

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

III. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel)

Effektivität einer späten Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom

Katarzyna Maria Hinmüller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel
2. Priv.-Doz. Dr. K. S. Götze

Die Dissertation wurde am 20.09.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Multiples Myelom	1
1.1.1 Definition, Pathogenese und Epidemiologie.....	1
1.1.2 Klinik	3
1.1.3 Diagnostik.....	3
1.1.4 Stadieneinteilung	4
1.1.5 Differentialdiagnose	6
1.1.6 MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz)	6
1.1.7 Asymptomatisches “Smouldering” Multiples Myelom	7
1.1.8 Solitäres und extramedulläres Plasmocytom.....	7
1.1.9 Plasmazell-Leukämie	8
1.1.10 Zytogenetische Veränderungen	8
1.1.11 Remissionskriterien (IMWG-Kriterien).....	9
1.1.12 Bedeutung des Ansprechens auf die Therapie.....	10
1.1.13 Therapie	11
1.1.13.1 Therapieindikation, CRAB-Kriterien	11
1.1.13.2 Therapie von Patienten mit Hochdosisindikation	11
1.1.13.3 Stammzellmobilisierung	12
1.1.13.4 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.....	12
1.1.13.5 Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie.....	14
1.1.13.6 Rezidivtherapie nach Hochdosistherapie.....	15
1.1.13.7 Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach Hochdosistherapie mit autologer SZT im Rezidiv	16
1.1.13.8 Allogene Stammzelltransplantation.....	17
1.1.13.9 Therapie von Patienten ohne Hochdosisindikation	18
1.1.13.10 Bisphosphonate.....	18
2 Problemstellung und Zielsetzung	20
3 Material und Methodik	22
3.1 Material	22
3.2 Methodik	22

3.3	Statistische Auswertung.....	23
4	Ergebnisse	25
4.1	Patienten	25
4.2	Chemotherapie.....	27
4.3	Ansprechen auf die Hochdosistherapien	28
4.4	Ansprechen auf die Induktions- und Salvagechemotherapien	29
4.5	Verträglichkeit der Hochdosistherapien	30
4.6	Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der Rezidivtherapie.	34
4.7	Prognostische Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.....	38
5	Diskussion.....	41
5.1	Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms nach Hochdosistherapie	41
5.2	Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der Rezidivtherapie.....	42
5.3	Gesamtüberleben.....	45
5.4	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben	47
5.5	Ansprechen auf die späte Hochdosistherapie.....	49
5.6	Verträglichkeit der späten Hochdosistherapie.....	51
5.7	Schlussfolgerung.....	52
6	Zusammenfassung.....	53
7	Anhang	56
7.1	Chemotherapieprotokolle.....	56
7.2	ECOG Leistungsindex.....	60
7.3	CTCAE	61
7.4	Veröffentlichung.....	63
7.5	Literaturverzeichnis.....	65
7.5.1	Zeitschriftenartikel	65
7.5.2	Buchbeiträge, Abstracts und Internet-Quellen	73
7.6	Abbildungsverzeichnis.....	74
7.7	Tabellenverzeichnis	75
7.8	Danksagung	76

Abkürzungsverzeichnis

Allo-Tx	allogene Transplantation
auto SZT	autologe Stammzelltransplantation
CD34+	positiv für Oberflächenmarker CD34
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitors 2A
CDKN2C	cyclin-dependent kinase inhibitors 2C
CR	komplette Remission
CRAB	Calcium, Renal Insufficiency, Anemia, Bone Lesions
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	Tag
DLI	Donorlymphocytengabe
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplant
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FGFR3	fibroblast growth factor receptor 3
FISH	Fluoreszenz in-situ Hybridisierung
FLC	free light chain (freie Leichtketten)
G	Geschlecht
G-CSF	Granulocyten-Kolonie stimulierender Faktor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GvHD	Graft versus Host Disease
HD	Hochdosistherapie
HD-Mel	Chemotherapieschema (Hochdosis Melphalan)
HLA	Human Leukocyte Antigen

HR	Hazard Ratio
IMWG	International Myeloma Working Group
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IGF-1	Insulin like growth factor 1
i.S.	im Serum
ISS	International Staging System
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KG	Körpergewicht
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
LDH	Laktatdehydrogenase
low-dose Osteo-CT	low-dose (Niedrigdosis) Knochen-Computertomographie
m	männlich
MAF	V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MIP1 α	macrophage inflammatory protein 1 α
MM	Multiples Myelom
MMSET	multiple myeloma SET domain
MRT	Magnetresonanztomographie
MYC	myelocytomatosis oncogene
NRAS	Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene
PET-CT	Positronen-Emissionstomographie

p.o.	per os
PD	progrediente Erkrankung
PR	partielle Remission
RANK	receptor activator of nuclear factor κ B
RIC	reduced-intensity conditioning
sCR	stringente komplette Remission
SD	stabile Erkrankung
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TP53	Tumor Protein 53
TRM	Transplantationsbedingte Mortalität
TRC	Transplantationsbedingte Komplikation
VEGF	vascular endothelial growth factor
VGPR	sehr gute partielle Remission
w	weiblich
Wdh.	Wiederholung
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Multiples Myelom

1.1.1 Definition, Pathogenese und Epidemiologie

Das Multiple Myelom (MM) gehört zu den Plasmazellerkrankungen und ist eine maligne Proliferation klonaler Plasmazellen. Charakteristisch für das Multiple Myelom ist die Bildung von monoklonalen Immunglobulinen oder Leichtketten sowie die Expansion im Knochenmark, in seltenen Fällen auch extramedullär. Das MM zeichnet für 1% der malignen Erkrankungen und 13% der hämatologischen Neoplasien verantwortlich (Palumbo and Anderson 2011) (Munshi, Longo et al. 2008, Buchbeitrag).

Nach Palumbo und Anderson entsteht das Multiple Myelom aus einer asymptomatischen prämaligen Proliferation von monoklonalen Plasmazellen. Durch genetische und Knochenmarkmikromilieuveränderungen kommt es zu einer malignen Transformation dieser Zellen. Es wird angenommen, dass sich das symptomatische MM aus einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) über die Zwischenstufe des „Smoldering“ MM entwickelt. Mehrere genetische Anomalien, die in Tumorzellen auftreten, spielen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des MM. Die frühen Chromosomenveränderungen, die beim MGUS und beim Multiplen Myelom gefunden werden, sind am häufigsten Translokationen zwischen der Immunglobulin-Switch-Region auf Chromosom 14 (q32.33) und MAF (t[14;16](q32.33;23]) oder MMSET auf Chromosom 4 p16. Dieser Prozess führt zur Beeinflussung von zwei benachbarten Genregionen mit Deregulierung von MMSET in allen Fällen und von FGFR3 in 30% der Fälle. Sekundär auftretende Translokationen und Genmutationen bei Krankheitsprogression beinhalten komplexe Veränderungen im MYC (8q24), die Aktivierung von NRAS und KRAS, Mutationen im FGFR3 und TP53 und die Inaktivierung der Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitoren CDKN2A und CDKN2C. Andere genetische Anomalien betreffen die epigenetische Dysregulation. Die genetischen Anomalien verändern zum einen die Expression von Adhäsionsmolekülen der Myelomzellen, zum anderen die Antwort der Myelomzellen auf die Wachstumsimpulse der Mikroumgebung. Die Interaktion zwischen

den Myelomzellen und den Knochenmarkzellen sowie den extrazellulären Matrixproteinen wird durch die Oberflächenrezeptoren vermittelt. Es kommt zu vermehrtem Wachstum und zur Migration und verlängertem Überleben der Tumorzellen sowie zur Entwicklung der Resistenz gegenüber Medikamenten. Die Adhäsion der Myelomzellen an die hämatopoetischen Zellen und die Stromazellen führt zur Sekretion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie Interleukin-6, vascular endothelial growth factor (VEGF), insulinlike growth factor 1 (IGF-1), Tumornekrosefaktoren und anderen. Durch die Adhäsion der Myelomzellen an die extrazellulären Matrixproteine werden die zellzyklusregulierenden und die antiapoptotischen Proteine hochreguliert. Die Inhibierung des Wnt-Signalweges unterdrückt die Osteoblasten, während die Amplifikation des RANK (receptor activator of nuclear factor κ B)-Signalweges und die Wirkung des macrophage inflammatory protein 1 α (MIP1 α) die Osteoklasten aktiviert, wodurch es zu einem Ungleichgewicht in der Funktion von Osteoblasten und Osteoklasten mit daraus resultierenden Knochenläsionen kommt. Die Induktion von Angiogenese stimulierenden Molekülen (z.B. VEGF) führt zu abnormen Gefäßen im Myelom (Palumbo and Anderson 2011).

Die jährliche Inzidenz liegt bei etwa 4 bis 5 auf 100.000 Einwohner. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen, bei Schwarzen liegt die Inzidenz fast doppelt so hoch wie bei Weißen. Die Inzidenz ist altersabhängig und liegt in der Altersgruppe über 75 Jahren bei ca. 30 auf 100.000 Einwohner. Das mediane Erkrankungsalter wird in der Literatur zwischen 66 und 73 Jahren angegeben. Im Alter unter 40 Jahren ist die Erkrankung sehr selten (Kyle, Gertz et al. 2003; Phekoo, Schey et al. 2004; Sant, Allemani et al. 2010; Turesson, Velez et al. 2010; Waxman, Mink et al. 2010).

Die Ursachen des Myeloms sind unbekannt. Ionisierende Strahlen sind als Risikofaktor bekannt (Atombombenopfer haben eine erhöhte Inzidenz für das MM). Des Weiteren werden Myelome überzufällig häufig bei Landwirten, bei Arbeitern in der Holzverarbeitung und der Lederindustrie sowie bei Personen, die gegenüber Mineralölprodukten exponiert waren, beobachtet (Munshi, Longo et al. 2008, Buchbeitrag).

Ein kleiner Teil der Fälle tritt familiär auf (Lynch, Sanger et al. 2001; Lynch, Ferrara et al. 2008).

In 52% der Fälle tritt ein IgG-, in 21% ein IgA-, in 20% ein kappa-/lambda-Leichtketten-, in 2% ein IgD-, in 2% ein biklonales und in 0,5% ein IgM-Myelom auf. Ein asekretorisches Myelom tritt in ca. 3% der Fälle auf (Kyle, Gertz et al. 2003).

Ein extramedulläres Plasmocytom tritt bei ca. 13% der Patienten auf. 7% der Patienten haben eine extramedulläre Infiltration zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, 6% im weiteren Verlauf der Erkrankung (Varettoni, Corso et al. 2010).

1.1.2 Klinik

Im Frühstadium ist die Erkrankung häufig asymptomatisch. Bei Osteolysen können im Verlauf häufig Knochen- und Rückenschmerzen sowie Spontanfrakturen auftreten. Bei zunehmender Knochenmarkinfiltration kommt es zur Verdrängung der Hämatopoese mit Anämie, Blässe, Müdigkeit und Leistungsminderung. Vor allem bei Leichtkettenmyelomen kann es zum Auftreten von Nierenfunktionsstörungen kommen. Die Hemmung der nicht beteiligten Immunglobuline kann zu einem Antikörpermangelsyndrom mit erhöhter Infektneigung führen. Weitere Symptome können Blutungen bei Thrombopenie oder Infektneigung bei Granulopenie sein. Bei Erhöhung der Immunglobulinkonzentration im Plasma kann ein Hyperviskositätssyndrom auftreten. Eine Hyperkalzämie führt zu Müdigkeit und Exsikkose, gelegentlich auch zur Somnolenz bis zum Koma. Weiterhin können Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß sowie Fatigue auftreten. Selten tritt eine Parästhesie, eine Hepatomegalie, eine Splenomegalie oder eine Lymphadenopathie auf (Kyle, Gertz et al. 2003).

1.1.3 Diagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms wird Anamnese erhoben und eine vollständige körperliche Untersuchung durchgeführt. Als Laboruntersuchungen werden empfohlen: die Bestimmung des Blutbildes einschließlich Differentialblutbild,

Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium), Nierenretentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff, inklusive Berechnung der glomerulären Filtrationsrate GFR), Gesamteiweiß und Albumin im Serum, Elektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten, Immunfixations-Elektrophorese im Serum und im Urin, Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgD) quantitativ, freie Leichtketten (lambda/kappa) quantitativ inklusive der Berechnung des Quotienten, LDH, CRP, β 2-Mikroglobulin sowie 24-Stunden-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweiß- und ggf. der Leichtkettenausscheidung. Des Weiteren sollte eine Knochenmarkdiagnostik inklusive Aspiration, Biopsie, Immunphänotypisierung sowie Zytogenetik (konventionelle Chromosomenanalyse, FISH) durchgeführt werden (International Myeloma Working Group 2003; Smith, Wisloff et al. 2006; Kyle and Rajkumar 2009; Dimopoulos, Kyle et al. 2011).

Zur Diagnostik der Osteolysen eignet sich die konventionelle Radiographie mit Darstellung des Schädels, der gesamten Wirbelsäule, des Thorax, des Beckens, der Humeri und der Femora. Sensitivere Verfahren bezüglich eines Knochenbefalls sind die low-dose Osteo-CT, MRT oder PET-CT. Bei dem Verdacht auf extramedulläre Manifestation sollte weitere bildgebende Diagnostik erfolgen (D'Sa, Abildgaard et al. 2007; Dimopoulos, Terpos et al. 2009).

1.1.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie wurde erstmals 1975 veröffentlicht (siehe Tabelle 1). Mit dieser Stadieneinteilung, die auf den Werten von Hämoglobin, Kalzium, Paraproteinspiegel und dem Ausmaß der Skelettbeteiligung basiert, ist eine grobe Schätzung der vorhandenen Tumormasse möglich. Eine Subklassifikation erfolgt anhand des Kreatininspiegels im Serum (Durie and Salmon 1975).

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (Durie and Salmon 1975)

Stadium	Merkmale	Geschätzte Tumorzelllast $\times 10^{12}$ Zellen/m²
I	Alle Kriterien erfüllt <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin >10g/dl - Calcium²⁺ \leq12mg/dl (normal) - Keine oder nur eine Osteolyse - Geringe Paraproteinsynthese (M-Gradient): <ul style="list-style-type: none"> • IgG <5g/dl • IgA <3g/dl • Leichtketten im Urin (Bence-Jones-Protein) <4g/24h 	<0,6 (gering)
II	weder Stadium I oder III	0,6-1,20 (intermediär)
III	Eines oder mehrere Kriterien erfüllt <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin <8,5g/dl - Calcium²⁺ >12mg/dl - \geq2 Osteolysen - hohe Paraproteinsynthese (M-Gradient): <ul style="list-style-type: none"> • IgG >7g/dl • IgA >5g/dl • Leichtketten im Urin (Bence-Jones-Protein) >12g/24h 	>1,20 (hoch)
Subklassifikation		
A	Kreatinin i.S. <2mg/dl	
B	Kreatinin i.S. \geq 2mg/dl	

Die International Working Group publizierte 2005 das International Staging System (ISS) (siehe Tabelle 2). Durch Bestimmung des Serumalbumins und des β 2-Mikroglobulins im Serum konnten die Patienten mit MM in drei prognostische Subgruppen eingeteilt werden. Eine Aussage zur Tumorzellmasse ist mit dieser Einteilung nicht möglich. Das ISS wird nur beim symptomatischen MM angewendet (Greipp, San Miguel et al. 2005).

Tabelle 2: Internationales Staging-System (ISS) (Greipp, San Miguel et al. 2005)

<i>Stadium</i>	<i>Kriterien</i>	<i>Medianes Überleben in Monaten</i>
I	β_2 Mikroglobulin i.S. $<3,5\text{mg/l}$, Albumin i.S. $\geq 3,5\text{g/dl}$	62
II	weder Stadium I oder III *	44
III	β_2 Mikroglobulin i.S. $\geq 5,5\text{mg/l}$	29
*Zwei Kategorien für Stadium II: β_2 Mikroglobulin i.S. $<3,5\text{mg/l}$ und Albumin i.S. $<3,5\text{g/dl}$ oder β_2 Mikroglobulin i.S. $3,5- <5,5\text{mg/l}$, unabhängig vom Albuminwert i.S.		

1.1.5 Differentialdiagnose

Abzugrenzen vom Multiplen Myelom sind die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), das „Smouldering“ Multiple Myelom, Solitäres Plasmocytom, Morbus Waldenström und das POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen) (International Myeloma Working Group 2003).

1.1.6 MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz)

MGUS ist durch folgende drei Kriterien charakterisiert:

- Im Knochenmark $<10\%$ klonale Plasmazellen
- Monoklonales Paraprotein im Serum $<30\text{g/l}$
- Keine myelomassoziierte Störung von Organfunktionen, keine Hyperkalzämie, keine Niereninsuffizienz, keine Anämie oder Osteolysen.

Die Prävalenz von MGUS liegt bei über 50jährigen Weißen bei 3,2%. Sie ist bei Männern höher als bei Frauen und steigt mit zunehmendem Alter. Die Prävalenz bei Afroamerikanern ist 3-mal höher als in der weißen Bevölkerung. Landwirte, Industriearbeiter und Personen, die beruflich oder umweltbedingt gegenüber Toxinen exponiert waren, zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von MGUS. Weitere Risikofaktoren sind die Exposition gegenüber Asbest, aromatischen Kohlenwasserstoffen,

Düngemitteln, Mineralölen und Mineralölprodukten, Farben und verwandten Produkten, Pestiziden und Radioaktivität. Auch zwischen starkem Rauchen und MGUS sowie anderen hämatologischen Erkrankungen besteht ein Zusammenhang. Eine familiäre Prädisposition ist beim MGUS anzunehmen. So zeigt sich ein 3-mal höheres Risiko für MGUS bei Verwandten ersten Grades. Eine erhöhte Inzidenz von MGUS zeigt sich auch bei Patienten, die immunsupprimiert oder -kompromittiert sind. Der Übergang vom MGUS zum Multiplen Myelom beträgt ca. 1% pro Jahr (Rajkumar, Dispenzieri et al. 2006; Vachon, Kyle et al. 2009; Wadhera and Rajkumar 2010).

1.1.7 Asymptomatisches „Smouldering“ Multiples Myelom

Das asymptomatische MM ist charakterisiert durch:

- Im Knochenmark $\geq 10\%$ klonale Plasmazellen
- Monoklonales Paraprotein im Serum $\geq 30\text{g/l}$
- Keine myelomassozierte Störung von Organfunktionen, keine Hyperkalzämie, keine Niereninsuffizienz, keine Anämie oder Osteolysen.

Das „Smouldering“ MM unterscheidet sich vom MGUS durch die höhere Knochenmarkinfiltration und die Höhe des monoklonalen Proteins im Serum. Wie beim MGUS besteht auch beim „Smouldering“ MM keine Endorganschädigung. Das Risiko des Überganges in ein Multiples Myelom oder eine Amyloidose liegt jedoch deutlich höher als beim MGUS. So beträgt es in den ersten 5 Jahren 10% pro Jahr, in den nächsten 5 Jahren 3% pro Jahr und in den folgenden Jahren 1-2%, woraus ein kumulatives Risiko der Progression von 75% in 15 Jahren resultiert (Kyle, Remstein et al. 2007).

1.1.8 Solitäres und extramedulläres Plasmocytom

Das solitäre Plasmocytom ist durch eine einzelne Läsion des Knochens oder des Weichteilgewebes (extramedulläres Plasmocytom) mit histologischem Nachweis von klonalen Plasmazellen in der Biopsie charakterisiert. Es findet sich im Knochenmark keine klonale Plasmazellinfiltration, und es besteht keine Endorganschädigung. Das solitäre Plasmocytom des Knochens ist selten und tritt bei 3-5% der Patienten mit Plasmazellneoplasie auf. Betroffen sind häufiger Männer als Frauen, und das mediane

Erkrankungsalter ist mit 55 Jahren um ca. 10 Jahre niedriger als bei MM. Das häufigste Symptom sind Schmerzen am betroffenen Knochen. Das extramedulläre Plasmocytom ist in 80% der Fälle im oberen Respirationstrakt lokalisiert. Weitere Lokalisationen sind der Gastrointestinaltrakt, ZNS, Harnblase, Schilddrüse, Brust, Hoden, Parotis und Lymphknoten. Strahlentherapie des Tumors ist häufig kurativ. In 15% der Fälle kommt es zur Entwicklung eines symptomatischen MM (International Myeloma Working Group 2003; Rajkumar, Dispenzieri et al. 2006; Wadhera and Rajkumar 2010).

1.1.9 Plasmazell-Leukämie

Bei der Plasmazell-Leukämie finden sich mindestens $2,0 \times 10^9/l$ Plasmazellen absolut im peripheren Blut, oder die Plasmazellen betragen mehr als 20% der weißen Blutzellen im Differentialblutbild. Die Plasmazelleukämie kann sich primär als leukämische Phase manifestieren oder sekundär als leukämische Transformation des bereits klinisch bekannten Multiplen Myeloms auftreten. Bei etwa 60% der Patienten mit Plasmazelleukämie tritt die primäre Form auf. Diese Patienten sind jünger und haben eine höhere Inzidenz von Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie, eine höhere Thrombocytenzahl, weniger Knochenläsionen, einen kleineren M-Gradienten und ein längeres Überleben als Patienten mit der sekundären Form. Das Auftreten von Plasmazellen im peripheren Blut im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist ein ungünstiges prognostisches Zeichen. Insgesamt hat die Plasmazelleukämie eine ungünstige Prognose (International Myeloma Working Group 2003).

1.1.10 Zytogenetische Veränderungen

Mit Hilfe der konventionellen Zytogenetik und der FISH-Untersuchung kann das Multiple Myelom in Hochrisiko- oder Standardrisikoerkrankung unterteilt werden. Als Hochrisikomarker gelten in der konventionellen Zytogenetik der Nachweis von Deletion 13, Monosomie 13 oder Hypodiploidie. In der FISH-Untersuchung ist es der Nachweis der Translokation $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$ und die Deletion $del17p13$. Diese Veränderungen treten bei ca. 25% der Patienten mit MM auf und sind mit einer schlechteren Prognose

korreliert. Veränderungen mit Nachweis von Hyperdiploidie in der Zytogenetik und Translokation t(11;14) und t(6;14) in der FISH-Untersuchung zeigen eine gute Prognose (Stewart, Bergsagel et al. 2007).

1.1.11 Remissionskriterien (IMWG-Kriterien)

Die International Myeloma Working Group (IMWG) erstellte 2006 Kriterien zur Evaluierung des Ansprechens des MM auf die Therapie. Davor bestanden viele Definitionen der Remissionskriterien nebeneinander. In Deutschland kamen vor allem EBMT-Kriterien (Blade, Samson et al. 1998) zur Anwendung. Im Unterschied zu den IMWG-Kriterien fehlten hier die Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der freien Leichtketten im Serum. Zudem wurde in den IMWG-Kriterien die VGPR (very good partial response) sowie die s (stringente) CR eingeführt. Die Minor/Minimal-Response-Kategorie wurde in die IMWG-Kriterien nicht aufgenommen. Nachfolgend sind die einzelnen Remissionskriterien aufgeführt (Durie, Harousseau et al. 2006).

Komplette Remission (CR):

- negative Immunfixation im Serum und im Urin
- ≤5% Plasmazellen im Knochenmark
- keine nachweisbaren Weichteilmanifestationen

Stringente Komplette Remission (sCR):

Kriterien der CR und:

- normalisierter FLC-Quotient
- immunhistochemisch kein Nachweis klonaler Plasmazellen im Knochenmark

Sehr gute partielle Remission (VGPR):

- bei positiver Immunfixation im Serum und im Urin, ist das monoklonale Protein in der Elektrophorese nicht nachweisbar
- oder
- mindestens 90%ige Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum; monoklonales Protein im Urin <100mg/24h

Partielle Remission (PR):

- $\geq 50\%$ ige Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum und Reduktion des monoklonalen Proteins im Urin um $\geq 90\%$ oder auf $< 200\text{mg}/24\text{h}$
- bei Patienten ohne Nachweis eines monoklonalen Proteins im Serum und im Urin: entweder $\geq 50\%$ ige Reduktion in der Differenz zwischen beteiligter und unbeteiligter Leichtkette oder bei negativen Leichtketten $\geq 50\%$ ige Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark, sofern initial eine mindestens 30% ige Infiltration bestand
- $\geq 50\%$ ige Größenreduktion von Weichteilplasmocytomherden

Stabile Erkrankung (stable disease SD):

- weder sCR, CR, VGPR, PR noch PD

Progrediente Erkrankung (progressive disease PD):

- 25% iger Anstieg in Relation zum niedrigsten Wert nach Therapie
 - des monoklonalen Proteins im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5\text{g}/\text{dl}$) und/oder
 - des monoklonalen Proteins im Urin (absoluter Anstieg $\geq 200\text{mg}/24\text{h}$) und/oder
 - der Knochenmarkinfiltration mit einem absoluten Anstieg um $\geq 10\%$ und/oder
 - der Differenz zwischen beteiligter und unbeteiligter Leichtkette (absoluter Anstieg $> 10\text{mg}/\text{dl}$) bei Patienten ohne Nachweis eines monoklonalen Proteins im Serum und im Urin

sowie bei

- Zunahme der Größe oder Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilplasmocytomherde
- Serumcalciumanstieg $> 11,5\text{mg}/\text{dl}$ bzw. $> 2,65\text{mmol}/\text{l}$.

1.1.12 Bedeutung des Ansprechens auf die Therapie

Das Erreichen einer kompletten Remission des Multiplen Myeloms ist signifikant mit einer Zunahme des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens verbunden. Dies zeigen nicht nur Studien mit autologer Transplantation in der Erstbehandlung des

MM, sondern auch Therapiestudien bei Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen sowie bei Patienten im Rezidiv. Die komplette Remission ist damit sowohl in der Erstbehandlung als auch im Rezidiv von Bedeutung. Seit der Einführung der IMWG-Kriterien kann das Ansprechen auf die Therapie, vor allem die komplette Remission, besser definiert werden. Auch durch die Einführung von sensitiveren Untersuchungsmethoden kann die stringente komplette Remission besser nachgewiesen werden (Chanan-Khan and Giralat 2010).

1.1.13 Therapie

1.1.13.1 Therapieindikation, CRAB-Kriterien

Die Indikation zur Behandlung besteht bei symptomatischem MM. Das symptomatische MM ist definiert durch Endorganschädigungen (durch die Erkrankung) und erfüllt damit die so genannten CRAB (Calcium, Renal Insufficiency, Anemia, Bone Lesions)-Kriterien (siehe Tabelle 3). Diese liegen im Stadium II mit Progress und Stadium III nach Salmon & Durie vor. Die Erfüllung eines CRAB-Kriteriums ist als Behandlungsindikation ausreichend (Durie, Harousseau et al. 2006).

Tabelle 3: CRAB-Kriterien (Durie, Harousseau et al. 2006)

CRAB (Calcium, Renal Insufficiency, Anemia, Bone lesions)-Kriterien:

- Hyperkalzämie (>11,5mg/dl oder >2,65mmol/l) *oder*
 - Niereninsuffizienz: Kreatinin i.S. >2mg/dl *oder*
 - Anämie: Hämoglobin <10g/dl oder 2g/dl unter Normwert *oder*
 - Skelettveränderungen: Osteolysen oder schwere Osteopenie
-

1.1.13.2 Therapie von Patienten mit Hochdosisindikation

Seit der Einführung neuer wirksamer Substanzen in der Therapie haben sich die Behandlungsschemata in den letzten Jahren verändert. Zurzeit besteht die Therapie bei Patienten, die einer Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation zugeführt werden, zunächst aus einer Induktionstherapie über zwei bis vier Monate vor der Stammzellsammlung mit dem Ziel der Reduktion der

Tumorzellmasse im Knochenmark und im peripheren Blut sowie der Symptomkontrolle. Aktuell werden Kombinationschemotherapien mit Substanzen wie Lenalidomid, Thalidomid oder Bortezomib empfohlen. Dexamethason in Kombinationstherapie zeigt in niedriger Dosierung ein längeres Gesamtüberleben als hochdosiertes Dexamethason (Rajkumar, Jacobus et al. 2010). Bei Patienten mit Hochrisikokonstellation [FISH: Translokation t(4;14), t(14;16), t(14;20) oder Deletion 17p; Zytogenetik: Hypodiploidie oder Deletion 13] oder Nierenversagen wird in erster Linie eine Therapie mit Bortezomib empfohlen. Bortezomib kann alleine oder in Kombination mit Substanzen wie Dexamethason, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Lenalidomid und Thalidomid verabreicht werden (Cavo, Rajkumar et al. 2011). Melphalanhaltige Therapien sollten vermieden werden, da die Mobilisation von CD34+Stammzellen nach dieser Therapie vermindert ist (Boccardo, Palumbo et al. 2002). Auch die verlängerte Therapie mit Lenalidomid kann die Stammzellsammlung beeinträchtigen, so dass eine Stammzellsammlung innerhalb der ersten vier Zyklen empfohlen wird (Kumar, Giral et al. 2009). Die früher durchgeführten Induktionsschemata mit Vincristin- und Idarubicinhaltigen Protokollen werden nicht mehr verwendet (Morabito, Gentile et al. 2010).

1.1.13.3 Stammzellmobilisierung

Als Schemata zur Mobilisation der CD34+ Stammzellen aus dem Knochenmark zur nachfolgenden Stammzellsammlung werden G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) alleine oder G-CSF in Kombination mit Chemotherapie (z.B. Cyclophosphamid) empfohlen. Bei Versagen von konventionellen Schemata kann zusätzlich Plerixafor, ein Medikament, das zur vermehrten Stammzellmobilisierung aus dem Knochenmark führt, verabreicht werden (Giral, Stadtmauer et al. 2009; Kumar, Giral et al. 2009). Die Menge von CD 34+ Stammzellen für eine autologe Transplantation beträgt mindestens 2^6 CD34+ Zellen/kg KG. Die optimale Menge zur raschen Plättchenregeneration beträgt $4-6^6$ CD34+ Zellen/kg KG (Giral, Stadtmauer et al. 2009).

1.1.13.4 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation ist bei jüngeren Patienten mit neu diagnostiziertem MM Standardtherapie. Viele randomisierte

Studien zeigten eine höhere Rate von kompletten Remissionen und verlängertes Gesamtüberleben nach autologer SZT im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie (Attal, Harousseau et al. 1996; Child, Morgan et al. 2003). Wird die Hochdosistherapie erst zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs und nicht im Rahmen der Erstbehandlung durchgeführt, zeigt sich ein vergleichbares Gesamtüberleben der beiden Gruppen. Die frühe Transplantation ist jedoch mit verlängertem ereignisfreiem Überleben, kürzerer Dauer der Chemotherapie und besserer Lebensqualität verbunden (Ferland, Ravaud et al. 1998). Zurzeit wird eine Hochdosistherapie mit autologer SZT in der Erstbehandlung des MM bei geeigneten Patienten empfohlen. Die Hochdosistherapie ist bei Patienten bis zum Alter von 65 Jahren mit guter Organfunktion durchführbar. Bei Patienten über 65 Jahren kann je nach Komorbidität ebenfalls eine Hochdosistherapie erwogen werden (Cavo, Rajkumar et al. 2011).

Die Daten zur Einzel- versus Tandem-Hochdosistherapie mit autologer SZT in der Erstbehandlung des Multiplen Myeloms sind diskrepant. Die Metaanalyse von sechs randomisierten Studien ergab für die Tandem-SZT eine höhere Ansprechrate und eine erhöhte therapiebedingte Mortalität, aber kein verlängertes Gesamtüberleben (Kumar, Kharfan-Dabaja et al. 2009). In einer Studie zeigte sich ein verlängertes Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nach Tandemtransplantation. Dieser Nutzen war vorwiegend in der Gruppe der Patienten, die nach der ersten autologen Transplantation nicht mindestens ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) erreichten, signifikant. Bei Patienten mit sehr gutem Ansprechen (VGPR oder besser) konnte keine Überlegenheit von Tandem- versus Einzel-SZT gezeigt werden (Attal, Harousseau et al. 2003). Zurzeit wird eine Tandem-SZT bei Patienten empfohlen, die nach der ersten Hochdosistherapie keine sehr gute partielle Remission oder besser erreichen (Cavo, Rajkumar et al. 2011).

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation besteht aus einer Konditionierungskemotherapie, mit oder ohne Radiotherapie, mit dem Ziel maligne Zellen zu eliminieren, und nachfolgend aus der Gabe von Stammzellen. Als Stammzellquelle werden vorwiegend peripher gewonnene Stammzellen verwendet, da es hier im Vergleich zum Knochenmark zur rascheren Rekonstitution der Neutrophilen Granulocyten und der Thrombocyten kommt. Daneben brauchen die Patienten weniger

Blutprodukte und zeigen eine bessere Lebensqualität (Vellenga, van Agthoven et al. 2001). Als Konditionierungsregime hat sich bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) Melphalan in einer Dosierung von 200mg/m² durchgesetzt (Moreau, Facon et al. 2002; Anagnostopoulos, Aleman et al. 2004; Fenk, Schneider et al. 2005; Palumbo, Bringhen et al. 2010). Bei älteren Patienten (>70 Jahre) zeigt sich mit reduzierter Dosierung von Melphalan (140mg/m²) das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu jüngeren Patienten nicht signifikant unterschiedlich (Kumar, Dingli et al. 2008).

1.1.13.5 Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie

Die Konsolidierungstherapie zielt darauf ab, das Ansprechen auf die Hochdosistherapie zu verbessern. In der Behandlung wurden Bortezomib oder Lenalidomid als Monosubstanzen oder Bortezomib mit Thalidomid und Prednison als Kombinationstherapie über eine kurze Zeit verabreicht. Es wurde über eine Verbesserung der Ansprechraten zwischen 10 und 30% berichtet. Die Kombinationstherapie mit Bortezomib, Thalidomid und Prednison ergab molekulare Remission bei 60% der Patienten (Cavo, Rajkumar et al. 2011).

Die Erhaltungstherapie wird über längere Zeit verabreicht und soll die Dauer der Response, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, ohne nennenswerte Beeinträchtigung der Lebensqualität, verlängern. Thalidomid alleine oder in Kombination mit Prednison kann das Gesamtüberleben verlängern. Es kommt unter dieser Therapie jedoch verstärkt zu Polyneuropathie, die einen Abbruch der Therapie erfordert. Lenalidomid in der Erhaltungstherapie führt zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Placebo nach Hochdosistherapie mit SZT. Es wird jedoch über eine erhöhte Inzidenz von sekundär auftretenden primären Malignomen berichtet (Cavo, Rajkumar et al. 2011).

Die Erhaltungstherapie mit Interferon-alpha zeigt keinen Überlebensvorteil nach autologer SZT. Das progressionsfreie Überleben wird zwar verlängert, es lässt sich jedoch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens feststellen. Darüber hinaus treten unter der Therapie häufig Nebenwirkungen auf (Cunningham, Powles et al. 1998; Barlogie, Kyle et al. 2006).

1.1.13.6 Rezidivtherapie nach Hochdosistherapie

Die Prognose der Patienten, die nach einer Hochdosistherapie rezidivieren, ist abhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs. Patienten, die früh rezidivieren (12 oder 18 Monate nach der Hochdosistherapie) haben ein kürzeres medianes Gesamtüberleben als Patienten, die nach diesem Zeitpunkt rezidivieren. Auch scheinen die neuen Substanzen in der Rezidivbehandlung das Gesamtüberleben zu verlängern (Kumar, Mahmood et al. 2008; Vangsted, Klausen et al. 2010).

Neben einer Salvagechemotherapie können Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie mit SZT eine CR oder VGPR erreichten und keine Tandem-HD-Therapie bekamen, im Rezidiv erneut eine Hochdosistherapie mit SZT erhalten. In der Studie von Elice et al. zeigten die Patienten nach der Hochdosistherapie im Rezidiv ein medianes Gesamtüberleben von 38,1 Monaten und ein ereignisfreies Überleben von 14,8 Monaten ab dem Zeitpunkt der zweiten Transplantation (Elice, Raimondi et al. 2006).

Patienten, die bereits eine Tandem-Hochdosistherapie in der Erstbehandlung bekamen, können im Rezidivfall erneut eine autologe SZT ggf. in Kombination mit einer allogenen SZT oder eine allogene SZT erhalten (Lee, Barlogie et al. 2002).

Die meisten Patienten im Rezidiv sprechen auf eine erneute Chemotherapie an. Dauer und Qualität des Ansprechens sind jedoch geringer als bei der initialen Therapie und reduzieren sich mit jeder weiteren Therapie. So liegt in einem Patientenkollektiv aus der Mayo-Klinik bei Patienten ohne Hochdosistherapie das mediane ereignisfreie Überleben nach dem ersten Chemotherapieregime bei 10 Monaten, dem zweiten bei 7 Monaten, dem dritten bei 6 Monaten, dem vierten bei 4,5 Monaten, dem fünften bei vier Monaten und dem sechsten bei drei Monaten. Die Mehrzahl der Patienten in diesem Kollektiv erhielt keine neuen Substanzen (Kumar, Therneau et al. 2004).

Mit der Einführung neuer Substanzen in die Therapie hat sich das mediane progressionsfreie Überleben sowohl in der Erstbehandlung als auch in der Rezidivbehandlung verlängert. So zeigen Patienten, die nach einer Hochdosistherapie rezidiviert sind im Vergleich zu Patienten, die mit älteren Therapieregimen behandelt wurden, ein verlängertes medianes Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Rezidivs, wenn sie in der Rezidivbehandlung neue Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid erhielten (30,9 Monate versus 14,8 Monate). Auch zeigen Patienten mit neu

diagnostiziertem Multiplem Myelom bei Diagnosestellung nach 1996 im Vergleich zu Patienten vor diesem Zeitpunkt eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (44,8 versus 29,9 Monate). Dies ist zum einen durch die Hochdosistherapie mit SZT, die Einführung neuer Substanzen sowie supportive care zu erklären (Kumar, Rajkumar et al. 2008).

1.1.13.7 Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach Hochdosistherapie mit autologer SZT im Rezidiv

In der Literatur wird berichtet, dass der Abstand zwischen der letzten autologen Stammzelltransplantation und einer erneuten autologen Stammzelltransplantation im Rezidiv entscheidend für das Gesamtüberleben nach Transplantation im Rezidiv ist. So zeigten Qazilbash et al., dass ein längeres Überleben bei Patienten bestand, bei denen der Abstand zwischen der letzten Transplantation und der Transplantation im Rezidiv mehr als 12 Monate betrug, wobei sich die Auswertung auf die Gruppe bezog, die im Rezidiv allogene transplantiert wurde (Qazilbash, Saliba et al. 2006). Alvares et al. berichteten über signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens nach Transplantation im Rezidiv bei Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie ein rezidivfreies Überleben über 18 Monate hatten. So zeigte sich in dieser Patientengruppe ein medianes Gesamtüberleben nach Transplantation im Rezidiv von über 3 Jahren. In der anderen Patientengruppe mit Rezidiv innerhalb von 18 Monaten nach der ersten Hochdosistherapie betrug das mediane Gesamtüberleben nach Transplantation im Rezidiv unter 6 Monate (Alvares, Davies et al. 2006). Auch Vangsted et al. fanden heraus, dass Patienten mit einer Zeitspanne von unter 18 Monaten bis zum Therapieversagen insgesamt ein schlechtes 3-Jahres-Gesamtüberleben nach Transplantation im Rezidiv zeigten, während Patienten mit einer Zeitspanne von über 18 Monaten bis zum Therapieversagen eine Zunahme des 3-Jahres-Gesamtüberlebens nach Rezidiv aufwiesen (Vangsted, Klausen et al. 2010). Lee et al. berichteten, dass bei Patienten, die nach einer Tandemtransplantation erneut einer Hochdosistherapie im Rezidiv unterzogen wurden, der Abstand zwischen der zweiten und der dritten Transplantation im Rezidiv sowie auch der Albuminwert für das Gesamtüberleben nach der dritten Transplantation entscheidend waren. So zeigten Patienten das längste Überleben nach Transplantation im Rezidiv mit median 21 Monaten

(5-Jahres-Gesamtüberleben 20%), wenn der Abstand zwischen den Transplantationen bei über 3 Jahren lag und der Albuminwert $\geq 3\text{g/dl}$ war. Patienten, die entweder einen Abstand zwischen den Transplantationen von über 3 Jahren oder einen Albuminwert $\geq 3\text{g/dl}$ aufwiesen, hatten ein medianes Überleben nach Transplantation im Rezidiv von 10 Monaten (3-Jahres-Gesamtüberleben 20%). Die schlechteste Prognose bestand bei Patienten mit einem Abstand zwischen den Transplantationen unter drei Jahren und Hypoalbuminämie. Hier zeigten sich ein medianes Überleben nach Transplantation im Rezidiv von 3 Monaten und kein Überleben nach 12 Monaten. Zytogenetische Veränderungen hatten keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach der Transplantation im Rezidiv (Lee, Barlogie et al. 2004 Abstract).

Olin et al. stellten fest, dass das Auftreten eines Rezidivs innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Hochdosistherapie mit autologer SZT ein negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben nach der autologen Transplantation im Rezidiv ist. Auch die Anzahl der Chemotherapielinien (≥ 5) vor der späten Transplantation ist ein negativer prognostischer Faktor sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das progressionsfreie Überleben nach der späten Transplantation. Des Weiteren erweist sich das fehlende Ansprechen auf die erste Hochdosisbehandlung und das Alter der Patienten (≥ 65 Jahre) als negativ prognostisch für das progressionsfreie Überleben nach der späten Hochdosis im Rezidiv (Olin, Vogl et al. 2009).

Mikhael et al. fanden heraus, dass das progressionsfreie Überleben nach der ersten Hochdosistherapie ausschlaggebend für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach der späten Hochdosistherapie im Rezidiv ist. Je länger das progressionsfreie Überleben nach der ersten Hochdosis, desto länger sind das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach der späten Hochdosistherapie im Rezidiv (Mikhael, Zadeh et al. 2007 Abstract).

1.1.13.8 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation stellt den einzig kurativen Ansatz zur Behandlung des Multiplen Myeloms dar. Neben dem cytoreduktiven Effekt zeigt sich auch ein Graft-versus-myeloma-Effekt, der sich durch eine spätere Donorlymphocytengabe verstärken lässt. Um die Tumorlast vor einer allogenen Transplantation zu senken, kann zuvor eine autologe SZT durchgeführt werden. Es konnte ein Langzeitüberleben mit der allogenen

Transplantation gezeigt werden. Es ergab sich jedoch eine hohe transplantationsbedingte Mortalität (TRM) zwischen 30 und 50% mit der myeloablativen Konditionierung. Mit den intensitätsreduzierten (RIC: reduced-intensity conditioning) Konditionierungsschemata konnte die transplantationsbedingte Mortalität auf 10-20% gesenkt werden. Je nach Studie betrug die berichtete Inzidenz der akuten GvHD (Grad 2-4) 17-59% und der chronischen GvHD 13-74%. Obwohl durch die RIC-Transplantation die TRM gesenkt werden konnte, zeigte sich im Vergleich zur myeloablativen allogenen Transplantation das Gesamtüberleben der Patienten nicht verlängert, insbesondere bedingt durch ein steigendes Rezidivrisiko in der RIC-Transplantation. Der Zeitpunkt sowie der Stellenwert der allogenen Transplantation werden nach der Einführung der neuen Substanzen in die Behandlung des MM derzeit in Studien geprüft. Die allogene SZT wird außerhalb von Studien zurzeit bei jüngeren Patienten im ersten chemotherapiesensitiven Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation empfohlen (Blade, Cibeira et al. 2010; Lokhorst, Einsele et al. 2010; Kumar, Zhang et al. 2011; Laubach, Richardson et al. 2011).

1.1.13.9 Therapie von Patienten ohne Hochdosisindikation

Für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, wird eine Therapie mit konventionell dosiertem Melphalan und Prednison oder niedrig dosiertem Dexamethason in Kombination mit einer neuen Substanz wie Bortezomib, Thalidomid oder Lenalidomid empfohlen. Die Wahl der Kombinationstherapie ist abhängig von Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz und Thromboserisiko sowie von den Erkrankungscharakteristika. So wird Bortezomib bei Niereninsuffizienz, ungünstigem zytogenetischem Risikoprofil und hohem Thromboserisiko empfohlen. Lenalidomid in Kombination ist bei Patienten mit erhöhtem Risiko für periphere Neuropathie günstiger (Morabito, Gentile et al. 2010).

1.1.13.10 Bisphosphonate

Bei Myelompatienten mit Knochenbeteiligung, d.h. mit mindestens einer Osteolyse oder bei Patienten mit diffusem Knochenabbau, die in der radiologischen Diagnostik als Osteoporose imponiert, ist die Gabe von Bisphosphonaten indiziert. Diese sollte über mindestens zwei Jahre erfolgen. Danach kann je nach Remissionsstatus und Ausmaß der Knochenbeteiligung eine individuelle Entscheidung getroffen werden. Bei

Krankheitsprogression sollte erneut eine Bisphosphonattherapie begonnen werden. Durch diese Therapie können sog. Skelettereignisse wie pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression und die Notwendigkeit einer Bestrahlung oder Operation des Knochens reduziert werden. Außerdem wird eine Hyperkalzämie vermieden (Terpos, Sezer et al. 2009).

2 Problemstellung und Zielsetzung

Induktionschemotherapie, gefolgt von einer myeloablativen Hochdosistherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation, wahlweise als Einzeltransplantation oder Tandemtransplantation, ist die Standardbehandlung bei Patienten bis zum Alter von 65-70 Jahre mit Multiplem Myelom. Zahlreiche Studien haben ein verlängertes Gesamtüberleben der Patienten, die einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt wurden, im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie gezeigt. Obwohl die Hochdosistherapie mit anschließender autologer SZT als Einzel- oder Tandemtransplantation ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie zeigt, ist die Therapie nicht kurativ, und fast alle Patienten rezidivieren und sterben letztendlich an der Erkrankung. Die einzig kurative Option ist die allogene SZT, die jedoch auf jüngere, im guten Allgemeinzustand befindliche Patienten mit HLA-identischem Spender beschränkt ist.

Patienten, die nach einer initialen Hochdosistherapie rezidivieren, können neben einer Rezidivtherapie mit neuen Substanzen mit immunmodulierenden Eigenschaften wie Thalidomid und Lenalidomid sowie dem Proteasominhibitor Bortezomib einer erneuten Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation zugeführt werden. In den großen Phase-III-Studien mit den neuen Substanzen beim rezidivierten oder refraktären Myelom lag die mediane progressionsfreie Zeit unter einem Jahr. Die Toxizität einer erneuten Hochdosistherapie mit autologer SZT ist vertretbar, und es zeigt sich ein Trend für ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie. Der Abstand zwischen der initialen autologen Transplantation und der autologen Transplantation im Rezidiv scheint einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben. Die Länge des Intervalls zwischen den Transplantationen ist jedoch nicht klar definiert. Einige Autoren sprechen von einem langen Intervall, wenn mehr als 12 Monate zwischen den Transplantationen liegen. Andere dagegen setzen die Schwelle für ein langes Intervall erst bei mehr als 18 Monaten an, vereinzelt sogar bei mehr als drei

Jahren. Außerdem ist die Rolle der neueren Substanzen im Rahmen einer Reinduktionstherapie vor einer späten Hochdosistherapie mit autologer SZT unklar. Diese Arbeit prüft die Effektivität einer erneuten myeloablativen Hochdosischemotherapie im Rezidiv, wobei der Abstand zur letzten autologen Stammzelltransplantation mindestens bei zwölf Monaten liegen sollte. In die Auswertung wurden Patienten aufgenommen, die sowohl eine Einzel- als auch eine Tandemtransplantation in der Ersttherapie erhielten. Um die Effektivität zu beurteilen, wurden das Gesamtüberleben und das Gesamtüberleben nach der späten Transplantation sowie das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur nächsten Behandlung, sowohl nach der ersten Hochdosis als auch nach der späten Hochdosis, berechnet. Es wurde das Ansprechen auf die Hochdosisbehandlungen anhand der IMWG-Responsekriterien erneut beurteilt und dokumentiert. Anhand dieser Daten konnte das Gesamtansprechen auf die Hochdosisbehandlungen berechnet und miteinander verglichen werden. Daneben wurden Daten bezüglich Chemotherapieregimes im Hinblick auf die Verwendung von neuen Substanzen erhoben. Um die Sicherheit der Hochdosisbehandlung zu beurteilen, wurden die aufgetretenen Toxizitäten sowie die Zeit bis zum Anwachsen des Transplantates erfasst und miteinander verglichen. Daneben wurden Zytogenetik, β -2-Mikroglobulin, Albumin und Alter aus den Patientendaten mit der Frage nach prognostischer Relevanz dokumentiert.

3 Material und Methodik

3.1 Material

Es wurden retrospektiv die Daten von Patienten ausgewertet, die entweder eine Tandem-Hochdosistherapie oder eine Hochdosistherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation erhalten haben und im Krankheitsverlauf erneut einer späten – d.h. nach mindestens 12 Monaten – Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation zugeführt wurden. Alle Patienten wurden an der Universitätsklinik der Technischen Universität München (TUM) behandelt. Die Patientendaten wurden aus der abteilungsinternen Transplantationsdatenbank, aus den Unterlagen der Einheit für Stammzellapherese sowie Patientenakten generiert.

3.2 Methodik

Erhoben wurden:

- Name, Geschlecht, Alter, Stadium bei Erstdiagnose und zu Beginn der Therapie, Art des monoklonalen Proteins, zytogenetische Veränderungen
- Chemotherapie bei Erstbehandlung sowie im Rezidiv inklusive Schema und Anzahl der Zyklen
- Mobilisierungstherapie
- Datum und Schema der einzelnen Hochdosistherapien
- Anzahl der Stammzellen und Zeit bis zum Anwachsen des Transplantates bei den einzelnen Hochdosistherapien
- Toxizitäten der einzelnen Hochdosistherapien
- Erhaltungstherapie
- Datum der Rezidive, Beginn der Rezidivtherapie
- Aktueller Status (12/10)

Darüber hinaus wurde der Remissionsstatus anhand von Untersuchungsergebnissen (Laborwerte und wenn vorhanden Knochenmarkpunktion), soweit sie vorliegend waren, nach IMWG-Kriterien erneut bewertet. Die Patientendaten wurden in einer Tabelle in

Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation) zusammengefasst. Die Ansprechraten auf die Chemotherapie und die Hochdosistherapien wurden berechnet, wobei das Gesamtansprechen auf die Therapie als die Summe aus CR, VGPR und PR definiert wurde. Die Progression wurde analog den IMWG-Kriterien als 25%iger Anstieg in Relation zum niedrigsten Wert nach Therapie und/oder Entwicklung neuer Plasmocytomherde (Osteolysen, Weichteilplasmocytomherde) und/ oder Hyperkalzämie definiert.

Die Zeit bis zum Anwachsen des autologen Transplantates war die Zeit bis zum Nachweis von Neutrophilen Granulocyten $>1.000/\mu\text{l}$ und selbsterhaltenden Thrombocyten $>20.000/\mu\text{l}$ im peripheren Blut.

Das Gesamtüberleben wurde als der Zeitraum ab der ersten myelomspezifischen Behandlung bis zum Tod bzw. bis Dezember 2010 definiert. Das Gesamtüberleben nach der späten Transplantation wurde als der Zeitraum ab dem Datum der späten Transplantation bis zum Tod bzw. bis Dezember 2010 definiert. Das progressionsfreie Überleben nach der ersten HD-Therapie wurde als der Zeitraum zwischen dem Datum der Transplantation (bei Tandem-Hochdosis: Datum der zweiten Transplantation) und dem dokumentierten Rezidiv definiert. Das progressionsfreie Überleben nach der späten Transplantation wurde als der Abstand zwischen dem Datum der späten Transplantation und dem dokumentierten Rezidiv bzw. dem Zeitpunkt der allogenen Transplantation definiert. Die Zeit bis zur Rezidivtherapie wurde als die Zeit zwischen dem Datum der Transplantation und Beginn der Rezidivtherapie definiert. Nach der späten Transplantation wurde die Zeit bis zur Rezidivtherapie ab dem Zeitpunkt der späten Transplantation bis zum Beginn der Rezidivtherapie bzw. bis zur allogenen Transplantation definiert.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation), GraphPad Prism 5 for Windows Version 5.01 (2007 GraphPad Software, Inc) und dem Programm SPSS 15 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

Medianes Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nächsten Behandlung wurden nach der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert. Cox-Proportional-

Hazard-Modelle wurden verwendet, um Risikoverhältnisse (Hazard Ratios) mit 95% Konfidenzintervallen zu schätzen. Aufgrund der limitierten Stichprobengröße und um Überanpassung der Regressionsmodelle zu vermeiden, wurden keine multivariablen Analysen durchgeführt.

Als statistisch signifikant wurden zweiseitige p-Werte kleiner 0,05 gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Insgesamt 24 Patienten konnten identifiziert werden, die nach initialer Hochdosistherapie mit autologer SZT (Einzel- oder Tandemtransplantation) im Rezidiv einer erneuten autologen SZT zugeführt wurden (siehe Tabelle 4). Die Daten der Patienten wurden bis Dezember 2010 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 99 (21-156) Monaten erfasst. Bei 13 Patienten (54%) waren die Akten vollständig vorhanden, bei 11 Patienten (46%) waren die Akten unvollständig.

16 Patienten (67%) waren männlich und 8 (33%) weiblich. Das mediane Alter lag zum Zeitpunkt der Auswertung bei 64 (45-73) Jahren. Insgesamt 5 Patienten (21%) hatten ein dokumentiertes MGUS in der Anamnese.

Der Karyotyp oder chromosomale Veränderungen wurden bei 10 Patienten (42%) nicht bestimmt. Bei 14 Patienten wurde die Zytogenetik bei Erstdiagnose und/oder im Rezidiv bestimmt, wobei bei 10 Patienten (42%) ein Hochrisiko und bei 4 (16%) ein Standardrisiko bestand. Bei zwei Patienten kam es im Rezidiv zu einem Wechsel vom Standardrisiko zur Hochrisiko-Konstellation.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 5 Patienten (21%) im Stadium I, 4 (17%) im Stadium II und 15 (62%) im Stadium III nach Salmon & Durie. Bei Beginn der Therapie waren 5 Patienten (21%) im Stadium II und 19 Patienten (79%) im Stadium III. 9 Patienten (37%) wurden nach der späten Hochdosistherapie allogene transplantiert. Voraussetzung für die allogene Transplantation waren das Erreichen von mindestens einer PR nach der späten autologen Transplantation, HLA-identischer Spender, ECOG Leistungsindex von 0 oder 1 (siehe Anhang 7.2 ECOG Leistungsindex) und die unterschriebene Einwilligungserklärung.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	N (%)
N=24	
Geschlecht	
Männlich	16 (67)
Weiblich	8 (33)
Alter, median zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Jahren (Spannweite)	56 (40-68)
Alter, median zum Zeitpunkt der Auswertung in Jahren (Spannweite)	64 (45-73)
Karyotyp, Chromosomale Veränderungen	
Nicht verfügbar	10 (42)
Hochrisiko [FISH: t(4;14), t(14;16), t(14;20), Deletion 17p 13 oder zytogenetisch Hypodiploidie, Monosomie 13, Deletion 13]	10 (42)
Standardrisiko	4 (16)
MGUS in der Anamnese	5 (21)
Stadium bei der Erstdiagnose	
I	5 (21)
II	4 (17)
III	15 (62)
Stadium bei Beginn der Therapie	
II	5 (21)
III	19 (79)
Neue Substanzen in der Ersttherapie	3 (12)
Neue Substanzen in der Rezidivtherapie	23 (96)
Patienten mit Tandem-HD-Mel	17 (71)
Allogene Stammzelltransplantation	9 (37)
Erhaltungstherapie nach erster HD-Mel	
Interferon	8 (33)
Bortezomib	1 (4)
Erhaltungstherapie nach später HD-Mel	
Lenalidomid	1 (4)
Thalidomid	1 (4)

4.2 Chemotherapie

Die Patienten wurden entweder im Rahmen von Studien behandelt oder erhielten die zum Behandlungszeitpunkt üblichen Standardchemotherapieregimes (siehe Tabelle 9 sowie Anhang 7.1 Chemotherapieprotokolle).

17 der 24 Patienten (71%) erhielten initial eine Tandem-Hochdosistherapie mit Melphalan und 7 Patienten (29%) eine einzelne Hochdosistherapie mit Melphalan mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Der Abstand zwischen der initialen HD-Mel-Therapie und der späten HD-Mel-Therapie betrug median 34,5 Monate (13-123 Monate). Die Zeit zwischen Ende der ersten intensiven Therapie und Beginn der erneuten Therapie im Rezidiv lag bei 24 Monaten median (7-119 Monate; 95% KI: 14,4-33,6 Monate).

Im Median erhielten die Patienten vor der ersten Hochdosistherapie 2 (1-2) Chemotherapieregimes inklusive Mobilisationschemotherapie vor Stammzellsammlung (siehe Tabelle 9). Im Rezidiv erhielten die Patienten ebenfalls median 2 (1-4) Chemotherapieregimes vor der späten Transplantation, wobei nur 3 Patienten eine erneute Mobilisationschemotherapie mit anschließender Stammzellsammlung hatten. Vor der späten autologen Transplantation hatten die Patienten median 5 (4-7) Chemotherapieregimes (inklusive der ersten Hochdosistherapien) erhalten.

Neue Substanzen erhielten 3 Patienten (12%) in der Ersttherapie. Ein Patient erhielt Thalidomid, zwei Patienten erhielten Bortezomib in der Induktionschemotherapie. Im Rezidiv vor der späten autologen Transplantation erhielten 23 Patienten (96%) neue Substanzen. Von den 23 Patienten, die mit neuen Substanzen behandelt wurden, erhielten 15 Patienten (68%) Bortezomib, je 1 Patient (4%) Lenalidomid und 1 Patient (4%) Thalidomid, 2 Patienten (8%) Bortezomib und Lenalidomid, 2 Patienten (8%) Bortezomib und Thalidomid und 2 Patienten (8%) alle drei neuen Substanzen in der Rezidivtherapie. 1 Patient (4%) wurde im Rezidiv mit einem alten Chemotherapieregime behandelt. Eine Erhaltungstherapie nach der ersten Hochdosistherapie erhielten 9 Patienten, wobei 8 Patienten (33%) Interferon und 1 Patient (4%) Bortezomib erhielt. Nach der späten Hochdosistherapie erhielt je 1 Patient (4%) Lenalidomid und 1 Patient (4%) Thalidomid als Erhaltungstherapie (siehe Tabelle 9).

4.3 Ansprechen auf die Hochdosistherapien

Nach der ersten HD-Mel-Therapie befanden sich 3 Patienten (13%) in CR, 7 Patienten (29%) in VGPR und 13 Patienten (54%) in PR. Bei einem Patienten war der Status unbekannt, da bei dem Patienten ein asekretorisches MM vorlag. Klinisch ging man jedoch von einem Ansprechen auf die erste Hochdosis aus. Nach der zweiten Hochdosistherapie zeigten bei diesem Patienten die Untersuchungen – inklusive der Knochenmarkpunktion – eine komplette Remission des MM. Von den 17 Patienten, die eine zweite Hochdosistherapie als Teil der Tandemhochdosis erhielten, waren insgesamt 5 (29%) in CR, 11 (65%) in VGPR und 1 (6%) in PR. Insgesamt befanden sich nach der Tandem- bzw. der ersten HD-Therapie 6 Patienten (25%) in kompletter Remission, 13 (54%) in VGPR und 5 (21%) in PR. Bei 8 Patienten verbesserte sich nach der zweiten HD-Therapie das Ansprechen auf die Therapie von PR auf VGPR und bei 2 Patienten von VGPR auf CR. Bei 6 Patienten verbesserte sich das Ansprechen nicht weiter. Bei einem Patienten mit asekretorischem MM zeigte sich, wie bereits oben erläutert, eine CR nach der Tandem-HD-Therapie. Somit ergibt sich ein Gesamtansprechen (CR+VGPR+PR) von 100% auf die erste Hochdosisbehandlung (Einzel- und Tandem-Hochdosis) (siehe Tabelle 5).

Das Ansprechen auf die späte HD-Melphalan-Therapie zeigte bei 1 Patienten (4%) eine komplette Remission, bei 9 Patienten (38%) eine VGPR, bei 11 Patienten (46%) eine PR und bei 2 Patienten (8%) eine stabile Erkrankung. Bei 1 (4%) Patienten konnte das Ansprechen nicht evaluiert werden, da er im Rahmen eines Virusinfektes (H1N1-Virus) neun Tage nach der autologen Transplantation verstarb. Somit ergibt sich ein Gesamtansprechen (CR+VGPR+PR) von 88% auf die späte Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Remissionsstatus nach den einzelnen Hochdosistherapien und Gesamtansprechen auf die Hochdosistherapie

	Einzel- und Tandem-HD-Mel (N=24)	Erste HD-Mel (N=24)	Zweite HD-Mel (N=17)	Späte HD-Mel (N=24)
Remissionsstatus N (%)				
CR	6 (25)	3 (13)	5 (29)	1 (4)
VGPR	13 (54)	7 (29)	11 (65)	9 (38)
PR	5 (21)	13 (54)	1 (6)	11 (46)
SD	0	0	0	2 (8)
Unbekannt	0	1 (4)	0	1 (4)
Gesamtansprechen (CR+VGPR+PR) N (%)	24 (100)	23 (96)	17 (100)	21 (88)

4.4 Ansprechen auf die Induktions- und Salvagechemotherapien

Auf die Induktionschemotherapie sprachen 2 Patienten (8%) mit einer CR, 5 (21%) mit einer VGPR und 12 (50%) mit einer PR an. 5 Patienten (21%) zeigten eine stabile Erkrankung. Somit war das Gesamtansprechen auf die Induktionschemotherapie 79%. Nach der ersten Hochdosistherapie konnte bei 10 Patienten (42%) eine Verbesserung des Ansprechens erreicht werden. So verbesserten sich 5 Patienten von SD auf PR, 3 von PR nach VGPR, 1 von PR nach CR und 1 von VGPR nach CR. Bei 12 Patienten (50%) verbesserte sich das Ansprechen nicht weiter. Bei 1 Patienten (4%) verschlechterte sich das Ansprechen von CR auf VGPR, bei 1 Patienten (4%) mit asekretorischem Myelom war das Ansprechen nach der ersten Hochdosis unbekannt, wie oben bereits erläutert (siehe Tabelle 6).

Nach der Salvagechemotherapie vor der späten Hochdosistherapie befanden sich 1 Patient (4%) in CR, 3 Patienten (13%) in VGPR, 11 Patienten (46%) in PR. 2 Patienten (8%) zeigten eine stabile Erkrankung, 7 Patienten (29%) waren progredient. Das Gesamtansprechen auf die Salvagechemotherapie vor der späten Hochdosisbehandlung war 63%. Ein Patient erhielt keine neuen Substanzen vor der späten Transplantation und zeigte eine progrediente Erkrankung unter der Therapie. Das Gesamtansprechen der Patienten, die neue Substanzen in der Salvagechemotherapie erhielten, war 65% (CR 4% + VGPR 13% + PR 48%). Nach der späten Hochdosistherapie verbesserte sich das Ansprechen bei 12 Patienten (50%) nicht weiter, bei 1 Patient (4%) war das Ansprechen

wegen des Todes bei H1N1-Virus-Erkrankung nicht evaluierbar. Bei 11 Patienten (46%) konnte das Ansprechen verbessert werden. 3 Patienten verbesserten sich von PR nach VGPR, 1 Patient von SD auf PR, 3 Patienten von PD nach VGPR, 3 Patienten von PD nach PR und 1 Patient von PD nach SD (siehe Tabelle 6)

Tabelle 6: Ansprechen auf die Chemotherapie (Induktions- und Salvagechemotherapie) und auf die nachfolgende Hochdosistherapie

	Induktionschemo- therapie (N=24)	Erste HD-Mel (N=24)	Salvagechemo- therapie (N=24)	Späte HD-Mel (N=24)
Remissionsstatus N (%)				
CR	2 (8)	3 (13)	1 (4)	1 (4)
VGPR	5 (21)	7 (29)	3 (13)	9 (38)
PR	12 (50)	13 (54)	11 (46)	11 (46)
SD	5(21)	0	2(8)	2 (8)
PD	0	0	7(29)	0
Unbekannt	0	1 (4)	0	1 (4)
Gesamtansprechen (CR+VGPR+PR) N (%)	19 (79)	23 (96)	15 (63)	21 (88)

4.5 Verträglichkeit der Hochdosistherapien

Nicht-hämatologische Toxizität III° und höher trat nach der ersten HD-Mel bei 16 Patienten (67%), nach der zweiten HD-Mel bei 11 Patienten (65%) und nach der späten HD-Mel bei 19 Patienten (79%) auf. Ein Patient (4%) verstarb im Rahmen eines Infektes mit dem H1N1-Virus mit akuter hämorrhagischer Pneumonie und Multiorganversagen neun Tage nach der autologen Transplantation nach der späten Hochdosistherapie (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8).

Die häufigste nicht-hämatologische Toxizität war die Infektion, die nach der ersten HD-Mel bei 14 Patienten, nach der zweiten HD-Mel bei 11 Patienten und nach der späten HD-Mel bei 17 Patienten auftrat. Die zweithäufigste Toxizität war die Mukositis, die bei 3 Patienten im Rahmen der ersten HD-Mel und bei 2 Patienten nach der späten HD-Therapie auftrat. Daneben trat Nausea bei jeweils einem Patient während der ersten, der zweiten und der späten HD-Mel auf. An weiteren höhergradigen Toxizitäten traten Exanthem und Nierentoxizität bei jeweils einem Patienten auf (siehe Tabelle 8 und Anhang 7.3 CTCAE).

Die Zeit bis zum Anwachsen des autologen Transplantates mit Nachweis von Neutrophilen Granulocyten $>1.000/\mu\text{l}$ und selbsterhaltenden Thrombocyten $>20.000/\mu\text{l}$ im peripheren Blut betrug nach der ersten HD-Mel-Therapie median 12 Tage für die Neutrophilen Granulocyten und median 11 Tage für Thrombocyten. Nach der zweiten HD-Mel-Therapie lag sie median bei 10,5 Tagen für Neutrophilen Granulocyten und Thrombocyten und nach der späten HD-Mel-Therapie bei median 11 Tagen für Neutrophilen Granulocyten und median 12 Tagen für Thrombocyten. Wurde G-CSF verabreicht, zeigte sich ein rascherer Anstieg von Neutrophilen Granulocyten über $1.000/\mu\text{l}$ (siehe Tabelle 7).

Die verabreichte Stammzelldosis war bei der ersten autologen Transplantation $4,2 \times 10^6 \text{CD}34+/\text{kgKG}$ median, bei der zweiten $4,6 \times 10^6 \text{CD}34+/\text{kgKG}$ median und bei der dritten $3,65 \times 10^6 \text{CD}34+/\text{kgKG}$ median (siehe Tabelle 7).

Nur bei drei Patienten wurden vor der späten Transplantation erneut periphere Stammzellen gesammelt. Bei allen übrigen Patienten wurden die noch vorhandenen Transplantate, die nach der ersten Mobilisationschemotherapie gewonnen wurden, verwendet. Üblicherweise wurden an unserer Klinik jeweils drei Transplantate – zwei Transplantate zur Durchführung einer Tandemtransplantation und ein Transplantat als Reserve – gewonnen.

Tabelle 7: Sicherheit der Hochdosistherapien: nicht-hämatologische Toxizität III° und höher, Zeit in Tagen bis zum Anwachsen des Transplantates, Stammzelldosis

	Erste HD-Mel N=24	Zweite HD-Mel N=17	Späte HD-Mel N=24
Nicht-Hämatologische Toxizität III° und höher bei N (%) Patienten	16 (67)	11 (65)	19 (79) (1 Tod)
Zeit bis zum Anwachsen (Tage) alle			
Granulocyten >1.000/ μ l	9-14 (12 median)	10-14 (10,5 median)	9-16 (11 median)
Thrombocyten >20.000/ μ l	0-14 (11 median)	0-12 (10,5 median)	0-16 (12 median)
ohne G-CSF-Support			
Granulocyten >1.000/ μ l	10-14 (12 median)	11-14 (14 median)	11-16 (13 median)
unter G-CSF-Support			
Granulocyten >1.000/ μ l	9-14 (10 median)	8-11 (10 median)	9-13 (10,5 median)
Stammzelldosis ($\times 10^6$ CD34+/kgKG)	1,2-11,2 (4,2 median)	1,2-36,9 (4,6 median)	1,2-8,8 (3,65 median)

Tabelle 8: Nicht-hämatologische Toxizität III° und höher im Einzelnen nach den Hochdosistherapien (siehe Anhang 7.3 CTCAE)

	Erste HD-Mel	Zweite HD-Mel	Späte HD-Mel
Infektion III-IV°	14	11	17
Infektion V°	–	–	1 (Tod)
Exanthem III°	–	–	1
Mukositis III°	3	–	2
Nierentoxizität III°	–	1	–
Nausea III°	1	1	1
Insg. Toxizität	18	13	22

Tabelle 9: Patientencharakteristika, einzelne Chemotherapieregime und Status 12/2010 (siehe Anhang 7.1 Chemotherapieprotokolle)

Pat.-Nr.:	UPN-Nr.	G	Paraprotein	Initiale Chemotherapie	Chemotherapie im 1. Rezidiv	Abstand zw. HD-Therapie und 1. Rezidivtherapie (in Monaten)	Rezidiv	Chemotherapie im 2. Rezidiv	Status 12/2010
1	155	m	IgG, kappa	Ida/Dex; HD-Mel 200; HD-Mel 200	Benda; Vel/Dex; HD-Mel 140	50	ja	Vel/Dex; Rev/Dex	PR
2	350	m	IgG, lambda	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200; Interferon	Vel/Dex; RAD; Cyclo; HD-Mel 200	54	-	-	PR
3	280	m	IgG, kappa	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200	Vel/Dex; Cyclo; HD-Mel 200	79	-	-	PR
4	238	m	IgG, lambda	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 140; HD-Mel 140	Dex; Vel/Dex; HD-Mel 140	32	ja	Benda/Pred; Thal/Dex; Dexa; BAD	Tod
5	228	w	IgG, kappa	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200; Interferon	BAD; HD-Mel 140	66	-	-	PR
6	310	m	IgA, lambda	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200; Interferon	Dex; Vel/Dex; HD-Mel 200	52	-	-	H1N1-Inf., Tod
7	484	m	IgG, kappa	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 140; HD-Mel 140	Vel/Dex; HD-Mel 200; Rev	27	-	-	VGPR
8	72	m	asekretorisch	EID; Epi/Ifo; HD-Mel 200; HD-Cyclo+TBI 8,5Gy; Interferon	BAD; Cyclo; HD-Mel 140	119	-	-	CR
9	428	m	IgA, lambda	Thal/Dex; IEV; HD-Mel 140; HD-Mel 140	Vel/Dex; HD-Mel 140	30	-	-	VGPR
10	203	m	IgA, lambda	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200; Interferon;	Vel/Dex; HD-Mel 200	45	ja	Vel/Dex; Rev/Dex	PD, Tod
11	366	w	IgG, lambda	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200	HyperCDT; Vel/Dex; Rev/Dex; BAD; HD-Mel 140	23	-	-	PR
12	218	m	IgG, lambda	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 140	HyperCDT; Vel/Dex; Rev/Dex; Thal; Benda; HD-Mel 140; Thal	11	ja	Vel/Dex	Tod
13	223	w	IgG, lambda	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200	Benda/Thal; Vel/Dex; HD-Mel 140	19	ja	Mel/Pred	Tod
14	88	m	IgG, lambda	Alexanien; VAD; Cyclo; HD-Mel 200	Thal; Benda/Pred; HD-Mel 140	22	ja	Vel/Dex	PD, Tod
15	139	m	IgG, kappa	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200	Ida/Dex; HD-Mel 120	12	ja	Benda/Thal	PD, Tod
16	328	m	IgG, lambda	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200	BAD; HD-Mel 140; allo-Tx	20	ja	Rev; Vel/Dex; DLI	PD, Tod
17	255	m	IgA, kappa	VAD; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200; Interferon	Benda; Vel/CD; VAD; HD-Mel 140; allo-Tx	20	-	-	TRC, Tod
18	389	w	IgA, lambda	IEV; HD-Mel 140; HD-Mel 140	MPT; BAD; HD-Mel 140; allo-Tx	14	ja	-	PD, Tod
19	247	m	IgG, kappa	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200; Interferon	Vel/Dex; VAD; HD-Mel 140; allo-Tx	43	ja	Thal	VGPR
20	397	w	IgG, lambda	Dex; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200	Vel/Dex; HD-Mel 200; allo-Tx	11	ja	Rev; DLI	CR
21	318	m	IgG, kappa	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200	BAD; HD-Mel 200; allo-Tx	33	ja	-	PR
22	339	w	IgG, kappa	Ida/Dex; IEV; HD-Mel 200; HD-Mel 200; Interferon	Vel/Dex; Vincristin/Dex; EDAP; HD-Mel 200; allo-Tx	24	ja	Cyclo/Dex	PD, Tod
23	557	w	IgG, kappa	BAD; IEV; HD-Mel 200; Vel	Rev/Dex; RAD; HD-Mel 200; allo-Tx	7	-	-	VGPR
24	591	w	IgG, lambda	BAD; Cyclo; HD-Mel 200	RAD; Vel/Dex; HD-Mel 140; allo-Tx	9	-	-	VGPR

Erklärung:

BAD (Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason), Benda/Thal (Bendamustin, Dexamethason, Thalidomide), Cyclo (Cyclophosphamid), Dex (Dexamethason), DLI (Donorlymphocytenengabe), EDAP (Etoposid, AraC, Cisplatin), EID (Epirubicin, Ifosfamid, Dexamethason), HD-Mel 200 (140) (Melphalan 100mg (70mg) d1+d2+SCT d3), HyperCDT (Cyclophosphamid, Dexamethason, Thalidomide), Ida/Dex (Idarubicin/Dexamethason p.o.), IEV (Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid), Mel/Pred (Melphalan, Prednison), Rev/Dex (Lenalidomid/Dexamethason p.o.), Thal (Thalidomid), TBI (Total body irradiation), VAD (Vincristin, Adriamycin, Dexamethason), Vel/Dex (Bortezomib/Dexamethason)

G (Geschlecht), m (männlich), w (weiblich) TRC (Transplantationsbedingte Komplikation)

4.6 Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der Rezidivtherapie

Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der ersten myelomspezifischen Therapie lag bei 90 Monaten (95% KI: 52,2-127,8; Abbildung 1) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 99 (21-156) Monaten. Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der späten Transplantation lag bei 33 Monaten (95% KI:15,2-50,9; Abbildung 2).

Abbildung 1: Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der ersten myelomspezifischen Therapie

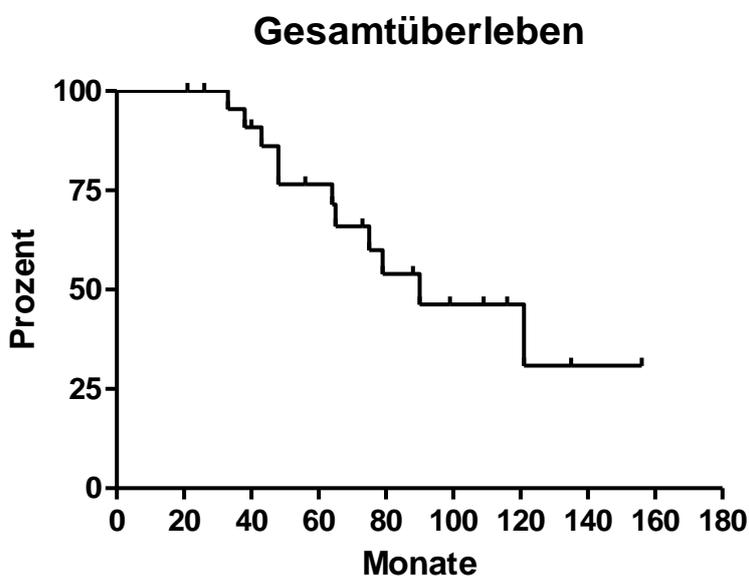
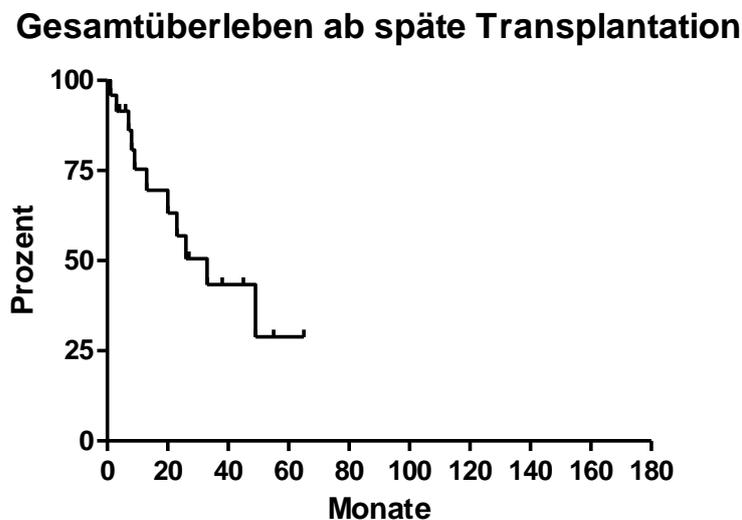


Abbildung 2: Gesamtüberleben ab dem Datum der späten Transplantation



Das mediane progressionsfreie Überleben nach der initialen HD-Mel-Therapie mit autologer SZT als Einzel- oder Tandem-Hochdosistherapie lag bei 19 Monaten (95% KI: 13-25; siehe Abbildung 3). Nach der späten HD-Mel-Therapie im Rezidiv lag das progressionsfreie Überleben bei 13 Monaten (95% KI: 5,7-20,3; Abbildung 4).

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben nach der initialen HD-Mel und autologen SZT

Progressionsfreies Überleben (initiale HD-Mel/autoSZT)

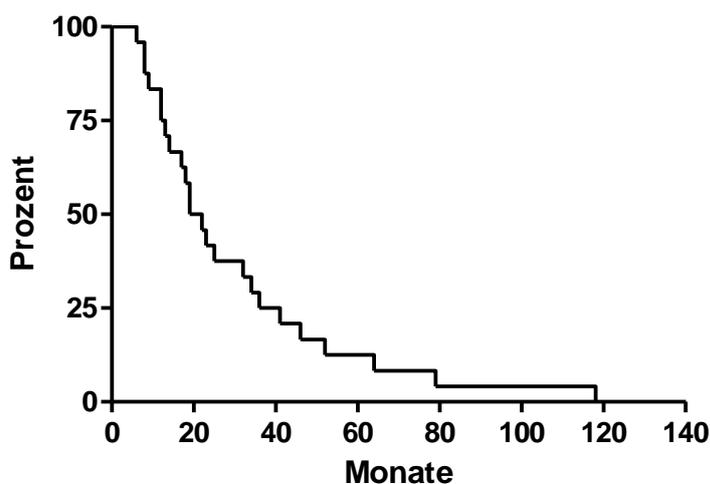
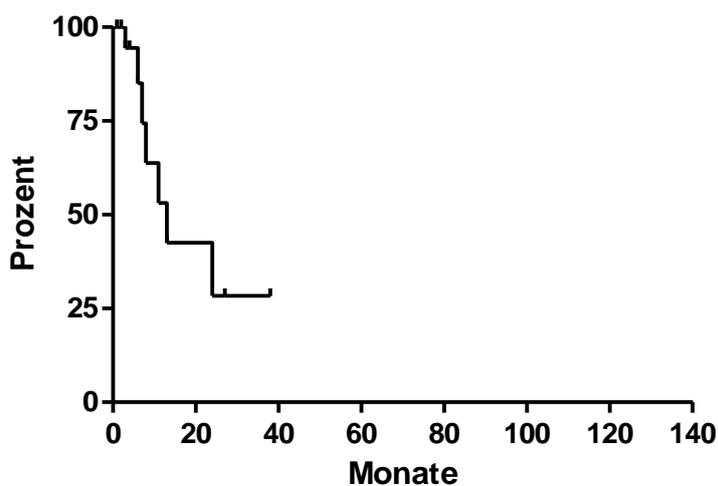


Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben nach der späten HD-Mel und autologen SZT

Progressionsfreies Überleben (späte HD-Mel/autoSZT)



Die mediane Zeit bis zum Beginn der Rezidivtherapie lag nach der initialen HD-Mel-Therapie bei 24 Monaten (7-119 Monate, 95% KI, 14,1-33,6 Monate; Abbildung 5), nach der späten HD-Mel-Therapie bei 21 Monaten (1-38 Monate, 95% KI: 10-32 Monate; siehe Abbildung 6) (siehe Tabelle 10). Insgesamt sind 13 Patienten (54%) nach der späten HD-Mel-Therapie rezidiert. 11 der Patienten erhielten erneut eine Rezidivtherapie, ein Patient verstarb ohne Therapie, bei einem Patienten bestand keine Therapieindikation.

Abbildung 5: Zeit bis zum Beginn der Rezidivtherapie nach initialer HD-Mel und autologer SZT (Einzel- und Tandemtransplantation).

Zeit bis zum Beginn Rezidivtherapie (initiale HD-Mel/autoSZT)

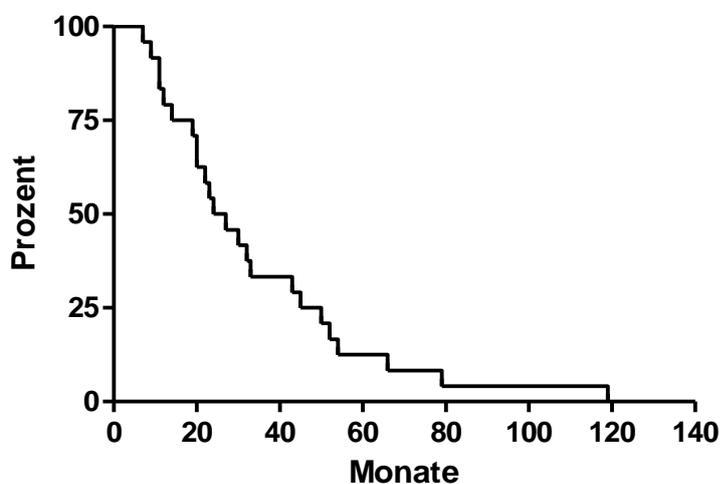


Abbildung 6: Zeit bis zum Beginn der Rezidivtherapie nach der späten HD-Mel und autologen SZT

Zeit bis zum Beginn Rezidivtherapie (späte HD-Mel/autoSZT)

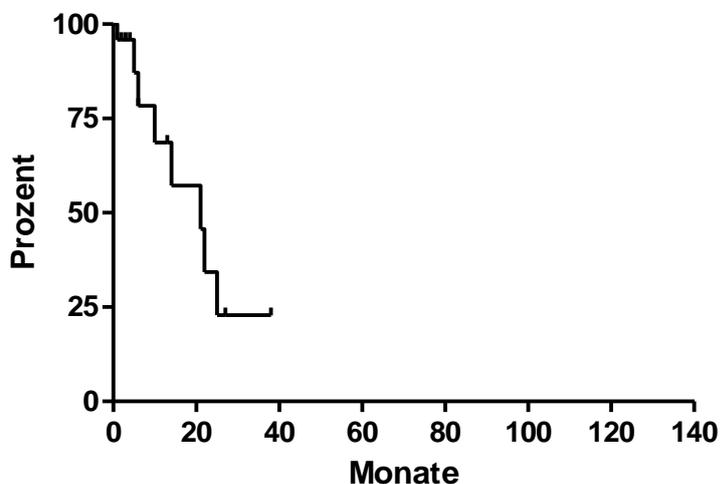


Tabelle 10: Patientencharakteristika 2: progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Abstand zwischen den Transplantationen

Pat. Nr.	Progressionsfreies Überleben ab initialer HD-Mel in Monaten	Abstand zwischen initialer und später HD-Mel	Progressionsfreies Überleben ab später HD (bis allo-Tx, Tod oder 12/10)	Gesamtüberleben ab später Transplantation bis 12/10 bzw. Tod	Gesamtüberleben ab Beginn erster myelomspezifischer Behandlung bis 12/10 bzw. Tod
1	36	58	24	65	135
2	46	68	4	4	79
3	79	85	6	6	99
4	25	36	11	20	64
5	64	69	38	38	116
6	52	67	1	1	75
7	17	30	4	4	40
8	118	123	27	27	156
9	19	33	13	13	56
10	34	50	13	33	90
11	22	66	3	3	73
12	8	19	6	8	33
13	18	34	7	26	65
14	13	60	3	7	121
15	12	14	8	13	38
16	14	23	2	49	79
17	19	32	2	3	43
18	12	19	4	23	48
19	41	46	4	55	109
20	9	14	2	45	64
21	32	35	3	45	88
22	23	31	2	9	48
23	6	13	3	9	26
24	8	15	1	1	21
Median	19	34,5	13	33	90

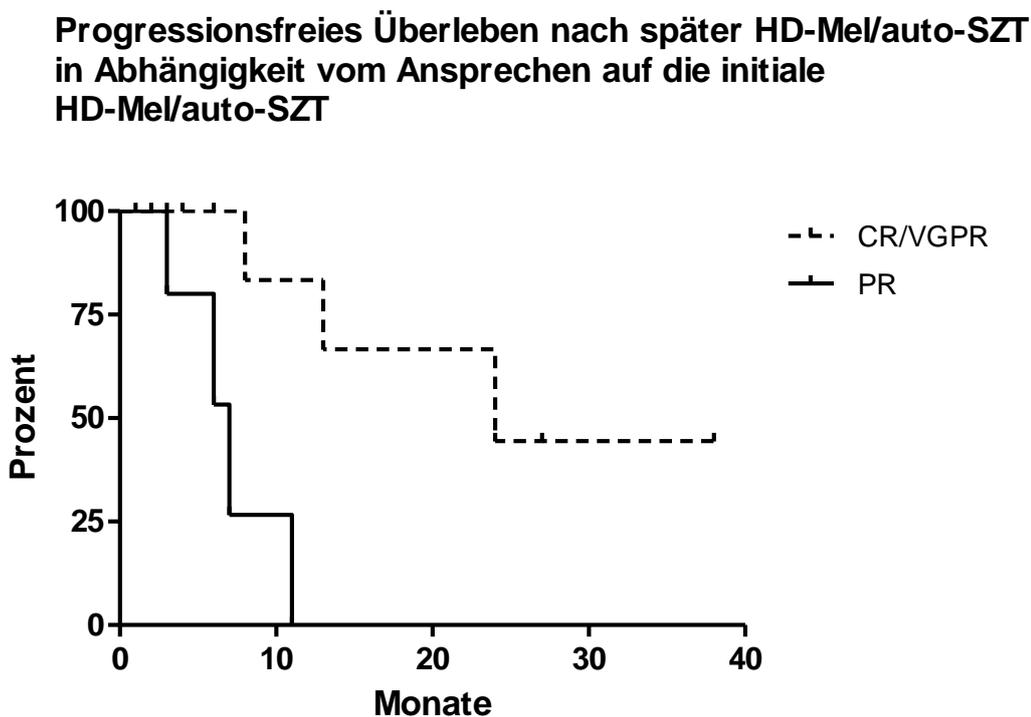
Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung waren 13 Patienten (54%) ohne Hinweis auf Progress, davon 5 der 9 Patienten, die im Anschluss an die späte HD-Mel Therapie allogent transplantiert wurden. 11 Patienten (46%) verstarben, 9 Patienten (38%) im Rahmen der Grunderkrankung, 1 Patient (4%) im Rahmen einer Infektion mit H1N1-Virus und 1 Patient (4%) nach transplantationsbedingter Komplikation nach allogener Transplantation (siehe Tabelle 9).

4.7 Prognostische Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben

In der univariablen Analyse hatte das Patientenalter keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten ab dem Zeitpunkt der ersten myelomspezifischen Therapie (HR:0,99; 95% KI: 0,89-1,09; $p=0,821$). Prognostisch statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben war hingegen der Abstand zwischen der ersten Hochdosisbehandlung, definiert als Datum der ersten autologen Transplantationsbehandlung (bei der Tandemtransplantation Datum der zweiten Transplantation), und der späten Hochdosisbehandlung, definiert als Datum der späten autologen Transplantation. Es zeigte sich pro 10 Monate Abstand zwischen den Hochdosisbehandlungen eine Risikoreduktion um 48% (HR: 0,52; 95% KI: 0,33-0,82; $p=0,005$).

Als prognostisch signifikante Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben nach der späten HD-Mel-Therapie erwies sich zum einen die Zeit bis zum ersten Rezidiv, zum anderen das Ansprechen auf die erste HD-Mel-Behandlung. So zeigte die Analyse eine 10%ige Risikoreduktion pro Monat progressionsfreien Überlebens (HR: 0,90; 95% KI:0,80- $<1,0$; $p=0,048$). Patienten, die nur eine partielle Remission nach der ersten HD-Mel-Behandlung erreichten, hatten ein 1,6-fach höheres Risiko eines Rezidivs bzw. einer Progression im Vergleich zu Patienten mit einer VGPR oder CR (HR:14,7; 95% KI: 1,6-135; $p=0,017$; siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Einfluss des Ansprechens nach der ersten Hochdosisbehandlung auf das progressionsfreie Überleben nach der späten Hochdosisbehandlung



Eine zunehmende Anzahl von Chemotherapielinien vor der späten Transplantation scheint auf eine Erhöhung des Risikos hinzuweisen, früher zu versterben oder früher ein Rezidiv zu erleiden. Sowohl in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR 1,15; 95% KI: 0,51-2,61; $p=0,735$) als auch auf das progressionsfreie Überleben (HR 1,39; 95% KI: 0,43-4,43; $p=0,581$) zeigte sich die Risikozunahme jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 11).

Da nur bei 14 Patienten die zytogenetische Untersuchung durchgeführt wurde und auch die Daten für β 2-Mikroglobulin- und Albuminwerte nur lückenhaft vorhanden waren, erscheint eine weitere Analyse nicht zielführend.

Tabelle 11: Univariablen Cox-Proportional-Hazard-Modell für Gesamtüberleben ab erster myelomspezifischer Behandlung und für progressionsfreies Überleben nach der späten Hochdosisbehandlung

	Progressionsfreies Überleben nach der späten Transplantation		Gesamtüberleben	
	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter	—	—	0,99 (0,89-1,09)	0,821
Abstand zwischen initialer und später Hochdosis (pro 10 Monate)	—	—	0,52 (0,33-0,82)	0,005
Anzahl der Chemotherapielinien vor später Hochdosis	1,39 (0,43-4,43)	0,581	1,15 (0,51-2,61)	0,735
Ansprechen auf die erste Hochdosisbehandlung PR vs. VGPR/CR	14,7 (1,6-135)	0,017	—	—
Zeit bis zum ersten Rezidiv	0,9 (0,8-<1,0)	0,048	—	—

5 Diskussion

5.1 Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms nach Hochdosistherapie

Die Behandlung von Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom im Alter von unter 65 Jahren ohne wesentliche Organdysfunktion besteht zurzeit aus einer Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Erreichen die Patienten nicht mindestens eine VGPR nach der ersten autologen Stammzelltransplantation, wird eine zweite autologe Transplantation im Anschluss durchgeführt. Bei älteren Patienten oder Patienten mit Begleiterkrankungen kann eine Hochdosistherapie in reduzierter Dosierung vor autologer Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Die derzeitigen Empfehlungen für Induktionschemotherapieregimes beinhalten die neuen Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib. Patienten mit einem HLA-identischen Spender können allogenen im Rahmen einer Tandemtransplantation (eine autologe gefolgt von einer allogenen Transplantation) transplantiert werden. Im Vergleich zu einer autologen Tandemtransplantation zeigen sie ein längeres ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben. Patienten, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen, erhalten eine konventionelle Chemotherapie in Kombination mit neuen Substanzen (Bruno, Rotta et al. 2007; Palumbo and Anderson 2011).

Vor Einführung der neuen Substanzen in die Behandlung des Multiplen Myeloms wurden Patienten mit einer Induktionschemotherapie unter Verwendung von älteren Therapieprotokollen behandelt. Danach folgte eine Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation als Einzel- oder Tandemtransplantation. Da die autologe Transplantation letztendlich keine kurative Therapie darstellt, sind viele der Patienten inzwischen rezidiert, und es ist bisher unklar, welche Behandlungsstrategie – Chemotherapie unter Verwendung von neuen Substanzen, eine erneute Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder eine allogene Transplantation – für diese Patienten die beste ist.

In dieser retrospektiven Auswertung wurde der Stellenwert der erneuten autologen Transplantation im Rezidiv geprüft, unabhängig, ob die Patienten eine Einzel- oder eine Tandem-Hochdosistherapie initial erhielten. Der Abstand zwischen den Hochdosisbehandlungen initial und im Rezidiv sollte dabei mindestens 12 Monate betragen. Neben der Beurteilung der Sicherheit und der Effektivität der Hochdosistherapie mit autologer SZT im Rezidiv, wurde versucht, prognostische Faktoren zu eruieren, welche Patientengruppe von einer erneuten autologen Transplantation profitiert.

5.2 Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der Rezidivtherapie

Die neuen Substanzen Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid sind sicher und effektiv sowohl in der Erst- als auch in der Rezidivbehandlung. Zudem zeigen sie höhere Ansprechraten im Vergleich zu älteren Chemotherapieregimen. In der Behandlung der Patienten mit Rezidiv – auch nach Hochdosistherapie mit autologer SZT – berichten die Phase-III-Studien jedoch nur über eine Ansprechdauer und ein progressionsfreies Überleben von unter einem Jahr. So zeigen die Langzeitdaten aus den MM-009 und MM-010-Studien, die die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason versus Placebo und Dexamethason vergleichen, ein progressionsfreies Überleben von median 11,1 Monaten (Dimopoulos, Chen et al. 2009). Die Behandlung mit Bortezomib alleine (APEX-Studie) ergibt eine mediane Zeit bis zum Progress von 6,2 Monaten (Richardson, Sonneveld et al. 2005). Die Hinzunahme von liposomalem Doxorubicin zu Bortezomib führt zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,0 Monaten (Orlowski, Nagler et al. 2007). Die Behandlung mit Thalidomid in Dosierungen von 100, 200 und 400mg (OPTIMUM-Studie) zeigt ein medianes progressionsfreies Überleben von 6,7, 7,3 und 8,1 Monaten (Kropff, Baylon et al. 2012).

Auch die meisten Phase-I/II-Studien mit Kombinationschemotherapien zeigen ein medianes progressionsfreies Überleben von nicht mehr als 12 Monaten bei steigender Toxizität. So resultiert aus der Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Adriamycin und Dexamethason (RAD-Schema) ein progressionsfreies Überleben von median 40 Wochen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM (Knop, Gerecke

et al. 2009). Lenalidomid in Kombination mit liposomalem Doxorubicin, Vincristin und Dexamethason bewirkt ein medianes progressionsfreies Überleben von 12 Monaten (Baz, Walker et al. 2006). Aus der Kombination von Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason resultiert eine mediane ereignisfreie Zeit von 12 Monaten (Kropff, Bisping et al. 2007). Die Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Prednison (Reece, Rodriguez et al. 2008) sowie die Kombination von liposomalem Doxorubicin, Bortezomib, Dexamethason und Thalidomid (Ciolli, Leoni et al. 2008) bewirken ein medianes progressionsfreies Überleben von 15 Monaten. Die Behandlung mit der Kombination von Bortezomib, Melphalan und Dexamethason zeigt ein medianes progressionsfreies Überleben von 10 Monaten (Popat, Oakervee et al. 2009).

Das mediane progressionsfreie Überleben unserer 24 Patienten nach der späten Hochdosistherapie betrug 13 Monate. Im Vergleich zu den oben aufgeführten Studien wurde in unserer Auswertung das progressionsfreie Überleben jedoch nicht zwischen dem Beginn der Studienmedikation und dem Zeitpunkt des dokumentierten Progresses, sondern zwischen dem Datum der späten Transplantation und der dokumentierten Progression definiert. Das bedeutete für unsere Patienten, dass sie in der Zeit zwischen der Transplantation und dem Progress oder Rezidiv – bis auf die zwei Patienten, die eine Erhaltungstherapie erhielten – therapiefrei waren. Die Zeit bis zum Beginn einer Rezidivtherapie nach der späten Transplantation lag im Median sogar bei 21 Monaten, was eine therapiefreie Zeit von fast zwei Jahren bedeutet. Betrachtet man das Konfidenzintervall in dem 95% der Werte liegen, so beträgt die therapiefreie Zeit mindestens 10 Monate, bestenfalls sogar 32 Monate.

Über eine erneute Hochdosistherapie im Rezidiv berichteten Olin et al. bei 41 Patienten, die nach einer Einzel-Hochdosistransplantation rezidiviert sind und erneut einer autologen Transplantation mit unterschiedlichen Hochdosisregimen unterzogen wurden. Das mediane progressionsfreie Überleben nach der Transplantation betrug 8,5 Monate (Olin, Vogl et al. 2009). Auch Blimark et al. berichteten über ein medianes progressionsfreies Überleben nach der Transplantation von 8,5 Monaten bei insgesamt 66 Patienten, die im Rezidiv autolog mit einer intermediären Dosis von Melphalan transplantiert wurden (Blimark, Veskovski et al. 2011). Qazilbash et al. berichteten über insgesamt 40 Patienten, die nach einer Hochdosistherapie rezidiviert sind, von denen

nachfolgend 14 Patienten einer autologen und 26 Patienten einer allogenen Transplantation zugeführt wurden. Nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten in der autologen Gruppe zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 6,8 Monaten. In der allogenen Gruppe betrug nach einem medianen Follow-up von 30 Monaten das mediane progressionsfreie Überleben 7,3 Monate (Qazilbash, Saliba et al. 2006). Lee et al. berichteten über 76 Patienten, die nach einer Tandemtransplantation rezidiert sind. 50 Patienten sind autolog und 26 Patienten sind allogenen transplantiert worden. Es wurden unterschiedliche Hochdosisschemata verwendet. Das mediane ereignisfreie Überleben nach Transplantation betrug für alle 3,5 Monate, für die autologe Gruppe 4 Monate und für die allogene 2 Monate (Lee, Barlogie et al. 2002).

Im Vergleich zu diesen Studien zeigen Patienten aus unserem Kollektiv ein längeres medianes progressionsfreies Überleben von 13 Monaten, wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass nach dem 95% Konfidenzintervall die Werte bei 5,7 Monaten minimal und bei 20,3 Monaten maximal liegen. Simpson et al. berichteten über 45 Patienten, die im Rezidiv erneut autolog transplantiert wurden. Das mediane progressionsfreie Überleben nach der späten Transplantation zeigte sich mit 12,5 Monaten (Simpson, Verma et al. 2007 Abstract) vergleichbar unseren Ergebnissen. Mikhael et al. berichteten bei 61 Patienten sogar über ein medianes progressionsfreies Überleben von 15,8 Monaten nach der späten Hochdosistherapie im Rezidiv (Mikhael, Zadeh et al. 2007 Abstract).

Palumbo et al. verglichen die Behandlung mit Thalidomid in Kombination mit Dexamethason, die Behandlung mit einer autologen Transplantation und die Behandlung mit einer konventionellen Chemotherapie im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation: 43 Patienten erhielten Thalidomid, 28 Patienten eine autologe Transplantation und 19 Patienten eine konventionelle Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben ab dem Zeitpunkt des Rezidivs betrug für Thalidomid 20,3 Monate, für die Hochdosistherapie 9 Monate und die Chemotherapie 4,5 Monate (Palumbo, Falco et al. 2005). Im Vergleich zu dieser Studie ist das mediane progressionsfreie Überleben bei unseren Patienten deutlich höher, da Palumbo et al. die mediane progressionsfreie Zeit ab dem Zeitpunkt des Rezidivs berechneten.

5.3 Gesamtüberleben

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 99 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der myelomspezifischen Therapie der Patienten in unserem Kollektiv 90 Monate, wobei 95% der Fälle zwischen 52,2 Monaten minimal und 127,8 Monaten maximal lagen. Betrachtet man das mediane Gesamtüberleben nach der späten Transplantation, so lag es bei 33 Monaten mit einem 95%igen Konfidenzintervall zwischen 15,2 und 50,9 Monaten. In einigen Studien in der Literatur finden sich diskrepante Ergebnisse sowohl für das mediane Gesamtüberleben als auch für das mediane Gesamtüberleben nach der späten Transplantation.

Lee et al. berichteten über ein medianes Gesamtüberleben nach der Transplantation von 8,5 Monaten bei Patienten, die sowohl autolog als auch allogene – unter Verwendung unterschiedlicher Hochdosisschemata – im Rezidiv nach Tandemhochdosis transplantiert wurden. Auffallend war die hohe transplantationsassoziierte Mortalität von 14% in der autologen Gruppe und 23% in der allogenen Gruppe (Lee, Barlogie et al. 2002). Blimark et al. berichteten bei einem medianen Follow-up von 24 Monaten über ein medianes Gesamtüberleben von 24 Monaten nach Transplantation im Rezidiv mit einem mittelhochdosierten Melphalanschema (Blimark, Veskovski et al. 2011). Palumbo et al. berichteten bei 28 Patienten, die eine Hochdosis im Rezidiv erhielten, über ein medianes Gesamtüberleben ab dem Rezidivzeitpunkt von 15 Monaten (Palumbo, Falco et al. 2005). Im Vergleich zu diesen Studien liegt das mediane Gesamtüberleben nach der Transplantation bei unseren Patienten deutlich höher.

Olin et al. berichteten bei 41 Patienten nach Einzelhochdosis von einem medianen Gesamtüberleben nach Transplantation im Rezidiv von 20,7 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben seit Diagnosestellung lag in dieser Studie bei 6,8 Jahren bei einem medianen Follow-up von 6,1 Jahren (Olin, Vogl et al. 2009). Unser ermitteltes Gesamtüberleben ist mit 90 Monaten entsprechend 7,5 Jahren bei einer Nachbeobachtungszeit von 8,25 Jahren deutlich länger als das bei Olin et al. berichtete, zumal in unserer Auswertung das Gesamtüberleben als die Zeit ab der ersten myelomspezifischen Therapie berechnet wurde. Das mediane Gesamtüberleben nach der späten Transplantation ist bei unseren Patienten im Vergleich zu der genannten Studie mit 33 Monaten ebenfalls länger.

Über ein vergleichbares Gesamtüberleben von 30,6 Monaten median nach der späten Transplantation berichteten Simpson et al. bei insgesamt 45 Patienten. Das mediane Gesamtüberleben ab der Diagnosestellung lag in dieser retrospektiven Auswertung bei 100,5 Monaten (Simpson, Verma et al. 2007 Abstract). In der retrospektiven Auswertung von Mikhael et al. lag bei 61 Patienten sogar ein medianes Gesamtüberleben nach der späten Transplantation von 4,2 Jahren vor (Mikhael, Zadeh et al. 2007 Abstract).

Die Diskrepanz in den Werten für das Gesamtüberleben zwischen den oben aufgeführten Studien und unserer Auswertung ist wahrscheinlich durch die kleinere Patientenanzahl unseres Kollektivs zu erklären. Des Weiteren fällt auf, dass in den Studien die Patienten vor der späten Hochdosis keine neuen Substanzen erhielten oder vorwiegend nur Thalidomid. Fast alle Patienten in unserem Kollektiv erhielten im Rezidiv neue Substanzen und hier vorwiegend Bortezomib. In den beiden Abstracts von Simpson et al. und Mikhael et al. wurden keine Aussagen bezüglich der Rezidivtherapie getroffen.

In den Rezidivstudien mit Therapieschemata unter Verwendung von neuen Substanzen wird ein medianes Gesamtüberleben von 38 Monaten in den MM-009 und MM-010-Studien mit Lenalidomid (Dimopoulos, Chen et al. 2009), von 28 Monaten bei der Behandlung mit Bortezomib, Melphalan und Dexamethason (Popat, Oakervee et al. 2009), von 24 Monaten bei der Behandlung mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Prednison (Reece, Rodriguez et al. 2008) und von 22 Monaten bei der Behandlung mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (Kropff, Bisping et al. 2007) berichtet. Unter der Behandlung mit Thalidomid alleine mit einer Dosierung von 100 bzw. 200mg betrug das mediane Gesamtüberleben 30 bzw. 25,6 Monate ab dem Zeitpunkt der Randomisation in der OPTIMUM-Studie (Kropff, Baylon et al. 2012). Palumbo et al. beschrieben ein medianes Gesamtüberleben unter der Therapie mit Thalidomid und Dexamethason im Rezidiv nach Hochdosistherapie von 55,5 Monaten (Palumbo, Falco et al. 2005). Das mediane Gesamtüberleben nach der späten Transplantation unserer Patienten ist vergleichbar den Rezidivstudien bzw. ist zum Teil länger, da das Gesamtüberleben unserer Patienten ab dem Zeitpunkt der Transplantation und nicht ab dem Zeitpunkt des Rezidivs gemessen wurde.

5.4 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben

Ludwig et al. zeigten bei insgesamt 10.549 Patienten, dass das zunehmende Alter der Patienten einen unabhängigen Risikofaktor während der konventionellen Chemotherapie darstellt. Jedoch war dieser Effekt nach der autologen Transplantation nicht nachzuweisen (Ludwig, Durie et al. 2008). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich in der univariablen Analyse, dass das Patientenalter keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR:0,99, 95% KI: 0,89-1,09, $p=0,812$) hat. Auch Siegel et al. fanden heraus, dass das Alter kein prognostischer Faktor für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit autologer Transplantation ist (Siegel, Desikan et al. 1999). El-Cheikh et al. zeigten, dass neben dem Gesamtüberleben auch die transplantationsassoziierte Mortalität vom Alter nicht beeinflusst wurde (El-Cheikh, Kfoury et al. 2007 Abstract).

Prognostisch statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben zeigte sich hingegen in dieser Auswertung der Abstand zwischen der ersten und der späten Hochdosisbehandlung. Es zeigte sich eine Risikoreduktion früher zu versterben um 48% pro 10 Monate Abstand zwischen den Hochdosisbehandlungen (HR: 0,52; 95% KI: 0,33-0,82; $p=0,005$). Bereits Alvares et al. zeigten, dass bei Patienten, die bereits innerhalb von 18 Monaten nach einer Hochdosistherapie rezidiert sind, das mediane Gesamtüberleben nach Transplantation im Rezidiv, unabhängig von der Rezidivtherapie, unter 6 Monaten lag. Bei einem rezidivfreien Überleben von 18 Monaten und mehr zeigte sich ein medianes Überleben nach Transplantation im Rezidiv über 3 Jahre (Alvares, Davies et al. 2006). Auch Vangsted et al. berichteten, dass Patienten, die ein Therapieversagen innerhalb von 18 Monaten entwickelten, insgesamt ein schlechteres 3-Jahres-Gesamtüberleben nach Rezidiv hatten. Patienten, bei denen ein Therapieversagen erst nach mehr als 18 Monaten auftrat, zeigten eine Zunahme des 3-Jahres-Gesamtüberlebens nach Rezidiv, vor allem seit der Einführung neuer Substanzen und durch die Zunahme der Häufigkeit einer Hochdosistherapie im Rezidiv (Vangsted, Klausen et al. 2010). Lee et al. fanden heraus, dass zum einen der Abstand zwischen der zweiten und dritten Transplantation im Rezidiv, zum anderen die Hypoalbuminämie (Albumin<3g/dl) einen Einfluss auf das Überleben nach Transplantation im Rezidiv hatten.

Das längste Überleben nach Transplantation im Rezidiv hatten Patienten mit einem Abstand zwischen den Transplantationen von mehr als 3 Jahren und einem Albuminwert $\geq 3\text{g/dl}$ (medianes Gesamtüberleben 21 Monate, 5-Jahres-Überleben 20%). Bei Patienten, die entweder normale Albuminwerte oder einen Abstand zwischen den Transplantationen von über 3 Jahren aufwiesen, betrug das mediane Gesamtüberleben nach Transplantation im Rezidiv 10 Monate und das 3-Jahres-Überleben 20%. Die schlechteste Prognose hatten Patienten mit Hypoalbuminämie und einem Abstand unter 3 Jahren zwischen den Transplantationen. Hier ließ sich ein medianes Gesamtüberleben nach Transplantation im Rezidiv von 3 Monaten und kein Überleben nach einem Jahr feststellen (Lee, Barlogie et al. 2004 Abstract).

In der univariablen Analyse in unserem Patientenkollektiv zeigte sich weiterhin die Zeit bis zum ersten Rezidiv sowie das Ansprechen auf die erste Hochdosisbehandlung signifikant prognostisch relevant, erneut eine Progression des Multiplen Myeloms nach der späten Hochdosis zu entwickeln. So war eine Risikoreduktion um 10% pro Monat progressionsfreien Überlebens zu beobachten. Außerdem hatten Patienten, die nur eine partielle Remission nach der ersten Hochdosisbehandlung erreichten, ein 1,6-fach höheres Risiko eines Rezidivs bzw. einer Progression nach der späten Transplantation im Vergleich zu Patienten mit einer VGPR oder CR. Auch Olin et al. beschrieben in ihrer Analyse, dass das fehlende Ansprechen auf die initiale Hochdosisbehandlung ein negativer prognostischer Faktor für das progressionsfreie Überleben nach der späten Transplantation war (Olin, Vogl et al. 2009). Mikhael et al. berichteten, dass das progressionsfreie Überleben nach der Transplantation im Rezidiv vom progressionsfreien Überleben nach der ersten Hochdosis beeinflusst wird. Bei einem medianen progressionsfreien Überleben von über zwei Jahren nach der ersten Hochdosistherapie haben die Patienten ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Transplantation im Rezidiv (Mikhael, Zadeh et al. 2007 Abstract). Das heißt Patienten, die auf die erste Hochdosisbehandlung gut ansprechen und erst spät rezidivieren, können von einer späten Transplantation profitieren.

Olin et al. beschrieben, dass die Anzahl der Chemotherapielinien (≥ 5) ein negativer Prognosefaktor bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens

nach der Hochdosistherapie im Rezidiv darstellt (Olin, Vogl et al. 2009). Mit zunehmender Anzahl der Chemotherapielinien vor der späten Transplantation scheint in unserem Patientenkollektiv das Risiko zu steigen nach der späten Transplantation im Rezidiv früher zu versterben bzw. zu rezidivieren. Jedoch ist das Hazard Ratio sowohl in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR 1,15; 95% KI: 0,51-2,61; $p=0,735$) als auch auf das progressionsfreie Überleben nach der späten Transplantation (HR 1,39; 95% KI: 0,43-4,43; $p=0,581$) statistisch nicht signifikant.

5.5 Ansprechen auf die späte Hochdosistherapie

Das Erreichen einer kompletten Remission des Multiplen Myeloms ist signifikant mit einer Zunahme des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens verbunden. Die Zunahme ist sowohl in der Erstbehandlung als auch im Rezidiv zu verzeichnen (Chanan-Khan and Giralt 2010). Unser Kollektiv bestand aus Patienten, die für eine späte Transplantation ausgewählt wurden, wenn sie eine relativ lange progressionsfreie Zeit nach der initialen Hochdosistherapie hatten. Wir erwarteten ein gutes bis sehr gutes Ansprechen auf die Therapie mit den neuen Substanzen und auf die erneute Hochdosistherapie mit einem nachfolgend langen therapiefreien Intervall. Das Gesamtansprechen auf die späte Transplantation war 88% mit einer CR-Rate von nur 4% und einer VGPR-Rate von 38% im Gegensatz zur ersten Hochdosistherapie mit einem Gesamtansprechen von 100%, aber einer CR-Rate von 25% und einer VGPR-Rate von 54%. Obwohl das Ansprechen auf die späte Transplantation nicht so gut war wie nach der ersten Transplantation, betrug die mediane Zeit bis zum Beginn einer Rezidivtherapie bemerkenswerte 21 Monate. Zum Vergleich: Die Zeit bis zum Beginn einer Rezidivtherapie lag nach der ersten Hochdosistherapie bei 24 Monaten median. Eine Rezidivtherapie mit neuen Substanzen gefolgt von einer Hochdosistherapie bedeutet also bei ausgewählten Patienten eine fast gleich lange therapiefreie Zeit wie nach der initialen Hochdosistherapie.

Studien über späte Transplantation berichteten teilweise von einem schlechteren Gesamtansprechen, wobei bei fast allen Studien außer bei Olin et al. nur teilweise bzw. gar keine neuen Substanzen in der Salvagetherapie verwendet wurden. So berichtete Lee et al. über ein Gesamtansprechen von 54% bei 50 Patienten (Lee, Barlogie et al. 2002). Bei

Olin et al. zeigten 41 Patienten ein Gesamtansprechen von 55% trotz neuer Substanzen in der Salvagetherapie (Olin, Vogl et al. 2009). Qazilbash et al. berichteten über insgesamt 14 Patienten mit einem Gesamtansprechen von 64% (Qazilbash, Saliba et al. 2006). Blimark et al. berichteten bei insgesamt 66 Patienten über ein Ansprechen von 62% (Blimark, Veskovski et al. 2011). Auch Elice et al. berichteten bei 26 Patienten über ein Ansprechen von 69% (Elice, Raimondi et al. 2006). Bei Palumbo et al. zeigte sich ein vergleichbares Gesamtansprechen von 82% auf die späte Hochdosistherapie bei insgesamt 28 Patienten, wobei in dieser Studie keine neuen Medikamente vor der Hochdosis verabreicht wurden (Palumbo, Falco et al. 2005). In den Abstracts von Simpson et al. und Mikhael et al. wird auch über vergleichbare Gesamtansprechraten von 91% bei 45 Patienten bzw. von 88% bei 61 Patienten berichtet, jedoch ohne Angabe über die Art der Salvagetherapie (Simpson, Verma et al. 2007 Abstract; Mikhael, Zadeh et al. 2007 Abstract).

In unserem Patientenkollektiv lag das Gesamtansprechen (CR+VGPR+PR) auf die Salvagetherapie mit neuen Substanzen vor der späten Transplantation bei 65% und ist damit vergleichbar den Daten aus den Studien mit Kombinationstherapien unter Verwendung neuer Substanzen. Unter Thalidomid alleine in unterschiedlicher Dosierung zeigten sich in der OPTIMUM-Studie Ansprechraten zwischen 18 und 25% (Kropff, Baylon et al. 2012). In der APEX-Studie zeigte sich unter Bortezomib alleine eine Gesamtansprechraten von 38% (Richardson, Sonneveld et al. 2005). Unter der Kombination von Bortezomib mit liposomalem Doxorubicin zeigte sich ein Gesamtansprechen von 44% (Orlowski, Nagler et al. 2007). Das Ansprechen auf Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zeigte in den MM-009- und MM-010-Studien ein Gesamtansprechen von 60,6% (Dimopoulos, Chen et al. 2009). In den Phase-II-Studien mit Kombinationstherapien wurde über Gesamtansprechraten zwischen 68 und 82% berichtet (Baz, Walker et al. 2006; Kropff, Bisping et al. 2007; Ciolli, Leoni et al. 2008; Knop, Gerecke et al. 2009; Popat, Oakervee et al. 2009).

5.6 Verträglichkeit der späten Hochdosistherapie

Insgesamt wurde die späte Hochdosistherapie gut vertragen. Es trat nur ein Todesfall (Virusinfekt mit H1N1-Virus) innerhalb von 100 Tagen nach der späten Transplantation auf. Auch die Gesamtrate von nicht-hämatologischen Toxizitäten Grad III und höher lag bei 22 Ereignissen und damit nicht wesentlich höher als die Rate nach der ersten Hochdosistherapie mit 18 Ereignissen. Die führende Toxizität war die Infektion in der Neutropenie. Deutlich seltener trat die Mukositis auf.

Auch Blimark et al. berichteten über die febrile Episode als die häufigste Toxizität bei insgesamt fast der Hälfte der 66 Patienten (Blimark, Veskovski et al. 2011). Elice et al. berichteten neben dem Fieber bei 48% und den Infektionen bei 20% der Patienten, auch über die Mukositis bei 48% der Patienten nach der späten Transplantation (Elice, Raimondi et al. 2006). Lee et al. berichteten über eine transplantationsassoziierte Mortalität (innerhalb 100 Tagen nach Transplantation) bei 7 Patienten (14%) (Lee, Barlogie et al. 2002). Olin et al. berichteten über 4 Patienten (7%), die innerhalb von 100 Tagen nach der späten Transplantation verstorben sind (Olin, Vogl et al. 2009). Simpson et al. verzeichneten einen Todesfall bei insgesamt 40 Patienten (Simpson, Verma et al. 2007 Abstract).

Die Zeit bis zum Anwachsen des Transplantates bei unseren Patienten mit Nachweis von Neutrophilen Granulocyten $>1.000/\mu\text{l}$ und Thrombocyten $>20.000/\mu\text{l}$ lag nach der späten Transplantation bei 11 bzw. 12 Tagen median und war vergleichbar den Werten nach den ersten Hochdosisbehandlungen. In der Literatur berichteten Lee et al. über das Anwachsen des Transplantats mit Nachweis von Neutrophilen Granulocyten $>1.000/\mu\text{l}$ über 2 Tage innerhalb von 18 Tagen median (Lee, Barlogie et al. 2002). Simpson et al. beschrieben median 15 Tage bis zur Neutrophilenrekonstitution und median 16 Tage bis zur Thrombocytenrekonstitution nach der späten Transplantation (Simpson, Verma et al. 2007 Abstract).

5.7 Schlussfolgerung

Die späte Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Rezidiv ist eine sichere und effektive Therapie für Patienten mit Multiplem Myelom. Obwohl nach der späten Hochdosisbehandlung kein so gutes Ansprechen erreicht wurde, wie nach der initialen Hochdosis, war die mediane Zeit bis zur Rezidivtherapie nach der späten Hochdosis mit 21 Monaten unwesentlich kürzer als die mediane Zeit bis zur Rezidivtherapie nach der ersten Hochdosisbehandlung mit 24 Monaten.

Das Gesamtansprechen auf die Therapie mit neuen Substanzen und der späten Transplantation war im Vergleich zu Rezidivstudien mit neuen Substanzen mit 88% deutlich besser. Vorteil der späten Transplantation gegenüber der Behandlung mit neuen Substanzen ist die therapiefreie Zeit mit bis zu 21 Monaten median. Das Alter der Patienten bedeutet keine Risikozunahme bezüglich des Gesamtüberlebens, so dass auch ältere Patienten von der späten Transplantation profitieren. Der Abstand zwischen der ersten und der späten Hochdosisbehandlung wirkt sich hingegen prognostisch signifikant auf das Gesamtüberleben aus. Je länger der Abstand zwischen den Hochdosisbehandlungen, desto länger das Überleben. Das Ansprechen auf die erste Hochdosistherapie und die Dauer des progressionsfreien Überlebens nach der ersten Hochdosis zeigen sich statistisch signifikant prädiktiv auf das progressionsfreie Überleben nach der späten Transplantation.

Die Behandlung mit neuen Substanzen mit nachfolgender Transplantation im Rezidiv ist für ausgewählte Patienten, die ein gutes bis sehr gutes Ansprechen und ein langes progressionsfreies Überleben nach der ersten Hochdosis zeigen, eine Therapieoption. Inwiefern diese Ergebnisse auf Patientengruppen, die bereits in der Erstbehandlung neue Substanzen erhielten, übertragen werden können, bleibt abzuwarten.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Effektivität einer späten Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom untersucht. Es wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 24 Patienten ausgewertet, die initial nach einer Induktionschemotherapie einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation als Einzel- oder Tandemtransplantation zugeführt wurden. Im Rezidiv sind die Patienten nach einer Rezidivtherapie erneut einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterzogen worden. In die Auswertung wurden nur Patienten einbezogen, die zwischen der Hochdosisbehandlung in der Erstbehandlung und der späten Transplantation einen Abstand von mindestens zwölf Monaten aufwiesen. Soweit vorhanden, wurden das Alter und das Geschlecht, das Stadium bei Erstdiagnose und bei Beginn der Therapie, die chromosomalen Veränderungen, die Chemotherapieregimes initial und im Rezidiv und die Daten der Transplantation erfasst. Das Ansprechen auf die Chemotherapie sowie auf die Transplantationen wurde anhand der IMWG-Kriterien erneut evaluiert. Zur Beurteilung der Sicherheit der Hochdosistherapie wurden die Toxizität der Hochdosistherapie und die Zeit bis zum Anwachsen des Transplantates sowohl bei der initialen als auch bei der späten Hochdosisbehandlung erfasst.

Von den 24 Patienten waren 67% männlich und 33% weiblich. 17 Patienten (71%) erhielten initial eine Tandemtransplantation, 9 Patienten (37%) sind im weiteren Krankheitsverlauf allogenen transplantiert worden. Insgesamt 23 Patienten (96%) wurden mit neuen Substanzen in der Rezidivtherapie vor später Transplantation behandelt. Der Abstand zwischen der ersten Hochdosisbehandlung und der späten Transplantation betrug im Median 34,5 (13-123) Monate. Das Gesamtansprechen (CR+VGPR+PR) lag nach der ersten Hochdosistherapie bei 100% (davon CR 25% und VGPR 54%) und nach der späten Hochdosistherapie bei 88% (davon CR 4% und VGPR 38%).

Die Toxizität der späten Hochdosistherapie war der initialen Hochdosistherapie vergleichbar. Die nicht-hämatologische Toxizität III° und höher trat nach der ersten HD-Mel bei 16 Patienten(67%), nach der zweiten HD-Mel bei 11 Patienten (65%) und nach

der späten HD-Mel bei 19 Patienten (79%) auf. Die häufigste Toxizität III° und höher war die Infektion, die bei über der Hälfte der Patienten aufgetreten ist, gefolgt von Mukositis, Nausea, Exanthem und Nierentoxizität. Es ist ein Todesfall nach der späten Transplantation in Folge einer H1N1-Virusinfektion aufgetreten. Eine Impfung war zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Die Stammzell dosis und die Zeit bis zum Anwachsen des Transplantates unterschieden sich nicht wesentlich bei der initialen und der späten Transplantation.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 99 (21-156) Monaten zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 90 (95% KI: 52,2-127,8) Monaten. Das Gesamtüberleben nach der späten Transplantation lag bei 33 (95% KI: 15,2-50,9) Monaten median. Das mediane progressionsfreie Überleben nach der ersten Hochdosisbehandlung lag bei 19 (95% KI: 13-25) Monaten, nach der späten Hochdosisbehandlung bei 13 (95% KI: 5,7-20,3) Monaten. Die Zeit bis zum Beginn einer Rezidivtherapie lag nach der ersten Hochdosisbehandlung bei median 24 (95% KI: 14,1-33,6) Monaten, nach der späten bei median 21 (95% KI: 10-32) Monaten. Insgesamt sind 13 Patienten (54%) nach der späten Transplantation rezidiert. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung waren 13 Patienten (54%) ohne Hinweis auf Progress, davon 5 der 9 Patienten, die im Anschluss an die späte Hochdosistherapie allogene transplantiert wurden. 11 Patienten (46%) verstarben, 9 (38%) im Rahmen der Grunderkrankung, 1 (4%) im Rahmen einer Infektion mit H1N1-Virus und 1 (4%) in Folge einer transplantationsbedingter Komplikation nach allogener Transplantation.

In der univariablen Analyse zeigte sich, dass das Gesamtüberleben der Patienten vom Abstand der beiden Hochdosisbehandlungen initial und im Rezidiv abhängig ist, mit einer Risikoreduktion um 48% pro 10 Monate Abstand (HR: 0,52; 95% KI: 0,33-0,82; $p=0,005$). Das Alter zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR: 0,99; 95% KI: 0,89-1,09; $p=0,821$). Das progressionsfreie Überleben nach der späten Transplantation war statistisch signifikant vom progressionsfreien Überleben und dem Ansprechen auf die initiale Hochdosisbehandlung abhängig. So zeigte sich eine 10%ige Risikoreduktion pro Monat progressionsfreien Überlebens (HR: 0,90; 95% KI: 0,80-1,0; $p=0,048$). Patienten, die nur eine partielle Remission nach der ersten HD-Mel-Behandlung erreichten, hatten ein 1,6-fach höheres Risiko eines Rezidivs bzw. einer Progression im Vergleich zu

Patienten mit einer VGPR oder CR (HR:14,7; 95% KI: 1,6-135; p=0,017). Eine zunehmende Anzahl der Chemotherapielinien vor der späten Transplantation scheint auf eine Risikozunahme hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens nach der späten Transplantation hinzuweisen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Da die Zytogenetik und Serumwerte für Albumin und β 2-Mikroglobulin nur lückenhaft vorhanden waren, wurde keine weitere Analyse durchgeführt.

Zusammenfassend ist die späte Transplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom im Rezidiv eine sichere und effektive Therapie. Am meisten profitieren Patienten, die nach der initialen Hochdosistherapie ein gutes oder sehr gutes Ansprechen und ein langes progressionsfreies Überleben aufweisen. Die Verwendung neuer Substanzen in der Salvagetherapie scheint das Gesamtansprechen zu verbessern. Für ausgewählte Patienten scheint es eine Therapieoption zu sein, insbesondere als eine Bridgingtherapie für die allogene Transplantation. Inwiefern vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können, wenn die Patienten bereits in der Initialtherapie mit neuen Substanzen und Hochdosistherapie mit autologer SZT behandelt wurden und dann im Rezidiv erneut autolog transplantiert werden, bleibt abzuwarten.

7 Anhang

7.1 Chemotherapieprotokolle

BAD-Schema:

Bortezomib 1,3mg/m² d1,4,8,11

Doxorubicin 9mg/m² d1-4

Dexamethason 40mg d1-4 im 1. Zyklus zusätzlich d8-11, d15-16

Wdh. d 21

Benda/Thal

Bendamustin 80mg/m² d1-2

Dexamethason 40mg d1-4

Thalidomid 100mg tgl. p.o., steigern auf 400mg tgl.

Wdh. d29

EID

Epirubicin 80mg/m² d1+2

Ifosfamid 3000mg/m² d1+2

Dexamethason 40mg d1-4

EDAP

Etoposid 100mg/m² d1-4

Dexamethason 40mg d1-5

Ara C 1000mg/m² d5

Cisplatin 25mg/m² d1-4

HyperCDT

Cyclophosphamid 300mg/m² 2xtgl. d1-3

Dexamethason 20mg/m² d1-4, 1. Zyklus d9-12, d17-20

Thalidomid 200mg tgl. p.o., steigern auf max. 400mg tgl.

Wdh. d22

Ida/Dexa

1. Zyklus:

Idarubicin 8mg/m² d1-4 p.o.

Dexamethason 40mg d1-4 im 1. Zyklus zusätzlich d8-11, d15-18

2. Zyklus ab d22

Idarubicin 10mg/m² d1-4 p.o.

Dexamethason 40mg d1-4

Wdh d22

Melphalan/Prednison:

Melphalan 15mg/m² d1

Prednison 100mg p.o. d1-4

Wdh. d29

MPT

Melphalan 15mg/m² d1

Prednison 100mg p.o. d1-4

Thalidomid 100mg p.o. durchgehend

Wdh. Woche 4-6

RAD

Doxorubicin 9mg/m² d1-4

Lenalidomid 25mg p.o. d1-21

Dexamethason 40mg d1-4 und d17-20

Wdh. d29

Rev/Dex

Lenalidomid 25mg p.o. d1-21

Dexamethason 40mg d1, d8, d15, d22

Wdh. d29

VAD

Vincristin 0,4mg/24h d1-4

Adriamycin 9mg/m²/24h d1-4

Dexamethason 40mg d1-4, d9-12, d17-20

Wdh. d29

VelCD (DSMM VI-Studie)

Cyclophosphamid 50mg p.o. tgl.

Bortezomib 1,3mg/m² d1, 4, 8, 11

Dexamethason 20mg d1+2, d4+5, d8+9, d11+12

Wdh. d21

oder

Cyclophosphamid 900mg/m² i.v. d1

Bortezomib 1,3mg/m² d1, 4, 8, 11

Dexamethason 20mg d1+2, d4+5, d8+9, d1+12

Wdh. d21

Mobilisierung:

IEV

Ifosfamid 2000mg/m² d1-3

Epirubicin 75mg/m² d1

Etoposid 150mg/m² d1-3

G-CSF 10-15µg/kg KG ab d4 bis zur erfolgreichen Stammzellsammlung

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid 2000mg/m² d1+2

G-CSF 10-15µg/kg KG ab d4 bis zur erfolgreichen Stammzellsammlung

Konditionierung:

Melphalan 70 oder 100mg/m² d1+2

Autologe Stammzelltransplantation am d4

Ggf. G-CSF 30IE ab d 5

TBI 8,5Gy

Cyclophosphamid 60mg/kgKG/d d1+2

Autologe Stammzelltransplantation am d4

G-CSF 30IE ab d 5

Erhaltungstherapie:

IFN

Interferon- α -2b 3 MU/m² s.c. 3x wöchentlich bis zum Rezidiv

7.2 ECOG Leistungsindex

Eastern Cooperative Oncology Group

http://www.ecog.org/general/perf_stat.html

Stand: 12.07.2012

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

* As published in Am. J. Clin. Oncol.:

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

7.3 CTCAE

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.0, 28.05.2009
(v4.03: 14.06.2010) erstellt von National Cancer Institute

Auszugsweise

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Stand: 12.07.2012

Blood and lymphatic system disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm ³ with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm ³ and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.					

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the oral mucosal.					

Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.					

Infections and infestations					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Infections and infestations - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Acute kidney injury	Creatinine level increase of >0.3 mg/dL; creatinine 1.5 - 2.0 x above baseline	Creatinine 2 - 3 x above baseline	Creatinine >3 x baseline or >4.0 mg/dL; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; dialysis indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the acute loss of renal function and is traditionally classified as pre-renal (low blood flow into kidney), renal (kidney damage) and post-renal causes (ureteral or bladder outflow obstruction).					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Skin and subcutaneous tissue disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

7.4 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Arbeit wurden im Februar 2012 in *Therapeutic Advances in Hematology* unter dem folgenden Titel veröffentlicht:

Efficacy of Repeat Myeloablative Chemotherapy with Autologous Stem Cell Support in Multiple Myeloma

Helge Menzel^{1#}, Katarzyna Hinmüller^{1#}, Hans-Jochem Kolb¹, Tibor Schuster², Christian Peschel¹, Tobias Dechow¹ and Ulrich Keller¹

¹III. Medical Department, Technische Universität München, Munich, Germany; ²Institute for Medical Statistics and Epidemiology, Technische Universität München, Munich, Germany

HM and KH contributed equally to this manuscript.

Abstract

Objective: Induction high-dose chemotherapy followed by myeloablative melphalan (HD-Mel) treatment and autologous hematopoietic stem cell support (autoSCT) is a standard treatment for multiple myeloma (MM) either upfront or in relapse after conventional treatment. We performed a retrospective analysis of consecutive patients undergoing a late repeat HD-Mel/autoSCT treatment for MM.

Methods: Data from 24 consecutive patients with MM who underwent a myeloablative treatment with HD-Mel late after completion of up-front first high dose therapy were assessed for toxicity, response, progression free survival (PFS) and time to next treatment (TTNT). These data were correlated with the results obtained after initial high dose therapy and autoSCT.

Results: A total of 23 patients were treated with novel drugs (lenalidomide, thalidomide, bortezomib) after relapse to initial autoSCT. The median overall survival (OS) of all patients was 90 months. 19 patients (79%) achieved a very good partial remission (VGPR) or complete remission (CR) after initial autoSCT, compared with 42% after late autoSCT. PFS and TTNT were 19 and 24 months after initial compared with 13 and 21 months after late autoSCT. Univariate analysis identified initial response duration and the achievement

of a CR/VGPR after the initial transplantation to be associated with prolonged response after repeat autoSCT.

Conclusions: Our data indicate that the late high-dose treatment followed by autoSCT is safe and effective after upfront intensive treatment, can bridge to allogeneic SCT, and encourage collection of an additional graft.

Key words: high-dose therapy, multiple myeloma, stem cell transplantation

7.5 Literaturverzeichnis

7.5.1 Zeitschriftenartikel

- Alvares, C. L., F. E. Davies, C. Horton, G. Patel, R. Powles and G. J. Morgan (2006). "The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse." *Haematologica* **91**(1): 141-142.
- Anagnostopoulos, A., A. Aleman, G. Ayers, M. Donato, R. Champlin, D. Weber, R. Alexanian and S. Giralt (2004). "Comparison of high-dose melphalan with a more intensive regimen of thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide for patients with multiple myeloma." *Cancer* **100**(12): 2607-2612.
- Attal, M., J. L. Harousseau, T. Facon, F. Guilhot, C. Doyen, J. G. Fuzibet, M. Monconduit, C. Hulin, D. Caillot, R. Bouabdallah, L. Voillat, J. J. Sotto, B. Grosbois and R. Bataille (2003). "Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma." *N Engl J Med* **349**(26): 2495-2502.
- Attal, M., J. L. Harousseau, A. M. Stoppa, J. J. Sotto, J. G. Fuzibet, J. F. Rossi, P. Casassus, H. Maisonneuve, T. Facon, N. Ifrah, C. Payen and R. Bataille (1996). "A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome." *N Engl J Med* **335**(2): 91-97.
- Barlogie, B., R. A. Kyle, K. C. Anderson, P. R. Greipp, H. M. Lazarus, D. D. Hurd, J. McCoy, D. F. Moore, Jr., S. R. Dakhil, K. S. Lanier, R. A. Chapman, J. N. Cromer, S. E. Salmon, B. Durie and J. C. Crowley (2006). "Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321." *J Clin Oncol* **24**(6): 929-936.
- Baz, R., E. Walker, M. A. Karam, T. K. Choueiri, R. A. Jawde, K. Bruening, J. Reed, B. Faiman, Y. Ellis, C. Brand, G. Srkalovic, S. Andresen, R. Knight, J. Zeldis and M. A. Hussein (2006). "Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy." *Ann Oncol* **17**(12): 1766-1771.
- Blade, J., M. T. Cibeira, C. Fernandez de Larrea and L. Rosinol (2010). "Multiple myeloma." *Ann Oncol* **21 Suppl 7**: vii313-319.
- Blade, J., D. Samson, D. Reece, J. Apperley, B. Bjorkstrand, G. Gahrton, M. Gertz, S. Giralt, S. Jagannath and D. Vesole (1998). "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* **102**(5): 1115-1123.
- Blimark, C., L. Veskovski, J. Westin, S. Rodjer, M. Brune, M. Hjorth, E. Holmberg, P. O. Andersson and U. H. Mellqvist (2011). "Melphalan 100 mg/m² with stem cell support as first relapse treatment is safe and effective for myeloma patients with long remission after autologous stem cell transplantation." *Eur J Haematol* **87**(2): 117-122.
- Boccardo, M., A. Palumbo, S. Bringhen, F. Merletti, G. Ciccone, L. Richiardi, C. Rus, A. Bertola, L. Giaccone, P. Omede and P. Musto (2002). "Oral melphalan at diagnosis hampers adequate collection of peripheral blood progenitor cells in multiple myeloma." *Haematologica* **87**(8): 846-850.

- Bruno, B., M. Rotta, F. Patriarca, N. Mordini, B. Allione, F. Carnevale-Schianca, L. Giaccone, R. Sorasio, P. Omede, I. Baldi, S. Bringhen, M. Massaia, M. Aglietta, A. Levis, A. Gallamini, R. Fanin, A. Palumbo, R. Storb, G. Ciccone and M. Boccadoro (2007). "A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma." N Engl J Med **356**(11): 1110-1120.
- Cavo, M., S. V. Rajkumar, A. Palumbo, P. Moreau, R. Orlowski, J. Blade, O. Sezer, H. Ludwig, M. A. Dimopoulos, M. Attal, P. Sonneveld, M. Boccadoro, K. C. Anderson, P. G. Richardson, W. Bensinger, H. E. Johnsen, N. Kroeger, G. Gahrton, P. L. Bergsagel, D. H. Vesole, H. Einsele, S. Jagannath, R. Niesvizky, B. G. Durie, J. San Miguel and S. Lonial (2011). "International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation." Blood **117**(23): 6063-6073.
- Chanan-Khan, A. A. and S. Giralt (2010). "Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents." J Clin Oncol **28**(15): 2612-2624.
- Child, J. A., G. J. Morgan, F. E. Davies, R. G. Owen, S. E. Bell, K. Hawkins, J. Brown, M. T. Drayson and P. J. Selby (2003). "High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma." N Engl J Med **348**(19): 1875-1883.
- Cioli, S., F. Leoni, C. Casini, C. Breschi, V. Santini and A. Bosi (2008). "The addition of liposomal doxorubicin to bortezomib, thalidomide and dexamethasone significantly improves clinical outcome of advanced multiple myeloma." Br J Haematol **141**(6): 814-819.
- Cunningham, D., R. Powles, J. Malpas, N. Raje, S. Milan, C. Viner, A. Montes, T. Hickish, M. Nicolson, P. Johnson, J. Treleaven, J. Raymond and M. Gore (1998). "A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results." Br J Haematol **102**(2): 495-502.
- D'Sa, S., N. Abildgaard, J. Tighe, P. Shaw and M. Hall-Craggs (2007). "Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma." Br J Haematol **137**(1): 49-63.
- Dimopoulos, M., R. Kyle, J. P. Femand, S. V. Rajkumar, J. San Miguel, A. Chanan-Khan, H. Ludwig, D. Joshua, J. Mehta, M. Gertz, H. Avet-Loiseau, M. Beksac, K. C. Anderson, P. Moreau, S. Singhal, H. Goldschmidt, M. Boccadoro, S. Kumar, S. Giralt, N. C. Munshi and S. Jagannath (2011). "Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3." Blood **117**(18): 4701-4705.
- Dimopoulos, M., E. Terpos, R. L. Comenzo, P. Tosi, M. Beksac, O. Sezer, D. Siegel, H. Lokhorst, S. Kumar, S. V. Rajkumar, R. Niesvizky, L. A. Moulopoulos and B. G. Durie (2009). "International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma." Leukemia **23**(9): 1545-1556.
- Dimopoulos, M. A., C. Chen, A. Spencer, R. Niesvizky, M. Attal, E. A. Stadtmauer, M. T. Petrucci, Z. Yu, M. Olesnyckyj, J. B. Zeldis, R. D. Knight and D. M. Weber (2009). "Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma." Leukemia **23**(11): 2147-2152.
- Durie, B. G., J. L. Harousseau, J. S. Miguel, J. Blade, B. Barlogie, K. Anderson, M. Gertz, M. Dimopoulos, J. Westin, P. Sonneveld, H. Ludwig, G. Gahrton, M. Beksac, J. Crowley, A. Belch, M. Boccadaro, M. Cavo, I. Turesson, D. Joshua, D. Vesole, R. Kyle, R.

- Alexanian, G. Tricot, M. Attal, G. Merlini, R. Powles, P. Richardson, K. Shimizu, P. Tosi, G. Morgan and S. V. Rajkumar (2006). "International uniform response criteria for multiple myeloma." *Leukemia* **20**(9): 1467-1473.
- Durie, B. G. and S. E. Salmon (1975). "A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival." *Cancer* **36**(3): 842-854.
- Elice, F., R. Raimondi, A. Tosetto, A. D'Emilio, E. Di Bona, A. Piccin and F. Rodeghiero (2006). "Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma." *Am J Hematol* **81**(6): 426-431.
- Fenk, R., P. Schneider, M. Kropff, A. N. Huenerlituerkoglu, U. Steidl, C. Aul, B. Hildebrandt, R. Haas, A. Heyll and G. Kobbe (2005). "High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of a randomised study." *Br J Haematol* **130**(4): 588-594.
- Fernand, J. P., P. Ravaud, S. Chevret, M. Divine, V. Leblond, C. Belanger, M. Macro, E. Pertuiset, F. Dreyfus, X. Mariette, C. Boccacio and J. C. Brouet (1998). "High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial." *Blood* **92**(9): 3131-3136.
- Giralt, S., E. A. Stadtmauer, J. L. Harousseau, A. Palumbo, W. Bensinger, R. L. Comenzo, S. Kumar, N. C. Munshi, A. Dispenzieri, R. Kyle, G. Merlini, J. San Miguel, H. Ludwig, R. Hajek, S. Jagannath, J. Blade, S. Lonial, M. A. Dimopoulos, H. Einsele, B. Barlogie, K. C. Anderson, M. Gertz, M. Attal, P. Tosi, P. Sonneveld, M. Boccadoro, G. Morgan, O. Sezer, M. V. Mateos, M. Cavo, D. Joshua, I. Turesson, W. Chen, K. Shimizu, R. Powles, P. G. Richardson, R. Niesvizky, S. V. Rajkumar and B. G. Durie (2009). "International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100)." *Leukemia* **23**(10): 1904-1912.
- Greipp, P. R., J. San Miguel, B. G. Durie, J. J. Crowley, B. Barlogie, J. Blade, M. Boccadoro, J. A. Child, H. Avet-Loiseau, R. A. Kyle, J. J. Lahuerta, H. Ludwig, G. Morgan, R. Powles, K. Shimizu, C. Shustik, P. Sonneveld, P. Tosi, I. Turesson and J. Westin (2005). "International staging system for multiple myeloma." *J Clin Oncol* **23**(15): 3412-3420.
- International Myeloma Working Group (2003). "Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group." *Br J Haematol* **121**(5): 749-757.
- Knop, S., C. Gerecke, P. Liebisch, M. S. Topp, U. Platzbecker, O. Sezer, C. Vollmuth, K. Falk, A. Glasmacher, U. Maeder, H. Einsele and R. C. Bargou (2009). "Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom)." *Blood* **113**(18): 4137-4143.
- Kropff, M., H. G. Baylon, J. Hillengass, T. Robak, R. Hajek, P. Liebisch, S. Goranov, C. Hulin, J. Blade, T. Caravita, H. Avet-Loiseau, T. M. Moehler, C. Pattou, L. Lucy, E. Kuenburg, A. Glasmacher, R. Zerbib and T. Facon (2012). "Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple

- myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial." *Haematologica* **97**(5): 784-791.
- Kropff, M., G. Bisping, E. Schuck, P. Liebisch, N. Lang, M. Hentrich, T. Dechow, N. Kroger, H. Salwender, B. Metzner, O. Sezer, M. Engelhardt, H. H. Wolf, H. Einsele, S. Volpert, A. Heinecke, W. E. Berdel and J. Kienast (2007). "Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma." *Br J Haematol* **138**(3): 330-337.
- Kumar, A., M. A. Kharfan-Dabaja, A. Glasmacher and B. Djulbegovic (2009). "Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis." *J Natl Cancer Inst* **101**(2): 100-106.
- Kumar, S., S. Giralt, E. A. Stadtmauer, J. L. Harousseau, A. Palumbo, W. Bensinger, R. L. Comenzo, S. Lentzsch, N. Munshi, R. Niesvizky, J. San Miguel, H. Ludwig, L. Bergsagel, J. Blade, S. Lonial, K. C. Anderson, P. Tosi, P. Sonneveld, O. Sezer, D. Vesole, M. Cavo, H. Einsele, P. G. Richardson, B. G. Durie and S. V. Rajkumar (2009). "Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens." *Blood* **114**(9): 1729-1735.
- Kumar, S., S. T. Mahmood, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, S. R. Hayman, F. K. Buadi, D. Dingli, S. V. Rajkumar, M. R. Litzow and M. A. Gertz (2008). "Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma." *Bone Marrow Transplant* **42**(6): 413-420.
- Kumar, S., M. J. Zhang, P. Li, A. Dispenzieri, G. A. Milone, S. Lonial, A. Krishnan, A. Maiolino, B. Wirk, B. Weiss, C. O. Freytes, D. T. Vogl, D. H. Vesole, H. M. Lazarus, K. R. Meehan, M. Hamadani, M. Lill, N. S. Callander, N. S. Majhail, P. H. Wiernik, R. Nath, R. T. Kamble, R. Vij, R. A. Kyle, R. P. Gale and P. Hari (2011). "Trends in allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) analysis." *Blood*.
- Kumar, S. K., D. Dingli, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, S. R. Hayman, F. K. Buadi, S. V. Rajkumar, M. R. Litzow and M. A. Gertz (2008). "Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis." *Am J Hematol* **83**(8): 614-617.
- Kumar, S. K., S. V. Rajkumar, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, S. R. Hayman, F. K. Buadi, S. R. Zeldenrust, D. Dingli, S. J. Russell, J. A. Lust, P. R. Greipp, R. A. Kyle and M. A. Gertz (2008). "Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies." *Blood* **111**(5): 2516-2520.
- Kumar, S. K., T. M. Therneau, M. A. Gertz, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, S. V. Rajkumar, R. Fonseca, T. E. Witzig, J. A. Lust, D. R. Larson, R. A. Kyle and P. R. Greipp (2004). "Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma." *Mayo Clin Proc* **79**(7): 867-874.
- Kyle, R. A., M. A. Gertz, T. E. Witzig, J. A. Lust, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, R. Fonseca, S. V. Rajkumar, J. R. Offord, D. R. Larson, M. E. Plevak, T. M. Therneau and P. R. Greipp (2003). "Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma." *Mayo Clin Proc* **78**(1): 21-33.
- Kyle, R. A. and S. V. Rajkumar (2009). "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma." *Leukemia* **23**(1): 3-9.

- Kyle, R. A., E. D. Remstein, T. M. Therneau, A. Dispenzieri, P. J. Kurtin, J. M. Hodnefield, D. R. Larson, M. F. Plevak, D. F. Jelinek, R. Fonseca, L. J. Melton, 3rd and S. V. Rajkumar (2007). "Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma." N Engl J Med **356**(25): 2582-2590.
- Laubach, J., P. Richardson and K. Anderson (2011). "Multiple myeloma." Annu Rev Med **62**: 249-264.
- Lee, C. K., B. Barlogie, M. Zangari, A. Fassas, E. Anaissie, C. Morris, F. Van Rhee, M. Cottler-Fox, R. Thertulien, F. Muwalla, S. Mazher, A. Badros and G. Tricot (2002). "Transplantation as salvage therapy for high-risk patients with myeloma in relapse." Bone Marrow Transplant **30**(12): 873-878.
- Lokhorst, H., H. Einsele, D. Vesole, B. Bruno, J. San Miguel, J. A. Perez-Simon, N. Kroger, P. Moreau, G. Gahrton, C. Gasparetto, S. Giralt and W. Bensinger (2010). "International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma." J Clin Oncol **28**(29): 4521-4530.
- Ludwig, H., B. G. Durie, V. Bolejack, I. Turesson, R. A. Kyle, J. Blade, R. Fonseca, M. Dimopoulos, K. Shimizu, J. San Miguel, J. Westin, J. L. Harousseau, M. Beksac, M. Boccadoro, A. Palumbo, B. Barlogie, C. Shustik, M. Cavo, P. R. Greipp, D. Joshua, M. Attal, P. Sonneveld and J. Crowley (2008). "Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group." Blood **111**(8): 4039-4047.
- Lynch, H. T., K. Ferrara, B. Barlogie, E. A. Coleman, J. F. Lynch, D. Weisenburger, W. Sanger, P. Watson, H. Nipper, V. Witt and S. Thome (2008). "Familial myeloma." N Engl J Med **359**(2): 152-157.
- Lynch, H. T., W. G. Sanger, S. Pirruccello, B. Quinn-Laquer and D. D. Weisenburger (2001). "Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature." J Natl Cancer Inst **93**(19): 1479-1483.
- Morabito, F., M. Gentile, C. Mazzone, S. Brinchen, E. Vigna, E. Lucia, A. G. Recchia, F. D. Raimondo, P. Musto and A. Palumbo (2010). "Therapeutic approaches for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel drugs." Eur J Haematol **85**(3): 181-191.
- Moreau, P., T. Facon, M. Attal, C. Hulin, M. Michallet, F. Maloisel, J. J. Sotto, F. Guilhot, G. Marit, C. Doyen, J. Jaubert, J. G. Fuzibet, S. Francois, L. Benboubker, M. Monconduit, L. Voillat, M. Macro, C. Berthou, V. Dorvaux, B. Pignon, B. Rio, T. Matthes, P. Casassus, D. Caillot, N. Najman, B. Grosbois, R. Bataille and J. L. Harousseau (2002). "Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial." Blood **99**(3): 731-735.
- Olin, R. L., D. T. Vogl, D. L. Porter, S. M. Luger, S. J. Schuster, D. E. Tsai, D. L. Siegel, R. J. Cook, P. A. Mangan, K. Cunningham and E. A. Stadtmauer (2009). "Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma." Bone Marrow Transplant **43**(5): 417-422.
- Orlowski, R. Z., A. Nagler, P. Sonneveld, J. Blade, R. Hajek, A. Spencer, J. San Miguel, T. Robak, A. Dmoszynska, N. Horvath, I. Spicka, H. J. Sutherland, A. N. Suvorov, S. H.

- Zhuang, T. Parekh, L. Xiu, Z. Yuan, W. Rackoff and J. L. Harousseau (2007). "Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression." J Clin Oncol **25**(25): 3892-3901.
- Palumbo, A. and K. Anderson (2011). "Multiple myeloma." N Engl J Med **364**(11): 1046-1060.
- Palumbo, A., S. Bringhen, B. Bruno, A. P. Falcone, A. M. Liberati, M. Grasso, R. Ria, F. Pisani, C. Cangialosi, T. Caravita, A. Levi, G. Meloni, A. Nozza, P. Pregno, A. Gabbas, V. Callea, M. Rizzo, L. Annino, V. De Stefano, P. Musto, I. Baldi, F. Cavallo, M. T. Petrucci, M. Massaia and M. Boccadoro (2010). "Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study." Blood **115**(10): 1873-1879.
- Palumbo, A., P. Falco, M. T. Ambrosini, M. T. Petrucci, P. Musto, T. Caravita, P. Pregno, A. Bertola, F. Cavallo, G. Ciccone and M. Boccadoro (2005). "Thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage regimen for myeloma patients relapsing after autologous transplant." Eur J Haematol **75**(5): 391-395.
- Phekoo, K. J., S. A. Schey, M. A. Richards, D. H. Bevan, S. Bell, D. Gillett and H. Moller (2004). "A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK." Br J Haematol **127**(3): 299-304.
- Popat, R., H. Oakervee, C. Williams, M. Cook, C. Craddock, S. Basu, C. Singer, S. Harding, N. Foot, S. Hallam, L. Odeh, S. Joel and J. Cavenagh (2009). "Bortezomib, low-dose intravenous melphalan, and dexamethasone for patients with relapsed multiple myeloma." Br J Haematol **144**(6): 887-894.
- Qazilbash, M. H., R. Saliba, M. De Lima, C. Hosing, D. Couriel, A. Aleman, L. Roden, R. Champlin and S. A. Giralt (2006). "Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma." Cancer **106**(5): 1084-1089.
- Rajkumar, S. V., A. Dispenzieri and R. A. Kyle (2006). "Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment." Mayo Clin Proc **81**(5): 693-703.
- Rajkumar, S. V., S. Jacobus, N. S. Callander, R. Fonseca, D. H. Vesole, M. E. Williams, R. Abonour, D. S. Siegel, M. Katz and P. R. Greipp (2010). "Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial." Lancet Oncol **11**(1): 29-37.
- Reece, D. E., G. P. Rodriguez, C. Chen, S. Trudel, V. Kukreti, J. Mikhael, M. Pantoja, W. Xu and A. K. Stewart (2008). "Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma." J Clin Oncol **26**(29): 4777-4783.
- Richardson, P. G., P. Sonneveld, M. W. Schuster, D. Irwin, E. A. Stadtmauer, T. Facon, J. L. Harousseau, D. Ben-Yehuda, S. Lonial, H. Goldschmidt, D. Reece, J. F. San-Miguel, J. Blade, M. Boccadoro, J. Cavenagh, W. S. Dalton, A. L. Boral, D. L. Esseltine, J. B. Porter, D. Schenkein and K. C. Anderson (2005). "Bortezomib or high-dose

- dexamethasone for relapsed multiple myeloma." N Engl J Med **352**(24): 2487-2498.
- Sant, M., C. Allemani, C. Tereanu, R. De Angelis, R. Capocaccia, O. Visser, R. Marcos-Gragera, M. Maynadie, A. Simonetti, J. M. Lutz and F. Berrino (2010). "Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project." Blood **116**(19): 3724-3734.
- Siegel, D. S., K. R. Desikan, J. Mehta, S. Singhal, A. Fassas, N. Munshi, E. Anaissie, S. Naucke, D. Ayers, D. Spoon, D. Vesole, G. Tricot and B. Barlogie (1999). "Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma." Blood **93**(1): 51-54.
- Smith, A., F. Wisloff and D. Samson (2006). "Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005." Br J Haematol **132**(4): 410-451.
- Stewart, A. K., P. L. Bergsagel, P. R. Greipp, A. Dispenzieri, M. A. Gertz, S. R. Hayman, S. Kumar, M. Q. Lacy, J. A. Lust, S. J. Russell, T. E. Witzig, S. R. Zeldenrust, D. Dingli, C. B. Reeder, V. Roy, R. A. Kyle, S. V. Rajkumar and R. Fonseca (2007). "A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy." Leukemia **21**(3): 529-534.
- Terpos, E., O. Sezer, P. I. Croucher, R. Garcia-Sanz, M. Boccadoro, J. San Miguel, J. Ashcroft, J. Blade, M. Cavo, M. Delforge, M. A. Dimopoulos, T. Facon, M. Macro, A. Waage and P. Sonneveld (2009). "The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network." Ann Oncol **20**(8): 1303-1317.
- Turesson, I., R. Velez, S. Y. Kristinsson and O. Landgren (2010). "Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic." Mayo Clin Proc **85**(3): 225-230.
- Vachon, C. M., R. A. Kyle, T. M. Therneau, B. J. Foreman, D. R. Larson, C. L. Colby, T. K. Phelps, A. Dispenzieri, S. K. Kumar, J. A. Katzmann and S. V. Rajkumar (2009). "Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance." Blood **114**(4): 785-790.
- Vangsted, A. J., T. W. Klausen, N. F. Andersen, N. Abildgaard, A. O. Gang, H. Gregersen, U. Vogel and P. Gimsing (2010). "Improved survival of multiple myeloma patients with late relapse after high-dose treatment and stem cell support, a population-based study of 348 patients in Denmark in 1994-2004." Eur J Haematol **85**(3): 209-216.
- Varettoni, M., A. Corso, G. Pica, S. Mangiacavalli, C. Pasutto and M. Lazzarino (2010). "Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients." Ann Oncol **21**(2): 325-330.
- Vellenga, E., M. van Agthoven, A. J. Croockewit, L. F. Verdonck, P. J. Wijermans, M. H. van Oers, C. P. Volkers, G. W. van Imhoff, T. Kingma, C. A. Uyl-de Groot and W. E. Fibbe (2001). "Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study." Br J Haematol **114**(2): 319-326.

- Wadhera, R. K. and S. V. Rajkumar (2010). "Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review." Mayo Clin Proc **85**(10): 933-942.
- Waxman, A. J., P. J. Mink, S. S. Devesa, W. F. Anderson, B. M. Weiss, S. Y. Kristinsson, K. A. McGlynn and O. Landgren (2010). "Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study." Blood **116**(25): 5501-5506.

7.5.2 Buchbeiträge, Abstracts und Internet-Quellen

- Munshi N.C., D.L. Longo und K.C. Anderson. Erkrankungen der Plasmazellen
in: „Harrisons Innere Medizin“ Band 1; M. Dietel, N. Suttorp, M. Zeitz (Hrsg.); ABW
Wissenschaftsverlag, Berlin, (2008), Sonderausgabe 17. Auflage, S. 874-882
- El-Cheikh J., E. Kfoury, Ch. Chabannon, A.-M. Stoppa, R. Bouabdallah, D. Coso, J.-M.
Schiano de Collela, V. Ivanov, Th. Aurran, J.-A. Gastaut, D. Blaise and M. Mohty.
(2007). „Autologous stem cell transplantation (auto-SCT) in elderly Patients with
multiple myeloma (MM): Age per se does not affect outcome.“ Blood **110** (ASH
Annual Meeting Abstracts): Abstract 947.
- Lee, C.K., B. Barlogie, A. Fassas, E. Anaissie, M. Zangari, E. Rasmussen and G. Tricot.
(2004). „Third autotransplant for the management of 98 Patients among 1358 who
had received prior tandem autotransplants: benefit apparent when 2nd to 3rd
transplant interval exceeds 3 years.“ Blood **104** (ASH Annual Meeting Abstracts):
Abstract 504.
- Mikhael, J.R., S. Zadeh, S. Samiee, K. Stewart, Ch. Chen, S. Trudel, V. Kukreti, N. Franke,
A. Winter D. Phillips and D. Reece. (2007). „Second autologous stem cell transplant
(ASCT) as salvage therapy in patients with relapsed multiple myeloma: improved
outcomes in patients with longer disease free interval after first ASCT“ Blood **110**
(ASH Annual Meeting Abstracts): Abstract 946.
- Simpson, L., R. Verma, S. Kumar, M. Lacy, A. Dispenzieri, S. Hayman, S. V. Rajkumar, M. R.
Litzow and M. Gertz. (2007). „ Outcome after second stem cell transplantation for
relapsed multiple myeloma.“ J Clin Oncol **25** (18 S June 20 Supplement): Abstract
8118.
- Eastern Cooperative Oncology Group, „ECOG Performance Status“
(http://www.ecog.org/general/perf_stat.html)
Stand: 12.07.2012
- National Cancer Institute, „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0
(http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
Stand: 12.07.2012

7.6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der ersten myelomspezifischen Therapie	34
Abbildung 2: Gesamtüberleben ab dem Datum der späten Transplantation.....	34
Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben nach der initialen HD-Mel und autologen SZT	35
Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben nach der späten HD-Mel und autologen SZT	35
Abbildung 5: Zeit bis zum Beginn der Rezidivtherapie nach initialer HD-Mel und autologer SZT (Einzel- und Tandemtransplantation).	36
Abbildung 6: Zeit bis zum Beginn der Rezidivtherapie nach der späten HD-Mel und autologen SZT	36
Abbildung 7: Einfluss des Ansprechens nach der ersten Hochdosisbehandlung auf das progressionsfreie Überleben nach der späten Hochdosisbehandlung	39

7.7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (Durie and Salmon 1975)	5
Tabelle 2: Internationales Staging-System (ISS) (Greipp, San Miguel et al. 2005).....	6
Tabelle 3: CRAB-Kriterien (Durie, Harousseau et al. 2006)	11
Tabelle 4: Patientencharakteristika	26
Tabelle 5: Remissionsstatus nach den einzelnen Hochdosistherapien und Gesamtansprechen auf die Hochdosistherapie.....	29
Tabelle 6: Ansprechen auf die Chemotherapie (Induktions- und Salvagechemotherapie) und auf die nachfolgende Hochdosistherapie.....	30
Tabelle 7: Sicherheit der Hochdosistherapien: nicht-hämatologische Toxizität III° und höher, Zeit in Tagen bis zum Anwachsen des Transplantates, Stammzell dosis.....	32
Tabelle 8: Nicht-hämatologische Toxizität III° und höher im Einzelnen nach den Hochdosistherapien (siehe Anhang 7.3 CTCAE).....	32
Tabelle 9: Patientencharakteristika, einzelne Chemotherapieregime und Status 12/2010 (siehe Anhang 7.1 Chemotherapieprotokolle)	33
Tabelle 10: Patientencharakteristika 2: progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Abstand zwischen den Transplantationen	37
Tabelle 11: Univariablen Cox-Proportional-Hazard-Modell für Gesamtüberleben ab erster myelomspezifischer Behandlung und für progressionsfreies Überleben nach der späten Hochdosisbehandlung.....	40

7.8 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Christian Peschel, Direktor der III. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München, danke ich für die Überlassung des spannenden Themas und die Möglichkeit zur Dissertation an seiner Klinik.

Ganz herzlichen Dank Herrn PD Dr. med. Ulrich Keller für die stets hilfsbereite Begleitung der Arbeit und für die kritische Lektüre des Manuskripts.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Helge Menzel für die wertvollen Anregungen.

Herrn Dr. rer. nat. Tibor Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Ausarbeitung.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern, insbesondere Dagmar Wäscher und Robert Peter, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meiner Mutter und meiner Schwester danke ich dafür, dass sie immer an mich geglaubt haben. Meiner Schwiegermutter danke ich für die Unterstützung.

Ganz besonderen lieben Dank meinem Mann und meinen Kindern, die mit viel Verständnis, Geduld und Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nie zustande gekommen.