, C., et al., [52 year-old patient with severe heart failure due to multiple myeloma]. *Internist (Berl)*, 2009. **50**(2): p. 225-9.
20. Raab, M.S., et al., *Multiple Myeloma*. *Lancet*, 2009. **374**.
21. Fechtner, K., et al., *Staging monoclonal plasma cell disease: comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS staging systems*. *Radiology*, 2010. **257**(1): p. 195-204.
22. Greipp, P.R., et al., *International staging system for multiple myeloma*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(15): p. 3412-20.
23. Baertsch, M.A. and H. Goldschmidt, [Multiple myeloma : What has been confirmed in therapy?]. *Internist (Berl)*, 2017. **58**(12): p. 1250-1257.
24. Munshi, N.C., *Plasma cell disorders: an historical perspective*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: p. 297.
25. Großelfinger, R., et al., *Stem cell transplantation for multiple myeloma*. 2011, Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Cologne, Germany.
26. Desport, E., et al., *Al amyloidosis*. *Orphanet J Rare Dis*, 2012. **7**(7): p. 54.
27. Falk, R.H., *Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses*. *Circulation*, 2005. **112**(13): p. 2047-60.
28. Martinelli, N., et al., *An unusual heart failure: cardiac amyloidosis due to light-chain myeloma*. *Circulation*, 2011. **123**(18): p. e583-4.
29. Sharma, N. and J. Howlett, *Current state of cardiac amyloidosis*. *Curr Opin Cardiol*, 2013. **28**(2): p. 242-8.
30. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *Br J Haematol*, 2006. **134**(6): p. 573-89.
31. Desport, E., et al., *Al amyloidosis*. *Orphanet J Rare Dis*, 2012. **7**(54): p. 54.
32. Mori, M., et al., *Long-term survival of a patient with multiple myeloma-associated severe cardiac AL amyloidosis after implantation of a cardioverter-defibrillator*. *Rinsho Ketsueki*, 2014. **55**(4): p. 450-5.
33. Schönland, S. and U. Hegenbart. *Amyloidose (Leichtketten (AL)- Amyloidose)*. 2016 Januar 2016; Januar 2016:[Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose>].
34. Hoyer, C., et al., [Cardiac amyloidosis]. *Med Klin (Munich)*, 2008. **103**(3): p. 153-60.
35. Schonland, S.O., et al., *Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients*. *Blood*, 2012. **119**(2): p. 488-93.
36. Comenzo, R.L., *How I treat amyloidosis*. *Blood*, 2009. **114**(15): p. 3147-57.
37. Kristen, A.V., et al., *Kardiale Amyloidose*. *Der Kardiologe*, 2007. **1**(2): p. 123-138.
38. Mohty, D., et al., *Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013. **106**(10): p. 528-40.

39. Wechalekar, A.D., et al., *A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis*. *Blood*, 2013. **121**(17): p. 3420-7.
40. Murtagh, B., et al., *Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement*. *Am J Cardiol*, 2005. **95**(4): p. 535-7.
41. Viswanathan, G., et al., *Mitral valve involvement as a predominant feature of cardiac amyloidosis*. *BMJ Case Rep*, 2010. **2010**.
42. Ansari-Lari, M.A. and S.Z. Ali, *Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: a clinically useful test?* *Diagn Cytopathol*, 2004. **30**(3): p. 178-81.
43. Banyersad, S.M., et al., *Updates in cardiac amyloidosis: a review*. *J Am Heart Assoc*, 2012. **1**(2): p. e000364.
44. Hassan, W., et al., *Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management*. *Tex Heart Inst J*, 2005. **32**(2): p. 178-84.
45. Schönland, S. and U. Hegenbart. *Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose) Leitlinien*. 2013 Sep 2013; Available from: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose>.
46. Rapezzi, C., et al., *Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types*. *Circulation*, 2009. **120**(13): p. 1203-12.
47. Ilias Basha H, Raj E, and B. G., *Cardiac amyloidosis masquerading as biventricular hypertrophy in a patient with multiple myeloma*. *BMJ Case Rep*, 2013.
48. Goldschmidt, H., et al., *Multipler Myelom- Patienten Handbuch* 12 ed, ed. U. Heidelberg. 2013, Germany.
49. Statistisches Bundesamt, P. *Statistisches Bundesamt*. Available from: <https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/Pressemitteilungen.html>.
50. Guidelines, E., et al., *ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012*. *Eur Heart J*, 2012. **33**: p. 1787-1847
51. Schmidt, A.G. and B. Pieske, *Die diastolische Herzinsuffizienz- Pathophysiologische Grundlagen, diagnostische Strategien, therapeutische Optionen*. *J Kardiol*, 2012. **19**(5-6): p. 107-117.
52. Paulus, W.J., et al., *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(20): p. 2539-50.
53. Garcia, M.J., J.D. Thomas, and A.L. Klein, *New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(4): p. 865-75.
54. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. **22**(2): p. 107-33.

55. Jaarsma, T., et al., *Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail, 2009. **11**(5): p. 433-43.
56. Bauriedel, G., D. Skowasch, and B. Lüderitz, *Chronic Heart Failure*. Dtsch Arztebl Int, 2005. **102**: p. 592-601
57. Berliner, D., et al., *The Differential Diagnosis of Dyspnea*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(49): p. 834-845.
58. Vogelmeier, C., et al., [*Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin*]. Pneumologie, 2007. **61**(5): p. e1-40.
59. Buck, T., et al., *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie*. Clin Res Cardiol Suppl, 2009. **4**(S1): p. 3-51.
60. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(3): p. 233-70.
61. Stork, S., et al., [*Primary diagnosis of heart failure in ambulatory and hospitalized patients*]. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(13): p. 636-41.
62. Senni, M., et al., *Congestive Heart Failure in the Community A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991*. Circulation, 1998. **98**: p. 2282-89.
63. Levey, A.S., et al., *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int, 2005. **67**(6): p. 2089-100.
64. Backs, D., et al., *Prevalence of cardiovascular risk factors and diseases in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation*. Oncotarget, 2019 (in press).
65. Kristen, A.V. and C. Rocken, [*Amyloidosis of the heart*]. Pathologe, 2012. **33**(3): p. 236-44.
66. Piranfar, M.A., et al., *Bone marrow transplantation may augment cardiac systolic function in patients with a reduced left ventricular ejection fraction*. J Cardiovasc Dis Res, 2012. **3**(4): p. 310-4.
67. Raina, S., et al., *Can autologous bone marrow transplantation improve systolic function in patients with multiple myeloma related cardiac amyloidosis?* Int J Cardiol, 2014. **172**(1): p. 265-6.
68. Roy, V., *Autologous stem cell transplant for AL amyloidosis*. Bone Marrow Res, 2012. **2012**: p. 238961.
69. Karvandi, M., et al., *Effect of bone marrow transplantation on diastolic function indices*. Int J Clin Exp Med. , 2013: p. 206-10.
70. Fitzgerald, B.T., et al., *Left atrial size—Another Differentiator for Cardiac Amyloidosis*. Heart, Lung and Circulation, 2011. **20**(9): p. 574-578.
71. Mohty, D., et al., *Left atrial size is an independent predictor of overall survival in patients with primary systemic amyloidosis*. Arch Cardiovasc Dis, 2011. **104**(12): p. 611-8.
72. Rocken, C., et al., [*Interdisciplinary guidelines on diagnosis and treatment for extracerebral amyloidoses—published by the German Society of Amyloid*

- Diseases* (<http://www.amyloid.de/>]. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(27 Suppl 2): p. S45-66.
73. Kyle, R.A., *Amyloidosis*. Circulation, 1995. **91**(4): p. 1269-1271.
74. Mannino, D.M., et al., *Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study*. Thorax, 2003. **58**(5): p. 388-93.
75. Bruce, J.T., et al., *Chemotherapeutic agents increase the risk for pulmonary function test abnormalities in patients with multiple myeloma*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2012. **12**(5): p. 325-9.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRF	Case Report Forms
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CRP	c-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CvRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämato-/Onkologie
DZHI	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
G-CSF	Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HFNEF	Heart failure with normal ejection fraction
HFPEF	Heart failure with perserved ejection fraction
HFREF	Heart failure with reduced ejection fraction
HR	Hazard Ratio
ICD	implantierbarer Defibrillator
ICOS	International CardiOncology Society
ISS	International Staging System
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVAD	left ventricular assist device
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
MRA	Mineralcortocoidrezeptor- Antagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
NT- proBNP	N-terminales pro Brain natriuretic peptide

NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PE	Perikarderguss
TEE	transösophageale Echokardiographie
Tx	Transplantation

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation Salmon und Durie Stadium .....	5
Tabelle 2	International Staging System (ISS) des Multiplen Myelom .....	5
Tabelle 3	Übersicht Amyloidosen-Formen .....	9
Tabelle 4	Kriterien der New York Heart Association .....	14
Tabelle 5	Einteilung diastolische Funktionsstörung .....	15
Tabelle 6	Echokardiographische Untersuchungsparameter.....	21
Tabelle 7	Übersicht Parameter Lungenfunktionsdiagnostik .....	22
Tabelle 8	Modifizierte Framingham Kriterien.....	23
Tabelle 9	Fehlende Echoparameter sowie Grundcharakteristika .....	24
Tabelle 10	Charakteristika der Studienkohorte vor Induktionstherapie .....	27
Tabelle 11	Deskriptive Statistik der Laborwerte.....	30
Tabelle 12	Echokardiographie– Morphologie und systolische Funktion.....	32
Tabelle 13	Echokardiographie– diastolische Funktion vor und nach Induktion..	33
Tabelle 14	Univariate Cox-Regressionsanalyse der Echokardiographie.....	36
Tabelle 15	Multivariate Cox-Regressionsanalyse Echokardiographie adjustiert an Alter und Geschlechtl.....	37
Tabelle 16	Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik im Vergleich vor und nach Induktion .....	38
Tabelle 17	Univariate Cox-Regressionsanalyse Lungenfunktion .....	39
Tabelle 18	Vergleich echokardiographischer Messparameter Survivors versus Non-Survivors .....	40
Tabelle 19	Vergleich der Lungenfunktionsdiagnostik im Vergleich Survivors und Non-Survivors .....	42
Tabelle 20	Tabellarische Übersicht der Amyloidosefälle.....	43

## 9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Diagnosekriterien adaptiert an International Myeloma Working Group .....	4
Abbildung 2	Kardiale Erkrankungen im Vergleich vor und nach Induktionstherapie .....	28
Abbildung 3	Nebendiagnosen vor und nach Induktion .....	29
Abbildung 4	Echokardiographie-Inzidenz der indirekte Zeichen Amyloidose.....	34
Abbildung 5	Vergleich Todesursache kardial/ nicht-kardiale Genese in der Gesamtkohorte und Amyloidose-Gruppe .....	35

## **10 Danksagung**

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank Frau Professorin Gülmisal Güder für ihre wissenschaftliche Betreuung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Vielen Dank liebe Gül insbesondere für die tolle Unterstützung auch über die bestehende Entfernung.

Des Weiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern des Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg bei der Umsetzung und Optimierung der Datenerhebung.

Zudem möchte ich Herrn Professor Stefan Knop von der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Würzburg und seinen Mitarbeitern zur Bereitstellung der Daten des Transplantationsregisters sowie für die gute Zusammenarbeit danken.

Besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei meinem Freund Michael bedanken für die schnelle Hilfe bei technischen sowie graphischen Problemen, aber insbesondere der moralischen Unterstützung.

Ein großer und besonderer Dank gilt meinen Eltern für die tolle Unterstützung und motivierenden Worten in schwierigen Zeiten, nicht zuletzt während der Erarbeitung dieser Dissertation.