Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert

Langzeitergebnisse und Toxizität von Hochdosistherapiekonzepten beim Multiplen Myelom.

Retrospektive Analyse der Ergebnisse der Med. Klinik I der Universität zu Lübeck und Vergleich mit prospektiven internationalen Studien

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Yael Bonnin-Gruber
aus Hamburg

Lübeck 2009

1. Berichterstatter/Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Thomas Wagner
2. Berichterstatter/Berichterstatterin:	Priv.-Doz. Dr. med. Ingeborg Bos
Tag der mündlichen Prüfung:	29.09.2009.....
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	29.09.2009.....

Gez. Prof. Dr. Med. Werner Solbach
- Dekan der medizinischen Fakultät -

Inhaltverzeichnis

Tabellenverzeichnis ..... **III**

Abbildungsverzeichnis ..... **IV**

Abkürzungsverzeichnis ..... **V**

1 Einleitung und Fragestellung **1**

1.1 Epidemiologie 1

1.2 Ätiologie 1

1.3 Pathogenese 2

1.4 Klassifikation und Prognosefaktoren 3

1.5 Therapie 3

1.6 Studienziel und Fragestellung 5

2 Patienten und Methoden **7**

2.1 Patienten- und Krankheitsmerkmale 7

2.2 Therapie 9

2.2.1 Vorbehandlung *9*

2.2.2 Induktionstherapie *9*

2.2.3 Stammzellmobilisierung *10*

2.2.4 Hochdosis-Konditionierungstherapie *11*

2.2.5 Erhaltungstherapie *13*

2.2.6 Rezidivtherapie *13*

2.3 Remissionskriterien und Definitionen 14

2.4 Methodik 15

2.4.1 Datenerhebung und statistische Verfahren *15*

2.4.2 Literaturrecherche und Ethikkomission *16*

3 Ergebnisse **17**

3.1 Intention-to-treat-Analyse 17

3.2 Hochdosisbehandelte Patienten 20

3.2.1 Vergleich von Single- und Tandemtransplantation *30*

3.2.2 Hochdosisbehandelte Patienten ab 60 Jahren *33*

3.2.3 Therapieergebnisse zu weiteren Patienten- und Krankheitsmerkmalen *38*

3.3 Nebenwirkungen der Hochdosistherapie 39

3.3.1 Therapieassoziierte Todesfälle 40
3.3.2 Nebenwirkungen der Hochdosistherapie bei Patienten ab 60 Jahren 41

4 Diskussion 43
4.1 Remissionsraten 44
4.2 Bedeutung einer kompletten Remission vor Hochdosistherapie 45
4.3 Bedeutung einer kompletten Remission nach Hochdosistherapie 45
4.4 Bedeutung von Art und Zeitpunkt der Konditionierungstherapie 46
4.5 Bedeutung von Purging-Verfahren des Stammzellproduktes 47
4.6 Bedeutung neuer Therapieverfahren 47
4.7 Bedeutung der Tandemtransplantation 48
4.8 Risikofaktoren 50
4.9 Ältere Patienten 50
4.10 Nebenwirkungen 53

5 Zusammenfassung 55

6 Literaturverzeichnis 56

7 Anhang 68

8 Danksagung 73

9 Lebenslauf 74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Patienten- und Krankheitsmerkmale bei Erstdiagnose 8
Tabelle 2. Induktionstherapie 9
Tabelle 3. Therapiemerkmale 12
Tabelle 4. Erhaltungstherapie 13
Tabelle 5. Therapieergebnisse der ITT-Population und der Hochdosis-behandelten Patienten ... 18
Tabelle 6. Therapieergebnisse der Hochdosistherapie in Abhängigkeit des Remissionsstatus vor Transplantation 21
Tabelle 7. Therapieergebnisse nach Anzahl der Hochdosis-Zyklen 33
Tabelle 8. Therapieergebnisse vor und nach Hochdosistherapie in Abhängigkeit vom Alter 34
Tabelle 9. Therapieergebnisse bei Patienten >= 60 Jahre in Abhängigkeit von der Melphalan-Dosis im ersten Hochdosis-Kurs (n=20) 35
Tabelle 10. Nebenwirkungen nach Hochdosistherapie und PBSCT (n=100) 40
Tabelle 11. Weitere Nebenwirkungen der Hochdosistherapie bei Patienten ab 60 Jahren 41
Tabelle 12. Weitere Grad III/IV-Toxizität (WHO) nach Hochdosistherapie in Abhängigkeit vom Alter 42
Tabelle A1. Stadieneinteilung nach Durie und Salmon 1975 68
Tabelle A2. International Staging System nach Greipp et al., 2003 69
Tabelle A3. Ansprechraten vor und nach Hochdosistherapie in Abhängigkeit von den Patienten- und Krankheitsmerkmalen 69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Gliederung der Patienten nach Therapieart ... 11
Abbildung 2. Gesamtüberleben ITT-Population ... 19
Abbildung 3. rezidiv-/progressionsfreies Überleben ITT-Population ... 19
Abbildung 4. Gesamtüberleben nach HD+PBSCT ... 22
Abbildung 5. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach HD+PBSCT ... 22
Abbildung 6. Gesamtüberleben nach Remissionsstatus vor Transplantation ... 24
Abbildung 7. Gesamtüberleben nach Remissionsstatus nach Transplantation ... 24
Abbildung 8. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Remissionsstatus vor Transplantation ... 25
Abbildung 9. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Remissionsstatus nach Transplantation ... 25
Abbildung 10. Gesamtüberleben nach Dauer zwischen 1. systemischer Therapie und 1. HD-Therapie ... 26
Abbildung 11. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Dauer zwischen 1.systemischer Therapie und 1. HD-Therapie ... 27
Abbildung 12. Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Melphalan-Dosis im 1. HD-Kurs ... 29
Abbildung 13. rezidiv-/progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Melphalan-Dosis im 1. HD-Kurs ... 29
Abbildung 14. Gesamtüberleben nach Tandem- oder Single-Transplantation ... 32
Abbildung 15. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Tandem- oder Single-Transplantation ... 32
Abbildung 16. Gesamtüberleben nach Altersgruppen ... 36
Abbildung 17. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Altersgruppen ... 36
Abbildung 18. Gesamtüberleben der Patienten >= 60 Jahre in Abhängigkeit von der Melphalan-Dosis im 1. HD-Kurs ... 37
Abbildung 19. rezidiv-/progressionsfreies Überleben der Patienten >= 60 Jahre in Abhängigkeit von der Melphalan-Dosis im 1. HD-Kurs ... 37
Abbildung A1. Gesamtüberleben nach Single-Transplantation ... 70
Abbildung A2. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Single-Transplantation ... 70
Abbildung A3. Gesamtüberleben nach Immunglobulin-Status (IgA) ... 70
Abbildung A4. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Immunglobulin-Status (IgA) ... 70
Abbildung A5. Gesamtüberleben nach Immunglobulin-Status (IgG) ... 70
Abbildung A6. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Immunglobulin-Status (IgG) ... 70
Abbildung A7. Gesamtüberleben nach Stadium bei ED ... 71
Abbildung A8. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Stadium bei ED ... 71

Abbildung A9. Gesamtüberleben nach Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel 71
Abbildung A10. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel 71
Abbildung A11. Gesamtüberleben nach Albumin-Spiegel bei ED 71
Abbildung A12. rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Albumin-Spiegel bei ED 71
Abbildung A13. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter nach Bereinigung der nicht Krankheits- oder Therapie-assoziierten Todesfälle 72

Abkürzungsverzeichnis

ALG	Antilymphozytenglobulin
ASH	American Society of Hematology
BU	Busulfan
CDE	Cyclophosphamid/Dexamethason/Etoposid
CR	Complete remission, Komplette Remission
CRP	Capsel-reaktives Protein
Cyclo.	Cyclophosphamid
Del	Deletion
EBMT	The European Group for Blood & Marrow Transplantation
EFS	Event free survival, krankheits-, progressionsfreies Überleben
FISH	Fluoreszenz-in-vitro-Hybridisierung
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GCP	Good-clinical-Practice
GI	gastrointestinal
ID	Idarubicin/Dexamethason
IEV	Ifosfamid/Epirubicin/Etoposid
IFM	Intergroupe francophone du Myelome
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ImiDs	Immunmodulatory drugs
ISS	International Scoring System
ITT	Intention-to-Treat-Analyse
HD	Hochdosis
KMT	Knochenmarktransplantation
LDH	Laktatdehydrogenase
Mel	Melphalan

MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MR	minor response
nCR	near complete remission
OS	Overall survival, Gesamtüberleben
PBSCT	peripher blood stem cell transplantation, periphere Blutstammzelltransplantation
PD	progressive desease, progrediente Erkrankung
PR	Partial remission, partielle Remission
RAS	Rat sarcoma
sign.	signifikant
TBI	Total Body Irradiation, Ganzkörperbestrahlung
TRM	Treatment related mortality, therapieassoziierte Todesfälle
UK S-H	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VAD	Vincristin/Adriamycin/Dexamethason
VEGF	Vascular endothelial growth Factor
VGPR	Very good partial response
VTD	Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung und Fragestellung

Das Multiple Myelom gehört zur Gruppe der lymphoproliferativen Erkrankungen. Es handelt sich um eine maligne Plasmazellerkrankung, die insbesondere das Knochenmark betrifft und unbehandelt zum Tode führt. Seit Jahren wird um die effektivste Strategie zur Behandlung dieser Erkrankung gerungen. Zu diesem Zweck werden unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt. Dabei gelten vor allem Hochdosiskonzepte mit autologer Stammzelltransplantation als Erfolg versprechend (s. Kap. 1.5). Auch in der Med. Klinik I des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Lübeck, wird nach diesem Verfahren behandelt. Nach Darstellung der Erkrankung und der aktuellen Studienlage sollen in dieser Arbeit die Ergebnisse dieser Behandlungen retrospektiv analysiert und mit internationalen Studien verglichen werden.

1.1 Epidemiologie

In Deutschland erkranken jährlich rund 3.500 Patienten an einem Myelom. Es handelt sich um eine progredient verlaufende Erkrankung vor allem des höheren Lebensalters. Die Inzidenz beträgt in Nordamerika und Europa ca. vier pro 100.000 Einwohner mit steigender Tendenz aufgrund des zunehmenden Anteils älterer Patienten in der Bevölkerung. Es erkranken häufiger Männer als Frauen (Verhältnis 1,4:1) (Goldschmidt et al., 2003). In den USA sind circa doppelt so viele Afroamerikaner wie Menschen eurasischer Herkunft betroffen (Riedel et al., 1992). Eine familiäre Häufung wurde beschrieben (Lynch et al., 2001).

1.2 Ätiologie

Umwelteinflüsse, etwa eine berufliche Exposition gegenüber Pestiziden oder anderen Gefahrenstoffen, werden unterschiedlich bewertet. Es scheint kein erhöhtes Risiko nach radioaktiver Exposition zu bestehen (Preston et al., 1994). Eine Untersuchung an Petroleumarbeitern ergab kein erhöhtes Risiko für diese Berufgruppe (Wong et al., 1997). Hingegen fanden Riedel et al. in einer Metaanalyse der Ergebnisse von 53 prospektiv untersuchenden populationsbasierten amerikanischen Studien ein erhöhtes Risiko für Arbeiter der Landwirtschaft und der textil-, holz-, leder- und gummiverarbeitenden Industrie, an einem Myelom zu erkranken, ohne dass die Exposition gegenüber einem spezifischem Agens klar zu diskriminieren wäre. Eine Korrelation mit chronischer Antigen-Exposition, z.B. bei Infekten, Allergien oder Autoimmunerkrankungen, ließ sich nicht nachweisen (Riedel et al., 1992). Es gibt

einzelne Autoren, die eine Häufung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Eriksson et al., 1993) oder eine höhere Inzidenz monoklonaler Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion beschrieben (Andreone et al., 1998).

1.3 Pathogenese

Dem Multiplen Myelom liegt eine maligne Entartung von Plasmazellen zugrunde, die zu ihrer Vermehrung und Akkumulation vor allem im Knochenmark und zur vermehrten Bildung eines monoklonalen Immunglobulins (Ig) führt. Die Entstehung eines Multiplen Myeloms ist ein multifaktorieller Prozess, bei dem verschiedene genetische Veränderungen eine Rolle spielen. Die Anzahl und Art der genetischen Abberationen entscheiden darüber, ob ein MGUS entsteht und ob dieses in ein Myelom übergeht.

Abnorme Karyotypen korrelieren mit einem erhöhten *Plasma Cell Labeling Index* und einer schlechten Prognose (Rajkumar et al., 1999). Hybridisierungsstudien zeigten numerische Chromosomenveränderungen bei den meisten Myelompatienten (Gutierrez et al., 2001). Dabei spielen Translokationen wie t(4:14), t(11:14) oder Deletionen wie Del 17p13 oder Del 13q14 eine Rolle und haben unterschiedliche prognostische Relevanz (Moreau et al., 2002). Weiterhin sind in der mehrzeitigen Entstehung Translokationen im Bereich des C-MAF- und des C-Myc-Genlokus sowie der RAS-Onkogene mitentscheidend für eine erhöhte Proliferationsrate. Am Anfang dieses Jahrzehnts führten Fonseca et al. Untersuchungen zur prognostischen Relevanz der am häufigsten auftretenden Deletion 13q- durch. Sie bescheinigten ihr eine herausragende Rolle als unabhängiger prognostischer Marker für eine schlechte Prognose bei Nachweis mittels Fluoreszenz-in-vitro-Hybridisierung (FISH) (Fonseca et al., 2002). Diese Daten, die auch in klinischen Studien zur Risikostratifizierung verwendet wurden, konnten mittlerweile widerlegt werden. Deletionen der Region 13q gelten nunmehr nur bei Nachweis mittels konventioneller Zytogenetik in Verbindung mit dem Auftreten anderer Anomalien als ungünstiger prognostischer Marker (Gutierrez et al., 2007). Eine Deletion 17p oder eine Translokation t(4;14) sind dagegen von unabhängiger negativer prognostischer Relevanz (Avet-Loiseau et al., 2007).

Die Proliferation von Plasmazellen wird durch Kontakt zu Bestandteilen des so genannten *microenvironment* wie den Wachstumsfaktoren Interleukin (IL)-6 und IgF-1, der Stromazellumgebung und auch durch proangiogenetische Faktoren wie den *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) unterstützt (Bommert et al., 2006).

1.4 Klassifikation und Prognosefaktoren

Man unterscheidet bei den Erkrankungen der Plasmazellen generell die asymptomatische monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) mit einem stabilen Zellklon mit über Jahre gleichbleibenden Immunglobulinveränderungen vom so genannten *smouldering myeloma* und vom progressiven Myelom. Diese können, müssen aber nicht zwangsläufig, ineinander übergehen. Die Transformationsrate wird mit 2% pro Jahr angegeben (Kyle et al., 2007b).

Die Einteilung des Multiplen Myeloms in verschiedene Stadien erfolgt seit den 70er Jahren nach dem System von Salmon und Durie (s. Anhang Tab. A1). Es gilt als Standard mit prognostischer Relevanz (Durie et al., 1975). In den letzten Jahren wurde ein weiteres System, das *International Staging System* eingeführt (s. Anhang, Tab. A2). Dieses System wurde anhand des klinischen Verlaufes von 1.170 Patienten mit Multiplem Myelom entwickelt. In einer multivariaten Analyse wurden hierbei das Beta-2-Mikroglobulin und das Albumin als unabhängige prognostische Marker identifiziert (Greipp et al., 2005). Die Anwendung dieses Einteilungsverfahren stößt allerdings an seine Grenzen, wenn andere Faktoren zu einer Veränderung dieser Parameter führen, z.B. bei einer Erhöhung des Beta-2-Mikroglobulins durch eine Niereninsuffizienz oder bei einer Hypalbuminämie etwa bei Vorliegen einer Nephrose oder Lebererkrankungen, insbesondere Leberzirrhosen.

Weiterhin ist inzwischen die prognostische Relevanz zytogentischer Veränderungen bekannt und wird in neue Stagingsysteme eingebracht werden (s. Kap. 1.3). Auch der *Plasma Cell Labeling Index* wird zur Abschätzung der Prognose mit herangezogen (Rajkumar et al., 1999). Außerdem gelten andere klinische und laborchemische Parameter als prognostisch relevant. Hierzu gehören Alter, Nierenfunktionseinschränkung, Erhöhung von Lactatdehydrogenase (LDH), Beta-2-Microglobulin und CRP (Capsel-reaktives Protein) und das Vorliegen eines Leichtketten- oder IgA-Myeloms (Barlogie et al., 2004; Drayson et al., 2006).

1.5 Therapie

Seit langem ist die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei der Behandlung des Multiplen Myeloms bekannt. In den 60er Jahren wurde als erste anhaltend remissionsinduzierende Therapie die Behandlung mit Melphalan und Kortison eingeführt. Mit dieser Kombination konnten Remissionsraten um 50% erreicht und das mediane Überleben auf drei Jahre verlängert werden. Eine Plateaubildung im Gesamtüberleben ist mit dieser Therapie nicht möglich (Alexanian et al., 1969). Als wirksam erwiesen sich aber auch andere Zytostatika, wie z. B. Anthrazykline oder Vinkaalkaloide, die auch heute noch in diversen Kombinationen eingesetzt werden. Zum Teil

konnten dadurch die Remissionsraten und das krankheits-/progressionsfreie Überleben (EFS) verbessert werden, ohne dass sich das Gesamtüberleben (OS) deutlich steigerte. Dabei wurden deutlich höhere Toxizitätsraten als unter einer Therapie mit Melphalan und Prednison beschrieben. Das mediane Überleben bei konventioneller Therapie beträgt nach Gabe dieser Substanzen auch ebenfalls ca. drei Jahre (Myeloma Trialists' Collaborative Group, 1998; UK Myeloma Forum, 2001).

Erst die Erweiterung der Therapieoptionen durch die Anwendung einer Hochdosis-Chemotherapie (HD) z.B. mit hochdosiertem Melphalan und nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation (PBSCT) führte zur Verbesserung der Therapieergebnisse, da gezeigt werden konnte, dass die so behandelten Patienten eine höhere Ansprechrate, ein signifikant verlängertes krankheitsfreies Überleben und verlängertes Gesamtüberleben gegenüber der konventionellen Therapie aufwiesen. Mit diesem Verfahren werden Remissionsraten von 30-70% erzielt. Es gilt heute als Standardtherapie in der Behandlung des Multiplen Myeloms (Attal et al., 1996; Barlogie et al., 1999; Palumbo et al., 1999; Lenhoff et al., 2000; Child et al., 2003). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass vor allem Patienten mit gutem Ansprechen auf die Hochdosistherapie im Gesamtüberleben profitieren. Dies kann z.B. durch eine Dosiseskalation im Rahmen einer sequentiellen Verabreichung bei einer so genannten Tandem-Transplantation erreicht werden (Barlogie et al., 89; Cohen et al., 1985; Clavio et al., 1996). Mehrere Studien zeigten, dass diese Therapieform auch für Patienten im Alter von über 65 bzw. über 70 Jahren sicher und effektiv ist (Siegel et al., 1999; Siroh et al., 2000; Badros et al., 2001). Bei bestimmten Patienten-Subgruppen (s. Kap. 1.3) bleibt es jedoch auch mit diesem Verfahren bei schlechteren Ergebnissen, so dass weiterhin Bestrebungen unternommen werden, die Risikopatienten vorab sicher zu identifizieren und für diese andere Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Eine andere Möglichkeit der Dosiseskalation stellt die myeloablative Chemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation (KMT) dar. Ihr Stellenwert ist nach wie vor nicht gesichert. Bei insgesamt hohen Letalitätsraten ist ein Überlebensvorteil bisher nicht überzeugend bewiesen. Eine reduzierte Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation führte zu einer Erhöhung der Rezidivrate (Crawley et al., 2007). Konzepte zur Senkung der Letalitätsraten unter Erhalt des Graft-versus-Host- und des Graft-versus-Myeloma-Effekts durch Kombination der beiden Verfahren als so genannte Auto-allo-Transplantationen sind in Erprobung und bisher nur in Einzelfällen und in bestimmten Risikokonstellationen zu empfehlen (Kröger et al., 2005).

Nach Beendigung der Therapie wurde lange Zeit eine Erhaltungstherapie z.B. mit Interferon propagiert, die häufig zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität führte und letztendlich wieder verlassen wurde (Cunningham et al., 1998, Ludwig et al., 2000; Myeloma Trialists' Working Group. 2001). Die zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten war seit den 90er

Jahren Standard, wird aber neuerdings kritisch hinterfragt, da sie langfristig nicht zur Verringerung der ossären Komplikationsrate, zunehmend jedoch zu erheblichen Komplikationen in Form einer Osteonekrose des Kiefers führt. Diese Erkenntnis führte kürzlich zu einer Korrektur der entsprechenden Richtlinien der American Society of Clinical Oncology (Kyle et al., 2007a).

In den letzten Jahren bekamen auch andere Medikamente, wie z.B. Thalidomid und andere ImiDs (Immunmodulatory Drugs), wie das Lenalidomid oder der erste Proteasomen-Inhibitor Bortezomib, eine zunehmende Bedeutung (Richardson et al., 2003; Jagannath et al. 2004; Richardson et al., 2006). Bisher waren diese nur in der Second-line-Therapie zugelassen und werden nun in verschiedenen Phase-II- und Phase-III-Studien zur Anwendung in der First-line-Therapie, in der Kombination mit Hochdosis-Konzepten sowie in der Erhaltungstherapie evaluiert. Erste Daten zeigen vielversprechende Ergebnisse bei den genannten Indikationsstellungen (Cavo et al., 2005; Abdelkefi et al., 2007; Facon et al., 2007; Palumbo et al., 2007).Kürzlich wurde Bortezomib als erste dieser Substanzen in der Kombination mit Melphalan und Prednison zur First-line-Therapie von älteren Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen, die sich nicht für eine Hochdosistherapie eignen (San Miguel et al., 2008).

Weitere experimentelle Behandlungen mit neuen ImiDs oder anderen zytotoxischen Substanzen wie z.B. Arsen, Il-6-Antikörper, VEGF-Inhibitoren oder Anti Insulinlike Growth Factor befinden sich noch in frühen Stadien der Forschung (Moreau et al., 2005; Hofmeister et al., 2008; Lacy 2008) und sollen deshalb in dieser Arbeit keine Rolle spielen.

1.6 Studienziel und Fragestellung

Die aktuelle Studienlage zeigt einen Vorteil für eine Hochdosistherapie bei der Behandlung des Multiplen Myeloms. Dabei ist nach wie vor nicht abschließend geklärt, welche Patienten am ehesten von dieser Therapieform profitieren können. Entsprechend werden viele Patienten in Multicenterstudien untersucht. Hierbei entsteht jedoch immer ein gewisser Bias, da die Patienten aufgrund umfassender Ein- und Ausschlusskriterien vorselektiert sind.

Durch die Analyse des vorhandenen Patientengutes der Med. Klinik I des UK S-H, Campus Lübeck, kann dagegen die reale Situation eines regionalen Zentrums für autologe Stammzelltransplantation dargestellt werden. Die Entscheidung zur Einleitung einer Hochdosistherapie unterliegt dort nicht den gleichen strengen Kriterien wie in internationalen Studien üblich. Eine Vereinheitlichung der Patientengruppe ist nicht notwendig. Es werden möglichst viele Patienten einer solchen Therapie zugeführt und gegebenenfalls auch außerhalb von Studien behandelt.

In dieser Analyse sollen retrospektiv die Daten aller Patienten untersucht werden, die an einem Multiplen Myelom erkrankten und für die zwischen Einführung dieser Behandlungsmethode im Jahr 1995 und Mai 2006 eine Hochdosistherapie angestrebt wurde *(Intention To Treat)*. Insbesondere werden die Daten der Patienten untersucht, die tatsächlich eine oder zwei Hochdosis-Chemotherapien mit autologer Stammzelltransplantation erhielten. Zu diesem Zweck werden die Behandlungsergebnisse (Ansprechraten, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben) bei diesen Patienten analysiert. Diese Behandlungsergebnisse werden nochmals im Hinblick auf eine eventuelle prognostische Relevanz einzelner Patienten- und Krankheitsmerkmale untersucht.

Weiterhin dient die Aufarbeitung der Therapieergebnisse dieser Klinik der Evaluation im Vergleich zur internationalen Literatur und gegebenenfalls zur Verbesserung des medizinischen Vorgehens im Rahmen einer internen Qualitätskontrolle.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten- und Krankheitsmerkmale

Im Beobachtungszeitraum von Januar 1995 bis Juni 2006 wurden in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Klinik I des UK S-H, Campus Lübeck, 65 Patienten mit Multiplem Myelom behandelt, für die primär eine Behandlung im Rahmen eines Hochdosis-Chemotherapie-Konzeptes (HD) mit nachfolgender autologer peripherer Stammzelltransplantation (PBSCT) angestrebt wurde. Alle so behandelten Patienten wurden in einer Intention-to-treat-Analyse (ITT) untersucht und werden in der Folge als „ITT-Population“ bezeichnet.

Es handelte sich um fast doppelt so viele Männer (n=41) wie Frauen (n=24). Das mediane Alter in unserem Patientenkollektiv betrug 58 Jahre (36-73 Jahre). Bei mehr als der Hälfte der Patienten (55,4%) lag ein IgG-Plasmozytom vor, bei fast einem Drittel (29,2%) ein IgA-Plasmozytom und bei einem Patienten (1,5%) ein IgM-Plasmozytom. 10,8% der Patienten waren an einem Leichtkettenplasmozytom und zwei Patienten (3,1%) an einem nonsekretorischen Plasmozytom erkrankt. Bei Erstdiagnose (ED) des Multiplen Myeloms befanden sich mehr als 70% der Patienten im Stadium III nach Salmon/Durie, davon fast dreimal so viele im Stadium IIIA (34 Patienten) wie im Stadium IIIB (12 Patienten). Weiter 20% der Patienten befanden sich im Stadium IA und sechs Patienten (9,2%) im Stadium IIA.

Zur weiteren Charakterisierung wurden folgende Parameter erhoben: Zytogenetik, Vorliegen einer Proteinurie, eines erhöhten Beta-2-Mikroglobulin- oder erniedrigten Albumin-Spiegels. Diese Parameter waren häufig (s. Tab. 1) retrospektiv nicht vollständig zu erfassen, da ihre Dokumentation lückenhaft war. Sie sollen hier trotzdem der Vollständigkeit halber erwähnt werden. Bei fünf Patienten (7,7%) wurde mittels Chromosomenanalyse ein 13q–-Syndrom nachgewiesen. Zwei Patienten (3,1%) hatten multiple genetische Aberrationen. Bei fünf Patienten (7,7%) konnte keine chromosomale Veränderung nachgewiesen werden. Eine Leichtkettenproteinurie lag bei fast der Hälfte der Patienten (47,4%) vor, bei 25 Patienten (38,6%) fand sich keine Proteinurie. Das Beta-2-Mikroglobulin war bei Erstdiagnose bei der Hälfte der Patienten (50,8%) im Referenzbereich und bei fast einem Drittel (27,7%) erhöht. Bei vier Patienten (6,2%) ließen sich erniedrigte Albumin-Spiegel (< 3,5 g/dl), bei 14 Patienten (21,4%) Spiegel >= 3,5 g/dl nachweisen. Für die fehlenden Patienten konnten jeweils keine Daten erhoben werden.

Die erfassten Patienten- und Krankheitsmerkmale der Hochdosis-behandelten Patienten sind in Tabelle 1 neben denjenigen der ITT-Population aufgeführt.

Tabelle 1. Patienten- und Krankheitsmerkmale bei Erstdiagnose

Merkmal	ITT-Population		HD+PBSCT behandelt	
	n=65	%	n=56	%
Patienten				
Männer	41	63,1	36	63,3
Frauen	24	36,9	20	35,7
Alter bei ED (Jahre)	36-73 (Mittel 56,6, Median 58)		37-72 (Mittel 56,1, Median 57,5)	
<60 Jahre	41	63,1	36	64,3
>=60 Jahre	24	26,9	20	35,7
Immunglobulin-Status				
IgG	36	55,4	32	57,1
IgA	19	29,2	15	26,8
IgM	1	1,5	1	1,8
Leichtkettenplasmozytom	7	10,8	7	12,5
nonsekretorisch	2	3,1	1	1,8
Stadium nach Salmon/Durie				
IA	13	20	12	21,4
IB	0	0	0	0,0
IIA	6	9,2	6	10,7
IIB	0	0	0	0,0
IIIA	34	52,3	32	57,1
IIIB	12	18,5	6	10,7
Mutationesanalyse				
13 q - Deletion	5	7,7	4	7,1
multiple Aberationen	2	3,1	2	3,6
normal	5	7,7	4	7,1
n.b.	42	64,6	37	66,1
k.A.	11	16,9	9	16,1
Leichtkettenproteinurie				
ja	31	47,6	25	44,6
nein	25	38,46	23	41,1
k.A.	9	13,8	8	16,1
Beta-2-Mikroglobulin				
erhöht (> 3,5 mg/l)	18	27,7	14	25,0
normal	33	50,8	31	55,4
k.A.	14	21,5	11	19,6
Albumin				
< 3,5 g/dl	4	6,2	2	3,6
>= 3,5 g/dl	14	21,4	10	17,8
k.A.	47	72,4	44	78,6

ITT: Intention to treat; HD: Hochdosistherapie; PBSCT: periphere Blutstammzelltransplantation;
ED: Erstdiagnose; n.b.: nicht bestimmt; k.A.: keine Angaben

2.2 Therapie

Für alle Patienten wurde im Rahmen des Therapiekonzeptes eine Behandlung mit Induktionstherapie, Mobilisierungstherapie und Stammzellapharese und einer oder zwei Hochdosis-Konditionierungstherapien mit autologer Stammzelltransplantation geplant. In dieser Untersuchung werden in erster Linie diejenigen Patienten betrachtet, die tatsächlich eine solche Behandlung erhielten. Ihre Eigenschaften sind in Tabelle 1 aufgeführt und werden in Kapitel 3.2 gesondert analysiert.

2.2.1 Vorbehandlung

Siebzehn Patienten erhielten vor der eigentlichen Induktionstherapie bereits eine systemische (zwölf Patienten) oder lokale (fünf Patienten) Behandlung ihres Multiplen Myeloms.

2.2.2 Induktionstherapie

Die untersuchten Patienten erhielten, abhängig von Allgemeinzustand, Komplikationen und Ansprechen auf die begonnene Therapie unterschiedliche Chemotherapie-Kombinationen als Induktionsregime.

Tabelle 2. Induktionstherapie

Chemotherapieregime	Patienten (n=65)
IDE	20
ID	20
VAD	12
Dexamethason mono	3
Alkeran/Dexamethason, dann VAD	2
VAD, dann ID	1
VAD, dann Melphalan	1
VAD, dann ID, dann CVAD	1
DIE, dann CDE	1
ID, dann VTD	1
ID, dann Bortezomib	1
Idarubicin mono	1
ID, dann Cyclo./Vincristin, dann ID, dann Cyclo.	1

I D E: Idarubicin, Dexamethason, Etoposid; ID: Ifosfamid, Dexamethason; VAD: Vincristin, Adriamycin, Dexamethason; CVAD: Cyclofosfamid, Vincristin, Adriamycin, Dexamethason; CDE: Cyclofosfamid, Dexamethason, Etoposid; VTD: Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason; Cyclo.: Cyclophosphamid

Zweiundsechzig Patienten erhielten eine Anthrazyklin-haltige Induktionstherapie. Zwei Patienten erhielten bereits in der Induktionstherapie eine Behandlung mit dem Proteasomen-Inhibitor Bortezomib, einer davon in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason. Drei Patienten wurde ausschließlich mit Kortison behandelt, um eine Remission zu induzieren. Bei sieben Patienten wurde die Induktionstherapie einmal umgestellt, ein Patient wurde zweimal umgestellt und bei einem Patienten war eine dreimalige Umstellung zur Induktion einer Remission notwendig (s. Tab. 2). Ein Patient verstarb an den Folgen einer therapieassoziierten Sepsis im Rahmen der Induktionstherapie.

2.2.3 Stammzellmobilisierung

Dreißig Patienten erhielten als Mobilisierungstherapie eine Kombination aus Ifosfamid, Etoposid und Vincristin (IEV), 18 Patienten erhielten Ifosfamid, Epirubicin und Dexamethason (IDE), sechs Patienten erhielten eine Cyclophosphamid-Monotherapie in unterschiedlicher Dosierung, ein Patient wurde nach Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD) mobilisiert. Ein Patient erhielt Cyclophosphamid, Dexamethason und Epirubicin (CDE). Bei zwei Patienten musste die Mobilisierung aufgrund ungenügender Stammzellgewinnung wiederholt werden. Von diesen kam es bei einem Patienten nach IEV zu einer schweren gastrointestinalen Komplikation Grad III und Knochenmark-Toxizität Grad IV, so dass die Gewinnung eines ausreichenden Apherisats aufgrund des schlechten klinischen Zustandes des Patienten nicht möglich war. Ein zweiter Versuch mit reduziertem IEV erbrachte keine ausreichende Stammzellzahl, so dass die insgesamt gewonnenen Menge Stammzellen nur für eine Transplantation ausreichte. Der andere Patient war vor dieser Induktion und Mobilisierung schon mehrfach vortherapiert (Knospe-Schema, VCAD, VAD, Interferon) und erhielt nun aufgrund einer Niereninsuffizienz zur Mobilisierung CDE in reduzierter Dosis. Auch hier reichte die erneute Mobilisierung mit dem gleichen Mobilisierungsschema nur für die Stammzellgewinnung für eine einmalige Transplantation aus.

Bei fünf Patienten wurde aus folgenden Gründen keine Mobilisierungstherapie eingeleitet: ein Patient erlitt nach einer Induktionstherapie mit IDE eine Sepsis, ein Patient nach einer Induktionstherapie mit VAD einen Myokardinfarkt, ein Patient erlitt krankheits- und therapieunabhängig ein Schädelhirntrauma, ein Patient verstarb durch Progress des Myeloms während der Induktionsphase und ein Patient unterbrach die Therapie auf eigenen Wunsch. Er wurde mit konventioneller Chemotherapie weiterbehandelt. Ein weiterer Patient wechselte bereits vorher das Therapiezentrum. Alle Patienten erhielten zur Stammzellmobilisierung Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF).

2.2.4 Hochdosis-Konditionierungstherapie

Von den 65 untersuchten Patienten erhielten 56 (86,2%) mindestens eine Hochdosis-Chemotherapie (s. Kap. 3.2). Zwölf Patienten dieser Gruppe erhielten nur eine Hochdosistherapie (s. Kap. 3.2.1). Dies entsprach bei vier Patienten dem Behandlungsplan. Bei acht Patienten wurde dagegen die Therapie nach der ersten Hochdosistherapie abgebrochen (s.u.). Vierundvierzig Patienten erhielten eine zweite Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Tandemtransplantation, s. Kap. 3.2.1). Zwei Patienten wurden einer allogenen Knochenmarktransplantation (KMT) zugeführt. Von diesen erhielt ein Patient eine Hochdosistherapie, ein Patient wechselte in ein anderes Therapiezentrum (s. Abb. 1 und Tab. 3).

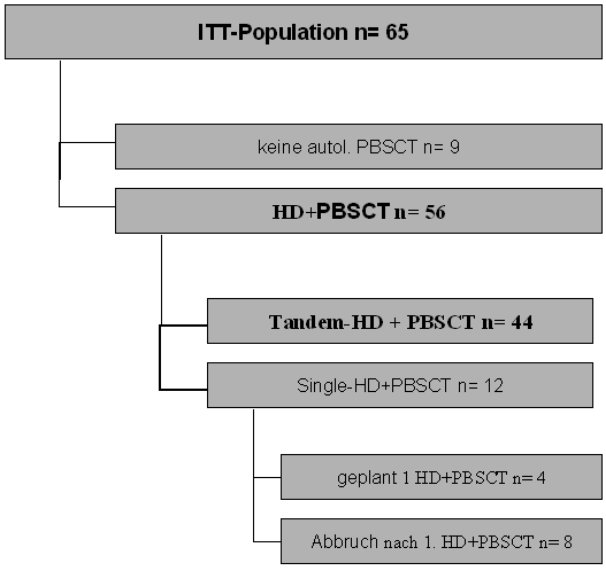


Abb. 1 Schematische Darstellung der Patienten nach erhaltener Therapieart

ITT: Intention to treat; autol.: autologe; PBSCT: periphere Blutstammzell-transplantation, HD: Hochdosischemotherapie

Von den 56 Hochdosis-behandelten Patienten erhielten 54 eine erste Therapie mit Hochdosis-Melphalan (HD-Melphalan). Von ihnen wurden 40 Patienten mit 200 mg/m² Melphalan und 14 Patienten mit weniger als 200 mg/m² Melphalan behandelt (zwei Patienten erhielten Melphalan in einer Dosis von 160 mg/m², zehn Patienten 140 mg/m², jeweils ein Patient 120 mg/m² und 100 mg/m²; mittlere reduzierte Melphalandosis: 138 mg/m²). Zwei Patienten erhielten eine Ganzkörperbestrahlung bis 8,5 Gy sowie eine Chemotherapie mit Busulphan und

Cyclophosphamid. Bei den 44 Patienten, die eine zweite Hochdosistherapie erhielten, bestand sie in zwölf Fällen in einer Behandlung mit Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid, in 32 Fällen in einer Behandlung mit Hochdosis - Melphalan.

Es wurden 48 Patienten wie initial geplant behandelt, bei 17 wurde das initiale Konzept verändert oder abgebrochen. Für einen Therapieabbruch gab es folgende Gründe:

Nach Induktionstherapie (sechs Patienten): ein Patient mit Niereninsuffizienz, ein Patient wegen tödlich verlaufender Sepsis, ein Patient wegen Schädelhirntraumas, ein Patient wegen Wechsels in ein anderes Therapiezentrum, zwei Patienten wegen Progresses.

Nach Mobilisierungstherapie (drei Patienten): ein Patient wegen Herzinsuffizienz, ein Patient wegen Progresses, ein Patient wegen Krankheitsstabilisierung in niedrigem Stadium.

Nach erster Hochdosistherapie (acht Patienten): ein Patient auf eigenen Wunsch, ein Patient bei Verdacht auf eine Aspergillose, ein Patient bei nicht ausreichender Stammzellmenge für eine zweite Transplantation, zwei Patienten wegen tödlich verlaufender Sepsis, zwei Patienten wegen Progresses, ein Patient wegen schlechten Allgemeinzustands.

Insgesamt wurden bei den 56 Patienten 100 Hochdosis-Zyklen durchgeführt und ausgewertet.

Tabelle 3. Therapiemerkmale

	n
ITT-Population	65
mind. 1 HD+autol. PBSCT	56*
autol. Tandemtransplantation	44
Patienten mit allogener KMT	2**
1. HD mit 200mg/m² Melphalan	40
1. HD mit <200mg/m² Melphalan	14
1. HD mit TBI 8,5 Gy + Bu/Cy	2
wie geplant behandelt	48
Konzeptabbruch	17
HD-Zyklen	100

* 4 geplant 1 HD, 8 Abbruch nach 1. HD, 44 Tandemtransplantationen
** 1 Patient hier autol.PBSCT, 1 Patient Wechsel vor HD-Therapie

ITT: Intention to treat; mind.:mindestens; HD: Hochdosischemotherapie; PBSCT: periphere Blutstammzell-

2.2.5 Erhaltungstherapie

Von den 65 Patienten erhielten 46 eine Erhaltungstherapie. Nach Hochdosis-Therapie erhielten 43 Patienten eine Erhaltungs- oder eine weiterführende Therapie. Die Details sind in Tab. 4 für die ITT-Population und nochmals getrennt für die Hochdosis-behandelten Patienten aufgeführt. Zwei Patienten wurden einer allogenen KMT zugeführt.

Tabelle 4. Erhaltungstherapie

Regime	ITT-Population n=65 (%)	HD-behandelt n=56 (%)
keine Therapie	19 (29,2)	13 (23,2)
Bisphosphonate	18 (27,7)	18 (32,1)
Interferon	13 (20)	13 (23,2)
Interferon + Bisphosphonate	9 (13,8)	9 (16,1)
Alexanian + Bisphosphonate	1 (1,5)	0
Interferon + Bisphosphonate + Dexamethason	1 (1,5)	1 (1,8)
VAD+Interferon	1 (1,5)	0
Cy,Vincristin, BCNU,Melphalam,Prednison,Bisphosphonate+ Plasmasep.	1 (1,5)	0
Allogene KMT und ALG	2 (3,1)	2 (3,6)

ITT: Intention to treat; HD: Hochdosis; Alexanian: Melphalan,Prednison; VAD: Vincristin, Adriamycin, Dexamethason; KMT: Knochenmarktransplantation; ALG: Antilymphozytenglobulin; Cy: Cyclophosphamid; BCNU: Carmustin; Plasmasep.:

2.2.6 Rezidivtherapie

In der Rezidivsituation wurden die Patienten mit diversen Chemotherapie-Kombinationen behandelt, z.T. auch unter Hinzunahme neuer therapeutischer Substanzen. Die Entscheidung bezüglich des gewählten Schemas war abhängig von der klinischen Situation des einzelnen Patienten. Berücksichtigt wurden z.B. Allgemeinzustand, Alter und Komorbiditäten. Insgesamt erhielten 30 Patienten eine oder mehrere Rezidivtherapien. Es wurde 13 mal eine Adriamycin-haltige, neun mal eine Thalidomid-haltige und 18 mal eine Bortezomib-haltige Therapie appliziert. Eine erneute Hochdosistherapie erfolgte neun mal.

2.3 Remissionskriterien und Definitionen

Die Klassifikation des Erkrankungsstadiums erfolgte bei der Mehrzahl unserer Patienten nach den Kriterien von Salmon/Durie (Durie et al., 1975). Erst seit wenigen Jahren ist auch in der untersuchten Abteilung zusätzlich die Klassifikation nach dem *International Scoring System* (ISS) in Gebrauch (Greipp et al., 2005). Eine retrospektive Einteilung nach dem ISS war nicht möglich, da bei zu vielen Patienten die entsprechenden Informationen bei Diagnosestellung fehlten. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit unserer Patienten untereinander und der Ergebnisse mit bereits länger publizierten Daten wurden die Patienten auch weiterhin entsprechend dem historisch etablierten System nach Salmon und Durie eingeteilt.

Das Ansprechen auf die Therapie wurde entsprechend den Kriterien der *European Group for Blood & Marrow Transplantation* (EBMT) mit einigen Modifikationen in Anlehnung an die Vorgaben der *International Myeloma Working Group* (Bladé et al., 1998) wie folgt beurteilt:

Komplette Remission (CR): Fehlen eines monoklonalen Paraproteins im Serum oder Urin sowohl in der Proteinelektrophorese als auch in der Immunfixationsanalyse und Fehlen einer Plasmazellvermehrung im Knochenmark (Plasmazellanteil < 5%). Keine Zunahme von Größe und Zahl der Osteolysen. Komplette Rückbildung bei möglichen Weichteilmanifestationen.

Very Good Partial Response (VGPR): Kriterien einer CR, aber noch persistierender Nachweis einer monoklonalen Gammopathie in der Immunfixationsanalyse.

Partielle Remission (PR): Mehr als 50%ige Reduktion der initialen Paraprotein-Spiegel im Serum. Reduktion der Leichtkettenexkretion im 24h-Sammelurin um mindestens 50% oder 0,2 g. 50%ige Reduktion des Plasmazellanteils im Knochenmark. Keine Zunahme von Größe und Zahl der Osteolysen. 50%ge Größenreduktion bei Weichteilmanifestationen.

Minor Response (MR): Reduktion der Paraprotein-Serumspiegels um 25 bis 49%. Reduktion der Urin-Leichtkettenexkretion um 25-49%. Reduktion des Plasmazellanteils im Knochenmark um 25-49%. Keine Zunahme in der Größe und Zahl der Osteolysen. 25-49%ige Rückbildung von möglichen Weichteilraumforderungen durch ein Plasmozytom.

No Change (NC): Veränderungen des Paraprotein-Spiegels um weniger als 25% und persistierende Plasmazell-Infiltration des Knochenmarks.

Progress (PD): Mehr als 25%ige Zunahme der monoklonalen Paraprotein-Spiegels im Serum oder der Leichtkettenausscheidung im Urin oder ansteigender Plasmazellzahl im Knochenmark. Zunahme der Größe und Zahl der osteolytischen Veränderungen oder der Weichteilmanifestationen.

Weitere Parameter wurden wie folgt definiert:

Das *rezidiv-/progressionsfreie Überleben* (EFS) wurde als Zeit vom ersten Tag der Induktionstherapie bis zum Tag der Feststellung des Progresses/Rezidivs definiert.

Das *Gesamtüberleben* (OS) wurde als Zeit vom ersten Tag der Induktionstherapie bis zum Todestag definiert. Für das Gesamtüberleben wurde jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache, als Ereignis gewertet.

Die *Dauer des Gesamtüberlebens* und des *rezidiv-/progressionsfreien Überlebens* wurde zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes zensiert, sollte bis dahin das entsprechende Ereignis nicht eingetreten sein. Patienten, die sich einer Verlaufkontrolle entzogen, wurden am Tag der letzten zugänglichen Information zensiert.

Die *Nebenwirkungen* wurden pro Hochdosis-Zyklus erfasst und nach WHO-Kriterien bewertet. Als Hochdosistherapie-assoziierte Todesursache wurden Todesfälle definiert, die in den ersten 100 Tagen nach Gabe der Hochdosistherapie auftraten.

2.4 Methodik

2.4.1 Datenerhebung und statistische Verfahren

Die benötigten Daten für diese Untersuchung wurden retrospektiv von Februar bis Juni 2006 erhoben. Als Informationsquelle dienten die zur Verfügung stehenden schriftlichen Unterlagen (Arztbriefe, stationäre Krankenakten, Ambulanzakten) sowie archivierte Daten aus dem Hämatologischen Labor der Medizinischen Klinik I des UK S-H, Campus Lübeck. Zusätzliche Befragungen oder Untersuchungen fanden nicht statt. Die Daten wurden mit Hilfe des Softwareprogramms Micosoft-EXCEL 2000 erfasst. Zur Durchführung der statistischen Berechnungen und zur graphischen Präsentation der Daten wurden die Softwareprogramme SPSS und GraphPad Prism Version 4.00 genutzt. Es handelt sich um eine explorative Studie. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Vergleiche zwischen Überlebenskurven wurden mittels Log-rank-Test auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Da die Voraussetzungen zur Durchführung dieses Tests nicht immer gegeben waren, ist eine Interpretation der p-Werte nur mit Einschränkungen möglich. Als Signifikanzniveau wurde 5% gewählt und entspricht einer Sicherheit für das Konfidenzintervall von 95%. Es fand keine Alpha-Adjustierung bezüglich der Testanzahl statt.

2.4.2 Literaturrecherche und Ethikkomission

Die Literatur wurden mittels Online-Datenbank *medline* und dem Internetportal der *Cochrane Library* recherchiert. Die Patienten, die in der Abteilung behandelt wurden, wurden neben der Therapieaufklärung auch über die Erfassung und Auswertung ihrer Daten aufgeklärt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck wurde mit dem Schreiben vom 1. Juni 2007 über das Forschungsprojekt informiert. Sie hat keine Bedenken geäußert.

3 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Patienten entsprechend der durchgeführten Therapie getrennt analysiert. Neben der Intention-to-treat-Analyse (s. Kap. 3.1) wird die Gruppe der Patienten, die eine Hochdosistherapie erhielten, gesondert betrachtet (s. Kap. 3.2). Es erfolgt dann die getrennte Auswertung der einmalig oder zweimalig transplantierten Patienten (s. Kap. 3.2.1). Zusätzlich werden die Hochdosis-behandelten Patienten gesondert betrachtet, die zum Zeitpunkt der Transplantation 60 Jahre oder älter waren, um einen Beitrag zu der Frage zu leisten, ob diese Therapie unter Berücksichtigung der Ansprechraten und des Nebenwirkungsprofils eine adäquate Therapieform für diese Patientengruppe darstellt.

3.1 Intention-to-treat-Analyse

In der Intention-to-treat-Analyse (ITT) wurden alle Patienten berücksichtigt, für die im oben angegebenen Zeitraum eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation geplant wurde. Es handelte sich hierbei um 65 Patienten. Für die Untersuchung der Überlebenszeiten wurden zwei Patienten nicht berücksichtigt, die einer allogenen KMT zugeführt wurden und deshalb von den Therapieergebnissen nicht mit den anderen Patienten vergleichbar sind (dann n=63).

In diesem Patientenkollektiv erreichten nach Beendigung der Therapie 21 Patienten (32,3%) eine CR. Bei diesen Patienten handelte es sich ausschließlich um Hochdosis-behandelte Patienten. Bei zwei Dritteln von Ihnen wurde dieses Ergebnis erst durch die Hochdosistherapie erreicht. Vierzehn Patienten (21,5%) erreichten eine VGPR und 18 Patienten (27,7%) eine PR. Auch hier handelte es sich hauptsächlich um Patienten, die eine Hochdosistherapie erhielten. Ein Patient (1,5%) erreichte eine MR, drei Patienten (4,6%) eine Tumorstabilisierung und sechs Patienten (9,2%) waren progredient. Zwei Patienten waren nicht auswertbar. Insgesamt zeigten also nach Beendigung der Therapie 81,5 % der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie (CR, VGPR und PR).

Alle Hochdosis-behandelten Patienten wurden vor und nach der Behandlung bezüglich ihres Ansprechens auf die Therapie evaluiert. Die Ergebnisse sind denen der Gesamtgruppe (ITT-Population) in Tab. 5 gegenübergestellt.

Tabelle 5. Therapieergebnisse der ITT-Population und der Hochdosis-behandelten Patienten

Ergebnis	ITT-Population n= 65	Patienten mit HD und PBSCT n=56	
	Fazit nach Therapieende absolut (%)	Fazit vor HD absolut (%)	Fazit nach HD absolut (%)
CR	21 (32,3)	6 (10,7)	21 (37,5)
VGPR	14 (21,5)	3 (5,4)	13 (23,2)
PR	18 (27,7)	32 (57,1)	16 (28,6)
MR	1 (1,5)	7 (12,5)	1 (1,8)
NC	3 (4,6)	5 (8,9)	1 (1,8)
PD	6 (9,2)	3 (5,4)	2 (3,6)
nicht auswertbar	2* (3,1)	0 (0)	2* (3,6)
*verst. ohne Staging, Zentrumswechsel vor Staging			

ITT: Intention to treat; HD: Hochdosis; PBSCT periphere Blutstammzelltransplantation; CR: komplette Remission; VGPR: very good partial response; PR partial response; MR: minor response; NC: no change; PD progressive desease; verst.: verstorben

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Juni 2006 lebten 34 Patienten (52,3%), 30 Patienten (46,2%) waren verstorben Ein Patient erschien nicht mehr zu den Verlaufskontrollen. Die *Todesursachen* schlüsselten sich wie folgt auf:

18 tumorassoziierte Todesfälle,
4 Hochdosis-assoziierte Todesfälle (s. Kap. 3.3),
1 Todesfall wegen Sepsis nach Induktionstherapie,
1 Todesfall wegen Sepsis in der Neutropenie nach Rezidivbehandlung,
3 nicht tumor- oder therapieassoziierte Todesfälle,
3 Todesfälle ohne bekannte Ursachen.

Die Dauer des Gesamtüberlebens für die auswertbare ITT-Population betrug im Median 56 Monate (1-120 Monate) (n=63). Die Drei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 54,5% für das Gesamtkollektiv (s. Abb. 2).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 22 Patienten (33,8%) rezidivfrei und 43 Patienten (66,2%) hatten einen Progress oder ein Rezidiv ihrer Erkrankung erlitten. Die Dauer des rezidiv-/ progressionsfreien Überlebens (EFS) vom Beginn der ersten Induktion bis zum Zeitpunkt des Rezidives oder Progresses betrug im Median 34 Monate (1-120 Monate). Das Risiko eines Rezidivs/Progresses lag nach drei Jahren bei 47% (s. Abb. 3). Im Rezidiv wurden neun Patienten einer erneuten Hochdosistherapie zugeführt. Die sonst applizierten Rezidivbehandlungen sind in Kap. 2.2.6 zusammengefasst.

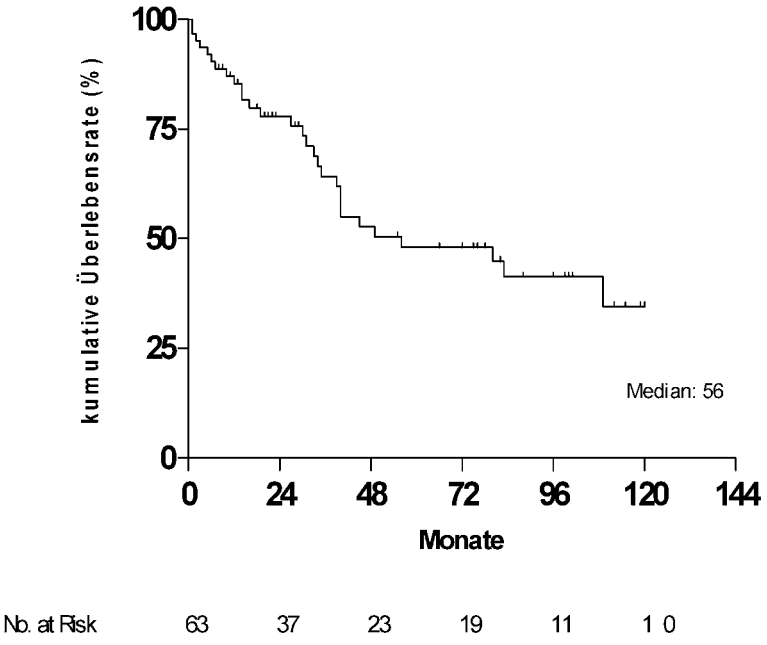


Abb. 2 Gesamtüberleben ITT-Population

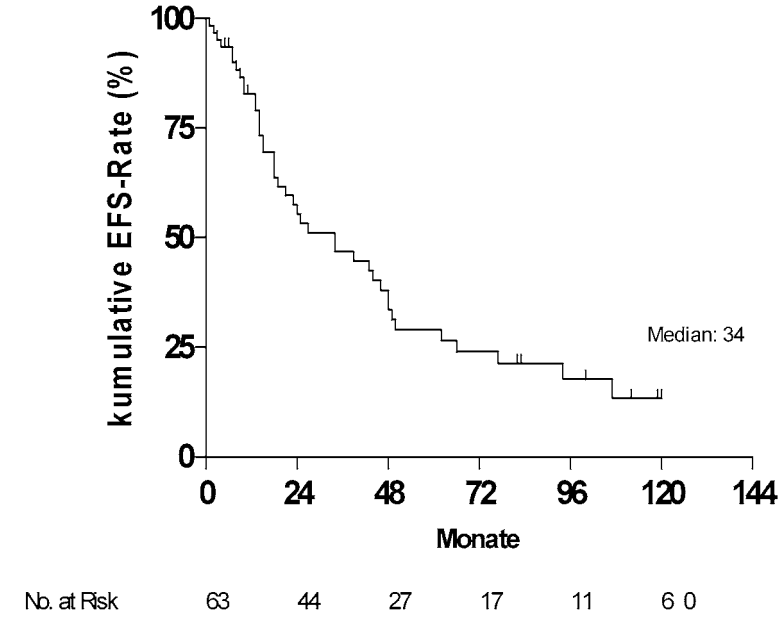


Abb. 3 rezidiv-/progressionsfreies Überleben ITT-Population

EFS: Event free survival; No.: Number, ITT: Intention to treat

3.2 Hochdosisbehandelte Patienten

Der Schwerpunkt dieser Untersuchung liegt auf der detaillierten Analyse der Therapieergebnisse der Patienten, die tatsächlich eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhielten (n=56). Dies umfasst insbesondere den Zusammenhang der Therapieergebnisse mit dem Remissionsstatus vor und nach Transplantation, mit der Zeit zwischen erster systemischer Therapie und Hochdosistherapie sowie mit der applizierten Melphalan-Dosis. Weiterhin wurden die Patienten nach der Anzahl der Hochdosistherapien unterteilt und getrennt untersucht (s. Kap. 3.2.1) Zur Differenzierung des Risikoprofils der hochdosisbehandelten Patienten untersuchten wir den Einflusses der Patienten- und Krankheitsmerkmale auf das Therapieergebnis in Kapitel 3.2.3. Der Gruppe der älteren Patienten (ab 60 Jahren) ist ein eigenes Kapitel gewidmet (s. Kap. 3.2.2). Insbesondere die Ergebnisse der Hochdosis-behandelten Patienten sollen in der Diskussion (s. Kap. 4) mit den Daten anderer Transplantationszentren verglichen werden, um die Therapiestrategie und die medizinische Qualität der untersuchten Einrichtung im internationalen Vergleich einzuordnen.

Die Verteilung der einzelnen Patienten- und Krankheitsmerkmale (Alter, Immunglobulin-Status, Stadium bei Erstdiagnose, Zytogenetik, Vorhandensein einer Leichtkettenproteinurie, erhöhter Beta-2-Mikroglobulinspiegel, Hypalbuminämie) entsprach in der Hochdosis-behandelten Gruppe der Gesamtgruppe (s. Tab. 1), soweit die Informationen zugänglich waren. Das mediane Alter der Hochdosis-behandelten Patienten betrug 57,5 Jahre (37-72). Sechsunddreißig Patienten waren jünger als 60 Jahre, 20 Patienten 60 Jahre oder älter. Bei vier Patienten (7,1%) wurden mittels Chromosomenanalyse ein 13q–-Syndrom nachgewiesen. Zwei Patienten (3,6%) hatten multiple genetische Aberrationen. Bei vier Patienten konnte keine chromosomale Veränderung (7,1%) nachgewiesen werden. Sechs der sieben Patienten mit nachgewiesenem chromosomalen Veränderungen erhielten tatsächlich eine Hochdosistherapie.

Von den 56 Patienten erhielten vier Patienten geplant eine Hochdosistherapie, acht Patienten wegen Abbruch nach der erster Hochdosis nur eine Transplantation und 44 Patienten eine Tandem-Transplantation.

In der Evaluation vor Hochdosistherapie, d.h. nach abgeschlossener Induktions- und Mobilisierungstherapie, erreichte ein Fünftel der Patienten eine CR (19,7%, n=6), drei Patienten eine VGPR (5,4%), mehr als die Hälfte eine PR (57,1%, n=32), sieben Patienten eine MR (12,5%). Bei fünf Patienten (8,9%) konnte eine Tumorstabilisierung erreicht werden und drei Patienten (5,4%) waren progredient.

Im Staging nach Therapieabschluss, d. h. nach einer oder bei Tandem-transplantierten Patienten nach zwei Hochdosistherapien erreichten mehr als ein Drittel der Patienten eine CR (37,5%, n=21),

fast ein Viertel der Patienten (23,2%, n=13) eine VGPR, mehr als ein Viertel eine PR (28,6%, n=16), ein Patient (1,8%) eine MR, ein Patient (1,8%) ein NC und zwei Patienten (3,6%) waren progredient. Zwei Patienten (3,6%) verstarben vor erneuter Evaluation. Von drei Patienten, die im Tumorprogress transplantiert wurden, erreichten zwei Patienten eine CR und ein Patient eine PR. Nach erhaltener Induktions- und Mobilisierungstherapie zeigten 63,2% der Hochdosis-behandelten Patienten (n=56) ein Ansprechen (CR, VGPR und PR), nach erfolgter Hochdosistherapie waren es 89,3% (s. Tab. 5).

Tabelle 6 zeigt die *Ergebnisse der Hochdosistherapie in Abhängigkeit des Remissionsstatus*, in dem transplantiert wurde. Es zeigt sich, dass es nach Gabe einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei den meisten Patienten zu einer Verbesserung des Therapieergebnisses in allen Remissionsstadien kommt. Dies gilt auch für die Patienten, die im Progress ihrer Erkrankung transplantiert wurden. Zu einer Verschlechterung des Therapieergebnisses unter der Hochdosistherapie kam es nur in vier Fällen (7,1%).

Tabelle 6. Therapieergebnisse der Hochdosistherapie in Abhängigkeit des Remissionsstatus vor Transplantation

Remissionsstatus vor HD	Remissionsstatus nach HD						
n=56	CR	VGPR	PR	MR	NC	PD	verst.
CR (n=6)	5	0	0	0	0	0	1
VGPR (n= 3)	2	1	0	0	0	0	0
PR (n=32)	10	11	11	0	0	0	0
MR (n=7)	1	1	2	1	0	2	0
NC (n=5)	1	0	2	0	1	0	1
PD(n=3)	2	0	1	0	0	0	0
Ansprechen gesamt	21	13	16	1	1	2	2

HD: Hochdosistherapie; CR: komplette Remission, VGPR: very good partial response; PR: partielle Remission; MR: minor response; NC: no change, PD: progressive desease, verst.: verstorben

Von den Hochdosis-behandelten Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt noch 33 Patienten (58,9%) am Leben, 22 Patienten (39,3%) waren verstorben und ein Patient (1,8%) war Verlaufskontrollen nicht mehr zugänglich. Die mediane Überlebenszeit betrug in dieser Gruppe (n=55, ein Patient allogen transplantiert) 83 Monate (5-120 Monate). Die Drei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 68,5 % (s. Abb. 4).

35 Patienten (62,5%) erlitten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv oder einen Progress des Myeloms. Die mediane rezidiv-/progressionsfreie Zeit betrug 34 Monate (3-120 Monate) (n=55, s.o.). Das Drei-Jahres-EFS lag bei 50% (s. Abb. 5).

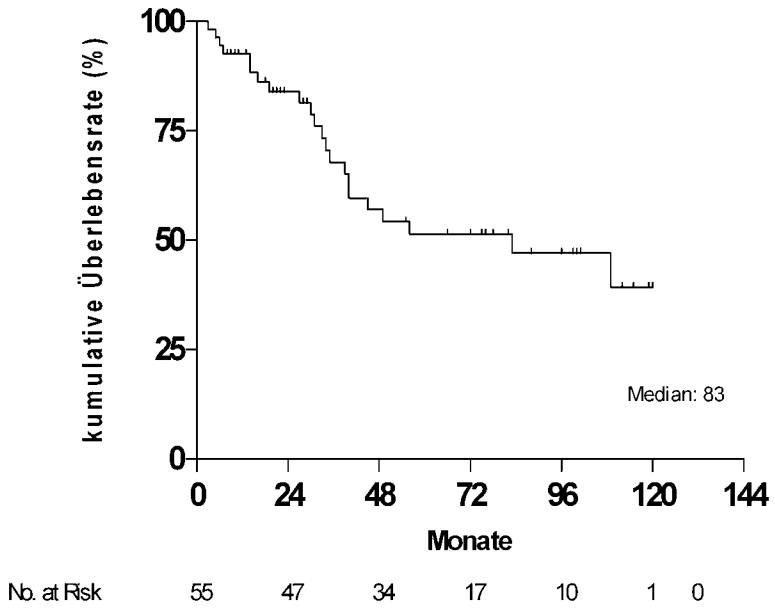


Abb. 4 Gesamtüberleben nach HD+PBSCT

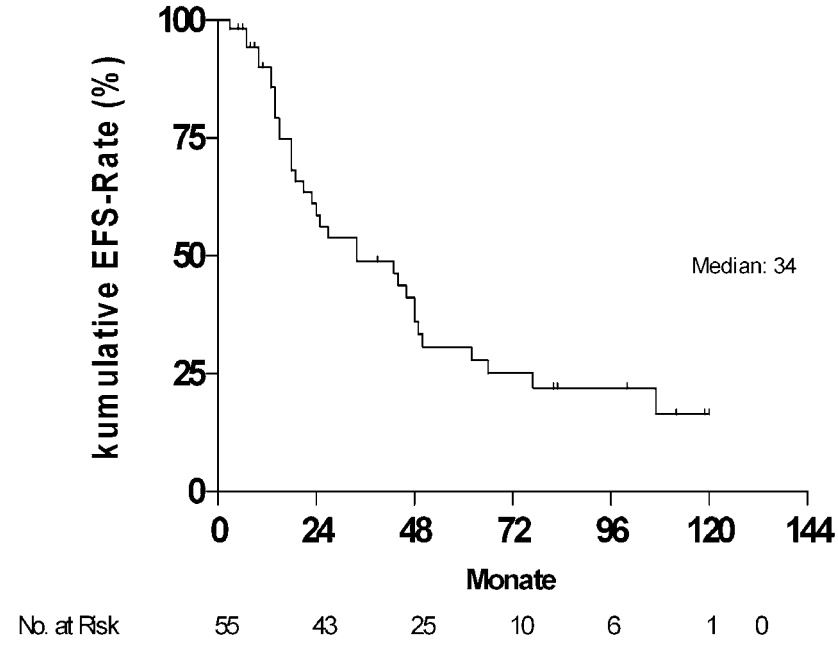


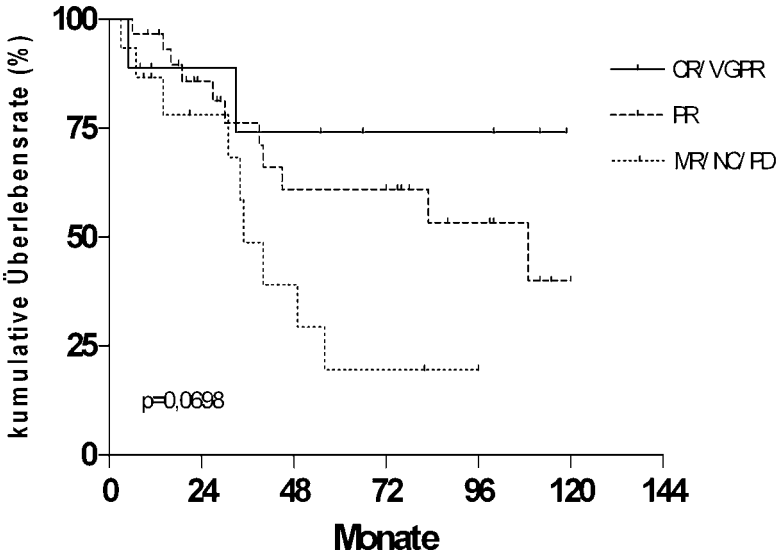
Abb. 5 rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach HD+PBSCT

EFS: event free survival; No.: Numbers, HD: Hochdosis, PBSCT: periphere Blutstammzelltransplantation

Die *Bedeutung des Therapieergebnisses für die Gesamtprognose* der Hochdosis-behandelten Patienten stellt sich wie folgt dar:

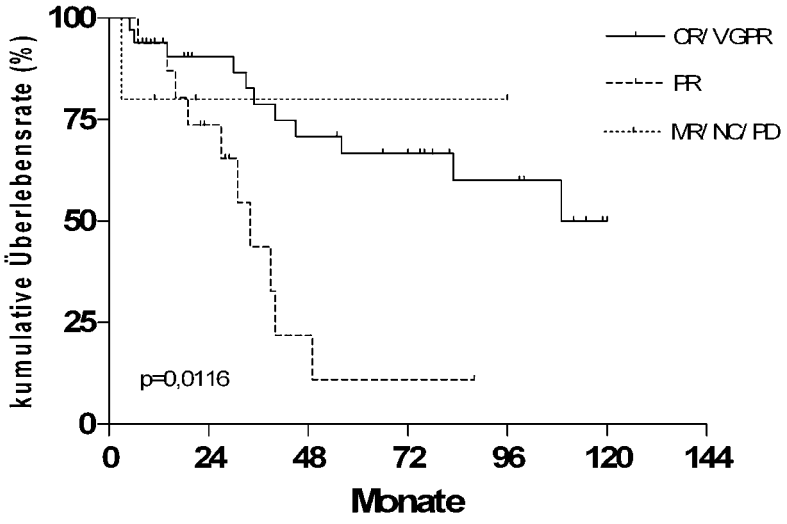
Die mediane Überlebenszeit nach Erreichen einer MR/NC/PD im Staging *vor* Hochdosistherapie betrug 35 Monate, bei Erreichen einer PR 109 Monate und nach CR/VGPR schien sich ein Plateau einzustellen (s. Abb. 6). Allerdings handelte es sich hier nur um wenige Patienten mit wenigen Ereignissen in der Beobachtungszeit. Die mediane rezidiv-/ progressionsfreie Zeit nach Erreichen einer MR/NC/PD betrug 24 Monate, nach Erreichen einer PR 43 Monate und nach Erreichen einer CR oder VGPR 109 Monate (s. Abb. 8). Es zeigte sich, dass der Remissionsstatus vor Hochdosistherapie keine statistische signifikante Relevanz für das Gesamtüberleben (p=0,0698) oder für das rezidiv-/progressionsfreie Überleben (p= 0,1083) hatte. Für das Gesamtüberleben zeichnete sich allerdings statistisch ein Trend ab, der sich bei höheren Fallzahlen eventuell noch verstärken würde.

Dagegen war das Therapieergebnis *nach* Hochdosistherapie ein signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (p=0,0116, s. Abb. 7) und das rezidiv-/progressionfreie Überleben (p=0,0002, s. Abb. 9). Das 3-Jahres-Überleben betrug für die Patienten mit CR oder VGPR 79,5 Monate und halbierte sich für die Patienten, die nur eine PR erreichten (43,5 Monate). Hierbei ist zu bemerken, dass nach maximal 120 Monaten Beobachtungszeit die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Erreichen einer CR/VGPR noch bei über 50% lag und somit das Errechnen einer Zeitangabe für das mediane OS nicht möglich ist. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve der Patienten, die im MR/NC oder PD transplantiert wurden erklärt sich durch die niedrige Patientenzahl mit, wie zu erwartender, kurzfristig schlechter Prognose. Ein Patient, der im Tumorprogress transplantiert wurde und nachfolgend eine CR erreichte, bedingt hier den langen Verlauf dieser Kurve. Das mediane rezidiv-/progressionsfreie Überleben betrug 48 Monate nach Erreichen einer CR oder VGPR nach Transplantation und 15 Monate nach Erreichen einer PR vs. 14 Monate nach Erreichen einer MR/NC/PD. Das 3-Jahres-EFS betrug nach Erreichen einer CR oder VGPR nach Transplantation 89,5 Monate und bei einer PR nur 20 Monate. Erreichten die Patienten nicht dieses Remissionsstadium, kam es in jedem untersuchten Fall zu einem Progress innerhalb der ersten zwei Jahre.



No. at Risk							
CR/ VGPR	9	7	6	4	4	1	0
PR	31	20	13	12	7	1	0
MR/ NC/ PD	15	9	5	2	1	0	0

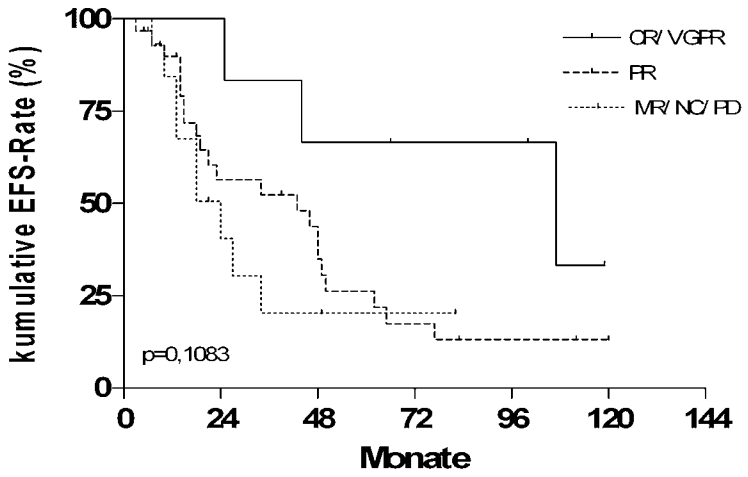
Abb. 6 Gesamtüberleben nach Remissionsstatus vor Transplantation



No. at Risk							
CR/ VGPR	34	24	19	15	10	1	0
PR	16	10	3	2	0	0	0
MR/ NC/ PD	5	1	1	1	1	0	0

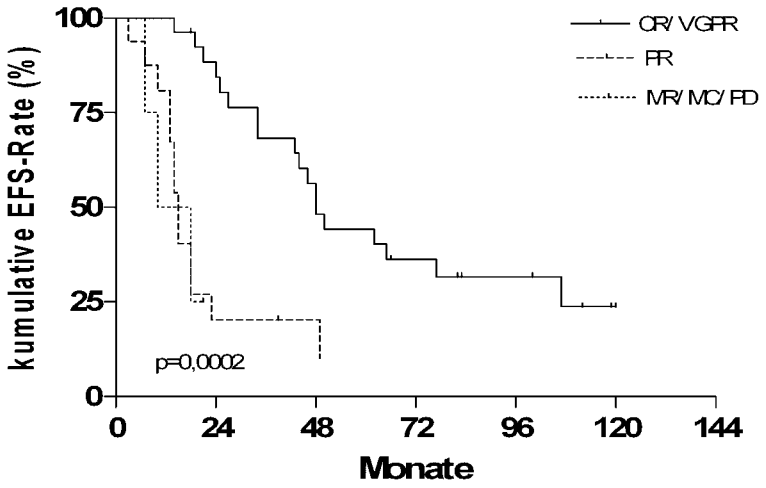
Abb. 7 Gesamtüberleben nach Remissionsstatus nach Transplantation

No.: Numbers; CR: komplette Remission; VGPR: very good partial response; PR: partielle Remission; MR: minor response; NC: no change; PD: Progressive desease



No. at Risk							
CR/ VGPR	9	7	5	4	4	1	0
PR	31	15	10	5	3	1	0
MR/ NC/ PD	15	5	3	2	0	0	0

Abb. 8 rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Remissionsstatus vor Transplantation



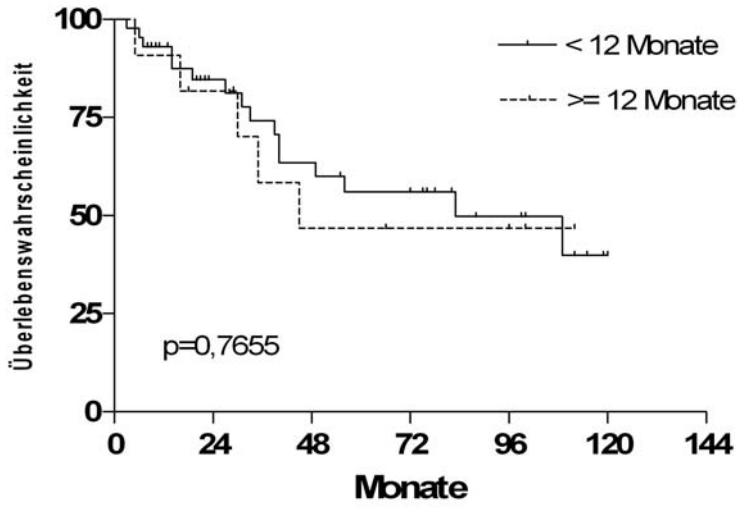
No. at Risk							
CR/ VGPR	34	22	14	9	6	1	0
PR	16	3	3	0	0	0	0
MR/ NC/ PD	5	0	0	0	0	0	0

Abb. 9 rezidiv-/pogressionsfreies Überleben nach Remissionsstatus nach Transplantation

No.: Numbers; CR: komplette Remission; VGPR: very good partial response; PR: partielle Remission; MR: minor response; NC: no change; PD: Progressive desease

Zusammenfassend zeigen diese Analysen, dass durch die Gabe einer Hochdosistherapie die Ansprechraten verbessert werden können und damit auch eine Verbesserung der Prognose bezüglich Gesamtüberleben und rezidiv-/ progressionsfreiem Überleben erreicht werden kann.

Zur Beantwortung der Frage, ob eine zügige Durchführung einer Hochdosistherapie einen Einfluss auf die Therapieergebnisse hatte, wurde die *Abhängigkeit des Gesamtüberlebens und des rezidiv-/progressionsfreien Überlebens von der Zeitdauer zwischen erster systemischer Therapie und Hochdosistherapie* untersucht. Als Cut-off wurde ein Zeitraum von 12 Monaten gewählt, um eine Vergleichbarkeit mit bereits publizierten Daten zu gewährleisten. Für das Gesamtüberleben ergab sich ein medianes OS von 83 Monaten in der innerhalb von 12 Monaten transplantierten Gruppe. Dies entsprach dem medianen Gesamtüberleben aller transplantierten Patienten. Die später transplantierten Patienten hatten ein medianes Gesamtüberleben von 45 Monaten. Dieser Unterschied war trotz der Verdoppelung der Zeit nicht signifikant (p=0,7655). Dies kann an der unterschiedlichen Gruppengröße und der Verteilung der zensierten Daten liegen, denn in der Gruppe der nach 12 Monaten transplantierten wurden nach dem letzten Ereignis nur noch vier Patienten beobachtet, während in der anderen Gruppe noch deutlich mehr (15 Patienten) weiter beobachtet wurden (s. Abb. 10).

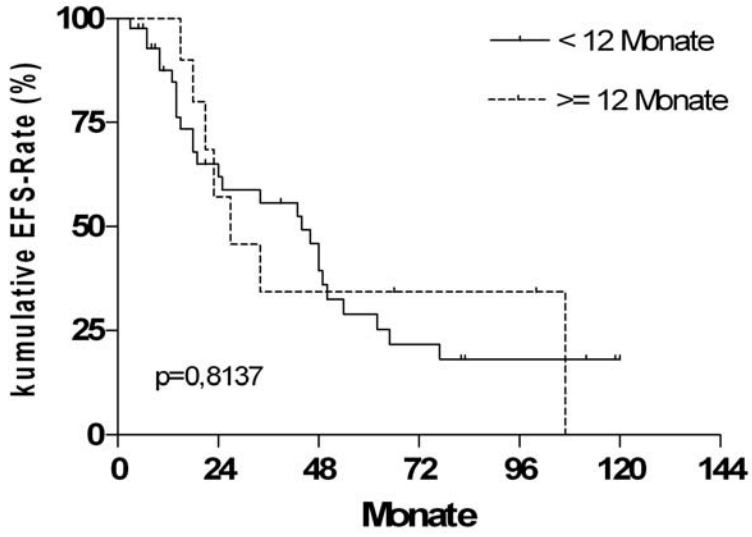


No. at Risk						
<12 Monate	45	34	20	15	8	1
>=12 Monate	11	9	5	4	3	1

Abb. 10
Gesamtüberleben nach Dauer zwischen 1. systemischer Therapie und 1. HD-Therapie

No.: Number; HD: Hochdosistherapie

Das mediane EFS betrug in der innerhalb von 12 Monaten transplantierten Gruppe 44 Monate gegenüber 27 Monaten in der später transplantierten Gruppe. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,8137, s. Abb. 11).



No. at Risk						
< 12 Monate	55	21	14	7	4	1
>= 12 Monate	11	6	4	4	2	0

Abb. 11 rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Dauer zwischen 1. systemischer Therapie und 1. HD-Therapie

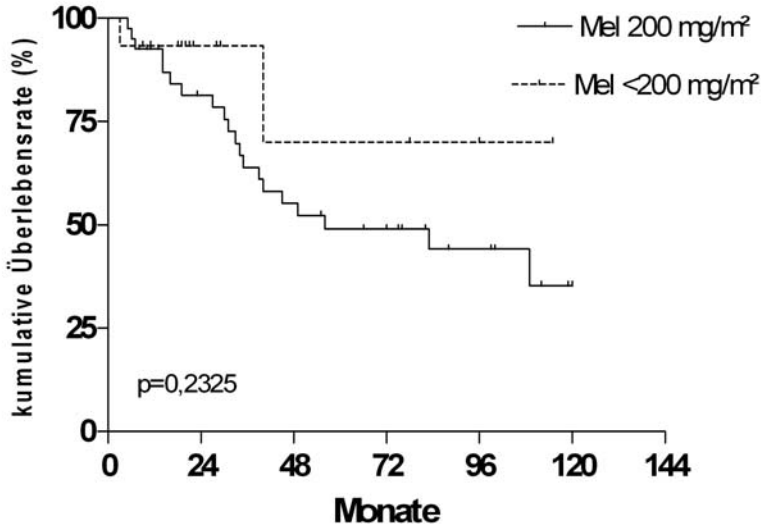
EFS: Event free survival; No.: Number; HD: Hochdosis

Betrachtet man die *Therapieergebnisse in Abhängigkeit von der applizierten Dosis*, so ergeben sich folgende Probleme: Die Mehrzahl der hier untersuchten Patienten erhielt zwei Hochdosiskurse, wobei der erste zum Teil bereits dosisreduziert appliziert wurde. Bei Patienten, die initial Melphalan 200 mg/m² erhielten, erhielten einige im zweiten Kurs eine Dosisreduktion oder evtl. keinen zweiten Hochdosis-Kurs. Dies konnte selbstverständlich auch nach initial reduzierter Dosis vorkommen. Diese Dosisreduktion war immer eine Einzelfallentscheidung und bei initialer Dosisreduktion meistens durch Komorbiditäten, Therapiekomplikationen in der Induktion oder fortgeschrittenes Alter begründet. Eine Dosisreduktion oder der Verzicht auf eine zweite Hochdosistherapie war meist durch Nebenwirkungen der ersten Therapie begründet, z.T. war keine zweite Hochdosistherapie vorgesehen, z.T. erfolgte auf Wunsch des Patienten keine weitere Hochdosistherapie. Diese Umstände führten zu sehr unterschiedlichen Melphalan-Dosen, so dass eine vergleichende Aussage schwierig und eine Gruppenbildung unumgänglich ist. Um eine gewissen Überschaubarkeit zu wahren, wurden hier die Daten des ersten Hochdosis-Kurses

analysiert und die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe beinhaltete die Patienten, die im ersten Hochdosis-Kurs Melphalan 200 mg/m² (Mel 200) erhielten (n=39), die zweite Gruppe bestand aus den Patienten, die weniger als 200 mg/m² Melphalan erhielten (n=15) (mittlere applizierte Dosis: 138 mg/m²). Einige Patienten wurden mit einer TBI mit Busulphan und Cyclophosphamid konditioniert (n=2). Diese wurden in die Mel 200-Gruppe eingeschlossen. Hieraus ergaben sich die folgenden Ergebnisse:

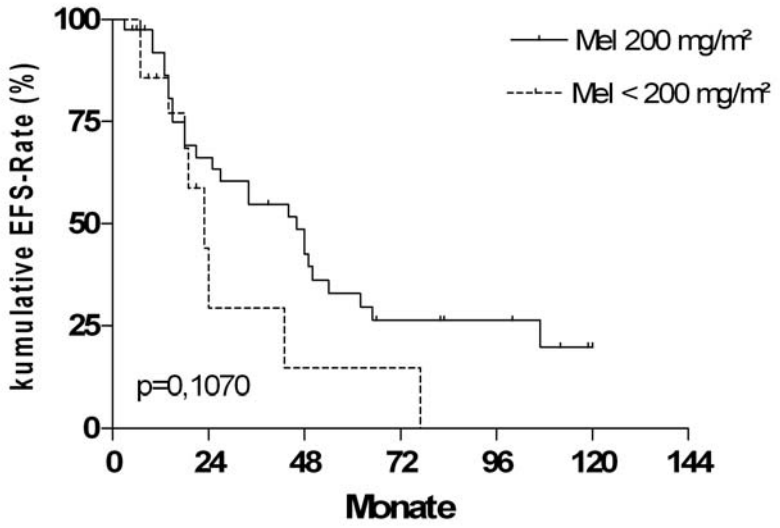
In der Mel 200-Gruppe (n=41) erreichten nach abgeschlossener Therapie 16 Patienten eine CR (39%), 10 Patienten eine VGPR (24%), 13 Patienten eine PR (31,7%), ein Patient (2,4%) war nach der Therapie progredient und ein Patient (2,4%) verstarb nach der ersten Hochdosistherapie. In der Gruppe mit Dosisreduktion (n=15) erreichten 5 Patienten eine CR (33,3%), drei Patienten eine VGPR (20%), drei Patienten eine PR (20%), ein Patient eine MR (6,7%), ein Patient eine NC (6,7%) und ein Patient verstarb nach der ersten Hochdosistherapie (6,7%). Die Remissionsrate in der Mel 200-Gruppe betrug für CR und VGPR also 73% versus 53,3%.

Das Gesamtüberleben belief sich im Median auf 56 Monate in der Mel 200-Gruppe. In der dosisreduzierten Gruppe wurde die 50%-Marke nicht unterschritten. Ein Großteil der Patienten befand sich hier noch in relativ kurzer Beobachtung (< 2 Jahre) (s. Abb.12). Eine weitergehende Aussage bleibt abzuwarten. Das krankheits-/rezidivfreie Überleben belief sich im Median auf 46 Monate in der Mel 200-Gruppe gegenüber 23 Monaten in der dosisreduzierten Gruppe. Es kam also zu einer Verdoppelung der medianen EFS bei Applikation von Melphalan 200 mg/m². Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (p=0,1070), zeigt aber eine gewisse Präferenz zu Gunsten einer höheren Melphalan-Dosis (s. Abb. 13).



No. at Risk							
Mel 200mg/m²	41	29	20	14	9	1	0
Mel <200mg/m²	15	7	4	4	2	1	0

Abb. 12 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Melphalan-Dosis im 1. HD-Kurs



No. at Risk							
Mel 200mg/m²	41	24	16	8	6	1	0
Mel <200mg/m²	15	3	2	1	0	0	0

Abb. 13: rezidiv-/krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Melphalan-Dosis im 1. HD-Kurs

EFS: Event free survival; No: Number; Mel: Melphalan; HD: Hochdosis

3.2.1 Vergleich von Single- und Tandemtransplantation

Zur Beantwortung der Frage, ob die Therapieergebnisse durch die Anzahl der Transplantationen beeinflusst wurden, untersuchten wir sowohl die einmalig (n=12) als auch die zweimalig transplantierten Patienten (Tandemtransplantation) (n=44) getrennt voneinander:

Bei den Patienten, die eine *Tandemtransplantation* erhielten (n=44) ergaben sich bei der Therapieevaluation *vor* der ersten Hochdosistherapie folgende Ergebnisse: Durch Induktions- und Mobilisierungstherapie erreichten 11,4% Patienten eine CR (n=5), 6,8% eine VGPR (n=3), der Großteil, nämlich zwei Drittel der Patienten eine PR (63,6%, n=28), 9,1% Patienten eine MR (n=4), drei Patienten ein NC (6,8%) und ein Patient (2,3%) war progredient.

Nach Durchführung der Tandemtransplantation zeigte sich folgendes Bild: Die meisten Patienten (43,2%, n=19) erreichten eine CR, jeweils mehr als ein Viertel (27,3%, n=12) eine VGPR oder PR, ein Patient eine MR. Nach Tandemtransplantation war primär kein Patient progredient. Das Therapieansprechen in der Gruppe der Tandem-transplantierten Patienten betrug also vor Hochdosistherapie 81% bezogen auf das Erreichen einer CR, VGPR oder PR. Nach zweifacher Hochdosistherapie konnte bei fast allen Patienten (97,8%, n=43) ein Ansprechen nachgewiesen werden.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebten noch 15 der Tandem-transplantierten Patienten (34,1%), 28 waren bereits verstorben (63,6%) und ein Patient erschien nicht zu den Kontrollen. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten betrug 109 Monate (5-120 Monate). Achtundzwanzig Patienten (68,6%) erlitten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv oder einen Progress ihrer Erkrankung, 16 Patienten (36,4%) blieben krankheitsfrei und ein Patient (2,3%) entzog sich den Verlaufskontrollen. Das mediane krankheitsfreie Überleben für diese Gruppe (n=43, ohne einen Patienten mit Knochenmarktransplantation als zweite Hochdosistherapie) betrug 43 Monate (5-120 Monate).

In der Gruppe der *einmalig transplantierten Patienten* (n=12) wurden vier Patienten geplant einer einmaligen Hochdosistherapie zugeführt, bei acht Patienten wurde nach Durchführung der ersten Hochdosistherapie die Therapie unterbrochen (s.o.).

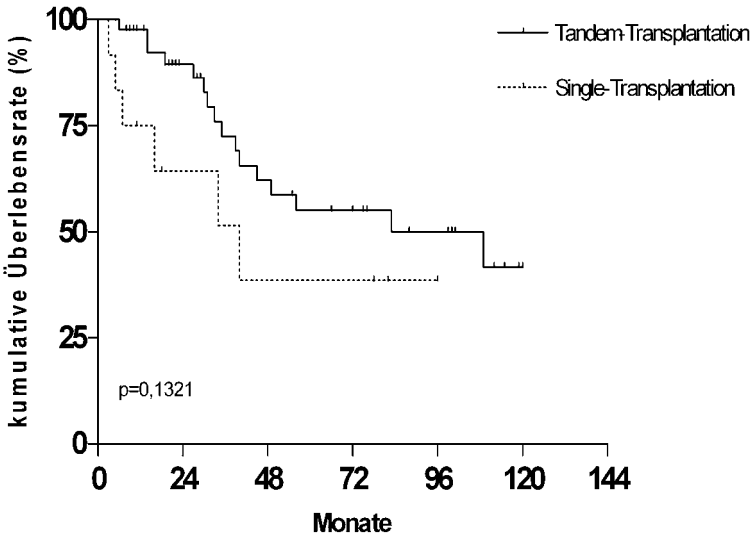
Vor der einmaligen Hochdosistherapie, d.h. nach abgeschlossener Induktions- und Mobilisierungstherapie, erreichte in dieser Gruppe ein Patient (8,3%) eine CR, vier Patienten (33,3%) eine VGPR, kein Patient eine PR, drei Patienten (25%) eine MR, zwei Patienten (16,7%) eine Krankheitsstabilisierung und zwei Patienten waren progredient. Es hatten also im Vergleich zu den Tandemtransplantierten zu diesem Zeitpunkt bereits doppelt so viele Patienten einen guten Remissionsstatus (CR und VGPR 40% vs. 18%).

Nach der einmaligen Hochdosistherapie erreichten im Staging zwei Patienten (16,7%) eine CR, ein Patient eine VGPR (8,3%), vier Patienten eine PR (33,3%), ein Patient (8,3%) eine NC und zwei Patienten (16,7%) waren progredient. Bei diesen Patienten handelte es sich nicht um die vor der Hochdosisbehandlung progredienten Patienten. Zwei Patienten (16,7%) verstarben vor erneuter Evaluation. Von diesen 12 Patienten lebten zum Erhebungszeitpunkt noch die Hälfte (50%) der Patienten. Das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe der einmalig transplantierten Patienten (n=12) betrug 40 Monate (3-96 Monate). Sieben Patienten (58,3%) erlitten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv oder einen Progress der Erkrankung. Das mediane krankheits-/progressionsfreie Überleben betrug 15 Monate (3-77 Monate).

Die unterschiedlichen *Therapieergebnisse und Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der Anzahl der Hochdosis-Zyklen* sind in Tabelle 7 und Abb. 14 und 15 dargestellt. Die Gesamtansprechrate (CR, VGPR und PR) nach Tandemtransplantation lag bei 97,8%, nach einmaliger Transplantation bei 58%. Nach Tandemtransplantation konnten deutlich bessere mediane Überlebenszeiten sowohl für das mediane Gesamtüberleben (109 vs. 40 Monate) als auch für das mediane rezidiv-/ progressionsfreie Überleben (43 vs. 15 Monate) festgestellt werden. Das Drei-Jahresüberleben betrug 73% für die Tandem-Gruppe und 53% für die Single-Hochdosis-Gruppe. Das Drei-Jahres-EFS betrug 53% in der Tandem-Gruppe und 36% in der Single-Hochdosis-Gruppe (s. Abb. 15).

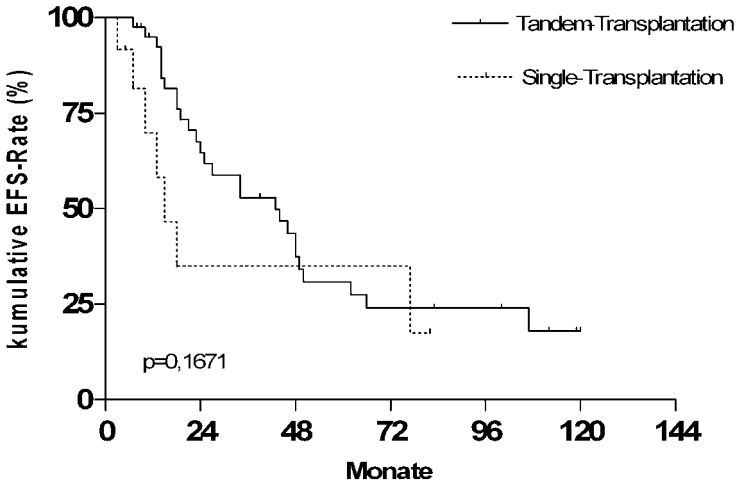
Die Unterschiede für das Gesamtüberleben (p=0,1321) und das EFS (p=0,1671) waren allerdings nicht statistisch signifikant. Am ehesten liegt dies für das Gesamtüberleben an der unterschiedlichen Gruppengröße der untersuchten Einzelgruppen und an der unterschiedlichen Verteilung innerhalb der Gruppen. Für das EFS ist der p-Wert nur eingeschränkt aussagekräftig, da sich die Kurven überschneiden. Eine größere Fallzahl würde hier genauere Ergebnisse aufzeigen können.

Durch die Hochdosistherapie konnte in allen Remissionsstadien in Durchschnitt eine Verbesserung des Remissionsgrades erreicht werden. Dieser Effekt war bei schlechtem Remissionsgrad vor der Hochdosistherapie nach Tandemtransplantation im Vergleich zur einmaligen Hochdosistherapie stärker ausgeprägt. Das heißt, dass besonders Patienten, für die durch eine Induktion keine gute Remission erreicht werden konnte, von einer zweimaligen Hochdosistherapie profitierten (s. Tab. 7).



No. at Risk							
Tandem-Transpl.	43	29	19	14	10	1	0
Single-Transpl.	12	6	4	4	1	0	0

Abb. 14 Gesamtüberleben nach Tandem- oder Single-Transplantation



No. at Risk							
Tandem-Transpl.	43	23	14	8	6	1	0
Single-Transpl.	12	4	4	4	0	0	0

Abb. 15 rezidiv-progressionsfreies Überleben nach Tandem- oder Single- Tranplantation

EFS: event free survival; No.: Number; Transpl.: Transplantation

Tabelle 7. Therapieergebnisse nach Anzahl der Hochdosis-Zyklen

Ergebnis	Patienten mit Tandemtransplantation (n=44)				Patienten mit 1 autol. PBSCT (n=12)			
	Fazit vor Hochdosis		Therapieoutcome		Fazit vor Hochdosis		Therapieoutcome	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
CR	5	11,4	19	43,2	1	8,3	2	16,7
VGPR	3	6,8	12	27,3	4	33,3	1	8,3
PR	28	63,6	12	27,3	0	0	4	33,3
MR	4	9,1	1	2,3	3	25	0	0
NC	3	6,8	0	0	2	16,7	1	8,3
PD	1	2,3	0	0	2	16,7	2	16,7
verstorben vor Staging	0	0	0	0	0	0	2	16,7

Blutstammzelltransplantation; CR: komplette Remission; VGPR: very good partial response; PR: partial response; MR: minor response; NC: no change; PD progressive desease

Stellt man die Verläufe der geplant nur einmalig transplantierten Patienten denen mit Abbruch nach der ersten Hochdosisgabe gegenüber, ergibt sich folgendes Bild: Die geplant einmalig transplantierten Patienten hatten ein längeres Gesamtüberleben (über 50% der Patienten lebten zum Erhebungszeitpunkt noch vs. 34 Monate) und rezidiv-/progressionsfreies Überleben (77 vs. 13 Monate). Auch hier waren die Unterschiede in den Überlebenszeiten nicht signifikant (OS p=0,1086, EFS p=0,0813). Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen sei hier nochmals auf den rein informativen Charakter hingewiesen. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind zur Wahrung der Übersichtlichkeit im Anhang dargestellt (Abb. A1, Abb. A2).

3.2.2 Hochdosisbehandelte Patienten ab 60 Jahren

Die meisten prospektiven Studien zur Behandlung des Multiplen Myeloms mittels Hochdosistherapie schließen Patienten aus, die älter als 60 Jahre sind. In unserem Patientengut gab es aber eine beträchtliche Gruppe von Patienten, die trotz ihres fortgeschrittenen Alters einer Hochdosistherapie zugeführt wurden (20 von 56 Patienten). Eine solche Behandlung ist für diese Altersgruppe durchführbar und zielführend, da mehrfach gezeigt werden konnte, dass das Lebensalter keinen unabhängigen Risikofaktor darstellt (Gertz et al., 2007; Kumar et al., 2008). Es soll im Folgenden nochmals gesondert diese Patientengruppe analysiert werden, um festzustellen, inwieweit sie sich in Bezug auf Therapieergebnisse und Nebenwirkungen (s. Kap. 3.3.1) von dem Gesamtkollektiv unterscheidet.

Im entsprechenden Zeitraum erhielten 20 Patienten, die 60 Jahre oder älter waren, eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Das mediane Alter betrug 63,5 Jahre (60-72 Jahre). Insgesamt wurden ihnen 35 Hochdosis-Zyklen mit nachfolgender PBSCT verabreicht. Sieben Patienten erhielten im ersten Hochdosis-Kurs die volle Melphalan-Dosis von 200mg/m². Dreizehn Patienten erhielten weniger als 200 mg/m² Melphalan (zwei Patienten 160

mg/m², neun Patienten 140 mg/m², je ein Patient 120 und 100 mg/m²). Die mittlere applizierte Melphalan-Dosis lag für alle älteren Patienten bei 160 mg/m² (138 mg/m² bei den Patienten mit Dosisreduktion). Die mittlere Dosis reinfundierter CD-34-positiver Zellen betrug 4,3 x 10^6 Zellen/µg.

Von den 20 Patienten dieser Gruppe erreichte vor Einleitung einer Hochdosistherapie nur je ein Patient eine CR oder VGPR (5%). Zehn Patienten erreichten eine PR (50%) und drei Patienten (15%) eine MR. Vier Patienten erreichten eine Tumorstabilisierung (20%) und ein Patient war progredient (5%).

Bei fünf Patienten (25%) wurde nach der Hochdosisbehandlung schließlich eine CR, bei sieben Patienten (35%) eine VGPR und bei vier Patienten (20%) eine PR erreicht. Bei jeweils einem Patienten (5%) konnte nach der Hochdosisbehandlung eine MR, NC oder PD postuliert werden. Ein Patient (5%) verstarb nach der Therapie vor Durchführung eines Stagings. In Tabelle 8 sind diese Ergebnisse den Behandlungserfolgen der jüngeren Patienten gegenübergestellt (s. auch Tab. 3A).

Tabelle 8. Therapieergebnisse vor und nach Hochdosistherapie in Abhängigkeit vom Alter

Ergebnis	vor HD+PBSCT n (%)		nach HD+PBSCT n (%)	
	>= 60 Jahre	< 60 Jahre	>= 60 Jahre	< 60 Jahre
CR	1 (5)	5 (13,8)	5 (25)	16 (44,3)
VGPR	1 (5)	2 (5,5)	7 (35)	6 (16,6)
PR	10 (50)	22 (60,9)	4 (20)	12 (33,3)
MR	3 (15)	4 (11,1)	1 (5)	0 (0)
NC	4 (20)	1 (2,8)	1(5)	0 (0)
PD	1 (5)	2 (5,5)	1 (5)	1 (2,8)
verst. vor Staging	0	0	1 (5)	1 (2,8)

HD: Hochdosistherapie; PBSCT: periphere Blutstammzelltransplantation; CR: komplette Remission; VGPR: very good partial response; PR: partielle Remission; MR minor response; NC: no change; PD: progressive desease; verst.: verstorben

Insgesamt lag die Ansprechrate (CR, VGPR, PR) bei den älteren Patienten vor der Hochdosistherapie bei 60% und nach durchgeführter Hochdosistherapie bei 80%. Im Vergleich dazu lag sie bei den Patienten jünger als 60 Jahre bei 80,2% vor und bei 94,2% nach Hochdosistherapie. Die Ansprechrate konnte also in beiden Gruppen durch die Anwendung einer Hochdosistherapie deutlich verbessert werden. Die etwas stärkere Verbesserung bei den älteren Patienten kann auf ihr schlechteres Ansprechen auf die Induktionstherapie zurückgeführt werden. Auch für die älteren Patienten konnte durch die Hochdosistherapie in den meisten Fällen ein besseres Remissionsstadium erreicht werden (s. Tab. 8 und Anhang Tab. 3A).

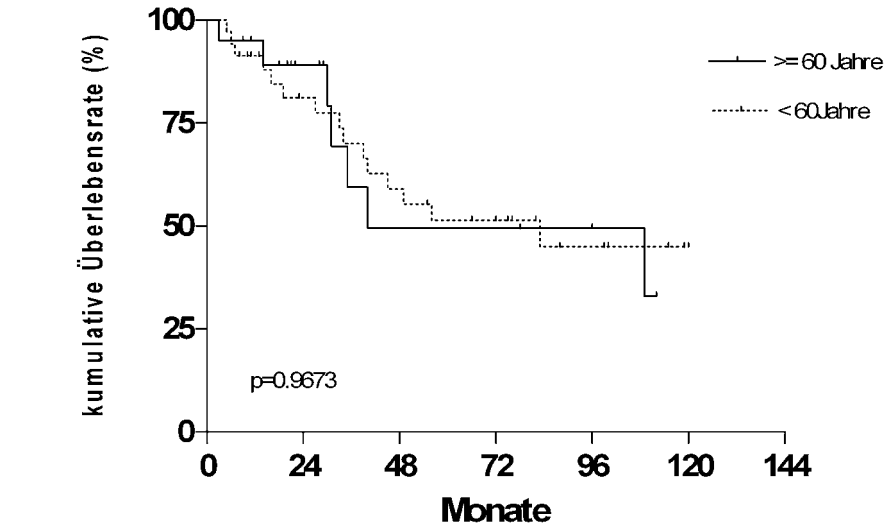
Wurden die älteren Patienten mit der vollen Melphalan-Dosis behandelt, erreichten sie bessere Ansprechraten (CR, VGPR, PR) als bei reduzierter Dosis (s. Tab. 9). Diese setzten sich auch in ein längeres EFS (27 vs. 21 Monate) fort, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Dosisreduktion schien in den ersten zwei Jahren keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben. Bei größtenteils kurzer Beobachtungszeit bleibt der weitere Verlauf abzuwarten (s. Abb. 18 und 19).

Tabelle 9. Therapieergebnisse bei Patienten >= 60 Jahre in Abhängigkeit von der Melphalan-Dosis im ersten Hochdosis-Kurs (n=20)

Ergebnis	Patienten >= 60 Jahre (n=20) N (%)	Mel 200 (n=7) N (%)	Mel reduziert (n=13) N (%)
CR	5 (25)	2 (28,6)	3 (23,1)
VGPR	7 (35)	4 (57,1)	3 (23,1)
PR	4 (20)	1 (14,3)	3 (23,1)
MR	1 (5)	0	1 (7,7)
NC	1 (5)	0	1 (7,7)
PD	1 (5)	0	1 (7,7)
verstorben	1 (5)	0	1 (7,7)

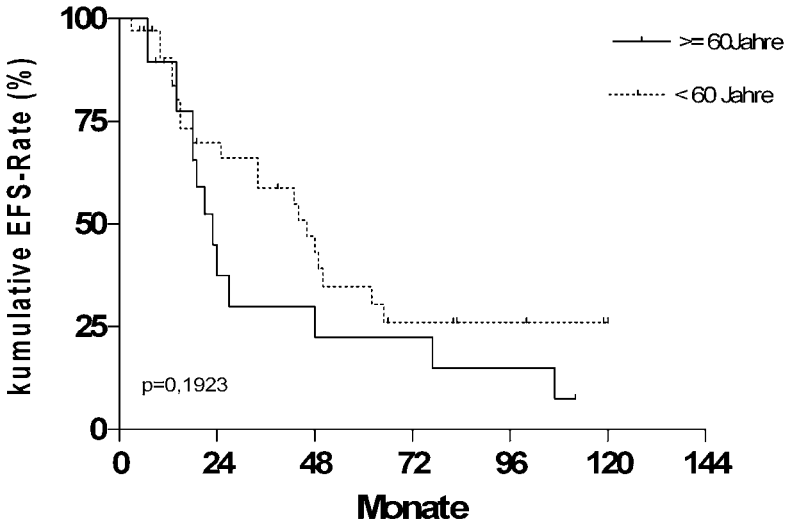
Mel: Melphalan; CR komplette Remission; VGPR: very good partial response; PR: partiellel Remission; MR: minor response; NC: no change; PD: progressive desease

Das mediane Gesamtüberleben betrug formal in der älteren Gruppe 40 Monate und in der jüngerem Gruppe 83 Monate. Nach 40 Monaten stellte sich eine Plateau ein und die Kurven nähern sich ersichtlich an (s. Abb. 16). Auch hier würde eine längere Beobachtungszeit für beide Gruppen deutlichere Ergebnisse ergeben. Letztendlich ist nach den Kaplan-Meier-Kurven die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 50 vs. 52% ähnlich. Das mediane rezidiv-/progressionsfreie Überleben (s. Abb. 17) betrug bei den älteren Patienten 23 Monate und war damit nur halb so lang wie bei den jüngeren Patienten (46 Monate). Weder für das Gesamtüberleben noch für das rezidiv-/progressionsfreie Überleben konnte ein signifikanter Unterschied für den Verlauf bei Patienten älter als 60 Jahre festgestellt werden (p=0,9673 für OS, p=0,1973 für EFS). Auch hier gelten die o.g. Einschränkungen für die Berechnung und Interpretation der Signifikanz.



No. at Risk							
>= 60 Jahre	20	12	6	6	4	2	0
< 60 Jahre	35	23	17	12	7	1	0

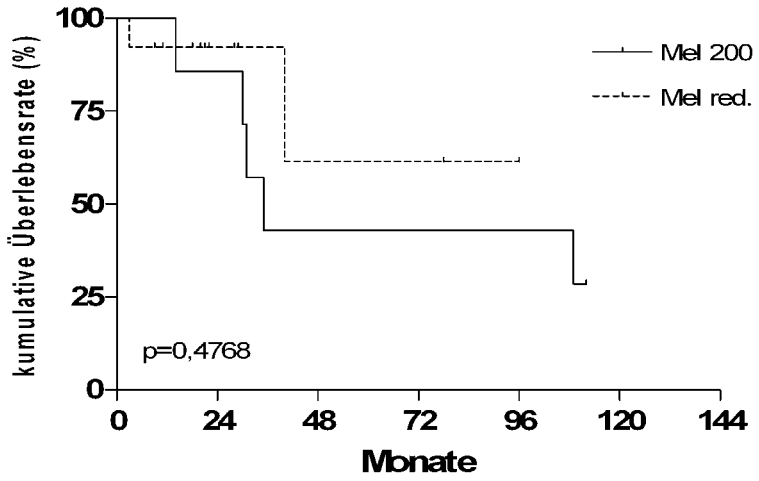
Abb. 16 Gesamtüberleben nach Altersgruppen



No. at Risk							
> =60 Jahre	20	6	4	4	3	1	0
< 60 Jahre	35	20	12	6	4	1	0

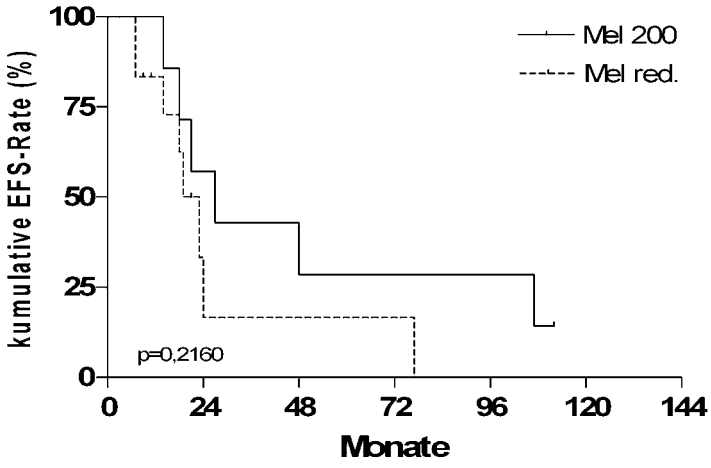
Abb. 17 rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Altersgruppen

EFS: event free survival, No.: Number



No. at Risk						
Mel 200	7	6	4	4	2	2
Mel red.	13	6	3	2	1	0

Abb. 18 Gesamtüberleben der Patienten >= 60 Jahre in Abhängigkeit von der Melphalandosis im 1. HD-Kurs



No. at Risk						
Mel 200	7	5	3	3	2	1
Mel red.	13	2	2	2	0	0

Abb. 19
rezidiv-/progressionsfreies Überleben bei Patienten >= 60 Jahre in Abhängigkeit der Melphalan-Dosis im 1. HD-Kurs

EFS: Event free survival; Mel: Melphalan; red.: reduziert; No.: Numbers; HD: Hochdosis

Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben im Vergleich der beiden Gruppen veränderten sich auch nach Bereinigung der nicht krankheits- oder therapieassoziierten Todesfälle nicht. In der Gruppe der jüngeren Patienten waren zwei von 14 dokumentierten Todesfällen (14%) nicht krankheits- oder therapieassoziiert und zwei ohne bekannte Todesursache. Diese beiden letzten wurden den assoziierten Todesfällen zugeordnet. In der Gruppe der älteren Patienten handelte es sich bei einem von sieben Patienten um einen nicht-assozierten Todesfall (14%). In der Kaplan-Meier-Analyse ließ sich weiterhin kein signifikanter Unterschied feststellen, es schien sich aber für beide Gruppe nach ca. vier Jahren ein Plateau abzuzeichnen (s. Anhang Abb.A13).

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei Patienten ab 60 Jahren trotz insgesamt schlechterer Ansprechraten, z.B. aufgrund weniger intensiver Therapie, eine Verbesserung des Therapieergebnisses durch eine Hochdosistherapie erreicht wird. Die niedrigeren Ansprechraten wirkten sich aber bei den hier untersuchten Patienten nicht negativ auf die Langzeitprognose aus, d.h. das Erreichen einer kompletten Remission ist hier nicht von gleicher Bedeutung wie bei den jüngeren Patienten.

3.2.3 Therapieergebnisse zu weiteren Patienten- und Krankheitsmerkmalen

Zur weiteren Differenzierung des Risikoprofils der hochdosisbehandelten Patienten wurde das Ansprechen auf die Therapie untersucht und univariate Analysen der Überlebenszeiten und des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit von weiteren Patienten- und Krankheitsmerkmalen durchgeführt (Immunglobulin-Status, Stadium, Zytogenetik, Leichtkettenproteinurie und Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel). Aufgrund der niedrigen Fallzahlen war eine Gruppenbildung sinnvoll. Die detaillierten Ergebnisse sind im Anhang (s. Anhang Tab. A3) dargestellt. Letztendlich ließ die kleine Fallzahl und die z.T. nur lückenhaft zur Verfügung stehenden Informationen keinen Rückschluss auf eine Risikoabschätzung zum Erreichen einer Remission vor oder nach Hochdosistherapie zu.

Wenngleich sich in den Kaplan-Meier-Kurven z.T. deutliche Unterschiede zeigten, waren davon nur einige statistisch signifikant. Dazu gehörten das Gesamtüberleben und das EFS in Abhängigkeit vom Therapieergebnis nach Hochdosistherapie (s. Abb. 7 und 9). Dies galt sowohl in der Gruppenerfassung (OS p=0,0116, EFS p=0,0002) als auch in der Aufschlüsselung der einzelnen Remissionskriterien für das EFS (p=0,0001). Ein signifikanter Unterschied fand sich auch für das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit Chromosomenstatus (p=0,0001), d.h. bei Nachweis einer Deletion 13q- in der normalen Cytogenetik oder auch in der FISH-Analyse. Die Nachweismethode war allerdings retrospektiv teilweise nicht zu erfassen, so dass die Untersuchung dieses Parameters letztendlich nicht aussagekräftig ist.

Die weiteren Parameter hatten keine statistische Relevanz und sind im Anhang graphisch dargestellt (s. Anhang Abb. A3-A11). Bei diesen Untersuchungen handelt es sich ausschließlich um univariate Analysen, da die Patientenzahl eine valide Multivarianz-Analyse nicht zulässt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung haben insgesamt aufgrund der niedrigen Fallzahlen nur deskriptiven Charakter und sind nur als Hinweis auf ein mögliches Verhalten eines größeren Patientenkollektivs zu interpretieren.

3.3 Nebenwirkungen der Hochdosistherapie

Zur Beurteilung der Therapietoxizität wurden 100 Hochdosis-Zyklen untersucht. Alle Zyklen waren auswertbar. Die Nebenwirkungen wurden mittels WHO-Kriterien evaluiert.

Schwere Nebenwirkungen (WHO-Grad III-IV) traten wie folgt auf:

Im Vordergrund standen die Hämatotoxizität, Fieber/Infektionen und gastrointestinale Nebenwirkungen. Eine Knochenmarktoxizität Grad III-IV konnte nach allen Zyklen beobachtet werden. Die durchschnittliche Zeit bis zum Überschreiten der Neutropenieschwelle (> 0,5 Neutrophile/nl) betrug unter G-CSF-Gabe 9,9 Tage nach autologer Stammzelltransplantation (Tag 0). Hämatopoetische Wachstumsfaktoren erhielten dabei alle Patienten. Die durchschnittliche Zeit bis zum Überschreiten der Thrombopenieschwelle (> 20 Thrombozyten/nl) betrug 11,4 Tage nach autologer Stammzelltransplantation (Tag 0). Im Mittel benötigten die Patienten eine Substitution mit 2,45 Erythrozytenkonzentraten und 1,9 Thrombozytenkonzentraten pro Therapiezyklus. Im Mittel waren die Patienten ab dem Tag der autologen Stammzelltransplantation 15,1 (9-52) Tage stationär untergebracht.

Nach etwa der Hälfte (49%) aller Zyklen entwickelte sich eine schwere Mukositis. Bei einem Viertel (26%) kam es zu schwerer Übelkeit, bei 15% zu schwerem Erbrechen, bei 10% zu schweren Diarrhöen. Unter vier Zyklen kam es zu schweren Nierenschädigungen und unter zwei Zyklen zu schweren Leberschäden. Nach sechs Zyklen konnte eine schwere Neurotoxizität postuliert werden.

Nach 30 Zyklen kam es zu Fieberentwicklung in der Neutropenie, die die Anwendung von Antibiotika notwendig machte. Schwere Infektionen waren nach 53 Zyklen zu beobachten. Bei 37 Fällen gelang die sichere Darstellung eines Fokus oder ein Keimnachweis. Darunter war ein Fall einer Candida-glabrata-Sepsis, ein Fall einer Aspergilluspneumonie, fünf Fälle einer schweren Candida-Mukositis und 6 Fälle mit klinischem Verdacht auf eine systemische Pilzinfektion, die auch eine entsprechende intravenöse antimykotische Therapie nach sich zogen.

In einem Fall kam es zu einer Herpes-Zoster-Infektion, in einem Fall zu einer CMV-Infektion. Es trat ein Fall einer viralen Hepatitis auf. Der Nachweis einer nosokomialen Infektion konnte nicht geführt werden. Evtl. handelte es sich auch um eine Virusreaktivierung. Vor Beginn der Behandlung war keine Hepatitis nachweisbar und eine Erregernachweis ließ sich nicht führen. Ein Patient wurde aufgrund des klinischen Verdachts einer generalisierten Virusinfektion mit Virustatika intravenös behandelt.

Tabelle 10. Nebenwirkungen nach Hochdosistherapie und PBSCT (n=100)

WHO Grad	0	I-II	III-IV	k. A.
Mukositis	35	13	49	3
Übelkeit	40	30	26	4
Erbrechen	58	21	15	6
Diarrhoe	63	23	10	4
Nephrotoxizität	70	1	4	25
Hepatotoxizität	74	12	2	12
Neuropathie	82	11	6	1
Fieber	40	22	30	8
Infektion	37	7	53	3

PBSCT: periphere Blutstammzelltransplantation; WHO: World Health Organisation; k.A.: keine Angaben

Weitere Nebenwirkungen wurden wie folgt dokumentiert:

Drei kardiale, vier thrombembolische Ereignisse, eine toxisch-allergische Reaktion (s.u.), zwei Blutungskomplikationen, eine Strahlenpneumonitis nach Ganzkörperbestrahlung, zweimalig dokumentierte Bildung von Thrombozyten-Antikörpern. Im ersten Jahr nach Hochdosistherapie kam es in zwei Fällen zu Herpes-Zoster-Infektionen/-Reaktivierungen und in fünf Fällen zu schweren bakteriellen Infekten (zwei purulente Bronchitiden, eine Cholecystitis und zwei Abzessbildungen).

3.3.1 Therapieassoziierte Todesfälle

In Rahmen der Hochdosistherapie kam es zu vier therapieassoziierten Todesfällen. Dabei handelte es sich um je einen Patienten mit Listeriensepsis und Multiorganversagen und einen Patienten mit Candida-glabrata-Sepsis mit Multiorganversagen in der Agranulozytose nach erster Hochdosistherapie, um einen Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen in der Agranulozytose bei unklarem Fokus mit V.a. Pilzinfektion und virale Hepatitis nach zweiter Hochdosistherapie und um einen Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen nach Regeneration des Blutbildes innerhalb von 30 Tagen nach Behandlung. Dies entspricht einer therapieassoziierten Mortalitätsrate von 4%

bezogen auf die Anzahl der Hochdosis-Zyklen. Drei der therapieassoziierten Todesfälle ereigneten sich in den ersten Jahren des Bestehens des Transplantationszentrums, d. h. im Zeitraum von 1995 bis Dezember 1999 (42 Zyklen). Zu nur einem Todesfall kam es im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Juni 2006 (58 Hochdosis-Zyklen). Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 1,7%.

3.3.2 Nebenwirkungen der Hochdosistherapie bei Patienten ab 60 Jahren

Den 20 Patienten der älteren Gruppe wurden insgesamt 35 Hochdosiszyklen verabreicht. Die mittlere applizierte Dosis CD-34-positiver Stammzellen betrug 4,3 * x 10^6 Zellen/kg.

Auch bei den älteren Patienten dominierten die schweren hämatologische Nebenwirkungen. Diese wurden nach allen Zyklen beobachtet. Die durchschnittliche Zeit bis zum Überschreiten der Neutropenieschwelle (>0,5 Neutrophile/nl) betrug 10,1 Tage (5-14 Tage) nach autologer Stammzelltransplantation und unterschied sich somit nicht von der Zeit bei den Patienten jünger als 60 Jahre (10,2 Tage) (7-15 Tage). Die durchschnittliche Zeit bis zum Überschreiten der Thrombopenieschwelle (>20 Thrombozyten/nl) betrug 11,8 Tage (6-21 Tage) nach autologer Stammzelltransplantation (Tag 0) vs. 10,7 Tage (5-21 Tage) bei den jüngeren Patienten. Im Mittel benötigten die Patienten eine Substitution mit 3,4 Erythrozytenkonzentraten und 4,4 Thrombozytenkonzentraten pro Therapiezyklus. Im Mittel waren die Patienten ab dem Tag der autologen Stammzelltransplantation 15,2 Tage (10-52 Tage) stationär untergebracht.

Tabelle 11. Weitere Nebenwirkungen der Hochdosistherapie bei Patienten ab 60 Jahren

	Toxizität WHO Grad Anzahl der Zyklen N (%)		
	0 (%)	I-II (%)	III-IV (%)
Mukositis	20 (57)	3 (9)	12 (34)
Übelkeit	9 (26)	19 (54)	7 (20)
Erbrechen	20 (57)	12 (34)	3 (9)
Diarrhoe	19 (54)	10 29)	6 (17)
Nephrotoxizität	29 (83)	5 (14)	1 (3)
Hepatotoxizität	25 (71)	7 (20)	3 (9)
Neuropathie	31 (88)	1 (3)	3 (9)
Fieber	15 (43)	11 (31)	9 (26)
Infektion	11 (31)	2 (6)	22 (63)

Ein Großteil der Patienten hatte unter gastrointestinalen Nebenwirkungen zu leiden. So kam es nach 34% der applizierten Zyklen zu einer schweren Mukositis Grad III-IV nach WHO, nach 20% zu schwerer Übelkeit und nach 17% zu schweren Diarrhoeen. Ein weiteres Problem bestand in den infektiösen Komplikationen. Nach 26% der applizierten Zyklen entwickelte sich ein relevantes

Fieber in der Neutropenie, nach 63%, also ca. zwei Dritteln der Zyklen, kam es zu einer Infektion (s. Tab. 11). Es konnte in 17 Fällen ein Erreger isoliert oder der Fokus objektiviert werden. Eine Pilzinfektion konnte nach 2 Zyklen gesichert werden (ein Fall einer Aspergillus-, ein Fall einer Candida-Infektion), ein Patient wurde bei klinischem Verdacht auf eine Pilzinfektion therapeutisch mit Antimykotika behandelt. Akute Virusinfektionen spielten in dieser Patientengruppe keine Rolle. Nach zwei Zyklen kam es im therapiefreien Intervall zu Herpes-Zoster-Manifestationen, die mittels oraler Virusstatika behandelt werden konnten. Ein Patient erlitt eine Strahlenpneumonitis nach Ganzkörperbestrahlung. Nach Stammzellrückgabe kam es in einem Fall als Ausdruck einer allergisch-toxischen Reaktion zu Angina-pectoris-Beschwerden und einer akuten Linksherzdekompensation. Ein Fall von Reentrytachykardien wurde dokumentiert. Zu thrombembolischen Ereignissen kam es nur in einem Fall (Vena subclavia-Thrombose bei Portträger). In dieser Patientengruppe gab es nur einen therapieassoziierten Todesfall (Rate: 2,1% bei 35 Zyklen) im Rahmen einer Candida-glabrata-Sepsis mit Multiorganversagen in der Agranulozytose. Tabelle 12 zeigt Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Alter.

Tabelle 12. Weitere Grad III/IV-Toxizität (WHO) nach Hochdosistherapie in Abhängigkeit vom Alter

	alle n=100	< 60 Jahre n=65(%)	>= 60 Jahre n=35(%)
Mukositis	49	37(56,9)	12(34,3)
Übelkeit	26	19(29,2)	7(20)
Erbrechen	15	12(18,5)	3(8,6)
Diarrhoe	10	4(6,2)	6(17,1)
Nephrotoxizität	4	3(4,6)	1(2,9)
Hepatotoxizität	3	0(0,0)	3(8,6)
Neuropathie	6	3(4,6)	3(8,6)
Fieber	30	21(32,2)	9(25,7)
Infektion	53	31(47,7)	22(62,9)

WHO: World Health Organisation; HD: Hochdosis

4 Diskussion

Diese Untersuchung hat zum Ziel, anhand eines unselektierten Patientengutes, d.h. teils außerhalb von Studienbedingungen (41 Patienten wurden in Studien eingeschlossen) einen Beitrag zur Diskussion zu leisten, ob unter alltäglichen Bedingungen die international üblichen Therapieergebnisse für Remissionsraten, Gesamtüberleben und rezidiv-/progressionsfreies Überleben zu erreichen sind, die üblichen Risikofaktoren auch hier nachvollziehbar sind und das übliche Maß an Toxizitäten nicht überschritten wird. Weiterhin sollte erhoben werden, ob diese Daten ein Argument für eine Tandem-Transplantation im Vergleich zu einer einmaligen Transplantation sein können. Insbesondere sollte hierbei die Gruppe der über 60-jährigen Patienten analysiert werden. Die Analyse der Daten sollte auch zur Qualitätskontrolle an diesem zertifizierten Zentrum dienen.

Als generelles Problem für die Aussagekraft der Ergebnisse ist die kleine Anzahl an Patienten und oft unterschiedliche Gruppengröße und -verteilung zu nennen, die sich aus den vorliegenden Patientendaten ergeben. Ein Rückschluss auf das Verhalten größerer Kollektive ist deshalb nur eingeschränkt möglich. Es soll hier deshalb nochmals auf den deskriptiven Charakter dieser Untersuchung hingewiesen werden. In dieser Untersuchung wurden Daten von Patienten (n=65) mit Multiplem Myelom untersucht, die im Zeitraum von 1996 bis 2006 in dem Transplantationszentrum der Med. Klinik I des UK S-H, Campus Lübeck einer Hochdosistherapie zugeführt werden sollten (Intention-to-treat-Analyse). Aus unterschiedlichen Gründen kam es bei neun Patenten nicht dazu (s. Kap. 2). Die Drop-out-Rate lag bei 13,8%. Sie liegt unter der Drop-out-Rate prospektiver Intention-to-treat-Analysen, z.B. der EBMT, die dort bei 40% liegt (Morris et al., 2004). Wahrscheinlich lag die niedrige Rate an der individuell für jeden Patienten getroffene Entscheidung, ob diesem ein langes und intensives Behandlungskonzept mit Induktions-, Mobilisierungs- und Hochdosistherapie zuzumuten war. Die getroffene Entscheidung unterlag dabei nicht ausschließlich den formalen Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien, sondern beruhte auch auf dem klinischen Eindruck des indikationsstellenden Arztes über den biologischen und psychischen Zustand des einzelnen Patienten. Ein weiterer Grund für die niedrige Drop-out-Rate kann in der intensiven Patientenanbindung während der Therapie an die Ärzte der Klinik liegen. Letztendlich unterstreichen diese Erklärungen die Wichtigkeit der Behandlung in dafür qualifizierten Zentren mit onkologisch geschultem Fachpersonal.

In der insgesamt heterogenen Patientengruppe, in der sehr unterschiedliche Therapien mit unterschiedlichen Zielsetzungen gegeben wurden, wurden insbesondere die Patienten betrachtet,

die tatsächlich eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erhielten (n=56).

Die Hochdosistherapie gilt seit der Untersuchung der *Intergroupe Francophone du Myélome* im IFM-90-Trial als die Standardtherapie bei der Behandlung Multipler Myelome (Attal et al., 1996). Attal et al. zeigten in dieser randomisierten Studie den Vorteil einer Hochdosistherapie gegenüber einer Standardtherapie in Bezug auf die Rate kompletter Remissionen, das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben. Diese Ergebnisse wurden durch mehrere retrospektive und prospektive Studien bestätigt. (Barlogie et al., 1997; Fermand et al., 1999 ; Child et al., 2003). Dabei schien die Tandemtransplantation sowohl einer konventionellen Therapie als auch einer einmaligen Hochdosistherapie überlegen (Barlogie et al., 1997; Barlogie et al., 1999; Attal et al., 2003; Barlogie et al., 2006). Erst in letzter Zeit mehren sich wieder kritische Stimmen (s. dazu Kap. 4.7). In einer aktuellen Untersuchung von Barlogie et al. wurde sogar das Hochdosis-Konzept insgesamt wieder in Frage gestellt, da die dort gegebene Standardmedikation (Vincristin, Carmustin, Melphalan, Cyclophosphamid und Prednison) gleiche Ergebnisse erbrachte wie die Hochdosistherapie (Barlogie et al., 2006). Der Standardarm dieser Studie scheint allerdings deutlich intensiver als die sonst üblichen Schemata wie z.B. VAD. Außerdem wurde nur eine Single-Hochdosistherapie mit Melphalan 140 mg/m² und TBI 12 Gy durchgeführt. Auch die Einführung neuer Medikamente trägt zur erneuten Diskussion der Wertigkeit des Hochdosiskonzeptes in verschiedenen Patientengruppen, z.B. bei Hochrisisko- oder älteren Patienten (65-75 Jahre) bei (Facon et al., 2007) (s. Kap.4.9).

4.1 Remissionsraten

In unserem Kollektiv konnten wir nach Durchführung einer Hochdosistherapie eine Ansprechrate (CR/VGPR/PR) von 85% und insbesondere eine Remissionsrate für CR und VGPR von 61% erreichen. Sowohl die Remissionsraten vor als auch nach der Hochdosistherapie entsprachen dem internationalen Vergleich: hier sind Remissionsraten von 30-70% üblich (Cunningham et al., 1998; Palumbo et al., 1999; Barlogie et al., 1999; Attal et al., 2004; Bladé et al., 2005). Die Ergebnisse für das mediane Gesamtüberleben (OS) (83 Monate) mit einer bisher erreichten maximalen Überlebenszeit von 12 Jahren und das mediane rezidiv-/progressionsfreie Überleben (EFS) (34 Monate) waren z.B. mit den Daten der EBMT und anderer Studiengruppen vergleichbar (Majolino et al., 1999; Morris et al., 2004). Dies ist umso bemerkenswerter, als es sich um ein unselektiertes Patientengut handelt, das praktisch alle Risikogruppen mit beinhaltet.

4.2 Bedeutung einer kompletten Remission vor Hochdosistherapie

Eine adäquate Induktionstherapie zur Senkung der Tumorlast scheint notwendig, da mehrere kleinere klinische Studien und diverse multivariate Analysen der großen europäischen Register zeigten, dass der Remissionsstatus vor Hochdosistherapie ein prognostisch relevanter Faktor für das OS und EFS ist (Schiller et al., 1994; Alegre et al., 1998; Majolino et al.,1999; Morris et al., 2004).

Das Erreichen einer CR oder VGPR vor Hochdosistherapie war in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht prognosebestimmend. Allerdings schien sich ein Trend für den positiven Einfluss eines guten Therapieergebnisses abzuzeichnen (p=0,0698). Es zeigte sich, dass auch Patienten, die vorher keine CR erreichten, durch die Durchführung einer Hochdosistherapie ihren Remissionsgrad verbessern und sogar eine CR erreichen konnten. Die Durchführung einer Hochdosistherapie führte zur Verbesserung der Ansprechrate (CR/VGPR/PR) (von 63,2% auf 89,3%) und insbesondere der Remissionsrate für CR und VGPR von 16,1% auf 60,7%. Dass ein schlechteres Ansprechen auf die Induktionstherapie andererseits nicht automatisch eine schlechtere Langzeitprognose bedeutet, wurde auch in anderen Studien prospektiv (Singhal et al., 2002; Alexanian et al., 2004) und retrospektiv (O'Shea et al., 2006) gezeigt. Vesole et al. zeigten eine Erhöhung der CR-Rate von 8% auf 30% bei primär auf VAD resistente Patienten nach Behandlung mit Melphalan 200mg/m² mit lang anhaltendem Effekt (Vesole et al., 1999). Dimopoulos et al. zeigten, dass initial refraktäre Patienten nach Hochdosistherapie ein besseres Outcome hatten als nach konventioneller Therapie (Dimopoulos et al., 1994). Eine Tandemtransplantation kann hierbei das Gesamtüberleben auch nach schlechtem Ansprechen auf die erste Hochdosistherapie noch verbessern (Attal et al., 2003, Cavo et al., 2007).

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Behandlung mit Melphalan wurde mehrfach gezeigt. Eine Möglichkeit der effektiven Behandlung auch bei mit Melphalan vorbehandelten oder refraktären Patienten durch eine Dosiseskalation im Rahmen einer Hochdosistherapie ist möglich und die so behandelten Patienten profitieren im OS und EFS (McElwain et al., 1983; Cunningham et al., 1994; Majolino et al., 1999; Singhal et al., 2002; Clavo et al., 2007). Diese Beziehung konnte in der hier durchgeführten retrospektiven Analyse nachvollzogen werden.

4.3 Bedeutung einer kompletten Remission nach Hochdosistherapie

Das Gesamtüberleben und das EFS waren im untersuchten Patientengut abhängig vom Remissionsstatus nach Hochdosistherapie. Das Erreichen einer CR/VGPR nach Hochdosistherapie verlängerte OS und EFS jeweils signifikant (p=0,0116 bzw. p=0,0002). Es gelten auch hier die o.g.

Einschränkungen für die Bedeutung der Signifikanzprüfung. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Erreichen einer CR oder VGPR lag für den gesamten Beobachtungszeitraum über 50%. Das EFS bei Patienten mit einer CR oder VGPR betrug 48 Monate gegenüber 14 Monaten bei Nichterreichen von CR oder VGPR. Obwohl einige Studien den Zusammenhang zwischen CR nach Hochdosistherapie und längerem OS und EFS nicht zeigen und z.B. biologische Faktoren für relevanter halten (Rajkumar et al., 2000), wird in der Mehrzahl der Veröffentlichungen zu dieser Frage ein positiver Einfluss des Erreichens einer CR nach Hochdosistherapie auf das OS und EFS postuliert und die in dieser Untersuchung erhobenen Ergebnisse scheinen ebenfalls auf einen solchen Zusammenhang hinzuweisen. Attal et al. zeigten bereits im *IFM-90 Trial*, dass das Erreichen einer CR nach Hochdosistherapie das OS und das EFS verbessert (Attal et al., 1996) Ähnliche Ergebnisse fanden auch Barlogie et al. nach ihrer „*Total Therapy I*“ (Barlogie et al., 2003). Krejci et al. postulieren sogar, dass die Patienten mit gutem Ansprechen am meisten von einer Hochdosis-Maßnahme profitieren (Krejci et al., 2005). Dabei spielt die Verabreichung einer zweiten Hochdosistherapie eine wichtige Rolle und ist von Vorteil für OS und EFS (Barlogie et al. 1997; Attal et al. 2003). Wong et al. fanden in Untersuchung mit über 700 Patienten eine herausragende Rolle des Erreichens einer CR für das Gesamtüberleben (Wang et al., 2006 (Abstract)). Eine endgültige Publikation liegt noch nicht vor.

Die in dieser Arbeit analysierten Daten bestätigen den allgemeinen Forschungsstand, wonach in jedem Behandlungskonzept eine CR oder VGPR angestrebt werden sollte. Darüber hinaus lässt sich anhand der hier erhobenen Daten ableiten, dass auch bei Nichtansprechen auf eine konventionelle Therapie die Hochdosistherapie eine Überführung in ein höheres Remissionsstadium bis hin zu einer kompletten Remission ermöglicht und somit eine sinnvolle Therapieoption darstellt.

4.4 Bedeutung von Art und Zeitpunkt der Konditionierungstherapie

Um die CR-Rate nach Hochdosistherapie zu verbessern, wurden mehrere verschiedene Konditionierungsschemata untersucht. Zum Beispiel konnten mit der Kombination aus Busulfan, Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung (TBI) CR-Raten von 45% und lange OS- und EFS-Zeiten bei tolerabel gewerteter Toxizität erreicht werden (Einsele et al., 2003). Mehrere direkte Vergleiche unterschiedlicher Konditionierungsschemata wurden durchgeführt, ohne dass es zu signifikanten Unterschieden in den Überlebenszeiten kam (Lahuerta et al., 2000). Eine Behandlung mit Integration einer Ganzkörperbestrahlung führte zu erhöhten Toxizitätsraten (Barlogie et al, 1999). Seit der Publikation der Daten der „IFM-9502-Studie“ wird Melphalan 200 mg/m² als Standard für die Behandlung von Patienten unter 65 Jahren angesehen (Moreau et al, 2002). Auch

einige (n=6) unserer Patienten wurden im Rahmen der „Phase III-Studie zum Vergleich zweier Hochdosischemotherapieprotokolle mit anschließender peripherer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom im Stadium II/III“ unter der Leitung von Prof. Dr. Einsele/Tübingen behandelt. Von ihnen wurden nur zwei Patienten in den Behandlungsarm mit Ganzkörperbestrahlung randomisiert. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse zu den mit Melphalan behandelten Patienten ist aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich. Wichtiger als die Art der Konditionierung scheint der Zeitpunkt der Hochdosistherapie zu sein. So konnte vielfach gezeigt werden, dass die Zeitdauer zwischen Diagnose und Hochdosistherapie und die Anzahl der Vortherapien negative Prediktoren für die Therapieergebnisse sind (Dimopoulos et al., 1994; Alegre et al., 1998; Majolino et al., 1999; Morris et al., 2004). Internationale Empfehlungen besagen deshalb, dass eine Hochdosistherapie frühzeitig im Behandlungskonzept integriert sein sollte (Barlogie et al., 1999; Morris et al., 2004). Dies entspricht bei einem *Cut-off* von 12 Monaten zwischen erster systemischer Therapie und erster Hochdosistherapie auch unseren Ergebnissen, auch wenn diese nicht statistisch signifikant sind (83 vs. 45 Monate, p=0,7655). Dies scheint am ehesten an einer Plateaubildung und an der unterschiedlichen Patientenzahl zu liegen.

4.5 Bedeutung von Purging-Verfahren des Stammzellproduktes

Um die Ergebnisse der Hochdosistherapie zu verbessern, wurden Verfahren zur Eliminierung von Tumorzellen aus dem Apherisat entwickelt. Auch im UK S-H, Campus Lübeck, führte die Abteilung für Immunologie und Transfusionsmedizin Purging-Verfahren ein. Für vier unserer Patienten war die Gabe entsprechender Stammzellpräparate in den vorliegenden Unterlagen dokumentiert. Die Anzahl ist jedoch zu gering, um eine valide Aussage bezüglich des Einflusses auf die Therapieergebnisse zu treffen. International gilt inzwischen allerdings, dass die aufwendige Prozedur nicht zu einer Verbesserung der Prognose führt (Fermand et al., 2003).

4.6 Bedeutung neuer Therapieverfahren

Mit der Einführung neuerer Substanzen, z.B. Bortezomib oder andere sog. ImiDs wie Thalidomid oder Lenalidomid, ist erneut Bewegung in die Behandlung des Multiplen Myeloms geraten. Ihre Wirksamkeit wurde zunächst in mehreren Studien für refraktäre Myelome nachgewiesen und führte in einigen Ländern rasch zu ihrer Zulassung für diese Indikation (Singhal et al., 1999; Richardson et al., 2003; Bross et al., 2004, Palumbo et al., 2005). Ein klinischer Vorteil durch Hinzunahme dieser Substanzen in der Induktionstherapie oder nach der Hochdosistherapie scheint sich abzuzeichnen (Cavo et al., 2005; Harousseau et al., 2006; Rosinol et al., 2007; Abdelfeki et al.,

2008). So empfehlen manche Autoren inzwischen eine routinemäßige Erhaltungstherapie mit Thalidomid nach Hochdosistherapie, insbesondere bei Patienten, die keine CR erreicht haben (Abdelkefi et al., 2008). Eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib befindet sich zur Zeit in Erprobung. Manche Autoren halten eine Kombinationstherapie mit diesen Substanzen für einzelne Patientengruppen einer Hochdosistherapie zumindest für ebenbürtig (Facon et al., 2007). Bei den hier untersuchten Patienten wurden sowohl Bortezomib als auch Thalidomid eingesetzt, allerdings erst als Zweitlinien-Therapie. Da es sich dabei um jeweils individuelle Entscheidungen handelte, ist eine Aufarbeitung dieser Daten bei dann bereits sehr unterschiedlich behandelten Patienten problematisch. Um einen Beitrag zur Wertigkeit dieser Substanzen auch in der First-line-Therapie zu leisten, beteiligt sich der Bereich Hämatologie und Onkologie des UK S-H, Campus Lübeck, deshalb an mehreren internationalen prospektiven Studien zu diesem Thema.

Andere Methoden, wie z.B. die zusätzliche Gabe von IL-6-Antikörpern, seien hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Eine randomisierte Studie zu ihrer Anwendung konnte bisher keine Verbesserung der Ergebnisse nachweisen (Moreau et al., 2006).

4.7 Bedeutung der Tandemtransplantation

Eine Möglichkeit zur Dosiseskalation ist die zweizeitige Hochdosistherapie mit Tandem-transplantation. Diverse prospektive Studien zeigten ihre Überlegenheit sowohl gegenüber einer Standardchemotherapie als auch gegenüber einer Single-Hochdosistherapie (Barlogie et al., 1997, Barlogie et al., 1999; Attal et al., 2003; Barlogie et al., 2006). So konnte z.B. im *IFM-94-Trial* eine Verbesserung der CR-Rate, des OS und EFS nach einer Tandemtransplantation im Vergleich zu einer einmaligen Transplantation erreicht werden. Auch die *SWOG* zeigte nach Auswertung ihrer Langzeitdaten nach ihrer „*Total Therapy I*" CR-Raten von 26% nach der ersten Hochdosistherapie und 41% nach der zweiten Hochdosistherapie sowie ein 5-Jahres-OS von 58% bei einem 5-Jahres EFS von 42% (Barlogie et al.,1999; Barlogie et al., 2006). Attal et al. konnten zeigen, dass es durch eine zweimalige Hochdosistherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsraten insbesondere auch für Patienten kam, die nach der erster Hochdosistherapie noch ein ungenügendes Ansprechen aufwiesen. Auch die Ergebnisse für das OS und EFS waren denen einer Single-Hochdosistherapie überlegen (Attal et al., 2003). Die autologe Tandemtransplantation ist als Standard bei der Behandlung des Multiplem Myeloms bei jüngeren Patienten etabliert (Attal et al., 2003; Barlogie et al., 2004). Als Konditionierungsschema der Wahl gilt auch hier Melphalan 200mg/m². Andere Konditionierungen z.B. mittels TBI wurden wieder verlassen, da es bei gleichen Ergebnissen zu höheren Nebenwirkungsraten kam (Moreau et al., 2002). Auch bei älteren Patienten ist diese Methode sicher, wirksam und ergibt signifikant bessere Therapieergebnisse (Palumbo et

al., 1999) (s. dazu Kap. 4.9). Die Tandemtransplantation erwies sich auch bei Hochrisikopatienten als unabhängiger Prognosefaktor für ein besseres OS (Desikan et al., 2000; Moreau et al., 2006).

Einige neuere Publikationen können ein Überlegenheit nicht mehr oder nur mit Einschränkungen bestätigen. So fanden Corso et al. in einem Vergleich zur einmaligen Hochdosistherapie zwar bessere Remissionsraten (CR und VGPR 68% nach erster Hochdosistherapie und 91% nach zweiter Hochdosistherapie) und eine Verlängerung des EFS, aber keine Verlängerung des OS für die Gesamtgruppe, sondern nur für die Patienten mit ungenügendem Ansprechen nach der ersten Hochdosistherapie (Corso et al., 2007). Die Studienleiter halten deshalb die bisherigen Erkenntnisse für fragwürdig und eine zweite Transplantation für jeden Myelompatienten für übertrieben. Es handelte sich allerdings nicht um eine randomisierte Studie, sondern um eine studieninterne Korrelation der Überlebenszeiten mit dem Therapieergebnis nach erster oder zweiter Hochdosistherapie. Außerdem erwähnen die Autoren eine hohe „Drop-out"- Rate (nur 65 der 122 einmalig transplantierten Patienten unterzogen sich einer zweiten Hochdosistherapie) und begründen diese mit der guten Lebensqualität der Patienten nach der ersten Hochdosistherapie und dem damit einhergehenden Wunsch nach Unterbrechung der Therapie. Ob diese individuellen Entscheidungen letztendlich eine längeres OS beeinflussen, lässt sich nach recht kurzen Beobachtungszeit keineswegs abschließend beurteilen. Cavo et al. zeigten nach Analyse der Langzeitergebnisse aus dem Bologna-96-Trial in einem direkten Vergleich einer Tandem- zu einer sog. Single-Transplantation zwar eine Erhöhung der CR-Raten (nCR 47% nach Tandemtransplantation vs. 33% nach Single-Transplantation, signifikant) und des EFS (34 Monate vs. 24 Monate, signifkant), eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (7-Jahres-OS 46% vs. 43%, nicht signifikant) ergab sich daraus jedoch nicht (Cavo et al., 2007). Auch hier müssen diese Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden, da die Patienten mit Rezidiv nach einmaliger Transplantation mit einer zweiten Hochdosistherapie oder mit neuen Substanzen behandelt wurden und sich so das Gesamtüberleben in diesem Studienarm verlängerte. Auch die Ergebnisse des HOVON-24-Trial weisen darauf hin, dass mit einer Tandemtransplantation höhere CR-Raten und ein längeres EFS zu erreichen sind, das OS aber nicht unbedingt beeinflusst wird. Allerdings wurde auch hier im Single-Arm nach einem Rezidiv auch eine Hochdosistherapie gegeben (Sonneveld et al., 2007). Die Erkenntnisse der im ersten Abschnitt dieses Kapitels dargelegten randomisierten Studien erscheinen mir durch diese Studien keineswegs als widerlegt. Die Daten der EBMT und anderer Arbeitsgruppen können die Überlegenheit einer Tandemtransplantation gegenüber einer einmaligen Hochdosistherapie nur bestätigen, wenn die zweite Hochdosistherapie innerhalb eines Jahres nach der ersten erfolgt (Desikan et al., 2000; Morris et al., 2004).

Im hier untersuchten Kollektiv führte die Gabe einer zweiten Hochdosistherapie zu einem Anstieg in allen Remissionsklassen und zu einer Verbesserung des medianen OS und EFS, auch wenn dieser Unterschied die Signifikanzgrenze nicht erreichte. Dieses Ergebnis war unabhängig von der

Art der verwendeten Konditionierung. Die fehlende Signifikanz könnte einerseits an der geringen Patientenzahl liegen, andererseits an der z.T. durchgeführten Dosisreduktion während der zweiten Hochdosistherapie. Da die beobachtete Verbesserung immerhin ein starken Trend zeigte, stellen die erhobenen Daten ein Indiz dafür dar, dass die Patienten von einer Tandemtransplantation profitieren und diese nach Möglichkeit erhalten sollten.

4.8 Risikofaktoren

Die bekannten Risikofaktoren können anhand der hier durchgeführten Analysen zum Teil nachvollzogen werden. Es handelt sich allerdings nur um univariate Analysen, da die Patientenzahl für eine Multivarianzanalyse nicht ausreichte. Eine Wertigkeit der einzelnen Risikofaktoren ist somit anhand dieser Daten nicht zu erheben.

Ein erhöhte Beta-2-Mikroglobulin-Konzentration (Barlogie et al., 1999; Majolino et al., 1999; Desikan et al., 2000; Fassas et al., 2002; Moreau et al., 2006) und genetische Abberationen, hier insbesondere die Deletion 13q- nach Nachweis in der konventionellen Zytogenetik und Translokation t(4;14) nach Nachweis mittels FISH, sind von übergeordneter Bedeutung (Barlogie et al. 1997; Barlogie et al., 1999; Chang et al., 2004; Avet-Loiseau et al., 2007). Die Erhöhung des Beta-2-Mikroglobulins als Indiz für eine schlechtes Ansprechen sowie die Abhängigkeit des EFS von der Zytogenetik waren auch hier nachzuvollziehen, wobei, wie oben aufgeführt, diese Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren sind. Eine Auswertung in Abhängigkeit weiterer Faktoren, die international für relevant gehalten werden, wie z.B. LDH-Spiegel oder der ISS-Status, (Attal et al.,2003; Alexanian et al., 2004) war retrospektiv nicht möglich, da die erhobenen Datensätze zu unvollständig waren.

4.9 Ältere Patienten

Multiple Myelome sind meist Erkrankungen des fortgeschrittenen Lebensalters. Entsprechend der Erkrankungshäufigkeit bei älteren Patienten bestand unsere Untersuchungsgruppe zu einem erheblichen Anteil (36% der Hochdosis-behandelten Patienten) aus Patienten, die älter als 60 Jahre waren. Diese wurden nochmals gesondert betrachtet, um einen Beitrag zum Stellenwert einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei diesen Patienten zu leisten. Insgesamt lagen die Remissionsraten etwas niedriger als bei den jüngeren Patienten. Dies scheint an der niedrigeren Therapieintensität liegen. Viele Patienten wurden aufgrund ihrer Komorbiditäten insgesamt mit geringeren Dosen behandelt als die jüngeren Patienten. Allerdings profitierte ein gleich großer Anteil der älteren wie der jüngeren Patienten (jeweils ca. 15%) von einer

Hochdosistherapie durch eine Verbesserung der Remissionsrate. Das OS und das EFS ließen sich vergleichen. Diese Ergebnisse blieben auch nach Bereinigung der nicht krankheits- oder therapieassoziierten Todesfälle bestehen. Dies gilt auch für eine Tandemtherapie. Zwar traten Nebenwirkungen bei diesen Patienten insgesamt häufiger auf, nicht aber letale Komplikationen. Die häufigere Gabe von Erythrozytenkonzentraten lag zum einen an der großzügigeren Indikationsstellung, zum anderen auch an der geringeren Knochenmarkreserve dieser Patienten. Insgesamt ist eine Hochdosistherapie bei diesen Patienten durchführbar, verträglich und effektiv und sollte deshalb angestrebt werden. Eine besondere Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte für eventueller Komorbiditäten sollte hierbei vorhanden sein.

Die Bedeutung des fortgeschrittenen Lebensalters für die Prognose von Myelompatienten ist nach wie vor umstritten, wobei unterschiedliche Definitionen der Altersgrenzen einen Vergleich oft schwierig machen; in den meisten Publikationen liegt die Grenze zwischen den Altersgruppen bei 60 oder 65 Jahren (Clavio et al., 1996; Reece et al., 2003; Morris et al., 2004). In einer Multivarianzanalyse von Ludwig et al. an über 10.000 Myelompatienten identifizierten sie das fortgeschrittene Alter nur nach einer Standardtherapie als unabhängigen Risikofaktor. Nach einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ließ sich dies nicht mehr nachweisen (Ludwig et al., 2008). Die Frage der adäquaten Therapie älterer Patienten gewinnt zunehmend an Bedeutung, da ihre Anzahl langfristig steigt und es sich bei den Myelomen um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt. Sicher scheint zu sei, dass auch für diese Gruppe das Erreichen einer guten Remission von übergeordneter Bedeutung ist. Dieser Grundsatz gilt sowohl für eine Behandlung mit konventioneller Therapie (Clavio et al., 1996) als auch mittels einer Hochdosistherapie (Palumbo et al., 1999). Um bessere Remissionsraten zu erreichen, wurden auch ältere Patienten mittels Hochdosistherapie behandelt und die Ergebnisse mit einer Standardtherapie oder Hochdosis-Verfahren bei jüngeren Patienten verglichen. In einer retrospektiven Analyse von O'Shea et al. fanden die Autoren keinen Unterschied im EFS oder OS für Patienten jünger oder älter als 60 Jahre (O'Shea et al., 2006). Prospektive vergleichende Daten sind rar und zum Teil an kleinen Kollektiven erhoben. Palumbo et al. zeigten in ihrem Kollektiv die Überlegenheit einer mehrmaligen, altersadaptierten Hochdosistherapie mit Melphalan 100mg/m² über eine konventionelle Chemotherapie mit Melphalan und Prednison (Palumbo et al., 1999). In einer prospektiven Studie von Fermand et al. konnte bei Patienten zwischen 55 und 65 Jahren in einer Langzeitbeobachtung (medianes Follow-up 120 Monate) nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzellentransplantation eine Verlängerung des EFS und der symptom-/therapiefreien Zeit gegenüber einer Standardtherapie mit Vincristin, Melphalan, Cyclophosphamid und Prednison bestätigt werden, ohne dass dagegen das Gesamtüberleben beeinflusst wurde (Fermand et al., 2005).

Sirohi et al. zeigten 2000 in einer Matched-pair-Analyse, dass eine Hochdosistherapie bei älteren Patienten bei vergleichbarer hämatologischer Recovery und vergleichbaren Toxizitäten zu vergleichbaren Ergebnissen führt wie bei Patienten unter 65 Jahren (3,59 Jahre vs. 3,01 Jahre OS, nicht signifkant) (Sirohi et al., 2000). Ähnliche Daten wurden von Siegel et al. für eine Hochdosistherapie mit Tandemtransplantation publiziert (Siegel et al., 1999). Diese Arbeitsgruppe beschrieb bei vergleichbaren Toxizitätsdaten zwar eine therapieassoziierte Todesfallrate von 2% gegenüber 8%; dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Badros et al. publizierten im Jahr 2001 Daten einer prospektiven randomisierten Studie an neuen und refraktären Myelompatienten, die eine Hochdosis-Melphalan-Therapie bekamen. Unter der Dosierung von Melphalan 200 mg/m² kam es zu exzessiven therapieassoziierten Todesfällen (16%), nach einer Dosisreduktion auf Melphalan 140 mg/m² konnten sie eine Verbesserung der Ansprechraten nach jedem Transplantationsblock sowie eine signifikante Verbesserung des OS (4,0 Jahre vs. 1,4 Jahre) und des EFS (4,0 Jahre vs. 0,7 Jahre) im Vergleich von Tandem- und Single-Transplantation nachweisen (Badros et al., 2001). In mehren multivariaten Analysen konnte gezeigt werden, dass das Alter an sich kein Risikofaktor für das OS und das EFS nach einer Behandlung mittels Hochdosistherapie ist (Siegel et al., 1999; Reece et al., 2003, Ludwig et al. 2008). Auch andere prospektive Studien folgerten aus ihren Ergebnissen, das eine Hochdosistherapie bei älteren Patienten durchführbar, effektiv und sicher sei (Jantunen et al., 2006). Einige schränkten allerdings ein, dass diese Patienten mit Umsicht ausgewählt werden und die Medikation dem Alter angepasst werden sollten (Badros et al., 2001; Gertz et al., 2007). Trotz unterschiedlicher Definitionen einer Altersgrenze und mitunter kleiner Fallzahlen zeigt sich in der Mehrzahl der Studien, dass ein fortgeschrittenes Lebensalter allein noch kein Ausschlusskriterium für eine Hochdosisbehandlung ist.

Auch in mehreren Übersichtsarbeiten wird die Behandlung älterer Patienten zwischen 60 und 70 Jahren mittels Hochdosistherapie und PBSCT als durchführbar und sicher eingestuft. Unklar ist, ob wie bei den jüngeren Patienten Subgruppen besonders profitieren und es objektivierbare Kriterien gibt, um diese zu definieren. Allerdings wird diese positive Beurteilung wieder in Frage gestellt, seitdem auch mit neuen Medikamenten wie z.B. Bortezomib oder Thalidomid gute Remissionsraten erreicht werden können (Mileshkin et al., 2005; Cavallo et al., 2007; Kumar et al., 2008). So zeigten Facon et al. in einer kürzlich publizierten Studie, dass die Kombination von Melphalan und Prednison mit Thalidomid (MPT) in diese Altersgruppe zwischen 65 und 75 Jahren zu deutlich besseren Ansprechraten und Überlebenszeiten führte als Melphalan und Prednison allein. Die Ergebnisse der MPT-Gruppe waren im direkten Vergleich einer Hochdosistherapie gleichwertig (Facon et al., 2007). Für diese Arbeitsgruppe gilt MPT nun als neuer Standard für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei älteren Patienten. Einschränkend muss angemerkt werden, dass in dieser Studie der sogenannte Hochdosisarm nur mit Melphalan 100 mg/m² durchgeführt

wurde und somit nicht als klassische Hochdosistherapie bezeichnet werden kann. Ein Vergleich mit früheren Studien ist deshalb nicht zulässig. Weitere vergleichende Studien mit entsprechenden Melphalandosen bleiben abzuwarten.

4.10 Nebenwirkungen

Das Auftreten schwerer Nebenwirkungen unter der Hochdosistherapie mit autologer Stammzellentransplantation betraf neben der Knochenmark-Toxizität vor allem Fieber in der Neutropenie und Infektionen (53%) und das Auftreten einer Mukositis (50%). Sie ließen sich meist gut kontrollieren. Die Häufigkeit und die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes entsprach dem internationaler Publikationen (Moreau et al., 2006; Vera-Llonch et al., 2007). Nach Lilleby et al. kann eine Cryotherapie bei Applikation von Hochdosis-Melphalan zu einer Abschwächung des Mukositis-Grades und zu einer Verminderung des Analgetika-Bedarfes beitragen (Lilleby et al., 2006). Diese Methode findet im UK S-H, Campus Lübeck, keine Anwendung. Ihre Einführung sollte eventuell im Rahmen einer Maßnahme zur Qualitätssteigerung überdacht werden, da es sich um eine einfache und kostengünstige Alternative zum Beispiel zu epithelialen Wachstumsfaktoren handelt.

Insbesondere die Rate der therapieassoziierten tödlichen Komplikationen liegt bei den hier untersuchten Patienten im international üblichen Rahmen. Die publizierten Raten der therapieassoziierten Todesfälle bewegen sich zwischen 2 und 5% sowohl für einmalige Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Alegre et al. 1998; Einsele et al., 2003; Krejci et al., 2005) wie auch für Tandem-Transplantationen (Barlogie et al., 1999). Einzelne Publikationen berichten auch über deutlich höhere therapieassoziierte Todesraten (Vesole et al., 1999, Fermand et al., 1995). Bei genauerer Betrachtung der hier aufgetretenen therapieassoziierten Todesfälle erkennt man eine Lernkurve, da die Mehrzahl der letalen Komplikationen in den ersten Jahren nach Einführung der autologen Stammzelltransplantation in der Abteilung für Hämatolgie und Onkologie des UK S-H, Campus Lübeck, auftraten. Die therapiebedingte Mortalitätsrate unter der Induktionstherapie wurde von Barlogie et al. mit 3% beziffert (Barlogie et al., 1999); dies entspricht den Erfahrungen vor Ort. Die hier dargestellten Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung eines entsprechenden Erfahrungsschatzes und speziell geschulten Personals in der Betreuung der Patienten, die sich einer solchen Behandlung unterziehen.

Betrachtet man nochmals gesondert die Nebenwirkungen bei den älteren Patienten, so findet sich bei den schweren Toxizitäten in etwa das gleiche Nebenwirkungsprofil, nämlich tendenziell weniger schwere Mukositiden (34% vs. 57%), aber mehr infektiöse Komplikationen (63% vs. 31%) im Vergleich zu den jüngeren Patienten. Insbesondere traten nicht mehr hämatologische,

kardiale oder thrombembolische Komplikationen bei vermeintlich längerer Immobilisation auf. Die erhöhte Transfusionsrate ist vermutlich durch eine großzügigere Indikationsstellung zu erklären. Die therapieassoziierte Todesfallrate von 2,1 % bei den älteren Patienten spricht für eine gute klinische Vigilanz und das rasche Intervenieren des medizinischen Personals beim Auftreten von Nebenwirkungen. Von einer restriktiven Indikationsstellung insbesondere in den ersten Jahren nach Einführung der Hochdosistherapie in diesem Zentrum ist auszugehen. Eine Ausweitung der Indikationsstellung lässt sich an den Kaplan-Meier-Kurven an den vergleichsweise häufigen zensierten, kürzeren Beobachtungszeiten ableiten.

Zusammenfassend kann man also nach den vorliegenden Daten von einer vergleichbaren Wirksamkeit bei ähnlicher Verträglichkeit der Therapie, insbesondere auch bei älteren Patienten, ausgehen.

5 Zusammenfassung

In dieser Untersuchung werden die Ergebnisse der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Klinik I des UK S-H, Campus Lübeck, im Zeitraum von 1995 bis 2006 bei der Behandlung des Multiplem Myeloms im Rahmen eines Hochdosiskonzeptes präsentiert und der Stellenwert der Hochdosistherapie bei dieser Erkrankung diskutiert. Besondere Beachtung wurde der Bedeutung einer Tandemtransplantation für das Therapieergebnis sowie der Patientengruppe ab 60 Jahren geschenkt. Die Untersuchung spiegelt die Behandlungsergebnisse im klinischen Alltag eines zertifizierten Transplantationszentrums wieder, dessen Patientenauswahl nicht den strengen Ein- und Ausschlusskriterien randomisierter Studien unterliegt. Es wurden die retrospektiv erfassten Daten von 65 Patienten mit 100 Behandlungszyklen analysiert.

Letztendlich sind die Ergebnisse mit denen großer Studien vergleichbar. Die hier durchgeführte Therapie ist nach den GCP-Regeln sicher und effektiv. Die therapieassoziierte Mortalität des untersuchten Kollektivs ist mit 4% der internationaler Studien vergleichbar. Sie nimmt mit zunehmender Erfahrung des medizinischen Personals ab. In diesem Kollektiv ist die Tandemtransplantation einer einmaligen Hochdosistherapie überlegen, da sie höhere CR-Raten induziert und eine gute Remission hier mit einem signifikant längeren OS und EFS einhergeht. Auch Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die Induktion können von einer Tandemtransplantation profitieren. Die üblichen Risikofaktoren wurden überprüft. Eine Aussage zu ihrer Relevanz in diesem Patientengut ist aber aufgrund der unvollständigen Datensätzen nicht möglich. Auch für Patienten über 60 Jahre ist dieses Therapiekonzept durchführbar und sicher. Bei entsprechender Vorsicht geht es mit vergleichbaren Nebenwirkungen und Therapieergebnissen einher wie bei jüngeren Patienten und sollte deshalb auch für diese Patientengruppe angestrebt werden. Eine Aussage zur Verwendung von neuen Medikamenten ist anhand der ausgewerteten Daten nicht möglich und bedarf zur weiteren Prüfung größerer randomisierter Studien.

6 Literaturverzeichnis

Abdelkefi A, Torjman L, Ben Othman T, Ladeb S, Lakhal A, Ben Romdhane N, El Omri H, Elloumi M, Belaaj H, Jeddi R, Aissaoui L, Ksouri H, Ben Hassen A, Msadek F, Saad A, Hsairi M, Boukef K, Amouri A, Louzir H, Dellagi K, Ben Abdeladhim A. Single autologous stem cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in Multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. Blood 2008;111:1805-10.

Alegre A, Diaz-Mediavilla J, San-Miguel J, Martinez R, Garcia Larana J, Sureda A, Lahuerta JJ, Morales D, Bladé J, Caballero D, De la Rubia J, Escudero A, Diez-Martin JL, Hernandez-Navarro F, Rifon J, Odriozola J, Brunet S, De la Serna J, Besalduch J, Vidal MJ, Solano C, Leon A, Sanchez JJ, Martinez-Chamorro C, Fernandez-Ranada JM. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for Multiple myeloma: a report of 259 cases from the Spanish Registry. Spanish Registry for Transplant in MM (Grupo Espanol de Trasplante Hematopoyetico-GETH) and PETHEMA. Bone Marrow Transplant 1998;21:133-40.

Alexanian R, Weber D, Delasalle K, Handy B, Champlin R, Giralt S. Clinical outcomes with intensive therapy for patients with primary resistant Multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2004;34:229-34.

Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ Jr, Wilson HE. Treatment for Multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA 1969;208:1680-5.

Andreone P, Zignego AL, Cursaro C, Gramenzi A, Gherlinzoni F, Fiorino S, Giannini C, Boni P, Sabattini E, Pileri S, Tura S, Bernardi M. Revalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. Ann Intern Med 1998;129:294-8.

Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto JJ, Grosbois B, Bataille R; InterGroupe Francophone du Myelome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for Multiple myeloma. N Engl J Med 2003;349:2495-502.

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow

transplantation and chemotherapy in Multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med 1996;335:91-7.

Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Garderet L, Marit G, Michaux L, Voillat L, Renaud M, Grosbois B, Guillerm G, Benboubker L, Monconduit M, Thieblemont C, Casassus P, Caillot D, Stoppa AM, Sotto JJ, Wetterwald M, Dumontet C, Fuzibet JG, Azais I, Dorvaux V, Zandecki M, Bataille R, Minvielle S, Harousseau JL, Facon T, Mathiot C. Genetic abnormalities and survival in Multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. Blood 2007;109:3489-95.

Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, Fassas A, Anaissie E, Munshi N, Tricot G. Autologous stem cell transplantation in elderly Multiple myeloma patients over the age of 70 years. Br J Haematol 2001;114:600-607.

Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F, Angtuaco E, Walker R, Epstein J, Shaughnessy JD, Jagannath S, Bolejack V, Gurley J, Hoering A, Vesole D, Desikan R, Siegel D, Mehta J, Singhal S, Munshi NC, Dhodapkar M, Jenkins B, Attal M, Harousseau JL, Crowley J. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for Multiple myeloma. Br J Haematol 2006;135:158-64.

Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Walker R, Crowley J. Treatment of Multiple myeloma. Blood 2004;103:20-32.

Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, Tricot G, Munshi N, Fassas A, Singhal S, Mehta J, Anaissie E, Dhodapkar D, Naucke S, Cromer J, Sawyer J, Epstein J, Spoon D, Ayers D, Cheson B, Crowley J. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed Multiple myeloma. Blood 1999;93:55-65.

Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Naucke S, Cheson B, Mattox S, Bracy D, Salmon S, Jacobson J, Crowley J, Tricot G. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated Multiple myeloma. Blood 1997;89:789-93.

Bladé J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, Diaz-Mediavilla J, Garcia-Larana J, Mateos MV, Palomera L, Fernandez-Calvo J, Marti JM, Giraldo P, Carbonell F, Callis M, Trujillo J, Gardella S, Moro MJ, Barez A, Soler A, Font L, Fontanillas M, San Miguel J; Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatia Maligna (PETHEMA). High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in Multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood 2005;106:3755-9.

Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with Multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol 1998;102:1115-23.

Bommert K, Bargou RC, Stühmer T.Signalling and survival pathways in Multiple myeloma. Eur J Cancer 2006;42:1574-80.

Bross PF, Kane R, Farrell AT, Abraham S, Benson K, Brower ME, Bradley S, Gobburu JV, Goheer A, Lee SL, Leighton J, Liang CY, Lostritto RT, McGuinn WD, Morse DE, Rahman A, Rosario LA, Verbois SL, Williams G, Wang YC, Pazdur R. Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of Multiple myeloma. Clin Cancer Res 2004;10:3954-64.

Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, Di Raimondo F, Volpe E, Ronconi S, Cangini D, Narni F, Carubelli A, Masini L, Catalano L, Fiacchini M, de Vivo A, Gozzetti A, Lazzaro A, Tura S, Baccarani M. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for Multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol 2007;25:2434-41.

Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M; Bologna 2002 study. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for Multiple myeloma. Blood 2005;106:35-9.

Chang H, Sloan S, Li D, Zhuang L, Yi QL, Chen CI, Reece D, Chun K, Keith Stewart A. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. Br J Haematol 2004;125:64-8.

Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for Multiple myeloma. N Engl J Med 2003;348:1875-83.

Clavio M, Casciaro S, Gatti AM, Spriano M, Bonanni F, Poggi A, Vallebella E, Pietrasanta D, Prencipe E, Goretti R, Vimercati R, Rossi E, Masoudi B, Ghio R, Boccaccio P, Ricciardi S, Damasio E, Gobbi M. Multiple myeloma in the elderly: clinical features and response to treatment in 113 patients. Haematologica 1996;81:238-44.

Cohen HJ, Bartolucci A. Age and treatment of Multiple myeloma. Southeastern cancer Group experience. Am J Med 1985;79:316-324.

Corso A, Mangiacavalli S, Barbarano L, Alessandrino EP, Cairoli R, Morra E, Lazzarino M; HOST Group. Limited feasibility of double transplant in Multiple myeloma: results of a multicenter study on 153 patients aged <65 years. Cancer 2007;109:2273-8.

Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Apperley JF, Niederwieser D, Gahrton G. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. Blood 2007;109:3588-94.

Cunningham D, Powles R, Malpas J, Raje N, Milan S, Viner C, Montes A, Hickish T, Nicolson M, Johnson P, Treleaven J, Raymond J, Gore M. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in Multiple myeloma: long-term following up. Br J Haematol 1998;102:495-502.

Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, Powles R, Nicolson M, Hickish T, Selby P, Treleavan J, Viner C, Malpas J, et al. High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. J Clin Oncol 1994;12:759-63.

Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, Ayers D, Tricot G, Badros A, Zangari M, Munshi NC, Anaissie E, Spoon D, Siegel D, Jagannath S, Vesole D, Epstein J, Shaughnessy J, Fassas A, Lim S, Roberson P, Crowley J. Results of high-dose therapy for 1000 patients with Multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. Blood 2000;95:4008-10.

Dimopoulos MA, Hester J, Huh Y, Champlin R, Alexanian R. Intensive chemotherapy with blood progenitor transplantation for primary resistant Multiple myeloma. Br J Haematol 1994; 87:730-4.

Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, Child JA. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK Multiple myeloma trials. Blood 2006 15;108:2013-9.

Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for Multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975;36:842-54.

Einsele H, Bamberg M, Budach W, Schmidberger H, Hess CF, Wormann B, Meisner C, Straka C, Hebart H, Trumper L, Kroger N, Zander AR, Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK, Schmidt H,

Muller P, Schlimok G, Hertenstein B, Peest D, Metzner B, Frickhofen N, Kanz L, Bensinger WI. A new conditioning regimen involving total marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide followed by autologous PBSCT in patients with advanced Multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2003;32:593-9.

Eriksson M. Rheumatoid arthritis as a risk factor for Multiple myeloma: a case-control study. Eur J Cancer 1993;29A:259-63.

Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillerm G, Chaleteix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with Multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Lancet 2007;370:1209-18.

Fassas AB, Spencer T, Sawyer J, Zangari M, Lee CK, Anaissie E, Muwalla F, Morris C, Barlogie B, Tricot G. Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in Multiple myeloma. Br J Haematol 2002;118:1041-7.

Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, Arnulf B, Royer B, Mariette X, Pertuiset E, Belanger C, Janvier M, Chevret S, Brouet JC, Ravaud P; Group Myelome-Autogreffe. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 2005;23:9227-33.

Fermand JP, Alberti C, Marolleau JP. Single versus double high dose stem cell transplantation using unselected or CD34 enriched ABSC: resultes of a two by two designed randomised trial in 320 patients with Multiple myeloma (abstract). Hematol J 2003;4(suppl1):S59.

Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, Leblond V, Divine M, Dreyfus F, Belanger C, Troussard X, Mariette X, Brouet JC. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in Multiple myeloma: preliminary results of a randomized trial involving 167 patients. Stem Cells 1995;13 Suppl 2:156-9.

Fonseca R, Oken MM, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group Myeloma Group. The t(4;14)(p16.3;q32) is strongly associated with chromosome 13 abnormalities in both Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2001 ;98:1271-2.

Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S, Leung N, Gastineau DA. Impact of age and serum creatinine value on outcome after autologous blood stem cell transplantation for patients with Multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2007;39:605-11.

Goldschmidt H, Cremer FW, Möhler TM, Ho AD. Multiples Myelom. Diagnostik und Therapie. Internist (Berl). 2003; 44:599-618.

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for Multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-20.

Gutiérrez NC, Castellanos MV, Martín ML, Mateos MV, Hernández JM, Fernández M, Carrera D, Rosiñol L, Ribera JM, Ojanguren JM, Palomera L, Gardella S, Escoda L, Hernández-Boluda JC, Bello JL, de la Rubia J, Lahuerta JJ, San Miguel JF; GEM/PETHEMA Spanish Group. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in Multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. Leukemia 2007;21:143-50.

Gutierrez NC, Hernandez JM, Garcia JL, Canizo MC, Gonzalez M, Hernandez J, Gonzalez MB, Garcia-Marcos MA, San Miguel JF. Differences in genetic changes between Multiple myeloma and plasma cell leukemia demonstrated by comparative genomic hybridization. Leukemia 2001;15:840-5.

Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Fuzibet JG, Renaud M, Moreau P, Avet-Loiseau H. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed Multiple myeloma: results of an IFM phase II study. Haematologica 2006;91:1498-505.

Hofmeister CC, Jansak B, Denlinger N, Kraut EH, Benson DM, Farag SS. Phase II clinical trial of arsenic trioxide with liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in newly diagnosed Multiple myeloma. Leuk Res 2008;32:1295-8.

Jantunen E, Kuittinen T, Penttilä K, Lehtonen P, Mahlamäki E, Nousiainen T. High-dose melphalan (200 mg/m2) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (>or=65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol. Bone Marrow Transplant 2006;37:917-22.

Jagannath S, Brian D, Wolf JL. Bortezomib as first-line therapy in patients with Multiple myeloma: a multicenter phase 2 trial. Blood 2004;103:125.

Krejci M, Buchler T, Hajek R, Svobodnik A, Krivanova A, Pour L, Adam Z, Mayer J, Vorlicek J. Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 Multiple myeloma patients. Bone Marrow Transplant 2005;35:159-64.

Kröger N. Autologous-allogeneic tandem stem cell transplantation in patients with Multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2005;46:813-21.

Kumar SK, Dingli D, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, Rajkumar SV, Litzow MR, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with Multiple myeloma: Results from a matched pair analysis. Am J Hematol 2008;83:614-7.

Kumar SK, Hayman SR, Kyle RA. Autologous stem cell transplantation in the elderly including pre- and post-treatment options. Bone Marrow Transplant 2007;40:1115-21.

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orlowski RZ, Roodman DG, Twilde P, Anderson K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in Multiple myeloma. J Clin Oncol 2007a;25:2464-72.

Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kutin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) Multiple myeloma. N Engl J Med 2007b;356:2582-90.

Lacy MQ, Alsina M, Fonseca R, Paccagnella ML, Melvin CL, Yin D, Sharma A, Enriquez Sarano M, Pollak M, Jagannath S, Richardson P, Gualberto A. Phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the anti-insulinlike growth factor type 1 Receptor monoclonal antibody CP-751,871 in patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2008;26:3196-203.

Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, Grande C, Bladé J, de la Serna J, Alegre A, Garcia-Larana J, Caballero D, Sureda A, de la Rubia J, Alvarez AM, Marin J, Escudero A, Conde E, Perez-Equiza K, Garcia Ruiz JC, Moraleda JM, Leon A, Bargay J, Cabrera R, Hernandez-Garcia MT, Diaz-Mediavilla J, Miguel JS. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for Multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. Br J Haematol 2000;109:138-47.

Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Turesson I, Westin J, Nielsen JL, Wislöff F, Brinch L, Carlson K, Carlsson M, Dahl IM, Gimsing P, Hippe E, Johnsen H, Lamvik J, Löfvenberg E, Nesthus I,

Rödjer S. Impact of survival of high-dose therapy in patients younger than 60 years with newly diagnosed Multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group. Blood 2000;95:7-11.

Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnnell P, Taber R, Holmberg L, Maloney DG, Press OW, Bensinger W. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with Multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006;37:1031-5.

Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Bladé J, Fonseca R, Dimopoulos M, Shimizu K, San Miguel J, Westin J, Harousseau JL, Beksac M, Boccadoro M, Palumbo A, Barlogie B, Shustik C, Cavo M, Joshua D, Attal M, Sonneveld P, Crowley J. Myeloma in patients under age 50 presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10,549 patients from the International Myeloma Working Group. Blood 2008;111:4039-47.

Ludwig H, Fritz E. Interferon in Multiple myeloma- summary of treatment results and clinical implications. Acta Oncol 2000;39:815-21.

Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial Multiple myeloma: a family study and review of the literature. J Natl Cancer Inst 2001;93:1479-83.

Majolino I, Vignetti M, Meloni G, Vegna ML, Scimè R, Tringali S, Amaddii G, Coser P, Tribalto M, Raimondi R, Bergonzi C, Sajeva MR, Sica S, Ferrando F, Messina G, Mandelli F. Autologous transplantation in Multiple myeloma: a GITMO retrospective analysis on 290 patients. Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo. Haematologica 1999;84:844-52 .

McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. Lancet 1983;2:822-4.

Mileshkin L, Prince HM. The adverse prognostic impact of advanced age in Multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2005;46:951-66.

Moreau P, Hullin C, Garban F, Yakoub-Agha I, Benboubker L, Attal M, Marit G, Fuzibet JG, Doyen C, Voillat L, Berthou C, Ketterer N, Casassus P, Monconduit M, Michallet M, Najman A, Sotto JJ, Bataille R, Harousseau JL; Intergroupe Francophone du Myélome group. Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo Multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. Blood 2006;107:397-403.

Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL, Bataille R, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myelome. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of Multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. Blood 2002; 100:1579-83.

Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, Sotto JJ, Guilhot F, Marit G, Doyen C, Jaubert J, Fuzibet JG, François S, Benboubker L, Monconduit M, Voillat L, Macro M, Berthou C, Dorvaux V, Pignon B, Rio B, Matthes T, Casassus P, Caillot D, Najman N, Grosbois B, Bataille R, Harousseau JL; Intergroupe Francophone du Myélome. Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed Multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. Blood 2002; 99:731-5.

Moreau P, Milpied N, Mahe B, Juge-Morineau N, Rapp MJ, Bataille R, Harousseau JL. Melphalan 220 mg/m2 followed by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients with advanced Multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 1999;23:1003-6.

Morris C, Iacobelli S, Brand R, Bjorkstrand B, Drake M, Niederwieser D, Gahrton G; Chronic Leukaemia Working Party Myeloma Subcommittee, European Group for Blood and Marrow Transplantation Benefit and timing of second transplantations in Multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. J Clin Oncol 2004;22:1674-81.

Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for Multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. Br J Haematol 2001;113:1020-34.

Myeloma Trialists´Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for Multiple myeloma: an overview of 6663 patients from 27 randomised trials. J Clin Oncol 1998;16;3832-3842.

O'Shea D, Giles C, Terpos E, Perz J, Politou M, Sana V, Naresh K, Lampert I, Samson D, Narat S, Kanfer E, Olavarria E, Apperley JF, Rahemtulla A. Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients. Bone Marrow Transplant 2006;37:731-7.

Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N, Crippa C, Ciccone G, Omede P, Ambrosini MT, Gay F, Bringhen S, Musto P, Foa R, Knight R, Zeldis JB, Boccadoro M, Petrucci MT. Melphalan, Prednisone, and Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed

Myeloma: A Report From the GIMEMA Italian Multiple Myeloma Network. J Clin Oncol 2007; 25:4459-65.

Palumbo A, Falco P, Ambrosini MT, Petrucci MT, Musto P, Caravita T, Pregno P, Bertola A, Cavallo F, Ciccone G, Boccadoro M. Thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage regimen for myeloma patients relapsing after autologous transplant. Eur J Haematol 2005;75:391-5.

Palumbo A, Triolo S, Argentino C, Bringhen S, Dominietto A, Rus C, Omede P, Tarella C, Pileri A, Boccadoro M. Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. Blood 1999;94:1248-53.

Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and Multiple myeloma, 1950-1987. Radiat Res 1994;137(2 Suppl):S68-97.

Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Witzig TE, Lust JA, Larson D, Therneau TM, Kyle RA, Litzow MR, Greipp PR, Gertz MA. Effect of complete response on outcome following autologous stem cell transplantation for myeloma. Bone Marrow Transplant 2000;26:979-83.

Rajkumar SV, Fonseca R, Dewald GW, Therneau TM, Lacy MQ, Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA. Cytogenetic abnormalities correlate with the plasma cell labeling index and extent of bone marrow involvement in myeloma. Cancer Genet Cytogenet 1999;113:73-7.

Reece DE, Bredeson C, Perez WS, Jagannath S, Zhang MJ, Ballen KK, Elfenbein GJ, Freytes CO, Gale RP, Gertz MA, Gibson J, Giralt SA, Keating A, Kyle RA, Maharaj D, Marcellus D, McCarthy PL, Milone GA, Nimer SD, Pavlovsky S, To LB, Weisdorf DJ, Wiernik PH, Wingard JR, Vesole DH. Autologous stem cell transplantation in Multiple myeloma patients <60 vs >/=60 years of age. Bone Marrow Transplant 2003;32:1135-43.

Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orlowski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC.A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med 2003;348:2609-17.

Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of Multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6:225-47.

Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, Sureda A, García-Sánchez P, Gutiérrez N, Alegre A, Lahuerta JJ, de la Rubia J, Herrero C, Liu X, Van de Velde H, San Miguel J, Bladé J. Phase II Pethema Trial of

Alternating Bortezomib and Dexamethasone As Induction Regimen Before Autologous Stem-Cell Transplantation in Younger Patients With Multiple Myeloma: Efficacy and Clinical Implications of Tumor Response Kinetics. J Clin Oncol 2007;25:4452-8.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008;359:906-17.

Schiller G, Nimer S, Vescio R, Lieb G, Lee M, Gajewski J, Territo M, Berenson J. Phase I-II study of busulfan and cyclophosphamide conditioning for transplantation in advanced Multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 1994;14:131-6.

Siegel DS, Desikan KR, Mehta J, Singhal S, Fassas A, Munshi N, Anaissie E, Naucke S, Ayers D, Spoon D, Vesole D, Tricot G, Barlogie B. Age is not a prognostic variable with autotransplants for Multiple myeloma. Blood 1999;93:51-4.

Sirohi B, Powles R, Treleaven J, Mainwaring P, Kulkarni S, Pandha H, Bhagwati N, Horton C, Singhal S, Mehta J. The role of autologous transplantation in patients with Multiple myeloma aged 65 years and over. Bone Marrow Transplant 2000;25:533-9.

Singhal S, Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Kulkarni S, Mehta J. Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and autotransplantation in myeloma. Bone Marrow Transplant 2002;30:673-9.

Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory Multiple myeloma. N Engl J Med 1999;341:1565-71.

Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoe GE, Cornelissen JJ, Schaafsma MR, van Oers MH, Wijermans PW, Westveer PH, Lokhorst HM; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in Multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. Haematologica 2007;92:928-35.

UK Myeloma Forum. British Committee for Standards in Haematology . Diagnosis and management of Multiple myeloma. Br. J Haematol 2001;115;522-540.

Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for Multiple myeloma. J Support Oncol 2007;5:231-5.

Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, Stiff PJ, Johnson DB, Cromer J, Salmon SE, Barlogie B. High-dose melphalan with autotransplantation for refractory Multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. J Clin Oncol 1999;17:2173-9.

Wang M, Delasalle K, Thomas S, Giralt S, Alexanian R. Complete Remission Represents the Major Surrogate Marker of Long Survival in Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 403.

Wong O, Raabe GK. Multiple myeloma and benzene exposure in a multinational cohort of more than 250,000 petroleum workers. Regul Toxicol Pharmacol 1997;26:188-99.

7 Anhang

Tabelle A1. Stadieneinteilung nach Durie und Salmon 1975

Stadium I	*Erfüllung aller folgenden Kriterien:*
	- Hb> 10 g/dl
	- Serumkalzium normal
	- keine röntgenologisch nachweisbaren Knochendestruktionen oder maximal 1 Herd
	- geringe Paraproteinkonzentration im Serum
	  - IgG < 5 g/dl
	  - IgA < 3 g/dl
	-Bence-Jones- Proteinausscheidung im Urin < 4 g/ 24 h

Stadium II	*Patienten, die weder dem Stadium I noch dem Stadium III zugeordnet werden können*

Stadium III	*Erfüllung eines oder mehrerer der folgenden Kriterien:*
	- Hb < 8,5 g/dl
	- Serumkalzium > 12 mg/dl
	- fortgeschrittene röntgenologisch nachweisbare Knochendestruktion
	- hohe Paraproteinkonzentration im Serum
	  - IgG > 7 g/dl
	  - IgA > 5 g/dl
	- Bence-Jones-Protein im Urin > 12 g/ 24 h

Zusatzbezeichnung: - Bei normaler Nierenfunktion oder Serumkreatinin < 2 mg/dl (< 176 mmol/l) wird die Bezeichnung „A“ an das Stadium angefügt. - Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin von > 2 mg/dl (> 176 mmol/l)wird die Bezeichnung „B“ angefügt.	

Tabelle A2. International Staging System nach Greipp et al., 2003

Stadium	Kriterien	Medianes Überleben (Monate)
I	Beta-2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l Albumin >= 3,5 g/dl	62
II	Beta-2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 3,5 g/dl oder Beta-2-Mikroglobulin 3,5-5,5 mg/l	44
III	Beta-2-Mikroglobulin >= 5,5mg/l	29

Tabelle A3. Ansprechraten vor und nach Hochdosistherapie in Abhängigkeit von den Patienten- und Krankheitsmerkmalen

	vor/nach HD+PBSCT			
Merkmal	CR+VGPR	PR	MR+NC+PD	verst.
13q- Deletion				
ja (n=4)	2/3	2/1	0/0	0/0
nein (n=4)	0/0	3/3	1/1	0/0
multiple Aberationen (n=2)	1/1	0/1	1/0	0/0
Stadium				
IA (n=12)	1/8	9/2	1/1	0/0
IIA (n=6)	2/3	2/1	0/0	0/0
IIIA (n=32)	6/21	15/8	8/2	0/1
IIIB (n=6)	0/2	0/3	3/0	0/1
Beta-2-Mikroglobulin				
erhöht (n=14)	2/8	7/4	4/1	0/0
normal (n=31)	5/18	17/8	8/3	0/1
Immunglobulin-Typ				
IgA (n=15)	14/12	1/4	1/0	0/0
IgG (n=32)	4/19	16/9	12/3	0/1
IgM (n=1)	0/0	0/0	1/1	0/0
Leichtkettenplasmozytom (n=6)	1/3	4/2	1/0	0/1
asekretorisch (n=1)	0/0	1/1	0/0	0/0
Alter				
< 60 Jahre (n=36)	7/22	22/12	7/1	0/1
>= 60 Jahre (n=20)	2/12	10/4	8/3	0/1

HD: Hochdosis; PBSCT: periphere Blutstammzelltransplantation; CR: komplette Remision; VGPR: very good partial response; PR partielle Remission; MR: minor response; NC: no change; PD: progressive desease; verst.: verstorben

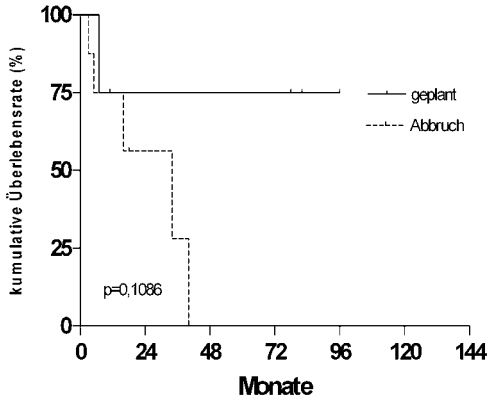


Abb. A1 Gesamtüberleben nach Single-Transplantation

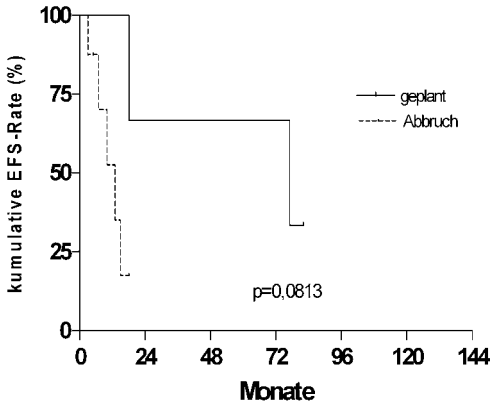


Abb. 2A rezidiv-/progressionfreies Überleben nach Single-Transplantation

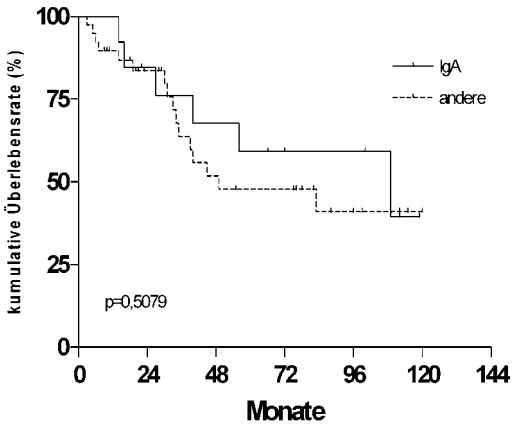


Abb. A3 Gesamtüberleben nach Immunglobulin-Status (IgA)

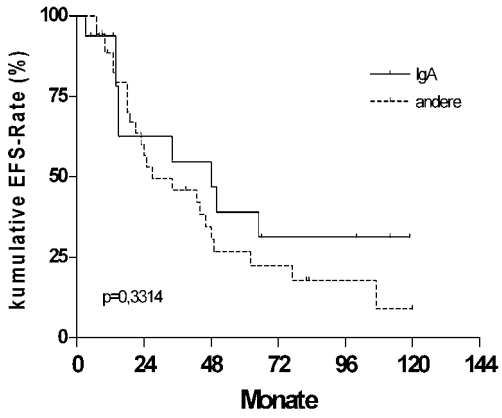


Abb. A4 rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Immunglobulin-Status (IgA)

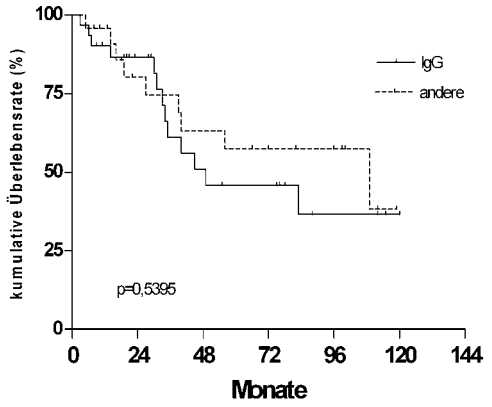


Abb. A5 Gesamtüberleben nach Immunglobulin-Status (IgG)

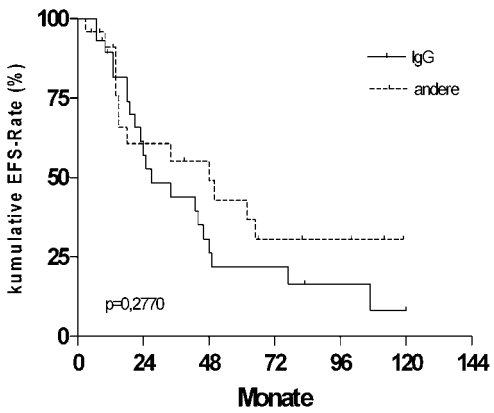


Abb. A6 rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Immunglobulin-Status (IgG)

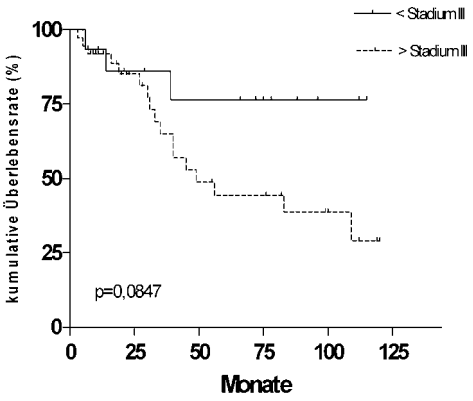


Abb. A7 Gesamtüberleben nach Stadium (Salmon/Durie) bei ED

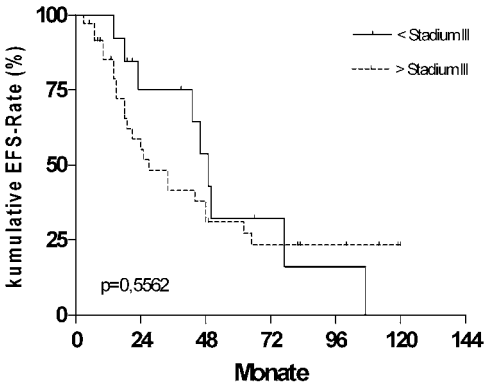


Abb. A 8 rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Stadium (Salmon/Durie) bei ED

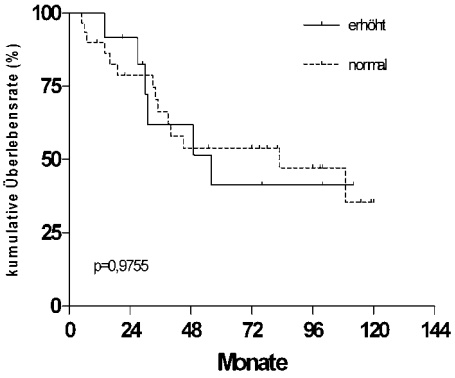


Abb. A9 Gesamtüberleben nach Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel

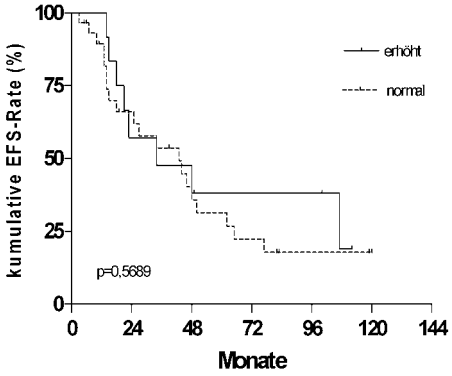


Abb. A10 rezidiv-/progressionsfreies Überleben nach Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel

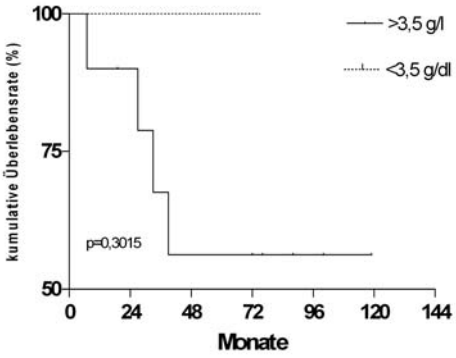


Abb. A11 Gesamtüberleben nach Albumin-Spiegel bei ED

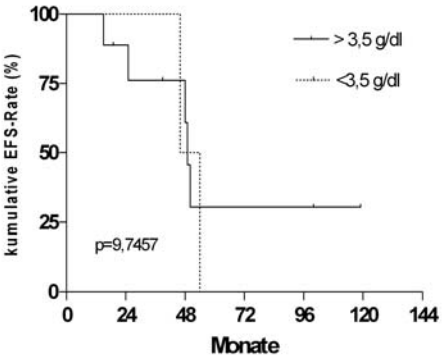


Abb. A12 rezidiv-/progressionfreies Überleben nach Albumin-Spiegel bei ED

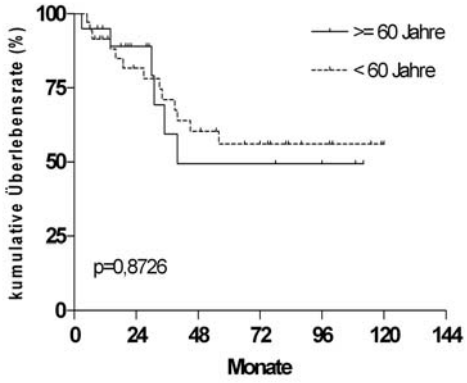


Abb. A13 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter nach Bereinigung der nicht Krankeits- oder Therapie-assoziierten Todesfälle

8 Danksagung

Mein persönlicher, herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. T. Wagner, den Leiter des Bereiches für Hämatologie und Onkologie und zwischenzeitlichen kommissarischen Direktor der Medizinischen Klinik I des UK-SH, Campus Lübeck, der mir dieses Thema überließ, sich als mein wissenschaftlicher Betreuer viel Zeit für mich nahm und mit Rat und Tat zur Seite stand. Weitere Danksagungen gehen an Prof. Dr. med. H.-L. Fehm und an Prof. Dr. med. H. Lehnert, den Leitern der Medizinischen Klinik I, die mir großzügigerweise Patientendaten und den Zugang zu wissenschaftlichen Publikationen zur Verfügung stellten. Für fruchtbare Diskussionen und Anregungen danke ich Herrn Prof. Dr. S. Peters, Leiter des Bereiches für autologe Stammzelltransplantation dieser Abteilung. Meiner Kollegin Frau A. Zuske-Matthaeus danke ich sehr für ihre liebevolle Unterstützung, viel Schokolade und ihren Ansporn trotz Babypause mit dieser Arbeit voran zu kommen. Mein besonderer Dank richtet sich an meine Eltern Avner und Hilde Gruber, die mir die vorangegangene Ausbildung ermöglichten sowie an meinen Bruder Daniel Gruber und meinen Ehemann Rodolphe Bonnin, die mich zu jedem Zeitpunkt mit viel Zuspruch und Geduld unterstützten und deren Wissensstand über Multiple Myelome inzwischen hervorragend sein dürfte.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Yael Bonnin-Gruber, geb. Gruber
geboren	6. Juli1972 in Hamburg
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder

Schulbildung

1979 – 1983	Grundschule Karlshöhe in Hamburg
1982 – 1992	Gymnasium Grootmoor in Hamburg
Juli 1992	Abitur (Note 1,7)

Hochschulstudium

1992 – 1999	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg; Auslandsaufenthalte: Famulatur Pädiatrie La Réunion, Frankreich und Radiologie St. Jean-d'Angély, Frankreich; Praktisches Jahr Teil Chirurgie Yverdon-les-Bains, Schweiz
1994	Physikum
1995	1. Staatsexamen
1998	2. Staatsexamen
1999	3. Staatsexamen (Note sehr gut)

Beruflicher Werdegang

August 1999 – Januar 2001	Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Onkologie und Hämatologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg (Direktor Prof. Dr. med. D. Hossfeld)
seit März 2001	Assistenzärztin der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktoren Prof. Dr. med. H.-L. Fehm, Prof. Dr. med. T. Wagner, Prof. Dr. med. H. Lehnert)
Februar 2006	Annahme des Dissertationsthemas
Mai 2008	Fachärztin für Innere Medizin