



Multiples Myelom und der strategische Einsatz innovativer Therapien

Priv.-Doz. Dr. Andrea Pitzschke

Katharina Diernberger, PhD



Economica GmbH
Wirtschaftsforschung
Bürgerspitalgasse 8
A-1060 Wien
+43 676 3200 400
office@economica.eu
www.economica.eu

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1. Entstehung und Symptome	1
2. Belastungen	4
Direkte Kosten	5
Pflegeaufwand	8
Erwerbstätigkeit von MM-Patienten	9
Intangible Kosten	12
3. Therapeutische Ansätze	13
3.1. Behandlungsfortschritte im Rückblick	13
3.2. Überblick Wirkstoffe inkl. Nebenwirkungen	15
3.3. Der Minimal residual disease-Status als (Mis-)erfolgsindikator	17
4. Transplantieren oder nicht?	19
5. Strategische Bedeutung einer hocheffektiven Erstlinien-Medikation	20
5.1. Daratumumab	20
5.2. Daratumumab subkutan	23
6. Personalisierte Medizin	25
7. Conclusio	27
8. Literaturverzeichnis	29

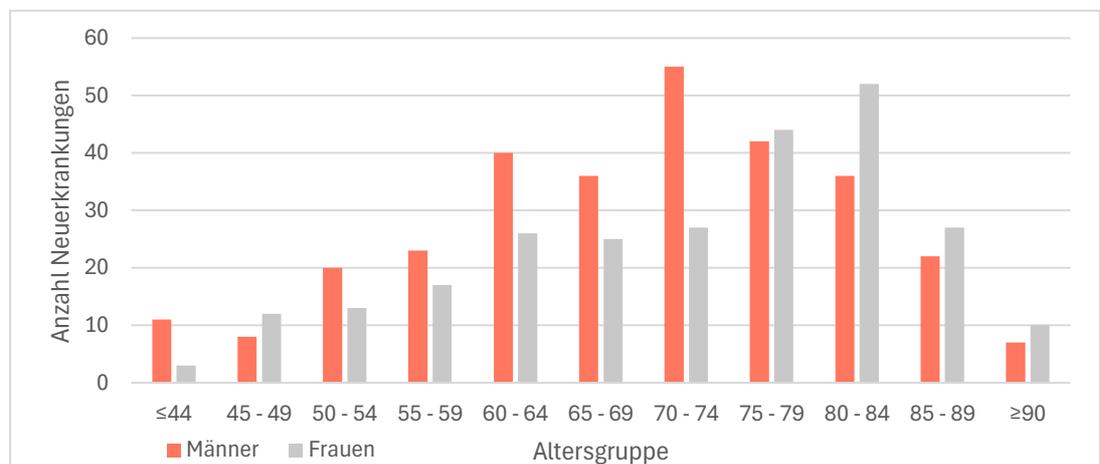
Die vorliegende Arbeit stellt eine **Kurzfassung der 180-seitigen Studie** dar, in deren Erstellung 300 *peer-reviewed* Publikationen eingeflossen sind.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet.

Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine behandlungsintensive, nicht-heilbare Krebserkrankung des Knochenmarks. Es gehört zu den seltenen Krankheiten (*orphan diseases*). Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen und erkranken früher. In Österreich liegt das **durchschnittliche Alter bei MM-Diagnose für Männer bei 69 und für Frauen bei 72 Jahren**. Laut österreichischem Krebsregister gab es zum Zeitpunkt der letzten veröffentlichten Erhebung (Ende 2022) 1.639 Männer und 1.369 Frauen mit Diagnose „Plasmozytom, Myelom (C90)“. Die Prävalenz stieg im Zeitraum 2019-2022 bei beiden Geschlechtern um rund 15%. Dieser Zuwachs beruht primär auf einer Zunahme an Neuerkrankungen; von 5 auf 6 pro 100.000 Einwohner. Wichtig vor allem aus (gesundheits-)ökonomischer Perspektive ist: Unter den insgesamt 556 **Neuerkrankten** im Jahr 2022 hatten 133 (**24%**) **das Pensionsantrittsalter** (w60, m65 Jahre) **noch nicht erreicht**.

Abbildung 1: Neuerkrankungen nach Geschlecht und Altersgruppen (2022)



Im Jahr 2022 gab es in Österreich insgesamt 556 Neuerkrankungen. Die Grafik zeigt ihre Verteilung auf Geschlechter und Altersgruppen. Da die Krankheit vornehmlich in höherem Alter eintritt, ist im Zuge demografischen Wandels mit einer Inzidenz-Zunahme zu rechnen.

Quelle: Statistik Austria; Berechnung und Darstellung Economica

Entstehung und Symptome

MM geht auf diverse genetische Veränderungen zurück. Die Auslöser und krankheitsfördernde Faktoren sind weitgehend unbekannt, wobei es Indizien für einen

Einfluss des Darmmikrobioms, Fettleibigkeit sowie benzolhaltiger Substanzen gibt. Mutierte Blutstammzellen im Knochenmark differenzieren sich vermehrt zu Plasmazellen zulasten der Bildung der übrigen Blutzelltypen. Das dementsprechende Mindervorkommen an Erythrozyten und Thrombozyten geht mit Schwächezustand bzw. erhöhter Blutungsneigung einher. Zelluläre Abbauprozesse können mit der Überproduktion plasmazell-basierter Antikörper(-fragmente) nicht schritthalten. Die Anreicherung dieser monoklonalen Proteine (M-Proteine) in der Niere löst Entzündungsprozesse aus, die das Nierengewebe schädigen und insbesondere bei einer vorgeschädigten Niere problematisch sind. Die Infektanfälligkeit steigt. MM-Erkrankungen verlaufen sehr heterogen und wirken sich auf den gesamten Körper aus (Tabelle 1). Am kennzeichnendsten für MM sind die mit teils starken Schmerzen einhergehenden Knochenläsionen und -frakturen. Oft wird erst durch Auftreten dieser Beschwerden ein Prozess an Untersuchungen in Gang gesetzt, welcher zur MM-Diagnose führt. Ab dann gilt es, ehestmöglich die Therapie einzuleiten, um Krebszellen zu beseitigen und ihre klonale Weitervermehrung zu unterbinden.

Tabelle 1: MM-Symptome und Folgesymptome

Knochenläsionen	Ansammlung fehlerhafter Antikörper	Leukozytenmangel	Thrombocytenmangel	Erythrozytenmangel	Erschöpfung
Verringerte Knochendichte	Nierengewebs-schädigung	Infekt-anfälligkeit	Gestörte Blutgerinnung	Anämie	Weniger aktive Lebensweise
Knochen-schmerzen	Nieren-schwäche		Blutungen	Schwäche-gefühl	Kognitive Defizite
Knochenbrüche			Hämatome, OP-Komplikation		
Rückenmarks-kompression					
Spinalnerv-schädigung					

Erythrozyten als Frühwarnsystem
 Jüngsten Beobachtungen zufolge geht eine Verschlechterung des ISS-Stadiums mit einer steigenden Größenvarianz von Erythrozyten einher (Carlisi et al. 2024); messbar als *red cell distribution width* (RDW): Quotient Standardabweichung des Zellvolumens durch medianes Zellvolumen

Primäre Symptome (dunkel) lösen Folgesymptome (heller) aus, welche wiederum Grundlage für weitere Symptome bieten. Ausmaß und Kombination der Symptome variieren je nach Patient, doch von Knochenläsionen und -schmerzen sind alle betroffen. Die Folgekomplikationen erfordern ressourcenintensive Behandlungen und schränken Freiheit und Lebensqualität erheblich ein.

Quelle: Zusammenstellung aus der medizinischen Fachliteratur; Economica

Das *International Staging System* (ISS) definiert drei MM-Schweregrade, basierend auf dem Vorkommen diverser Biomarker im Serum. Die Aussichten für progressionsfreies Leben sowie Gesamtüberleben verringern sich, je höher der

Schweregrad der Erkrankung (Tabelle 2). Außerdem gilt: **Je früher der Krankheitsprogress eintritt, desto kürzer das Gesamtüberleben.** Hierin zeigt sich die Notwendigkeit, neu diagnostizierte Patienten möglichst schnell und effektiv zu behandeln, um sie möglichst lange in stabilem Zustand zu halten.

Tabelle 2: MM-Krankheitsstadien und Überlebensaussichten

Stadium gemäß ISS-Kategorisierung	Rate progressionsfreies Leben (5 Jahre)	Gesamtüberlebensrate (5 Jahre)
I	55%	82%
II	36%	62%
III	24%	40%

Quelle: [https://www.leitlinienprogramm-](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Kurzversion_1.0.pdf)

[onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Kurzversion_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Kurzversion_1.0.pdf)

Die Indikation zur Therapie richtet sich nach den von der International Myeloma Working Group (IMWG) definierten „SLiM-CRAB“-Kriterien.

Tabelle 3: SLiM-CRAB-Kriterien / Behandlungsindikationen

Kriterium	Definition
SLiM (Myelom-definierende Biomarker)	
Knochenmarkinfiltration	klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark >60% (zytologisch und histologisch)
freie Leichtketten	freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
fokale Läsionen im MRT	>1 fokale Läsion >1cm in der Ganzkörper-MRT-Bildgebung
CRAB	
Hyperkalzämie	Calcium >2,75 mmol/l (>10,5 mg/dl) absolut, oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz	Kreatinin ≥2,0 mg/dl (>173 µmol/l) oder GFR <40ml/min
Anämie	Hämoglobin <10,0 g/dl (<6,21 mmol/l) oder ≥2,0 g/l (>1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
Weitere Behandlungsindikationen sind: <ul style="list-style-type: none"> • Myelom-bedingte Schmerzen • Hyperviskositätssyndrom • B-Symptomatik • Symptome, die durch Behandlung der Myelom-Erkrankung gebessert werden können • Symptome, deren Nicht-Behandlung zu einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik bzw. Organfunktion führt, wie beispielsweise eine paraneoplastische Polyneuropathie • rezidivierende schwere Infektionen. 	

Quelle: www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#ID0E1XAE

Das (Wieder-)Erfüllen der CRAB-Kriterien ist gleichsam die Definition für ein klinisches Rezidiv und erfordert meist die Umstellung auf die jeweils nächste Therapielinie. Manche Patienten durchlaufen auf diese Weise acht oder mehr Therapielinien (pers. Kommunikation A. Seebacher, Hanusch-Spital Wien). Tiefe der *Response* und damit die progressionsfreie Zeit, aber auch Lebensqualität und Eigenständigkeit, sinken mit jeder weiteren Therapielinie. Strategisch sinnvoll ist daher, die potenteste Therapie in der ersten Linie einzusetzen und damit die - für ein Individuum - maximal erreichbare Response zu realisieren.

Belastungen

Da MM meist erst in höherem Alter in Erscheinung tritt, wächst seine Bedeutung und die damit einhergehende gesellschaftliche Belastung im Zuge des **demografischen Wandels**. Zum einen ist **mit steigenden Inzidenzen zu rechnen**, da mehr Personen das Erkrankungsalter überhaupt erreichen. Zum anderen leben Betroffene dank medizinischen Fortschritts länger. Entsprechend steigt landesweit der Bedarf der zumeist lebenslang nötigen klinischen Behandlungen und (Erhaltungs-)Medikation.

Die von MM ausgehende Belastung für das Gesundheitssystem äußert sich im klinisch-medizinischen Ressourcenverbrauch (**direkte Kosten**) sowie dem Pflegeaufwand. Da bei älteren Patienten durchschnittlich längere Spitalsaufenthalte anfallen und Ältere eher pflegebedürftig werden, bedeutet der demografische Wandel somit auch einen wachsenden Pro-Kopf-Bedarf. Darüber hinaus verursacht die Erkrankung Produktivitätsverluste (**indirekte Kosten**) und schränkt die Lebensqualität Betroffener und deren Angehörigen ein (**intangibile Kosten**). Tabelle 4 listet die Kostenkategorien und zugehörigen Kostenträger.

Tabelle 4: Kostenfaktoren im Überblick

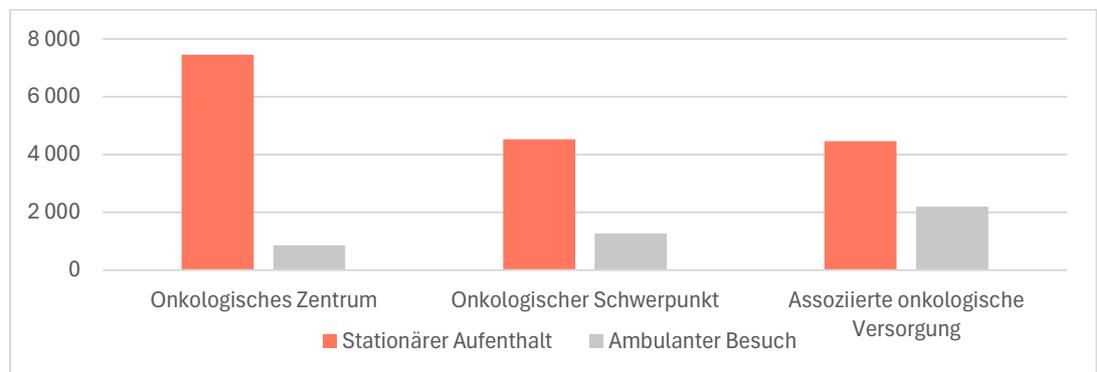
Direkte Kosten		Indirekte Kosten	Intangible Kosten
Medizinische Kosten	Nicht-medizinische Kosten		
>Extra- und intramurale Diagnostik und Behandlung >Medikamente > Heilbehelfe und Hilfsmittel >Rehabilitation >Prävention	>Pflege und Betreuung (stationär, mobil, formell/informell) >Privat bezahlte Leistungen und Güter >Krankengeld >Invaliditätspension	>Arbeitszeitausfall von Erwerbstätigen >Verringerte Produktivität >Krankenstände >Invalidität >Vorzeitige Sterblichkeit >Arbeitszeitausfall von informell Pflegenden	>Nicht monetär messbar >Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität Betroffener und Angehöriger
Kosten vom Gesundheitssystem getragen	Je nach Schweregrad der Erkrankung wird ein Teil der Kosten durch das Sozialsystem getragen, jedoch verbleiben häufig Eigenzahlungen bei Betroffenen	Belastungen für die Gesellschaft und Auswirkungen auf die Volkswirtschaft	Belastungen (physisch, emotional, zeitlich), die MM-Betroffene und ihre Angehörigen wahrnehmen

Quelle: (Flessa and Greiner 2020); Darstellung und Erweiterung Economica

Direkte Kosten

Österreich

Zu den konkreten Kosten im Zusammenhang mit der MM-Behandlung liegen für Österreich keine Daten bzw. Studien vor. Der klinisch-medizinische Ressourcenverbrauch in Österreich ist durch die komplexe Versorgungs- und Abrechnungsstruktur schwer zu beziffern. Eine Annäherung kann über das leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierungssystem (LKF) erfolgen, wobei die abgerechneten Punkte im Allgemeinen nicht kostendeckend sind. Da insbesondere in der Spitzenonkologie häufig viele LKF-Punkte pro Patient und Behandlung abgerechnet werden, bedeutet dies zwangsläufig, dass onkologische Zentren nicht kostendeckend wirtschaften können.

Abbildung 2: LKF-Punkte pro Aufenthalt/Besuch nach Krankenhaustyp (2019)

Quelle: (Czypionka et al. 2022); Darstellung Economica

Orientierungswerte Europa

Beispiele aus relevanten Vergleichsländern verdeutlichen, welche hohe Belastung sich durch MM für staatliche Gesundheitssysteme ergibt. Da Patienten(-comorbiditäten) und Krankheitsverläufe bei MM sehr heterogen ausfallen, sind die folgenden Angaben als Orientierungswerte zu verstehen:

UK (Porteous et al. 2023). Für einen MM-Patienten fallen ab Diagnose für das Gesundheitssystem etwa so hohe MM-bezogene Ausgaben an wie im gesamten Leben einer Durchschnittsperson.

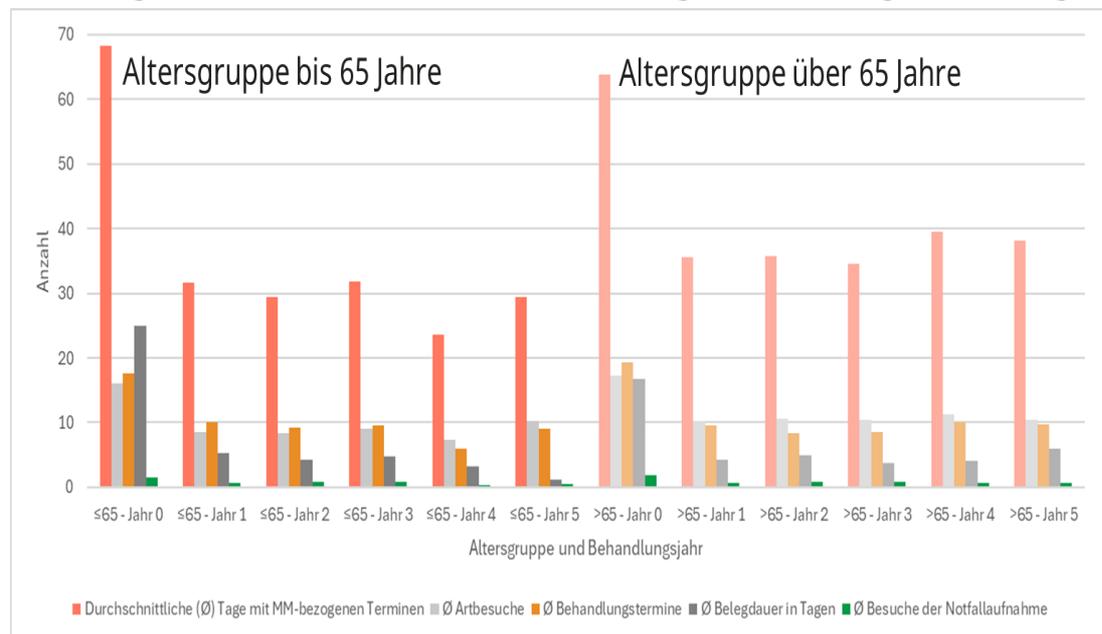
Niederlande (Seefat et al. 2024). Die 56,5 Monate bzw. 4,7 Jahre (durchschnittlich zu erwartende) Restlebenszeit erfordern Ausgaben, die bei einem Durchschnittspatienten erst im Zeitraum von 30 Jahren anfallen würden. (n=96, verstorben 2017-2019).

Portugal (Neves et al. 2021). Die direkten medizinischen Ausgaben für einen durchschnittlichen MM-Patienten sind 11 mal so hoch wie jene der Allgemeinbevölkerung.

UK, Frankreich, Italien (Gonzalez-McQuire et al. 2018). Ein gut-ansprechender Patient „kostet“ ähnlich viel wie ein schlecht-ansprechender, kann jedoch aus der Investition mehr Lebensjahre (und -qualität) schöpfen.

Niederlande (Bennink et al. 2022). Der krankenhausesbezogene Ressourcenverbrauch für MM-Patienten steigt mit deren Alter. Im Diagnosejahr ergeben sich für die betrachteten Altersgruppen (bis bzw. über 65 Jahre) durchschnittlich knapp 70 bzw. 64 Tage mit MM-bezogenen Terminen (Tabelle 3). Dass sich somit schon allein durch diese Termine rund ein Fünftel des (Diagnose-)Jahres um die Krankheit dreht, verdeutlicht, wie ausgesprochen behandlungsintensiv MM ist.

Abbildung 3: Aufenthalte in klinischen Einrichtungen ab MM-Diagnosestellung

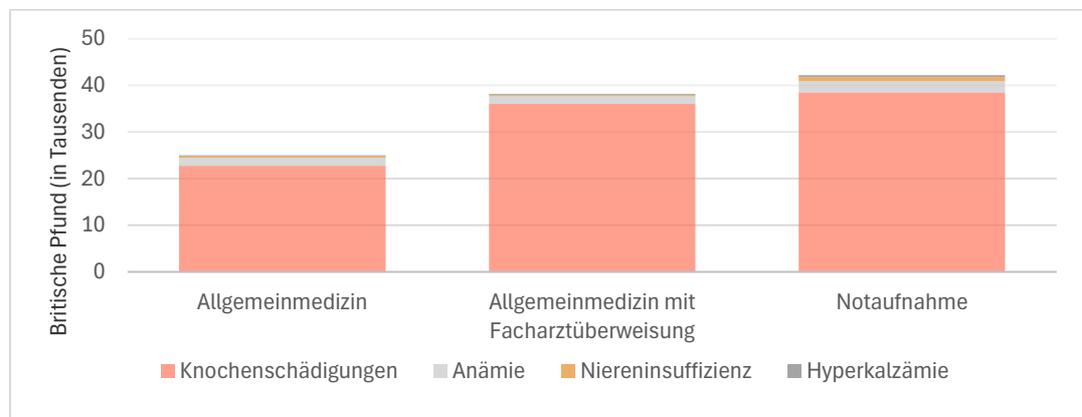


Studie NL; durchschnittlicher Aufwand pro Patient in den ersten 5 Jahren ab Diagnose, Behandlungszeitraum 2012-2019

Quelle: Bennink et al. 2022; Darstellung Economica

Das Diagnosejahr erfordert für alle Beteiligten eine erhebliche Anfangsinvestition. Außer im Diagnosejahr (wo viele jüngere Patienten eine ASCT durchlaufen), fallen in der höheren Altersgruppe konsequent mehr Aufenthalte an. Gegenüber der (hier nicht gezeigten) Vergleichsgruppe von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) erfordert MM deutlich mehr Aufwendungen pro Fall.

Innerhalb der Krebserkrankungen verursacht die MM-Behandlung überdurchschnittlich hohe Gesundheitsausgaben (Bhattacharya et al. 2021). Sie fallen besonders hoch aus bei Patienten, die erst im Zuge einer Notaufnahme diagnostiziert werden. Hier sind auch MM-bedingte Komplikationen häufiger und mit entsprechenden Mehrausgaben verbunden (Abbildung 4).

Abbildung 4: Kosten für MM-bezogene Komplikationen je nach Systemeintritt

Studie UK; Kostenaufwendungen zur Behandlung der wichtigsten MM-bedingten Komplikationen eines MM-Patienten für die **verbleibende Lebenszeit**. Die drei Säulen repräsentieren Gesamtkosten und deren Zusammensetzung in Abhängigkeit vom Systemeintritt des Patienten: über Allgemeinmedizin, Allgemeinmedizin mit Facharztüberweisung und Notaufnahme. Der Vergleich der drei Säulen verdeutlicht: Früherkennung (Allgemeinmedizin) ermöglicht eine erhebliche Kostenreduktion. **Quelle:** (Porteous et al. 2023); Darstellung: Economica

Pflegeaufwand

In einer europäischen 5-Länder-Studie erfassten (Martínez-Lopez et al. 2023) Daten zur Pflege von insgesamt 1.915 aktuell MM-Betroffenen. Hierbei wurde nicht zwischen Altersgruppen oder Schweregraden der Erkrankung differenziert. Befragte Ärzte gaben für 37% ihrer betreuten Patienten (Durchschnittsalter 70,3 Jahre, breites Spektrum an Krankheitsgraden und Therapielinien) an, Pflege zu beanspruchen. Der angegebene Pflegeaufwand variiert je nach Land (und innerhalb Patientengruppe eines Landes) stark und wird vornehmlich informell geleistet (Tabelle 5). Mit einer medianen Dauer von 20 Stunden pro Woche entspricht er in etwa einem Halbzzeitjob. Allein schon diese Pflegeleistung hat volkswirtschaftliche Konsequenzen. Soweit **informell Pflegende** selbst noch erwerbstätig sind, entstehen Produktivitätsverluste - u.a. durch Reduktion der wöchentlichen Arbeitszeit, Verzicht auf Karriere. Produktivitätsverluste durch **Absenteismus** sind nur die Spitze des Eisbergs, denn wie Studien zu informeller Pflege von Krebspatienten zeigen, entstehen deutliche zusätzliche Verluste aufgrund von **Präsenzeismus** (Xiang et al. 2022). Das bedeutet, dass jeder Fall vermiedener Pflegebedürftigkeit zur volkswirtschaftlichen Entlastung beitragen kann, unabhängig vom Alter des Patienten.

Tabelle 5: Pflegeaufwand und Arbeitsstatus von MM-Patienten in 5 Ländern

Pflegeaufwand	EU5	Deutschland	Frankreich	Italien	Spanien	UK
Anzahl Patienten	n=1.915	n=365	n=447	n=355	n=381	n=367
Nicht pflegebedürftig	1.119 (63%)	199 (55%)	326 (73%)	21 (60%)	136 (36%)	324 (88%)
Pflegebedürftig	716 (37%)	166 (45%)	121 (27%)	141 (40%)	245 (64%)	43 (12%)
Formelle Pflege	47 (2%)	13 (3%)	20 (4%)	4 (1%)	9 (2%)	1 (0%)
Informelle Pflege	665 (31%)	140 (33%)	112 (23%)	136 (30%)	237 (58%)	40 (10%)
Keine Angabe	39 (2%)	26 (6%)	4 (1%)	4 (1%)	2 (0%)	3 (1%)
Wochenstunden - formell	n=47	n=13	n=20	n=4	n=9	n=1
Median	15.0 Std.	15.0 Std.	12.0	22.5	35.0	8.0
Wochenstunden - informell	n=665	n=140	n=112	n=136	n=237	n=40
Median	20.0 Std.	15.0 Std.	14.5 Std.	20.0 Std.	40.0 Std.	13.0 Std.

Die Angabe „n=...“ steht für die Anzahl erfasster Antworten. Spannweitenangaben s. Studie.

Quelle: Martínez-Lopez et al. 2023; Darstellung: Economica

Erwerbstätigkeit von MM-Patienten

In der oben beschriebenen 5-Länder-Studie erhoben (Martínez-Lopez et al. 2023) außerdem die Beschäftigungssituation der MM-Patienten (breites Spektrum an Krankheitsgraden und Therapielinien) (Tabelle 6). Erkenntnisse der Befragung sind:

EU-5-Länder-Schnitt

Die Mehrheit (73%) war zum Erhebungszeitpunkt bereits in Pension, nur 8% in Vollzeit- und 3% in Teilzeit-Beschäftigung. 18% waren MM-bedingt nicht mehr im Arbeitsleben, da sie sich im Langzeitkrankenstand befanden, arbeitslos wurden, *aufgrund* der Erkrankung die Pension antraten (insgesamt 13%) oder MM-bedingt in Frühpension gehen mussten (5%).

Deutschland

In Deutschland (als relevantestes Vergleichsland¹ für Österreich) waren zum Erhebungszeitpunkt bereits 85% der Patienten in Pension, und nur 3% noch

¹ Wobei bei der Interpretation das unterschiedliche staatliche Pensionsantrittsalter (DE: w65/m70J; AT: w60/m65J) zu berücksichtigen ist.

berufstätig. Der krankheitsbedingte Austritt aus dem Berufsleben entsprach dem EU-5-Länder-Schnitt.

Tabelle 6: Erwerbsstatus von MM-Patienten in 5 Ländern

	EU5 (n=2.179)	Deutschland (n=421)	Frankreich (n=483)	Italien (n=449)	Spanien (n=411)	UK (n=415)
Alter in Jahren						
Mittelwert	70.3	70	72.1	68.6	70.6	70.1
Median	72.0	71	74	70	72	72
Erwerbsstatus, (%)						
Vollzeit	8	2	5	19	6	5
Teilzeit	3	1	2	3	3	7
Arbeitslos	3	1	4	2	2	4
Langzeitkrankenstand *	6	6	6	6	9	3
Pensioniert	73	85	78	61	68	75
Haushaltsführend**	7	5	5	9	11	6
Gefördertes Beschäftigungs- verhältnis	0	0	0	0	1	0
Langzeitkrankenstand/ Pension/ Arbeitslos – MM-bedingt	n=1.696	n=385	n=409	n=281	n=299	n=322
Ja %	13	13	10	14	21	8
Erkrankungsbedingte Frühpension	n=1.516	n=246	n=362	n=246	n=256	n=296
Ja %	5	6	3	5	11	4

* vier oder mehr Wochen; ** früher: Hausfrau/Hausmann (Anspruch auf Mitversicherung mit erwerbstätigem Partner/Partnerin)

Quelle: (Martínez-Lopez et al. 2023); vereinfachte Darstellung: Economica

Beschäftigungs- und Einkommenssituation - Longitudinalstudie Niederlande

Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose das Pensionsalter noch nicht erreicht haben, ergeben sich, selbst wenn sie im Berufsleben verbleiben, erhebliche Einkommenseinbußen. Hierzu liegt eine landesweite Erhebung aus den Niederlanden vor, die Einkommen Betroffener im Vorjahr der Diagnose bis 4 Jahre nach MM-Diagnose verfolgt. Von 1.620 Patienten (MM-Diagnose 2012-2017, Alter <65J² zum Diagnosezeitpunkt), die vor Diagnose berufstätig waren, verblieben im vierten Jahr

² Staatliches Pensionsantrittsalter Niederlande 67 Jahre

nur 35%. Subanalysen im vor-Diagnose vs. 4-Jahr-Vergleich zeigten eindeutige Trends:

- **Geschlecht:** Männer bleiben häufiger im Arbeitsleben.
Beschäftigtenanteil m38% vs. w29%.
- **Alter:** Je jünger bei Diagnose, desto wahrscheinlicher der Verbleib im Arbeitsleben.
52% - 29% - 8% Beschäftigtenquote in Altersgruppe <55J, 55-62J bzw. >62J.
- **Krankheitsstadium:** je weniger ausgeprägt die Erkrankung, desto wahrscheinlicher ist der Verbleib im Arbeitsleben.
41% Beschäftigtenquote für Patienten in ISS I-II; 26% für Patienten in ISS III.

Da Patienten zumindest vorübergehend nicht arbeiten können und gegebenenfalls das Anstellungsausmaß, den Job und/oder den Beruf wechseln müssen, sinkt ihr Erwerbseinkommen. Wiederum im Vergleich vor- vs. 4 Jahre nach Diagnose ergaben Subanalysen (unter jenen, die im Arbeitsleben blieben) folgende Trends:

- **Geschlecht:** Männer verlieren weniger. Ihr durchschnittliches Erwerbseinkommen sinkt um 40%, jenes von Frauen um 60%.
- **Alter:** Je jünger die Patienten bei Erhalt der Diagnose, desto geringer die Erwerbseinbußen.
Um 25%, 52% bzw. 88% reduziertes Durchschnittseinkommen in Altersgruppe <55J, 55-62J bzw. >62J.
Anzumerken ist, dass die Abstriche noch höher lägen, würde man berufserfahrungs-/karrierebedingte Gehaltssteigerungen sowie inflationsbedingte Lohnsteigerungen berücksichtigen.
- **Krankheitsstadium:** je weniger ausgeprägt die Erkrankung, desto schwächer sinkt das Erwerbseinkommen.
Um 41% bzw. 53% reduziertes Durchschnittseinkommen für Patienten in ISS I-II; bzw. für Patienten in ISS III.

Zwar bilden die quantitativen Daten zur Beschäftigung spezifisch die Situation in den Niederlanden ab, doch ist für ähnliche Länder, einschließlich **Österreich**, **zumindest von ähnlichen Trends auszugehen**. Immerhin hat unter den hiesigen Neuerkrankten ein Viertel das Pensionsalter noch nicht erreicht (Abbildung 1). Für diese Personengruppe *könnte* eine nachhaltig wirksame Erstlinienbehandlung den Wiedereintritt ins Arbeitsleben ermöglichen.

Laut Auskunft des österreichischen MM-Patientenvertreters (Thomas Derntl, persönliches Gespräch 2024) möchten hierzulande viele Betroffene, vor allem Männer sowie Personen mit höherem Bildungsabschluss, gerne im Berufsleben bleiben; nicht zuletzt auch, um sich gedanklich von der Erkrankung abzulenken. Personen mit geringem Bildungsabschluss hingegen ziehen oft die Frühpensionierung vor oder sehen sich dazu gezwungen, wenn ihre körperliche Fitness für die bisherige Tätigkeit nicht mehr genügt. Krankheitsbedingte **Frühpensionierung** bedeutet nicht nur Arbeitsausfall, sondern bringt weniger offensichtliche Kosten mit sich. Aufgrund von **Depressionen**, zu denen Frühpensionierte verstärkt neigen (Zuelke et al. 2020), kann sich eine zusätzliche Belastung für das Gesundheitssystem ergeben.

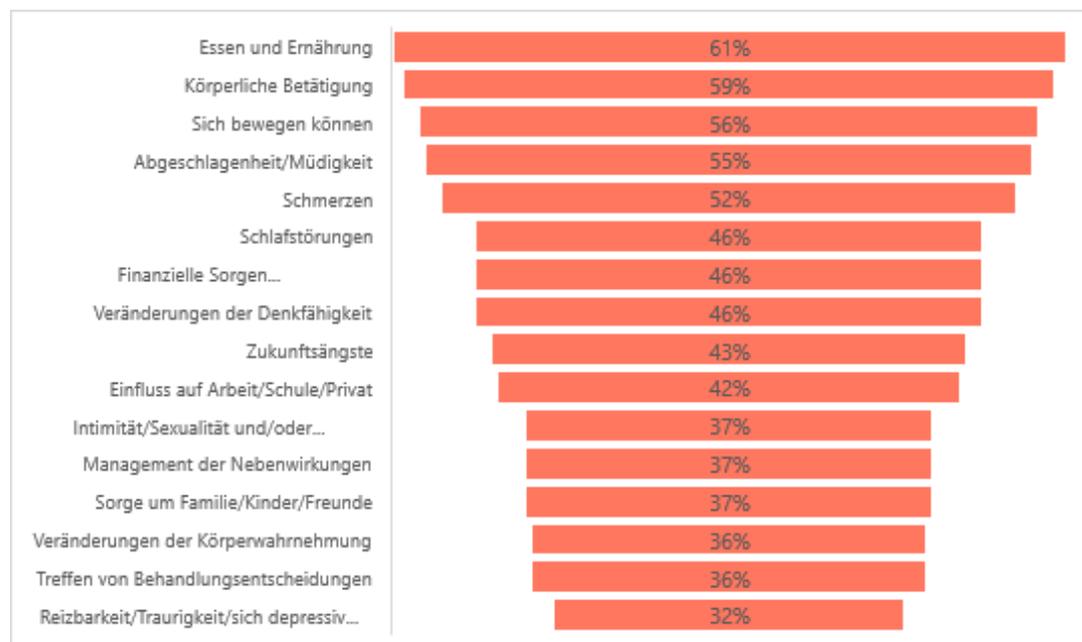
Intangible Kosten

Die Lebensqualität von MM-Patienten wird durch physische Beschwerden wie Schmerzen, Müdigkeit und Schlafstörungen sowie Therapiebelastungen beeinträchtigt. Für Angehörige bedeutet MM eine psychische Belastung, aber auch eine Herausforderung im Alltag aufgrund übernommener Aufgaben. Einen unmittelbaren Einblick in den MM-geprägten Alltag gibt unser Interview mit einem 55-Jährigen Patienten und seiner Familie (Studienbericht Langversion).

Die Umfrage von Zaleta et al. (2020) verdeutlicht die Vielschichtigkeit der Symptome und Einschränkungen, die häufig kombiniert auftreten und sich in ihrer Intensität individuell unterscheiden. Die Vergleichbarkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse wird durch die Heterogenität der Erhebungsinstrumente, Patientenpopulationen und kulturellen Kontexte erschwert. So variieren die verwendeten Fragebögen je nach Studie (generische vs. krankheitsspezifische Instrumente), während Ein- und

Ausschlusskriterien, Altersgruppen und Krankheitsstadien die Zusammensetzung der Stichprobe beeinflussen. Zudem können kulturelle und sprachliche Unterschiede zu abweichenden Bewertungen führen, selbst wenn dieselben Instrumente verwendet werden. Beispielsweise müssen länderspezifische Normwerte für den EQ-5D-Fragebogen berücksichtigt werden. Daher werden die in Zaleta et al. (2020) dargestellten Symptome und Einschränkungen (Abbildung 5) *exemplarisch* herangezogen, um die Belastungen von MM-Patienten und ihren Angehörigen zu veranschaulichen.

Abbildung 5: Von Betroffenen berichtete Symptome und Einschränkungen



Studie USA; 289 Befragte. Diagnose durchschnittlich 4,4 Jahre zurückliegend; verschiedene Therapielinien; 39% hatten schon mindestens einen Relapse. Gereiht nach Häufigkeit der Nennungen; Mehrfachnennungen möglich.

Quelle: Zaleta et al. 2020; Darstellung: Economica

Therapeutische Ansätze

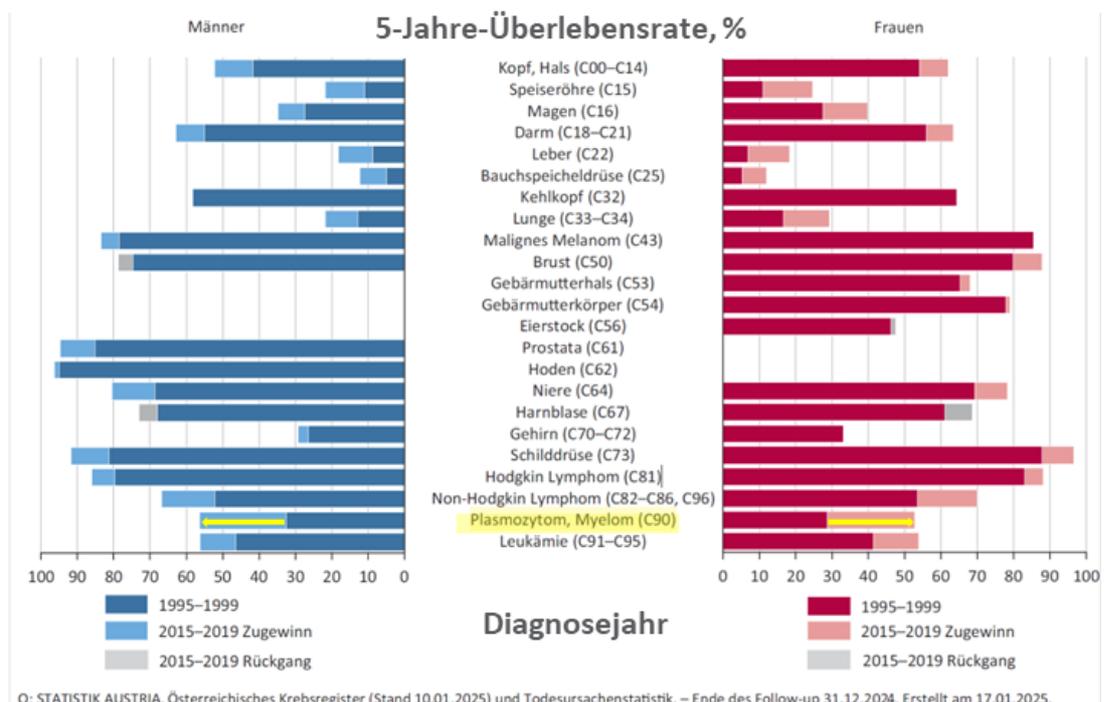
3.1. Behandlungsfortschritte im Rückblick

MM ist eine chronische Erkrankung, für die es keinen kurativen Ansatz gibt. Daher geht es bei MM-Therapien einzig darum, den körperlichen Abbau zu bremsen. Essentiell dafür ist das Unterbinden der Plasmazellvermehrung. Dank Medikamenteninnovationen in den letzten 30 Jahren haben sich

Überlebensaussichten und Lebensqualität von MM-Patienten stetig verbessert, sodass heutzutage Betroffene vielmehr *mit* statt *an* MM versterben.

In Österreich sind bei MM die Überlebensaussichten stärker als bei jeder anderen Krebserkrankung gestiegen. Der Österreichische Krebsreport 2024 hebt MM unter den Highlights hervor: *„Abhängig vom Zeitpunkt der Behandlung und den spezifischen Therapieregimen kann heute bei bis zu einem Drittel der Myelompatient:innen eine „funktionale Heilung“ erzielt werden, das heißt, dass die Krankheit soweit unter Kontrolle gebracht wird, dass sie langfristig nicht mehr nachweisbar ist und auch keine Symptome verursacht.“*³

Abbildung 6: Relative 5-Jahre-Überlebensrate bei Krebserkrankungen in Österreich, einst und heute



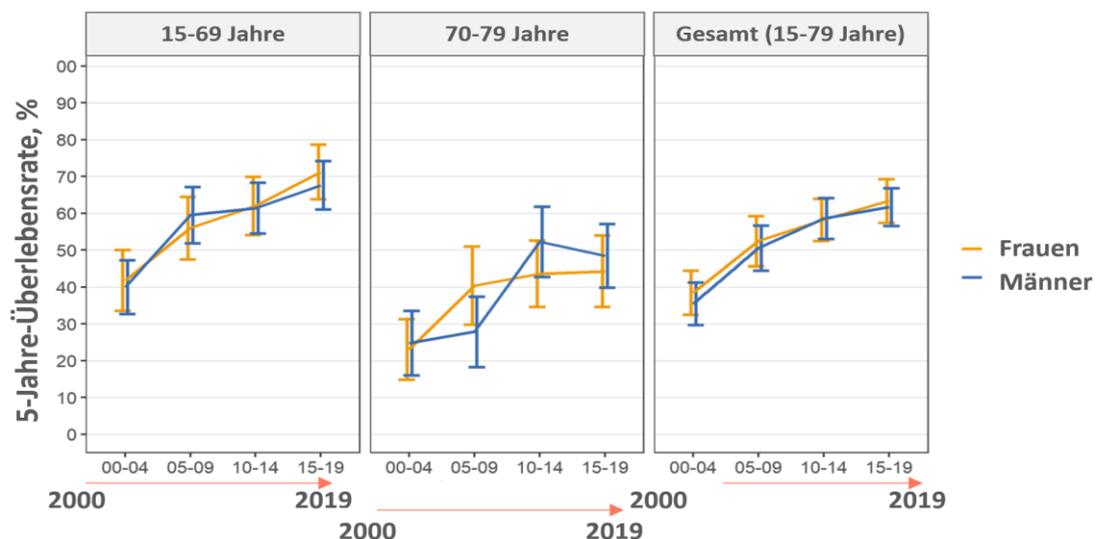
Quelle: Statistik Austria: https://www.statistik.at/fileadmin/pages/396/07_ueberleben_vergleich.PDF ; adaptiert Economica
 Anmerkung: Die Jahresangaben beziehen sich auf das Jahr der Diagnose. Erfasst sind somit Todesfälle bis Ende 2024 (deren Diagnose 2019 war). Der gelbe Pfeil hebt den Zugewinn an 5-Jahre-Überlebensraten bei MM hervor, welcher der größte unter sämtlichen Krebserkrankungen ist.

Die dargestellten Überlebensraten beziehen sich auf die gesamte Patientenpopulation, sprich alle Altersklassen. Beobachtungen im einwohnerstärksten

³ www.krebsreport.at ISBN: 978-3-9505304-7-6 Eglau et al. 2025, Hrsg. Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie, Österreichische Krebshilfe, siehe auch <https://www.krebsreport.at/forschung/highlights>

Bundesland Deutschlands (NRW, 18 Mio Menschen) geben ein differenziertes Bild (Eisfeld et al. 2023) (Abbildung 7). Sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten (>70 Jahre) stieg im Zeitraum 2004-2019 die 5-Jahre-Überlebensrate deutlich, jedoch unterschiedlich stark: von 40% auf 68% bei den 15-69-jährigen und von 25% auf 45% bei den 70-79-Jährigen. Das bedeutet, dass **Jüngere von innovativen Therapien überproportional profitieren** und spricht einmal mehr dafür, die vielversprechendsten Medikamente *nicht* für spätere Linien aufzusparen.

Abbildung 7: Altersspezifische und -standardisierte relative 5-Jahres-Überlebensrate bei MM in Deutschland, 2004-2019



Quelle: (Eisfeld et al. 2023), ergänzt Economica

Ausgewertet wurden die Todesursachen von MM-PatientInnen (n=14.815), die zum Zeitpunkt der MM-Diagnose (1995-2019) 15-79 Jahre alt waren und ab Diagnose mindestens noch ein Jahr lebten. Dargestellt ist der Zuwachs der 5-Jahre-Überlebensrate in jüngeren, älteren, bzw. allen Altersgruppen. Die x-Achse bezieht sich auf das Jahr der MM-Diagnose. Der besonders auffällige Kurvenanstieg in der Altersgruppe 15-69 Jahre zeigt, dass dort der medizinische Fortschritt am stärksten zur Geltung kommt.

3.2. Überblick Wirkstoffe inkl. Nebenwirkungen

Zu den wichtigsten derzeit verwendeten Wirkstoffgruppen gehören Proteasominhibitoren (PI), immunmodulierende Substanzen (IMiD) und - seit jüngerem auch - monoklonale Antikörper (mAb). Weitere Innovationen sind in der Pipeline. Zunehmend werden jeweilige Vertreter kombiniert eingesetzt, um komplementäre oder synergistische Effekt zu nutzen. Die Zahl zugelassener Medikamente und - Kombinationen nimmt kontinuierlich zu. Dies erweitert die therapeutischen Optionen, stellt jedoch - insbesondere in Bezug auf das individuelle Ansprechen auf die

Therapie, den Krankheitsverlauf sowie bestehende und neu auftretende Komorbiditäten - eine Herausforderung für die Therapieentscheidung dar. Trotz, oder gerade aufgrund der wachsenden Komplexität bleibt die Vorhersagbarkeit des Behandlungserfolgs begrenzt.

MM-Therapien können zahlreiche Nebenwirkungen hervorrufen. Bei kombinierten Therapien gilt zu berücksichtigen, dass auch die Nebenwirkung(-srisik)en komplexer werden. Einen Überblick gibt die systematische Zusammenstellung zu Nebenwirkungen, die im Rahmen von Zulassungsstudien dokumentiert wurden (Ludwig et al. 2018). Zu etwaigen synergistischen oder antagonistischen Effekten innerhalb der Nebenwirkungen liegen derzeit keine belastbaren Informationen vor. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien verzeichnet worden sind, stimmen mit jenen aus in *Real-world*-Beobachtungen überein (Visram et al. 2023).

Abbildung 8: Nebenwirkungen derzeit verwendeter MM-Medikamente

		Teratogenicity	Peripheral neuropathy	Cardiac toxicity	Seizures	Thromboembolic events/DVT	Thrombocytopenia	Hemorrhage	Neutropenia	Anemia	Amenorrhea	Infections	Viral reactivation	Somnolence/drowsiness	Dizziness	Hypotension	Hypertension	Nausea	Vomiting	Diarrhoe	Constipation	SPM	Syncope/bradycardia	Infusion reaction	Severe skin reactions	Allergic/hypersensitive react.	Hepatic toxicity	Renal toxicity	Edema	Tumor lysis syndrome	Thyroid disorders	Cataract	Pulmonary disorders	Dyspnoea	PML	PRES	Σ
IMiDs	Thalidomide	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	18
	Lenalidomide	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	12
	Pomalidomide	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	14
PIs	Bortezomib	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	18
	Carfilzomib	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
	Ixazomib	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10
HDACi	Panobinostat	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	13
mABs	Elotuzumab																																				4
	Daratumumab																																				4

Abkürzung Wirkstoffgruppen
 IMiDs: immunmodulierende Substanzen
 PIs: Proteinaseinhibitoren
 HDACi: Histon-Deazetylase-Inhibitoren
 mABs: monoklonale Antikörper

Abkürzung Nebenwirkungen
 DVT: deep vein thrombosis
 PML: progressive multifocal leukoencephalopathy
 PRES: posterior reversibly encephalopathy syndrome
 SPM: second primary malignancy

Quelle: (Ludwig et al. 2018); nachgebildet und ergänzt (Summenspalte rechts) *Economica*
 Im Rahmen der Zulassungsprozesse wurden in klinischen Studien zu den gelisteten Wirkstoffen verschiedene Nebenwirkungen verzeichnet. Die Zusammenschau ist eine vereinfachte, rein qualitative Darstellung. Zeilen listen die einzelnen Wirkstoffe, Spalten die möglichen Nebenwirkungen. Eine markierte Zelle steht für mehrfach aufgetretene Nebenwirkungen bei Behandlung mit einem bestimmten Wirkstoff. Quantitative Angaben zur beobachteten Häufigkeit der Nebenwirkungen sind in den Supplementals der Publikation zu finden. Die rechte Spalte zeigt die Summe verzeichneter Nebenwirkungen für den jeweiligen Wirkstoff in untersuchten Patientenpopulationen.

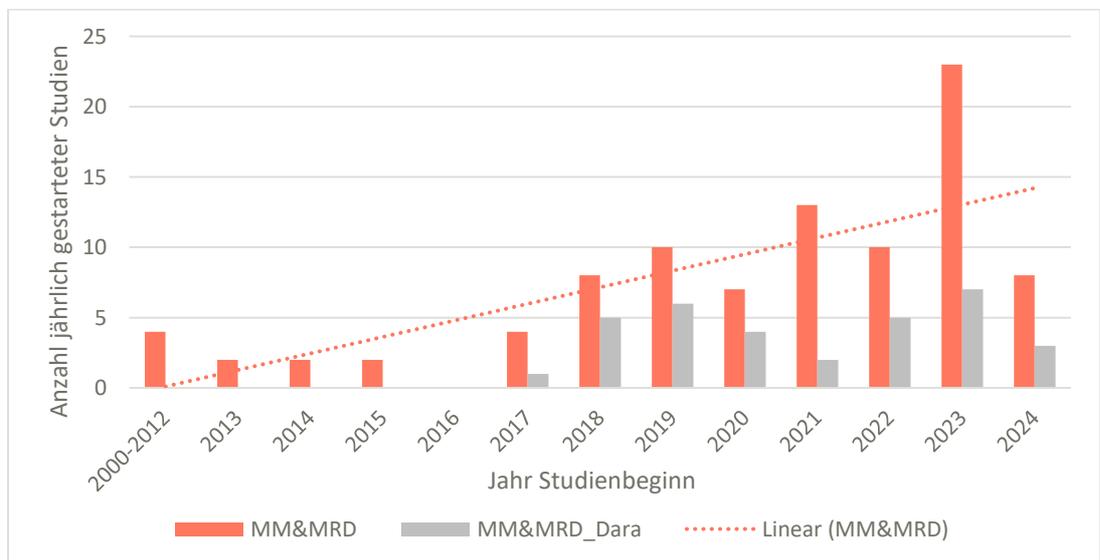
3.3. Der Minimal residual disease-Status als (Mis-)erfolgsindikator

Die Effektivität einer Therapie wird zunehmend anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS), nicht (mehr) am Gesamtüberleben (OS) gemessen. Dies liegt vor allem daran, dass das OS durch die Art, Anzahl und Reihenfolge nachfolgender Therapielinien beeinflusst wird. Eine **PFS-basierte Effektivitätsbewertung** hat den Vorteil, dass vielversprechende Medikamente rascher ins Zulassungsverfahren treten und entsprechend früher für Patienten verfügbar gemacht werden können. Dieser Zeitgewinn verstärkt sich nochmals im Fall einer **Effektivitätsbewertung anhand des Minimal residual disease (MRD)-Status**.

(MRD)-Status-basierte Effektivitätsbewertungen gewinnen in klinischen Studien an Bedeutung (Abbildung 9), sind jedoch bislang (noch) nicht Standard. Eigene Recherchen auf der internationalen Plattform (clinicaltrials.gov) weisen auf eine diesbezügliche Vorreiterrolle von Daratumumab hin. Der monoklonale Antikörper ist überproportional häufig in MM-Interventionsstudien *mit* MRD-Bestimmung vertreten. Unter den MM-Studien zu Daratumumab mit Österreich-Bezug ist insbesondere die TAURUS-Studie (NCT06189833, Phase 2) hervorzuheben, die als einzige Studie die Behandlung neu diagnostizierter Fälle untersucht. Untersucht wird dabei u.a., inwieweit MRD-Bewertungen von Knochenmarksproben mit jenen peripherer Blutproben (s. Infobox Flüssigkeitenbiopsie) korrelieren.

Flüssigkeiten- statt Knochenmarksbiopsie
 Probenentnahme in Form von Flüssigkeitenbiopsien könnten die schmerzhaft und aufwändige Knochenmarksbiopsie/-aspiration verdrängen. Hochsensitive Verfahren ermöglichen, MM-Biomarker im Blut zu identifizieren, welches zugleich repräsentativer ist, da unbeeinflusst vom clusterhaften Auftreten der Tumorzellen (Gozzetti and Bocchia 2023).

Abbildung 9: Klinische Interventionsstudien mit MRD-Statusbestimmung



Studienstatistik. Auf der Plattform clinicaltrials.gov wurden klinische Interventionsstudien erfasst. Klinische Interventionsstudien berücksichtigen zunehmend stärker die Bestimmung des Minimal Residual Disease (MRD)-Status. Von den insgesamt 89 Studien, auf die dies zutrifft, widmen sich 33 einer Intervention mit Daratumumab. Der Trend zur Studienzahl MRD-status-berücksichtigender MM-Studien ist als gestrichelte Linie dargestellt.

Quelle: clinicaltrials.gov, Abfrage 21.6.2024; Darstellung Economica

Zur MRD-Bestimmung stehen verschiedene Technologien zur Verfügung (Tabelle 7). Entscheidend für die Prognose ist weniger, wie gemessen wird, sondern in welcher Sensitivität. Je sensitiver das Verfahren, desto mehr Zellmaterial wird benötigt. Eine Tumorzelle unter 500.000 normalen Zellen bleibt mit schwachsensitiven Verfahren (bis 10^{-5}) unerkant.

Tabelle 7: Verfahren zur Detektion der „Minimal residual disease“ (MRD)

Technologie	Sensitivität	Zeitaufwand	Anmerkung
Standard Multiparametric Flow Cytometry (MFC)	10^{-4} – 10^{-5}	1 Tag	frische Probe nötig
Next-Generation Flow (NGF)	10^{-5} – 10^{-6}	1 Tag	frische Probe nötig
Allel-specific oligonucleotide quantitative PCR (ASO-qPCR)	10^{-4} – 10^{-5}	≥ 1Woche	
Next Generation Sequencing (NGS)	10^{-5} – 10^{-6}	4-7 Tage	sensitiver als qPCR, absolute statt relative Quantifizierung
Droplet digital PCR (ddPCR)	mind. 10^{-5}	≥ 1Woche	sensitiver als qPCR, absolute statt relative Quantifizierung

Detektionsverfahren haben unterschiedliche Geräte-, Zeit- und Probenerfordernisse. Je sensitiver das Verfahren, desto eher lassen sich eine Krankheitsprogression bzw. der Bedarf einer Konsolidierungstherapie erkennen.

Quelle: in Anlehnung an (Medina-Herrera et al. 2023)

Sofern der Nachweis mit hochsensitiven Verfahren ($<10^{-6}$) erfolgt - gilt ein Negativbefund als verlässlicher Prognoseindikator für Progression und Gesamtüberleben. Eine Metaanalyse (Munshi et al. 2020) bestätigt diesen Zusammenhang: i) Je sensitiver der MRD-Status bestimmt wird, desto höher ist seine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Progressionsrisikos. ii) Patienten, bei denen über mindestens 12 Monate keine Tumorzellen mittels hochsensitiver MRD-Messung (10^{-6}) nachweisbar sind, haben im Vergleich zu MRD-positiven Patienten ein fünffach reduziertes Progressionsrisiko.

Transplantieren oder nicht?

Die Autologe Stammzelltransplantation (ASCT) ist eine **kosten- und zeitintensive Komponente der MM-Behandlung**. Im Jahr 2023 wurden in Österreich bei nahezu einem Drittel der MM-Patienten (n = 172) „Erst“-ASCTs durchgeführt (diese Zahl inkludiert sowohl Personen im berufsfähigem- und Pensionsalter). Berücksichtigt man außerdem auch Zweit- und Dritteingriffe, so beläuft sich die Anzahl der ASCTs bei MM-Patienten allein im erwerbsfähigen Alter auf insgesamt 128. Unter der Annahme, dass die ASCT inkl. Quarantäne mit 8 Wochen Arbeitsunfähigkeit einhergeht, entsteht ein potenzieller jährlicher Arbeitsausfall von 5.120 Tagen. Zu betonen ist, dass es sich hier *nur* um Ausfälle handelt, die unmittelbar mit der ASCT selbst in Verbindung stehen. Inwieweit österreichische Patienten überhaupt ins Arbeitsleben zurückkehren, ist unbekannt, wobei eine Rückkehrwahrscheinlichkeit insbesondere mit jüngerem Alter und einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium steigt (s. Abschnitt Erwerbstätigkeit).

Aktuell wird in der Fachwelt debattiert, ob transplantationsfähige Patienten routinemäßig einer ASCT unterzogen werden sollten. *Dafür* spricht die Beobachtung, wonach eine ASCT hilft, den Negativstatus überhaupt erst zu erreichen. Auch kann eine ASCT unterstützen, den medikamentös erreichten Zustand nicht-nachweisbarer MRD zu verlängern. *Dagegen* sprechen Studienbeobachtungen, wonach Stammzelltransplantierte überproportional häufig an (einer weiteren Form von) Krebs erkranken. Außerdem erwiesen sich neue Therapien als so effektiv, dass in vielen Fällen auch *ohne* ASCT keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind. Für die Kompromisslösung, ASCT als Option für einen Zeitpunkt nach dem ersten *Relapse* aufzusparen, müssen Stammzellen frühzeitig gewonnen und kryokonserviert werden.

Strategische Bedeutung einer hocheffektiven Erstlinien-Medikation

Die Vorteile innovativer und effektiver Therapien, gemessen in progressionsfreien Lebensmonaten, kommen umso mehr zur Geltung, je früher diese eingesetzt werden. Würde dieselbe Therapie beim selben Patienten, aber erst zu späterer Linie eingesetzt werden, erfordere dies zumindest die gleichen Ressourcen (Medikamente(nkosten), Personalaufwand) und geht mit einer gleich hohen oder höheren Patientenbelastung einher wie eine entsprechende Erstlinienbehandlung. Am Beispiel einer konkreten Medikamenteninnovation, basierend auf quantitativen klinischen Studienergebnissen, wird nun der strategisch sinnvolle Einsatz als Erstlinientherapie demonstriert. Zudem wird die durch die Weiterentwicklung von intravenösen zu subkutan verabreichbaren Formulierungen erzielte Zeitersparnis für das medizinische Personal dargelegt.

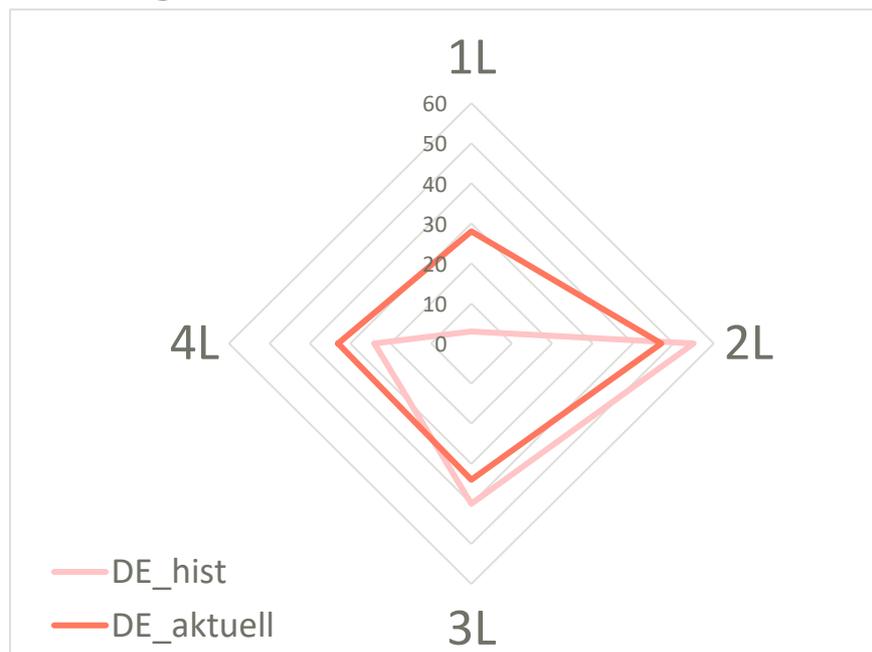
5.1. Daratumumab

Daratumumab ist ein monoklonaler Antikörper, der zur Erstlinientherapie des MM zugelassen ist. Klinische Studien und auch erste *Real-world*-Studien zu Daratumumab-basierten Triplet- und Quadruplettherapien bestätigen dessen Überlegenheit, vor allem in Form verlängerter PFS-Dauer, gegenüber etablierten Behandlungsansätzen. Daratumumab dringt zunehmend in frühere Behandlungslinien vor (eine systematische Aufstellung klinischer und *Real-world*-Studien hierzu findet sich in der Langversion des Studienberichts).

In einer umfangreichen europäischen 5-Länder-Studie wurden Hämatologen und Hämatonkologen aus landesweit verteilten Zentren befragt über das gesamte bisherige und aktuelle Behandlungsregime. Die Ärzte gaben Auskunft zu jeweils zwei aktuell behandelten Fällen in Therapielinie TL1, TL2, TL3, oder ab TL4 (Martinez-Lopez et al. 2023). Ergebnisse zeigen, dass Deutschland und Frankreich zu jenen Ländern gehören, in denen anti-CD38-Immuntherapien inzwischen vornehmlich in Erst- und Zweitlinienbehandlung zum Einsatz kommen (Abbildung 10). (ausführlicher 5-Ländervergleich s. siehe Studienbericht Langversion). Dieser Zugang (innovativere Behandlung in den ersten Linien) zahlt sich aus, denn gegenüber dem 5-Länder-

Schnitt gibt es in diesen beiden Ländern signifikant weniger Bedarf an Spitalskapazitäten. MM-bedingte Hospitalisierungen fallen seltener an (DE 33 und FR 30% vs. 5-Länder 59%) und dauern kürzer (DE 6,4 und FR 6,4 vs. 5-Länder 8,2 Tage).

Abbildung 10: Einsatz aCD38-Antikörper-basierter Therapien in den ersten vier Behandlungslinien_Deutschland



Die Skala reicht jeweils von Mittelpunkt bis zu jeder Ecke des Quadrats und gibt den Anteil (%) mAb-basierter Behandlungen an sämtlichen Behandlungen in der jeweiligen Therapielinie (1L bis 4L) an.

Die helle Linie repräsentiert Anwendungen über die gesamte Patientenhistorie, die dunkle Linie steht für die aktuelle Verschreibepaxis. Erkennbar ist, dass einst mAbs primär in 2L/ 3L eingesetzt wurden und nun vornehmlich in 1L/ 2L.

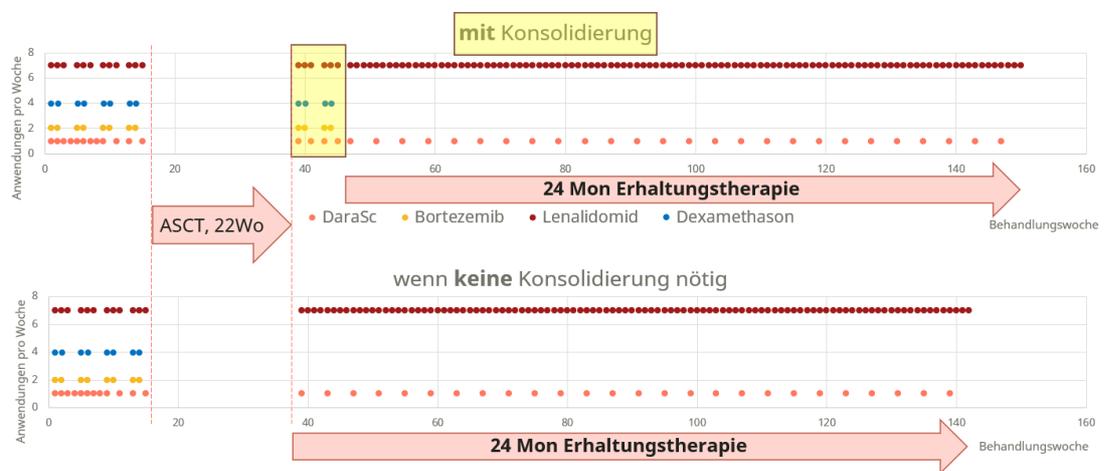
Quelle: Originaldaten (Martínez-Lopez et al. 2023), Konzept, Berechnung und Darstellung Economica

Derzeit gelten D-VRd und D-VMP⁴ als die effektivsten Behandlungsregimes. Die Überlegenheit dieser Daratumumab-basierten Therapien wird auch durch *Real-world*-Studien bestätigt. Abbildung 11 verdeutlicht am Beispiel eines transplantationsfähigen neu-diagnostizierten (NDMM)-Patienten in D-VRd Quadruplettherapie (**PERSEUS-Studie, NCT03710603**), wie sich die Behandlungsintensität im Zeitverlauf ändert. Unterschieden wird hierbei zwischen zwei Szenarien: ob eine Konsolidierung nach der Induktionsphase erforderlich ist oder nicht. Die Darstellung (Grafik und

⁴ D-VRd: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason; D-VMP: Dara., Bortezomib, Melphalan, Prednison

Medikamentenbilanz) umfasst den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis einschließlich 24-monatiger Erhaltungstherapie. Für Patienten, bei denen nach diesen 24 Monaten keine Tumorzellen nachweisbar sind, kann langfristig auf eine kontinuierliche Daratumumab-Gabe verzichtet bzw. erst im Bedarfsfall wieder aufgenommen werden. Für Patienten, bei denen Daratumumab nicht mehr wirkt, gibt es evidenzbasierte Empfehlungen für Medikamentenoptionen in Folgelinien (Martino et al. 2025).

Abbildung 11: Behandlungsintensität im Zeitverlauf, Beispiel D-VRd-Regime (PERSEUS-Studie; NDMM-Patient, ASCT)



Schematische Darstellung zum Medikamentenbedarf im Zeitverlauf, für einen transplantationsfähigen Patienten, der nach ASCT eine Konsolidierung benötigt (ober Bildhälfte) oder nicht benötigt (untere Bildhälfte). Jeder farbige Punkt steht für eine Einheit des jeweiligen Medikaments. An der Zeitachse (x) ist abzulesen, wann das jeweilige Medikament genommen wird. Deutlich erkennbar ist, dass die ersten Therapiewochen besonders behandlungsintensiv sind. Nach einer 24-monatigen Erhaltungstherapie kann, solange keine MRD nachweisbar, die Behandlung ausgesetzt werden („therapiefrei“).

D-VRd: Daratumumab-Bortezemib-Lenalidomid-Dexamethason

Quelle: Berechnung und Darstellung Economica, basierend auf PERSEUS-Studie NCT03710603, s. auch <https://reference.medscape.com/drug/darzalex-daratumumab-1000063>

Behandlungsregimes Daratumumab-basierter Therapien nehmen im Zeitverlauf an Intensität ab. Wöchentliche Daratumumab-Anwendungen in den ersten Behandlungszyklen reduzieren sich auf 1x/Monat in der Erhaltungsphase. Das bedeutet:

Wer Induktions- und +/- Konsolidierungsphase übersteht, hat viel investiert und geht in eine weniger intensive Erhaltungsphase über. Diese Anfangsinvestition zahlt sich umso stärker aus, je länger ein Patient progressionsfrei lebt.

Für die oben dargestellte Behandlung einschließlich 24-monatiger Erhaltungstherapie ergibt sich folgende Medikamentenbilanz:

Tabelle 8: Bilanz Medikamenteneinsatz (PERSEUS-Studie; NDMM-Patient, ASCT)

<u>keine</u> Konsolidierung	DaraSc	Bortezemib	Lenalidomid	Dexamethason
Anwendungen gesamt	38	16	812	32
Induktion	12	16	84	32
24 Mon Erhaltungsphase	26	0	728	0

<u>mit</u> Konsolidierung	DaraSc	Bortezemib	Lenalidomid	Dexamethason
Anwendungen gesamt	42	24	854	48
Induktion und Konsolidierung	16	24	126	48
24 Mon Erhaltungsphase	26	0	728	0

Medikamentenbilanz der D-VRd-Erstlinientherapie für Patienten, die nach Transplantation eine Konsolidierungstherapie benötigen oder nicht

Quelle: Berechnung und Darstellung Economica, basierend auf PERSEUS-Studie NCT03710603, s. auch <https://reference.medscape.com/drug/darzalex-daratumumab-1000063>

Sofern eine Konsolidierung erforderlich ist, werden folgende Produktmengen zusätzlich benötigt: 4x DaraSc, 8x Bortezemib, 42x Lenalidomid, 16x Dexamethason. Im Vergleich zum Gesamtbedarf fällt dieser Zusatzbedarf kaum ins Gewicht. **Der größte Ressourcenaufwand (Medikamente, Verabreichung, Kosten) entsteht in jedem Fall zu Beginn der Therapie.** Diese „Anfangsinvestition“ zahlt sich umso mehr aus, je länger die Therapie wirkt.

5.2. Daratumumab subkutan

Die Weiterentwicklung vom intravenös zum subkutan injizierbarem, wirkungsidenten Produkt (EU-Zulassung 05/2016 bzw. DaraSc 05/2021) stellt einen Fortschritt dar, der sowohl Patienten als auch das Gesundheitssystem entlastet. Die subkutane Darreichungsform reduziert den Zeitaufwand für die Verabreichung erheblich, senkt den Ressourcenbedarf im medizinischen Personal und minimiert die

Inanspruchnahme von Infusionskapazitäten in Behandlungszentren (Tabelle 9). Zudem entfällt die körperrgewichtabhängige Dosierungsberechnung sowie die individuelle Zusammenstellung der benötigten Durchstechflaschen, da DaraSc mit einer einheitlichen Dosierung verabreicht wird.

Tabelle 9: Zeitaufwand für intravenöse vs. subkutane Daratumumab-Verabreichung, Bilanz eines Erstlinienbehandelten

	Zeitaufwand pro Behandlung (Stunden)		Zeitaufwand gesamt (40x)* (Stunden)	
	Patient	Personal	Patient	Personal
intravenös	4,9	0,8	194,0	32,7
subkutan	1,1	0,3	43,2	13,3
Zeitersparnis (Differenz)			150,8	19,3

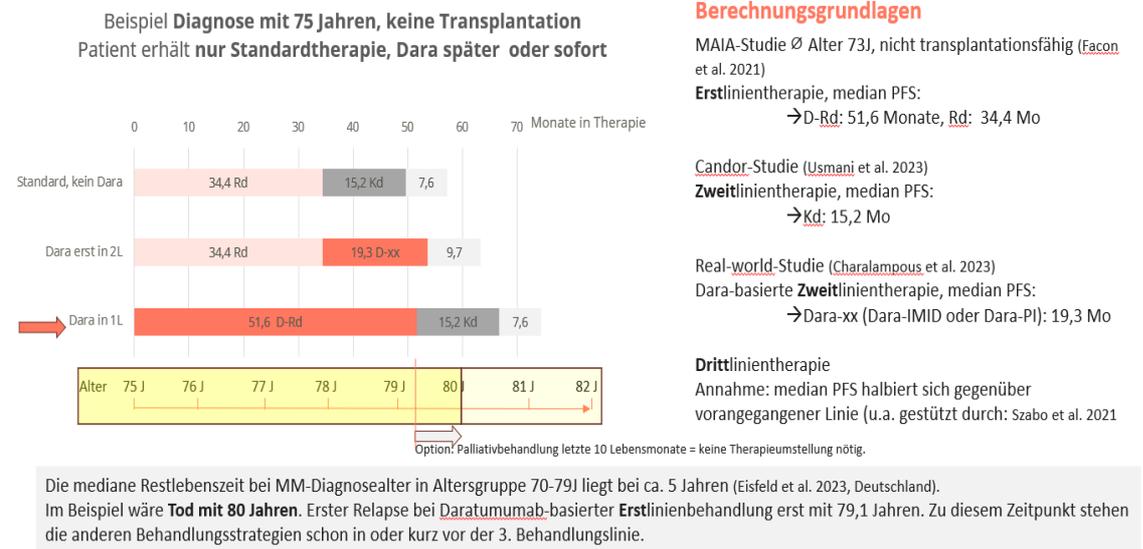
Beispiel D-VRd-Therapie eines Erstlinienbehandelten ASCT-Patienten laut PERSEUS-Studie. *Aus Gründen der Übersicht wird hier von 40 Daratumumab-Anwendungen ausgegangen (ohne Konsolidierung: 38x, mit Konsolidierung: 42x, siehe Tabelle 8)

Quelle: Berechnung und Darstellung Economica; Berechnungsgrundlage sind Aufwand-pro-Anwendung-Messungen der *Real-world*-Studie von (Pradelli et al. 2023) (5 Zentren, Italien).

Daratumumab-basierte Erstlinientherapien haben sich in klinischen und *Real-world*-Studien auch bei älteren Patienten als vorteilhaft erwiesen. 75-jährigen Patienten könnten Behandlungsumstellungen überhaupt erspart bleiben, denn (statistisch betrachtet) kann eine Daratumumab-basierte Erstlinientherapie die Krankheitsprogression soweit hinauszögern, dass in einzelnen Fällen eine Umstellung auf Folgetherapien nicht mehr erforderlich ist oder sich nur mehr eine Palliativbehandlung anbietet, denn das durchschnittliche Lebensalter wäre bereits erreicht.

Zur Veranschaulichung werden drei hypothetische Patienten mit identen Grundvoraussetzungen betrachtet. Patient 1 erhält eine (derzeitige) Standardtherapie (ohne Daratumumab). Patient 2 und 3 erhalten Daratumumab als Zweit- bzw. Erstlinienbehandlung (Abbildung 12).

Abbildung 12: Daratumumab-basierte Erstlinientherapie_Patientenbeispiel



Berechnungsgrundlagen

MAIA-Studie Ø Alter 73J, nicht transplantationsfähig (Facon et al. 2021)

Erstlinientherapie, median PFS:

→ D-Rd: 51,6 Monate, Rd: 34,4 Mo

Candor-Studie (Usmani et al. 2023)

Zweitlinientherapie, median PFS:

→ Kd: 15,2 Mo

Real-world-Studie (Charalampous et al. 2023)

Dara-basierte **Zweitlinientherapie**, median PFS:

→ Dara-xx (Dara-IMiD oder Dara-PI): 19,3 Mo

Drittlinientherapie

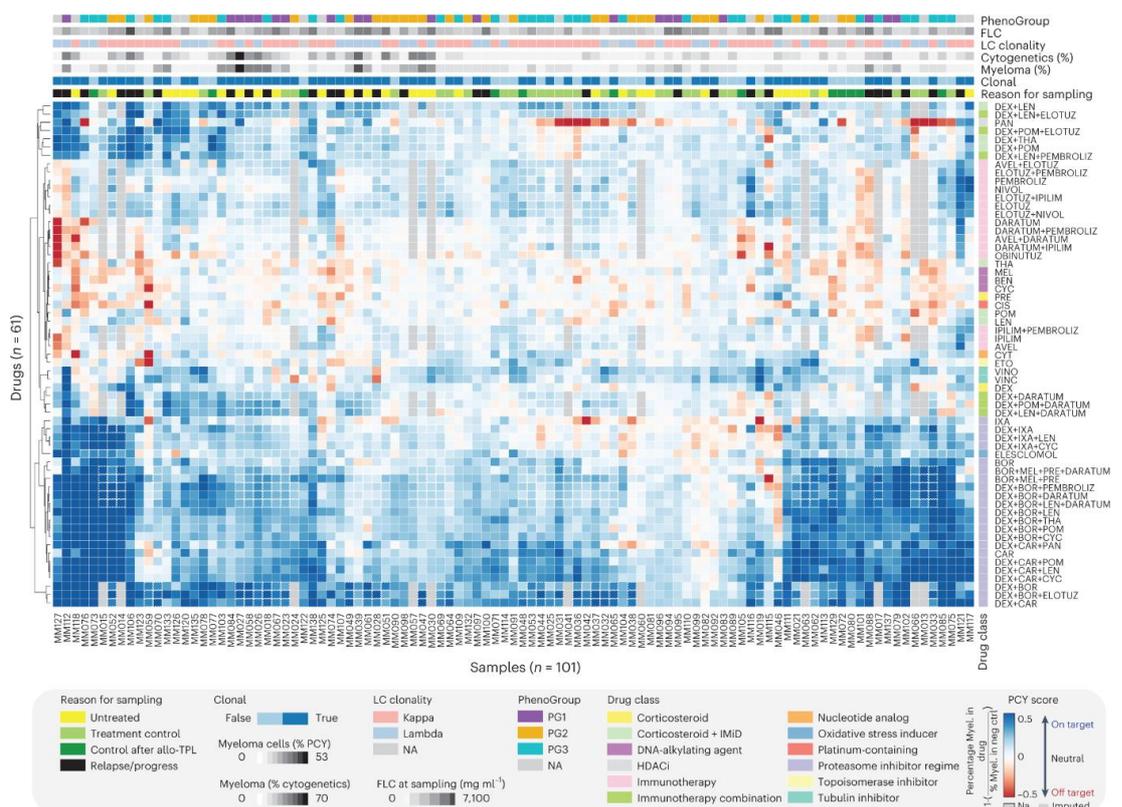
Annahme: median PFS halbiert sich gegenüber vorangegangener Linie (u.a. gestützt durch: Szabo et al. 2021)

Personalisierte Medizin

Eine *one-fits-all*-Lösung gibt es angesichts der hohen Heterogenität von MM-Patienten und Krankheitsverläufen nicht. Verbesserte Datenerfassung und -granularität, gepaart mit KI-basierten Analysemethoden sind wegweisend für eine personalisiert(er)e Medizin. Beeindruckenden Fortschritt in der evidenzbasierten Therapiewahl brachte ein pharmakoskopischer Ansatz in Form von *ex vivo*-Screening zur Vorhersage der Therapieantwort. Im Rahmen einer aktuellen Studie wurden 101 Knochenmarksbiopsieproben von Patienten in unterschiedlichem Krankheitsstadium systematisch gegen 61 Medikamentenkombinationen (darunter 10 Daratumumab-haltige) getestet (Kropivsek et al. 2023). Mithilfe von Immunfluoreszenz- und KI-basierten Verfahren konnten aus den insgesamt 729 Mio Einzelzell-Abbildungen zelltyp-spezifische Formen (*morphological signature*) erkannt und somit zwischen CD138⁺/CD319⁻ Plasmazellen; CD3⁺T-Zellen, CD14⁺-Monozyten, und „sonstige“ Zellen (=Zellen ohne die genannten CD-Marker) differenziert werden. Clusteranalysen brachten drei Phänogruppen (PG) zum Vorschein, die sich in der relativen Häufigkeit einzelner Zelltypen unterscheiden. In PG1 gab es überdurchschnittlich viele Myelomzellen, in PG2 hingegen vermehrt T-Zellen und Monozyten; und in PG3 traten gehäuft „sonstige“ Zellen auf. Diese diagnostisch

einfach zu treffende Zuordnung von Patienten - anhand der relativen Häufigkeit einzelner Zelltypen in die drei Phänogruppen - hat unmittelbare praktische Relevanz. Während Patientenproben aus PG2 kaum auf Immuntherapie-basierte Medikamentenkombinationen ansprachen, zeigten jene aus PG3 (entsprechend einem Drittel der Proben) im Durchschnitt die stärkste Response. Die Mikroumgebung des Knochenmarks ist demnach eine wichtige Einflussgröße. Die Erfolgswahrscheinlichkeit immuntherapie-basierter Behandlungen wären in einer T-Zell- und Monozyten-reichen Umgebung (charakteristisch für PG2) gering. Hingegen hätten Patienten, deren Knochenmark vermehrt „sonstige“ Zellen enthält (charakteristisch für PG3), mit Immuntherapien gute Aussichten.

Abbildung 13: Patientenspezifische Response im ex vivo-Medikamentenscreening



Abkürzungen: LC, light chain, AVEL, avelumab; BEN, bendamustine; BOR, bortezomib; CAR, carfilzomib; CIS, cisplatin; CYC, cyclophosphamide; CYT, cytarabine; DARA, daratumumab; DEX, dexamethasone; ELOTUZ, elotuzumab; ETO, etoposide; IPILIM, ipilimumab; IXA, ixazomib; LEN, lenalidomide; MEL, melphalan; NIVOL, nivolumab; OBINUTUZ, obinutuzumab; PAN, panobinostat; PEMBROLIZ, pembrolizumab; POM, pomalidomide; PRE, prednisone; THA, thalidomide; VINC, vincristine; VINO, vinorelin.

Jede Spalte steht für die Probe eines von insgesamt 101 Patienten, deren Proben nach bestimmten Eigenschaften kategorisiert wurden (Tabellenkopf; oberste Zeile beispielsweise Phänogruppen). Jede Zeile (unterhalb des Tabellenkopfs) steht für eine von insgesamt 61 Medikamenten(-kombinationen). Je dunkler blau ein Punkt, desto höher die MM-Zell-spezifische Response. Rottöne stehen für unspezifische Response, bei der Schädigung vornehmlich gesunde statt der eigentlich adressierten MM-Zellen betrifft.

Quelle: (Kropivsek et al. 2023)

Conclusio

Eine aggressive Erkrankung wie MM erfordert eine potente Gegenwehr. Je effektiver bei einem Patienten die Krebszellen „im ersten Anlauf“ beseitigt werden können, desto besser seine langfristigen Perspektiven. Zu diesem Zeitpunkt eine milde Behandlungsoption zu wählen, um den Körper zu schonen, zahlt sich nicht aus. Ebenso wäre es kontraproduktiv, ein besonders potentes (und entsprechend hochpreisiges) Medikament für späteren Einsatz aufzusparen, brächten doch idente Investitionskosten einen geringeren Gegenwert - etwa in Form progressionsfreier Zeit, und vermiedenem Hospitalisierungsbedarf. Im „naiven“ Zustand spricht der Körper noch maximal auf Interventionen an und kann diese am ehesten verkraften. **Eine möglichst langfristig wirkende Erstlinientherapie bewahrt die „wertvollsten“ Lebensjahre.** Schließlich ist jeder Patient jedenfalls zum Zeitpunkt der Erstlinienbehandlung jünger und in körperlich besserer Verfassung. Hier stehen die Chancen, maximale Response zu erzielen und die Behandlung zu verkraften, besser als in später potenziell erforderlichen Therapielinien (Martínez-Martín and Soucek 2021).

Nicht nur aus Sicht des Patienten, sondern auch aus jener der Angehörigen ebenso wie aus gesellschaftlicher Perspektive, bringt eine effektive *Erstlinientherapie* den maximalen Benefit. **Die Wahrscheinlichkeit, dass dank erfolgreicher Behandlung Betroffene im Arbeitsleben bleiben, Kindererziehung, Angehörigenpflege u.a. nachgehen können, ist -altersbedingt- in der Erstlinienbehandlung am höchsten.** Anstrengungen sollten sich daher auf die Phase unmittelbar ab Diagnose konzentrieren. PFS und Tiefe der *Response* auf ein jeweiliges Medikament ist in Therapielinie 1 am ausgeprägtesten und wird sukzessive schwächer. Die PFS verkürzt sich gewöhnlich mit jeder weiteren Therapielinie (beispielsweise (Barilà et al. 2024; Moreau et al. 2017)).

Auch hinsichtlich Lebensqualität wäre ein möglichst zeitiger Einsatz innovativer, PFS-verlängernder Medikamente die beste Option. In der Allgemeinbevölkerung sinkt der gesundheitliche Allgemeinzustand mit steigendem Alter (Quinten et al. 2015). Ebenso sinkt bei MM-Patienten die Lebensqualität mit jeder weiteren Therapielinie

(Engelhardt et al. 2021; Martínez-Lopez et al. 2023; Seitzler et al. 2019). **Da die Erstlinienbehandlung jene mit der längsten PFS-Dauer ist, kommen bei ihr relative Unterschiede zwischen Therapieoptionen am stärksten zur Geltung.** Anfangsinvestitionen zahlen sich langfristig aus, da weniger Therapieumstellungen anfallen und progressionsfreie Patienten weniger medizinischen Ressourcenverbrauch haben.

Dass gerade bei den vielversprechendsten innovativen Behandlungen besonders hohe Medikamentenkosten entstehen, relativiert sich, da Einsparungen an anderer Stelle entstehen. So kann beispielsweise ein relativ jung Erkrankter unter Umständen noch jahrelang im Berufsleben bleiben oder eine Pensionistin ihre Pflegebedürftigkeit hinausschieben. Der mit hohem Aufwand verbundene Umstieg auf weitere Therapielinien fällt, gesamt betrachtet (lebenslang oder bis palliative Versorgung), seltener an.

Beim Fokussieren auf die PFS-Dauer darf der Einfluss einer Therapie auf die Lebensqualität nicht vernachlässigt werden. Patienten würden mehrheitlich einer Therapie, die zwar eine längere progressionsfreie Phase verspricht, aber dafür gegenüber einer Alternativbehandlung die Lebensqualität stärker beansprucht, nicht den Vorzug geben. Eben aus diesem Grund rufen (Brundage et al. 2023) dazu auf, die in klinischen Interventionsstudien auch die Lebensqualität zu erfassen.

Die -in jeder Hinsicht- belastungsärmste Strategie bedeutet, jene Medikation, die die nachhaltigsten Behandlungserfolge verspricht, beim neu diagnostizierten Patienten einzusetzen und dadurch ihren Vorteil gegenüber Alternativbehandlungen maximal auszuschöpfen.

Literaturverzeichnis

- Barilà, G., et al. (2024), 'A real-life study of daratumumab-bortezomib-dexamethasone (D-VD) in lenalidomide exposed/refractory multiple myeloma patients: a report from the Triveneto Myeloma Working Group', *Ann Hematol*, 103 (1), 125-32.
- Bennink, Christine, et al. (2022), 'High hospital-related burden of treatment for multiple myeloma patients: outcomes of a feasibility study using reimbursement data from electronic health records', *Health Policy and Technology*, 11 (4), 100695.
- Bhattacharya, Kaustuv, et al. (2021), 'Phase-Specific and Lifetime Costs of Multiple Myeloma Among Older Adults in the US', *JAMA Network Open*, 4 (7), e2116357-e57.
- Brundage, M. D., et al. (2023), 'Patients' attitudes and preferences toward delayed disease progression in the absence of improved survival', *JNCI-JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE*, 115 (12), 1526-34.
- Carlisi, Melania, et al. (2024), 'Changes in RDW according to prognostic predictors in newly diagnosed multiple myeloma', *Scientific Reports*, 14 (1), 2832.
- Czypionka, Thomas, Kraus, Markus, and Röhring, Gerald (2022), 'Perspektiven der Leistungs- und Kostenentwicklung in der Onkologie', *IHS-Projektbericht, Studie im Auftrag Ordensklinikum Linz*.
- Eisfeld, C., et al. (2023), 'Time trends in survival and causes of death in multiple myeloma: a population-based study from Germany', *BMC Cancer*, 23 (1), 317.
- Engelhardt, M., et al. (2021), 'Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany', *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 21 (2), e160-e75.
- Gonzalez-McQuire, S., et al. (2018), 'Healthcare resource utilization among patients with relapsed multiple myeloma in the UK, France, and Italy', *J Med Econ*, 21 (5), 450-67.
- Gozzetti, Alessandro and Bocchia, Monica (2023), 'Liquid biopsy and blood-based minimal residual disease evaluation in multiple myeloma', *Oncology Research*, 31 (3).
- Kropivsek, Klara, et al. (2023), 'Ex vivo drug response heterogeneity reveals personalized therapeutic strategies for patients with multiple myeloma', *Nature Cancer*, 4 (5), 734-53.
- Ludwig, H., et al. (2018), 'Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network', *Leukemia*, 32 (7), 1542-60.
- Martínez-Lopez, J., et al. (2023), 'Real-world treatment patterns, healthcare resource use and disease burden in patients with multiple myeloma in Europe', *Future Oncol*, 19 (31), 2103-21.
- Martínez-Martín, Sandra and Soucek, Laura (2021), 'Cancer Drug Resistance Open Access Review MYC inhibitors in multiple myeloma', *Cancer Drug Resistance*, 4, 842-65.
- Martino, E. A., et al. (2025), 'Outcomes and prognostic indicators in daratumumab-refractory multiple myeloma: a multicenter real-world study of elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone in 247 patients', *ESMO Open*, 10 (2), 104084.

- Medina-Herrera, A., et al. (2023), 'Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Past, Present, and Future', *Cancers (Basel)*, 15 (14).
- Moreau, P., et al. (2017), 'Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study', *Leukemia*, 31 (1), 115-22.
- Munshi, N. C., et al. (2020), 'A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma', *Blood Adv*, 4 (23), 5988-99.
- Neves, M., et al. (2021), 'Multiple Myeloma in Portugal: Burden of Disease and Cost of Illness', *Pharmacoeconomics*, 39 (5), 579-87.
- Porteous, A., et al. (2023), 'An Economic Model to Establish the Costs Associated With Routes to Presentation for Patients With Multiple Myeloma in the United Kingdom', *Value Health Reg Issues*, 35, 27-33.
- Pradelli, Lorenzo, et al. (2023), 'Improved efficiency of daratumumab treatment of multiple myeloma adopting the subcutaneous route: A micro-costing analysis in three Italian hematology centers', *Cancer Medicine*, 12 (23), 21480-89.
- Quinten, Chantal, et al. (2015), 'The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients', *European Journal of Cancer*, 51 (18), 2808-19.
- Seefat, M. R., et al. (2024), 'Treatment sequences and drug costs from diagnosis to death in multiple myeloma', *Eur J Haematol*, 112 (3), 360-66.
- Seitzler, Samantha, et al. (2019), 'Quality of life in multiple myeloma: considerations and recommendations', *Expert Review of Hematology*, 12 (6), 419-24.
- Visram , Alissa, et al. (2023), 'Comparison of the Efficacy in Clinical Trials Versus Effectiveness in the Real-World of Treatments for Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study', *Blood*, 142 (Supplement 1), 541-41.
- Xiang, E., et al. (2022), 'Balancing Work and Cancer Care: Challenges Faced by Employed Informal Caregivers', *Cancers (Basel)*, 14 (17).
- Zuelke, A. E., et al. (2020), 'Depressive Symptomatology in Early Retirees Associated With Reason for Retirement-Results From the Population-Based LIFE-Adult-Study', *Front Psychiatry*, 11, 565442.