



Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

III. Medizinische Klinik (Hämatologie/ Onkologie)

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

Retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse der Patienten mit Multiplen Myelom und Hochdosistherapie; Vergleich der Prä- und Post-New Drug Zeiten

Constanze Margarete Junker

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Zahnheilkunde
genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Florian Chr. Bassermann
2. Univ.-Prof. Dr. Herbert Deppe

Die Dissertation wurde am 25.08.2014 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 13.05.2015 angenommen.

Inhalt

Danksagung	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Vorwort	1
1.2 Das Multiple Myelom	1
1.2.1 Historie.....	1
1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	3
1.2.3 Pathogenese	4
1.3 Diagnostik und Klassifikation.....	5
1.4 Remissionskriterien	7
1.5 Klinische Zeitangaben.....	9
1.6 Therapeutisches Konzept.....	9
1.6.1 Therapieindikation.....	9
1.6.2 Therapieentwicklung.....	10
1.6.3 Wirkungsmechanismus	11
1.6.4 Aktuelle Therapiestrategien	12
1.6.5 Weitere Therapiearten.....	13
1.7 Ausblick.....	14
2 Problem und Fragestellung	15
3 Patienten, Material und Methoden	15
3.1 Patienten und Material.....	15
3.1.1 Studiendesign	15
3.1.2 Einschlusskriterien.....	16
3.1.3 Therapeutisches Konzept.....	16
3.1.4 Subgruppen des Patientenkollektivs	17
3.1.5 Klassifikationen und Definitionen	19
3.2 Methoden.....	20
3.2.1 Datenerfassung	20
3.2.2 Statistische Auswertung.....	21
3.2.3 Literatursuche	22
4 Ergebnisse	22

4.1	Patientenkollektiv und Charakteristika.....	22
4.2	Therapieergebnisse Gesamtkollektiv	24
4.2.1	Ansprechen auf die Therapie.....	24
4.2.2	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	25
4.2.3	Rezidivbehandlung.....	28
4.2.4	Remissionsstadien in der Verlaufskontrolle	28
4.3	Induktionstherapie ohne und mit neuen Substanzen.....	29
4.3.1	Charakteristika der Subgruppen.....	29
4.3.2	Ansprechen auf die Therapie.....	32
4.3.3	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	34
4.4	Hochdosistherapie mit Melphalan.....	38
4.4.1	Charakteristika der Subgruppen.....	38
4.4.2	Ansprechen auf die Therapie.....	41
4.4.3	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	43
4.5	Autologe Blutstammzelltransplantation.....	45
4.5.1	Charakteristika der Subgruppen.....	45
4.5.2	Ansprechen auf die Therapie.....	47
4.5.3	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	48
4.6	Zytogenetische Risikogruppen.....	50
4.7	Unterschied Therapieende und Therapiebeginn	53
5	Diskussion.....	54
5.1	Induktionstherapie	54
5.2	Melphalandosierung in der Hochdosischemotherapie.....	58
5.3	Anzahl der Transplantationen	61
5.4	Zytogenetische Risikogruppen.....	63
5.5	Limitation und Ausblick.....	65
6	Zusammenfassung	66
7	Abbildungsverzeichnis.....	68
8	Tabellenverzeichnis	70
9	Literaturverzeichnis.....	72
10	Lebenslauf.....	86

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Florian Bassermann, der meine Betreuung hervorragend übernommen hat und mir damit ermöglichte meine Dissertation weiter fortzuführen. Ohne ihn wäre die Fertigstellung nicht möglich gewesen und ich danke ihm, dass er sich stets Zeit für mich genommen hat und mich fachlich mit seinen Ratschlägen unterstützt hat.

Herrn Dr. med. Helge Menzel, der mir das Thema überlassen hat und viel Zeit mit mir in die Einarbeitung investierte und mir stets bei allen Fragen zur Seite stand. Auch ihm danke ich für die ausgezeichnete Betreuung in der ersten Phase der Dissertation.

Herrn Prof. Wagenpfeil für die tatkräftige Unterstützung während der statistischen Auswertung und Überprüfung.

Frau Dagmar Wäscher für die Hilfe bei der Datensammlung und der Einarbeitung in die Datenbanken und Aktenverwaltung.

Allen Mitarbeitern der III. Medizinischen Klinik für die Unterstützung bei der Datensammlung und Aktenrecherche.

Den Mitarbeiter des Zentralarchivs des Klinikums rechts der Isar für die Hilfe bei der Archivarbeit.

Meinen Eltern für die finanzielle Unterstützung während meines Studiums und in der Zeit der Fertigstellung der Dissertation.

Meinem Bruder für die Unterstützung und Hilfe bei sämtlichen computertechnischen Fragen.

Abkürzungsverzeichnis

BDC	Bortezomib Dexamethason Cyclophosphamid
BJ	Bence-Jones-Protein
CAD	Cyclophosphamid Doxorubicin Dexamethason
CDT	Cyclophosphamid Dexamethason Thalidomid
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
EID	Epirubicin Ifosfamid Dexamethason
EIP	Epirubicin Ifosfamid Prednison
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HDT	Hochdosistherapie
ID	Idarubicin Dexamethason
Ig	Immunglobulin
KS	Konventionelle Substanzen
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MP	Melphalan Prednison
MPT	Melphalan Prednison Thalidomid
MPV	Melphalan Prednison Velcade (Bortezomib)
MD	Melphalan Dexamethason
NS	Neue Substanzen
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAD	Bortezomib Doxorubicin Dexamethason
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PD	Progression (Progressive Disease)
PR	Partielle Remission (Partial Remission)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

RAD	Lenalidomid Doxorubicin Dexamethason
RD	Lenalidomid Dexamethason
SD/NC	Stabile Erkrankung (Stable Disease / No Change)
Thal/Dex	Thalidomid Dexamethason
TX	Transplantation
UK	Unbekannt (Unknown)
VAD	Vincristin Doxorubicin Dexamethason
VAP	Vincristin Doxorubicin Prednison
Vel/Dex	Bortezomib Dexamethason
VGPR	Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Remission)

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Das Multiple Myelom, auch Kahler Krankheit genannt, gehört laut Definition der WHO zu den B-Zell Lymphomen. Es hat eine Beteiligung von ca. 1% an allen Krebsleiden und ist mit einem Anteil von ca. 13% die zweithäufigste hämatologische Neoplasie (Lamerz 2012). In den letzten zwanzig Jahren gab es viele Entwicklungen, die zu einer Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten geführt haben. Dennoch gibt es auch im Jahre 2014 kein Behandlungsschema, mit welchem man die Krankheit heilen kann. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das eigene Patientengut, welches bisher in der III. Medizinischen Klinik, des Klinikums rechts der Isar, München, therapiert wurde, nachträglich zu untersuchen, um damit einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen.

1.2 Das Multiple Myelom

1.2.1 Historie

Das Multiple Myelom ist eine maligne B-Zell Neoplasie, welche sich im Knochenmark manifestiert. Durch archäologische Funde konnte gezeigt werden, dass Menschen schon vor über 1000 Jahren am Multiplen Myelom erkrankten. An Skelettknochen von ägyptischen Mumien wie auch von amerikanischen Urvölkern konnten Veränderungen festgestellt werden, die der Krankheit zuzuordnen sind (Morse, Dailey et al. 1974, Zink, Rohrbach et al. 1999). Die heutigen Kenntnisse über die Erkrankung reichen bis zum Jahre 1844 zurück. Der Patientenfall der 39-jährigen Sarah Newbury sowie des Thomas McBean stehen für die ersten Beschreibungen des Krankheitsbildes. Wichtige Arbeiten lieferten dabei Samuel Solly und Henry Bence Jones, welcher bis heute den Begriff des Bence-Jones-Proteins prägt (Kyle 2000). Der Begriff Multiples Myelom wurde von J. von Rustizky 1873 erstmals als Beschreibung für einen Befund bei einem Patienten mit acht einzelnen Tumorläsionen im Knochen von weicher, rötlicher Konsistenz eingeführt (Rustizky 1873). Es folgten weitere historisch wichtige Forschungsergebnisse u.a. durch W. Kühne 1883, O. Kahler 1889 und Herrick und Hektoen 1894 (Kyle 2000). Im Jahre 1928 sammelten Geschickter und Copeland 412 Fälle von Patienten mit Multiplen Myelom bis dato und gingen damals von einem Anteil von 0,3% aller malignen Neoplasien aus. Als diagnostische Kennzeichen erwähnten sie bereits die Tumorinfiltration im Knochen, pathologische Frakturen, Bence-Jones Proteine, Anämien, Niereninsuffizienz

und Rückenschmerzen mit Lähmungserscheinungen (Geschickter 1928). Als wichtiges Ereignis im Bereich der Diagnostik konnte Longsworth 1939 in einer Serumelektrophorese die charakteristischen Veränderungen beim Multiplen Myelom nachweisen –der sogenannte „Church spire peak“ (Longsworth, Shedlovsky et al. 1939).



Abbildung 1: Serumelektrophorese des Multiplen Myeloms (Longsworth, Shedlovsky et al. 1939)

Die Einführung der Immunelektrophorese durch Grabar und Williams 1953 sowie die Immunfixation durch Wilson 1964 führten ebenfalls zu einem Fortschritt in der Myelomdiagnostik. Zu erwähnen ist auch die Definition von monoklonaler und polyklonaler Gammopathie nach Jan Waldenström von 1961. Nach Waldenström gehören die monoklonale Gammopathie, das Multiple Myelom, die Makroglobulinämie und die Leichtkettenamyloidose einem neoplastischen Prozess an, wohingegen die polyklonale Gammopathie eher einem entzündlichen Prozess zuzuordnen ist. In der jüngsten Zeit kam zur Diagnostik die antikörperbasierte Messung der freien Leichtketten im Serum hinzu (Waldenstrom 1960, Kyle and Rajkumar 2008, Dietzfelbinger 2012). Die genannten Aspekte sind als kurzer Auszug aus der medizinischen Geschichte des Multiplen Myeloms zu verstehen. Die Forschung an dieser Erkrankung hat insbesondere in jüngster Vergangenheit erheblich zum weiteren Verständnis beigetragen. Dennoch bleiben nach wie vor viele Aspekte dieser Erkrankung unbeantwortet.

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

1928 gingen Geschickter und Copeland noch von einem Anteil von 0,3% an allen malignen Erkrankungen aus (Geschickter 1928). Nach aktuellem Wissensstand beträgt der Anteil des Multiplen Myeloms 1% an allen malignen Neoplasien und 13% an allen hämatologischen Tumoren (Palumbo and Anderson 2011). Bei der männlichen Bevölkerung sowie bei der afrikanischen Bevölkerung liegen die Raten höher. Niedrigere Raten sind bei Menschen asiatischer Herkunft zu beobachten (Landgren, Gridley et al. 2006, Alexander, Mink et al. 2007). Europaweit erkranken jährlich 4 von 100000 Menschen, davon 3500 in Deutschland (Goldschmidt, Cremer et al. 2003). In den USA wurde im Jahr 2007 bei geschätzt 19000 Menschen eine Neudiagnose gestellt- es starben im gleichen Jahr 10960 betroffene Menschen (Jemal, Siegel et al. 2007). Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter, dabei beträgt das mediane Alter bei Diagnosestellung 69 Jahre, 38% der Patienten sind unter 65 Jahren, 27% zwischen 65 und 74 Jahren und 35% sind über 75 Jahre (Howlader, Noone et al. 2012). Eine Studie in Olmsted Country, Minnesota, konnte keine signifikante Änderung der Inzidenz innerhalb von fast 60 Jahren feststellen (Kyle, Therneau et al. 2004). Über die Faktoren, welche die Entstehung der Erkrankung fördern, ist trotz langjähriger Forschung wenig bekannt. Obwohl in den letzten Jahren zahlreiche Studien durchgeführt wurden, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen, gibt es bis dato keine eindeutige Empfehlung, welche zu einer Senkung des Risikos führen könnte (Perrotta, Staines et al. 2008). Eine Berufsexposition als Landarbeiter korreliert mit einer Erhöhung des Risikos, eine Exposition mit Pestiziden und anderen Chemikalien wie Carbonmonoxid und organischen Hochpolymerisaten können möglicherweise zu einer Erhöhung führen (Morris, Koepsell et al. 1986, Perrotta, Staines et al. 2008). Ein gehäuftes Auftreten des Multiplen Myeloms und der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz unter Familienmitgliedern ist ebenfalls zu beobachten (Alexander and Benninghoff 1965, Lynch, Sanger et al. 2001). Eine genetische Mutation fördert dabei mutmaßlich das Entartungsrisiko. Über den Einfluss ionisierender Strahlung gibt es unterschiedliche Meinungen. Zum einen belegen verschiedene Studien ein gehäuftes Auftreten der MGUS und dem Multiplen Myelom in radioaktiv belasteten Gebieten sowie bei Menschen, die beruflich Strahlen ausgesetzt sind (Matanoski 1981, Ichimaru, Ishimaru et al. 1982, Iwanaga, Tagawa et al. 2009). Dagegen sehen einige Studien keine signifikante Steigerung (Preston, Kusumi et al. 1994, Iwasaki, Murata et al. 2003). Es war zudem kein Zusammenhang mit Tabakkonsum, Alkoholkonsum oder Ernährungsgewohnheiten nachweisbar (Alexander, Mink et al. 2007).

1.2.3 Pathogenese

Beim Multiplen Myelom kommt es zu einer Vermehrung von klonalen Plasmazellen und einer damit verbundenen Anhäufung im Knochenmark. Dies führt zu einer Destruktion der Osteostruktur. Gleichzeitig werden vermehrt Immunglobuline bzw. Immunglobulinfragmente produziert, welche zu Organdysfunktionen führen können und im Urin oder im Serum nachweisbar sind (Kyle and Rajkumar 2004, Podar, Richardson et al. 2007). Bei einem Großteil der Patienten geht eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz als Vorstadium voraus, welche in 1% der Fälle pro Jahr in ein Multiples Myelom übergeht (Kyle, Therneau et al. 2002). Im Gegensatz zu anderen hämatopoetischen Neoplasien zeigt das Multiple Myelom komplexe chromosomale Abweichungen und weist ein hohes Maß an genomischer Instabilität auf (Kuehl and Bergsagel 2002). Die maligne Entartung geht dabei von den Vorläuferzellen der Plasmazellen in den Keimfollikeln der peripheren lymphatischen Organe aus. Die Zellen erfahren eine Veränderung ihrer Immunglobulingene durch somatische Hypermutation, Antigenselektion oder IgH Switch Rekombination. Dieser Vorgang kann Mutationen oder Doppelstrang DNA Brüche in der Nähe von Nicht-Immunglobulingenen verursachen. Diese primären Translokationen führen zu Dysregulationen von Onkogenen, die dadurch unter Kontrolle von Immunglobulin Enhancer Genen kommen. Zu den primären IgH Translokationen gehören t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14) und t(14;20). Neben hypodiploiden Zellen können auch hyperdiploide Zellen mit multiplen Trisomien entstehen (Pasqualucci, Neumeister et al. 2001, Bergsagel and Kuehl 2005, Schmidmaier 2012). Im Krankheitsverlauf können spätere sekundäre IgH-Translokationen vorkommen, welche nicht durch B-Zell spezifische Prozesse vermittelt werden. Diese leiten über Dysregulation anderer Onkogene, wie beispielsweise c-myc-Translokation, Ras oder p53, zu einer Progression (Kuehl and Bergsagel 2002). Die genetischen Veränderungen steuern zudem die Expression verschiedener Adhäsionsmoleküle und weiterer Zytokine. Die Interaktion zwischen den Myelomzellen und Knochenstromazellen wird dadurch moduliert, wodurch sowohl das Wachstum der Tumorzellen und die Migration als auch Resistenzen gegen Medikamente gesteigert werden. Die freigesetzten Botenstoffe führen z.B. zu einem Verlust der Zellapoptose und fördern die weitere Proliferation. Gleichzeitig werden die Osteoklasten in ihrer Aktivität gesteigert und die Osteoblasten gehemmt (Ludwig and Schmoll 2006, Palumbo and Anderson 2011). Der klinische Verlauf ist geprägt durch Osteolysen, Hyperkalzämien, Anämien, Niereninsuffizienz, periphere Neuropathien und rezidivierende Entzündungen (Laubach, Richardson et al. 2011).

1.3 Diagnostik und Klassifikation

Bei einer gesicherten Diagnose müssen zwei der sogenannten Ossermann Kriterien zutreffen: (Osserman 1959)

- >10% Plasmazellen im Knochenmark
- Nachweis eines M-Proteins im Serum/Urin
- Nachweis einer oder mehrerer Osteolysen

Bei der heutigen Myelomdiagnostik werden folgende Laboruntersuchungen standardmäßig durchgeführt: Differentialblutbild, Urinstatus, Laborchemie inklusive Kreatinin- und Calciumwerte, β -2-Mikroglobulin und Laktatdehydrogenase. Zusätzlich werden eine Serumproteinelektrophorese, Immunfixationselektrophorese, quantitative freie Leichtkettenbestimmung und Immunglobulinbestimmung sowie eine Kreatininclearance durchgeführt. Für die Befundung und zur Risikobeurteilung werden ein konventioneller zytogenetischer Befund und eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) erhoben. Zur Beurteilung des Knochenstatus werden klassische Röntgenbilder, Magnetresonanztomographie oder Computertomographie angewendet (Kyle and Rajkumar 2008). Dabei wird aktuell in Deutschland die Ganzkörper-low-dose-Computertomographie standardmäßig angewendet (Hillengass and Delorme 2012).

Vom Multiplen Myelom sind differentialdiagnostisch die MGUS und das Smoldering Myelom abzugrenzen. Die monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz findet sich bei 3% aller 50-Jährigen und ist durch eine Serum-M-Komponente unter 3 g/dl, weniger als 10% klonaler Plasmazellen im Knochenmark und fehlender myelomtypischer Merkmale wie Anämie, Hyperkalzämie oder Osteolysen charakterisiert (Morgan 2003). Beim Befund des Smoldering Myeloms fehlen die myelomspezifischen Kennzeichen wie beispielsweise Knochenläsionen oder Anämien (Kyle and Rajkumar 2008). Als Sonderform ist zudem das Nicht-Sekretorische Myelom abzugrenzen (Durie, Kyle et al. 2003). Bei der Einteilung nach Durie und Salmon von 1975 werden zusätzlich Laborbefunde und Skelettstatus berücksichtigt (siehe Tabelle 1). 2005 wurde anhand der Analyse von 10750 Patienten mit unbehandelten symptomatischen Myelom das International Staging System of Myeloma eingeführt. Dieses definiert mittels des Prognosefaktors Serum β -Mikroglobulin und Albumin drei Einteilungsklassen (Greipp, San Miguel et al. 2005), wie in Tabelle 2 dargestellt ist. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass aufgrund der Einführung der neuen Substanzen in der Myelomtherapie die genannten Prognosefaktoren

vermutlich nicht mehr gültig sind. In letzter Zeit gewinnen zudem weitere Einteilungen an Bedeutung: Einerseits genetische Klassifikationen sowie Einteilungen hinsichtlich der Prognose. Bei Ersterem werden beispielsweise hyper- und hypodiploide Subtypen unterschieden sowie das Vorliegen von bestimmten Translokationen (11;14), (4;14) oder Deletionen (13q,17p). Die zytogenetischen Subtypen sind dabei mit unterschiedlichen Prognosen bezogen auf das Gesamtüberleben assoziiert (Fonseca, Bergsagel et al. 2009). Anhand der FISH-Analyse kann zwischen Hochrisiko- und Standardrisikopatienten unterschieden werden. Eine Translokation (4;14), (4;16) und (14;20) und eine TP53-Deletion gehören der Hochrisikogruppe an (vgl. Kapitel 3.1.4.4) (Bacher 2012).

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

Stadium	Kriterien
I	<p><i>Alle Kriterien treffen zu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb > 10 g/dl • Serumkalzium normal • Röntgenologisch keine Osteolysen, max. ein Herd • Geringe Paraproteinkonzentration <ul style="list-style-type: none"> - IgG < 5 g/dl - IgA < 3 g/dl • Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24h
II	Weder I noch III
III	<p><i>Mindestens ein Kriterium muss zutreffen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb < 8,5 g/dl • Serumkalzium > 12 mg/dl • Multiple Osteolysen • Erhöhte Paraproteinkonzentration <ul style="list-style-type: none"> - IgG > 7 g/dl - IgA > 5 g/dl • Bence-Jones- Proteinurie > 12 g/24h
Stadium A	Serumkreatinin < 2 mg/dl
Stadium B	Serumkreatinin > 2 mg/dl

Tabelle 2: International Staging System (Greipp, San Miguel et al. 2005)

Stadium	Kriterien
I	$\beta 2$ -Mikroglobulin < 3,5 g/dl Albumin \geq 3,5 g/dl
II	Weder I noch III
III	$\beta 2$ -Mikroglobulin \geq 5,5 g/dl

1.4 Remissionskriterien

Um den Erfolg einer Myelomtherapie beurteilen zu können, wurden in den vergangenen Jahren Remissionskriterien eingeführt, die das Ansprechen auf die Therapie beziehungsweise eine Progression beschreiben sollen. Die ersten Remissionskriterien wurden 1968 von dem Comitee of Chronic Leukemia and Myeloma Task Force of US Cancer Institute definiert. In den Jahren danach folgten weitere Modifikationen und Einteilungen. Im Jahre 1998 erfolgte eine Klassifizierung durch die European Group of Blood and Marrow Transplantation, welche im Jahre 2006 durch die International Myeloma Working Group erweitert wurde. Diese Einteilung ist bis heute gültig und ermöglicht damit eine internationale Vergleichbarkeit von Behandlungsergebnissen. Die Klassifizierung einer messbaren Erkrankung basiert dabei auf dem messbaren M-Protein im Serum (≥ 1 g/dl) oder Urin (≥ 200 mg/24h) und Serum FLC Test: betroffenes FLC Level ≥ 10 mg/dl (Bladé, Samson et al. 1998, Durie, Harousseau et al. 2006). In Tabelle 3 ist diese Einteilung zusammengefasst.

Tabelle 3: Remissionskriterien der IMWG (Durie, Harousseau et al. 2006)

CR Komplette Remission	Fehlender Nachweis in der Immunfixation von monoklonalen Immunglobulinen oder Paraproteinen im Serum und Urin, komplettes Verschwinden von Tumormanifestationen im Weichgewebe und $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark
VGPR Sehr gute partielle Remission	Mindestens einer der folgenden Punkte zutreffend: <ul style="list-style-type: none"> • M-Protein im Urin oder Serum durch Immunfixation nachweisbar, aber nicht durch Elektrophorese • Reduktion des M-Proteins im Serum über 90% plus M-Protein im Urin < 100 mg in 24h
PR Partielle Remission	Rückgang des M-Proteins im Serum $\geq 50\%$ und Rückgang des M-Proteins im 24h Sammelurin um $\geq 90\%$ oder < 200 mg in 24h <i>Nicht messbares M-Protein im Serum und Urin:</i> $\geq 50\%$ Abnahme der Plasmazell-Infiltration im Knochenmark, wenn Ausgangsinfiltration $\geq 30\%$ Zusätzlich, falls anfangs vorhanden: $\geq 50\%$ Abnahme der Größe von Weichteilmanifestationen
SD Stabile Erkrankung	Erfüllt nicht die Kriterien von CR, VGPR, PR oder Progression
PD Progression	Einer oder mehr der folgenden Punkte: Anstieg $\geq 25\%$ der messbaren Tumormanifestation und zusätzlich absoluter Anstieg von: <ul style="list-style-type: none"> • Serum M -Protein $\geq 0,5$ g/dl • Urin M-Protein ≥ 200 mg/24h • Serum FLC > 10 mg/dl • Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ Neue oder Größenzunahme bestehender Osteolysen und Weichteilmanifestationen Entwicklung einer Hyperkalzämie $> 2,65$ mmol/l, welche ausschließlich dem Multiplen Myelom zugeordnet werden kann.

1.5 Klinische Zeitangaben

Neben den Remissionskriterien werden Zeitangaben benutzt, um Behandlungsergebnisse darzustellen. Dabei können sich die Definitionen je nach Studie auch unterscheiden und sollten im Vorfeld erklärt werden. In vorliegender Arbeit werden unter anderem folgende Definitionen verwendet (Schütte and Barth 2010):

- **Progressionsfreies Überleben (engl. Progression Free Survival, PFS):** Zeitspanne von der Randomisation einer Studie oder Beginn der Therapie bis zum Eintreten jedweder Tumorprogression oder bis zum Tod jedweder Ursache.
- **Gesamtüberleben (engl. Overall Survival, OS):** Zeitspanne von Beginn der Therapie bis zum Eintreten des Todes, unabhängig von der Todesursache.
- **Überlebensrate:** Rate von Überlebenden zu einem bestimmten Zeitpunkt.

1.6 Therapeutisches Konzept

1.6.1 Therapieindikation

Bei der Entscheidung über mögliche Therapiekonzepte müssen einige Gesichtspunkte beachtet werden. Sowohl die MGUS als auch das asymptomatische Myelom bedürfen in der Regel keiner Therapie, da in verschiedenen Studien kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Trotzdem sollte eine regelmäßige klinische Kontrolle durchgeführt werden (Hjorth, Hellquist et al. 1993, Kyle, Durie et al. 2010). Eine Ausnahme stellt aktuell das High-Risk-Smoldering Myelom dar, bei dem in jüngster Vergangenheit Vorteile einer Therapie dargestellt werden konnten (Mateos, Hernández et al. 2013).

Die Therapieindikation beim symptomatischen Myelom wird durch die CRAB-Kriterien festgelegt. Diese berücksichtigen neben einer Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Osteolysen weitere klinische Manifestationen wie beispielsweise Infektionen und Polyneuropathien (Morgan 2003). Zusätzlich sollte das Alter des Patienten, zytogenetische Risikofaktoren und individuelle Komorbiditäten beachtet werden.

1.6.2 Therapieentwicklung

Die ersten Therapieversuche begannen in den 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts mit Urethan, dessen anfängliche Erfolge später in einer Vergleichsstudie mit einem Placebo aus Sirup widerlegt werden konnte (Alwall 1947, Holland, Hosley et al. 1966). In den 60er Jahren wurden mit Melphalan (L-Phenylalanine Mustard) die ersten Therapieerfolge erzielt (Bergsagel, Sprague et al. 1962). Die Kombination aus Melphalan und Prednison wurde jahrzehntelang als Standardtherapie bei Myelompatienten angewendet. Eine komplette Remission der Erkrankung wurde trotzdem selten erreicht (< 5%). Fast alle behandelten Patienten erlitten ein Rezidiv und das mediane Überleben betrug weniger als drei Jahre (Barlogie, Shaughnessy et al. 2004). Auch Kombinationstherapien aus verschiedenen Chemotherapeutika zeigten im Vergleich mit Prednison und Melphalan keinen Überlebensvorteil (Gregory, Richards et al. 1992). Als neue Therapieoption wurde die Hochdosismethode mit nachfolgender Stammzelltransplantation in den 1980er Jahren eingeführt. Es stellte sich in verschiedenen randomisierten Studien ein Vorteil gegenüber bisheriger Therapieschemata heraus. Es wurden höhere Raten an kompletter Remission sowie verbesserte Überlebensraten erzielt. Die verbesserten Ansprechraten zeigten zusätzlich ein verlängertes progressionsfreies Intervall und ein verlängertes Gesamtüberleben. Bei Patienten mit neu-diagnostizierten Myelom konnten in klinischen Studien neben kompletten Remissionsraten von 30-40% auch eine mediane Überlebensrate von vier bis fünf Jahren gezeigt werden. Als Medikamente in der Induktion fanden u.a. VAD (Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason) und VAP (Vincristin, Doxorubicin, Prednison) Verwendung (Attal, Huguët et al. 1992, Fermand, Chevret et al. 1993, Cunningham, Paz-Ares et al. 1994, Barlogie, Shaughnessy et al. 2004, Munshi 2008). Neues Wissen über die Pathogenese des Myeloms führte schließlich zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie. Die Erkenntnis, dass neben der Plasmazellen auch das Mikromilieu des Knochenmarks einen wichtigen Stellenwert in der Tumormanifestation einnimmt, führte Anfang der 2000er Jahre zur Entwicklung der immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid sowie des Proteasomeninhibitors Bortezomib. Das Medikament Thalidomid gibt es bereits seit Ende der 1950er Jahre. Damals führte es als Schlafmittel unter dem Namen Contergan® zu einem der größten Medikamentenskandale in Deutschland (Friedrich 2005). Die sogenannten „neuen Substanzen“ waren im Gegensatz zu der vorherigen Standardtherapie nicht nur gegen die entarteten Plasmazellen sondern zudem auch gegen das krankheitsfördernde Umfeld des Knochenmarks gerichtet. Zunächst wurde der Effekt von Thalidomid beim refraktären Myelom untersucht. Anschließend konnten auch in der Induktion positive Ergebnisse

gezeigt werden (Bruno, Rotta et al. 2004, Munshi 2008, Palumbo and Anderson 2011, Dietzfelbinger 2012). Thalidomid ist dabei in der Kombination mit Melphalan und Prednison (Celgene™) in der Europäischen Union für Erstbehandlung von Patienten mit unbehandeltem Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahre bzw. für Patienten, welche für eine Hochdosischemotherapie nicht in Frage kommen, zugelassen (Fachinformation Thalidomid Celgene Stand April 2013). Lenalidomid (Revlimid®) ist in Kombination mit Dexamethason für erwachsene Patienten zugelassen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (Fachinformation Revlimid® Stand Juni 2013). Bortezomib (Velcade®) darf in Kombination mit Melphalan und Prednison bei erwachsenen Patienten mit bisher unbehandeltem Multiplen Myelom angewendet werden, die für eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Zudem ist es als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason bei Patienten mit progressivem Myelom indiziert, welche sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben oder dafür nicht geeignet sind. In jüngster Vergangenheit wurde Velcade® in Kombination mit Dexamethason oder Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung und nachfolgender hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit bisher unbehandeltem Myelom zugelassen (Fachinformation Velcade® Stand Januar 2014).

1.6.3 Wirkungsmechanismus

Melphalan gehört zu der Gruppe der Alkylantien. Seine antitumorale Wirkung beruht auf einer Reaktion der Alkylgruppe mit einer Basengruppe der DNA oder RNA. Durch Mutationen entstehen Replikationsstörungen, DNA Quervernetzungen, Proteinfunktionsstörungen und letztendlich eine Zellapoptose (Schütte and Barth 2010). Thalidomid und sein Derivat Lenalidomid gehören zu den immunmodulatorischen Substanzen. Ihre Wirkung beruht wahrscheinlich auf einem antiangiogenetischen Effekt, einer Inhibition von Interleukin 6 und TNF- α und einer damit induzierten Zellapoptose (D'Amato, Loughnan et al. 1994). Der genaue Wirkmechanismus ist aber immer noch unbekannt. Aktuelle Studien konnten die wichtige Rolle der Ubiquitin Ligase Cereblon in der Teratogenität von Thalidomid und Lenalidomid aufzeigen (Zhu, Kortuem et al. 2013, Lu, Middleton et al. 2014). Daneben wurden auch eine Vielzahl von dosisabhängigen Nebenwirkungen wie tiefe Beinvenenthrombose, Obstipation, periphere Neuropathie und Fatigue dokumentiert, die bei Lenalidomid geringer ausgeprägt sind (Goldschmidt 2010). Bortezomib gehört zur Klasse der Proteasomeninhibitoren. Ähnlich wie bei den immunmodulatorischen Substanzen ist der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt. Es

wird diskutiert, dass die Hemmung der Proteasomen zu einer reduzierten Medikamentenresistenz der Myelomzellen, zur verminderten Zelladhäsion und Zytokinausschüttung und schließlich zur Apoptose der Zellen führt (Hideshima, Richardson et al. 2001, Lang 2012). Vermutlich werden durch Proteasomeninhibitoren zudem die Tumorsuppressoren stabilisiert, welche normalerweise beim Multiplen Myelom durch das Ubiquitin Proteasomen System vermehrt abgebaut werden (Bassermann, Eichner et al. 2014). Als Nebenwirkungen können eine periphere Neuropathie, temporäre Thrombozytopenie, Obstipationen und Diarrhö auftreten (Benz and Tönshoff 2009).

1.6.4 Aktuelle Therapiestrategien

Die Einführung der neuen Substanzen hat zu einer Veränderung in der Myelomtherapie geführt. Galten früher die konventionellen Chemotherapeutika als Standardtherapie in der Induktion bei neu-diagnostizierten Myelom, so geben die derzeitigen randomisierten Studienergebnisse eine Empfehlung für eine Induktionstherapie mit Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib in Kombination mit einer autologen Stammzelltransplantation für Patienten bis 75 Jahren ab, sofern diese keine Begleiterkrankungen des Herzens, Leber, Niere oder Lunge haben. Die frühere Empfehlung einer Altersobergrenze von 65 Jahren ist heute unter Berücksichtigung „des biologischen Alters“ nicht mehr aktuell. Durch die autologe Blutstammzelltransplantation konnten die Ansprechraten sowie das progressionsfreie Intervall erhöht werden (Jagannath, Durie et al. 2005, Lacy, Gertz et al. 2007, Harousseau, Mathiot et al. 2008, El Cheikh, Kfoury et al. 2010). Trotz guter Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen sind weitere Studien erforderlich, um die Empfehlungen zu bestätigen und um den Einfluss auf das Gesamtüberleben besser beurteilen zu können. Patienten, die aufgrund ihres Alters, Komorbiditäten oder auf eigenen Wunsch nicht für eine Hochdosistherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation in Frage kommen, erhielten früher eine Medikation aus Melphalan und Prednison. Auch bei dieser Patientengruppe konnte durch die Einführung der neuen Substanzen die Prognose deutlich verbessert werden. In einem Vergleich zwischen Melphalan und Prednison und Melphalan, Prednison und dem Proteasomeninhibitor Bortezomib zeigte die Vista Studie sowohl verbesserte Ansprechraten als auch ein verlängertes progressionsfreies Überleben (Mateos, Richardson et al. 2010). Eine Medikation aus Bortezomib, Melphalan und Prednison stellt aktuell die Standardtherapie dar (siehe Kapitel 1.6.2) (San Miguel, Schlag et al. 2008, Mateos, Richardson et al. 2010, Waage, Palumbo et al. 2010).

1.6.5 Weitere Therapiearten

Unter einer Erhaltungstherapie versteht man die kontinuierliche Gabe einer einzelnen Substanz bis erneut eine Progression eintritt. Diese wird oft durchgeführt, auch wenn es keine offizielle Empfehlung dafür gibt (Palumbo and Anderson 2011). In der Vergangenheit wurde mit konventionellen Chemotherapeutika eine Fortführung der Therapie versucht, jedoch konnte dadurch keine Verbesserung der Therapieergebnisse erreicht werden (Alexanian, Balzerzac et al. 1975). Eine Erhaltungstherapie mit Interferon zeigte in einer Metaanalyse von 1615 Patienten nur ein geringfügig verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, jedoch war eine erhöhte Toxizität zu beobachten (Fritz and Ludwig 2000). Durch Thalidomid-haltige Substanzen in der Erhaltung konnte zwar ein verlängertes progressionsfreies Intervall belegt werden, dennoch ergab sich kein Vorteil hinsichtlich der Überlebensdauer (Ludwig, Adam et al. 2010). Ein verlängertes progressionsfreies Intervall konnte auch bei einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid beobachtet werden (Attal, Cristini et al. 2010). Inwieweit eine Erhaltungstherapie mit neuen Substanzen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, kann im Moment nicht klar beurteilt werden, da die bisherigen Studien unterschiedliche Ergebnisse zeigen (Attal, Harousseau et al. 2006, Spencer, Prince et al. 2009, Attal, Lauwers-Cances et al. 2012, McCarthy, Owzar et al. 2012, Morgan, Gregory et al. 2012).

Erleidet der Patient einen Rückfall der Erkrankung, so sind mehrere Faktoren bei der Therapieauswahl zu beachten: Ansprechen auf die letzte Therapie, progressionsfreies Intervall, Alter und Komorbiditäten. Bei Patienten, welche nach über einem Jahr ein Rezidiv erleiden, kann eine Wiederholung mit gleichem Therapieschema in Betracht gezogen werden. Patienten, welche ein kürzeres progressionsfreies Intervall aufweisen, sollten ein anderes Therapieschema erhalten. Eine autologe Stammzelltherapie kommt für diejenigen Patienten in Frage, welche bei Ersttherapie diese nicht erhalten haben oder welche eine längere Remissionsdauer aufweisen (> 1,5 Jahren) (Alvares, Davies et al. 2006). Ansonsten gelten die neuen Substanzen in Kombination mit Dexamethason als Standardtherapie beim rezidivierenden Myelom. Dabei konnten vor allem mit Bortezomib und Lenalidomid sehr gute Ansprechraten erzielt werden (Dimopoulos, Spencer et al. 2007, Mikhael, Belch et al. 2008). Eine Kombination aus Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason zeigte sogar positive Therapieergebnisse bei Patienten, welche zunächst kein Ansprechen auf eine Medikation bestehend aus Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid aufwiesen (Palumbo and Anderson 2011).

Unter supportiven Maßnahmen versteht man diejenigen Therapieoptionen, die unterstützend zur Standardtherapie angewendet werden können. Darunter fällt zum einen die Strahlentherapie, welche zur Schmerzbehandlung und Frakturprävention sowie als additive Maßnahme zur Laminektomie durchgeführt wird (Goldschmidt, Cremer et al. 2003). Des Weiteren können operative Eingriffe zur Stabilisierung von pathologischen Knochenveränderungen durchgeführt werden. Der Knochenabbau kann durch Gabe von Bisphosphonaten eingedämmt werden, die zu einer Hemmung der Osteoklasten führen. Jedoch sollte die Anwendung der Bisphosphonate auf höchstens zwei Jahre limitiert und zusätzlich Vitamin D3 und Calcium eingenommen werden (Terpos, Sezer et al. 2009). Als schwere Nebenwirkung können unter Bisphosphonattherapie Kieferosteonekrosen auftreten. Nach dem Mammakarzinom ist das Multiple Myelom die zweithäufigste Neoplasie, welche mit Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen korreliert (Otto, Schreyer et al. 2012). Die Schmerzbehandlung sollte zunächst mit Nichtsteroidalen Antirheumatika oder Paracetamol begonnen werden- bei stärkeren Schmerzen kann eine Umstellung auf Opioide erfolgen (Palumbo and Anderson 2011).

1.7 Ausblick

Das Multiple Myelom gehört nach wie vor zu den Krebsleiden, für die es keine Heilung gibt. In den letzten Jahrzehnten konnten enorme Fortschritte in der Therapieentwicklung verzeichnet werden, die durch verbesserte Ansprechraten, ein verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben gekennzeichnet sind. Durch die Einführung der neuen Substanzen vollzog sich ein Paradigmenwechsel, sowohl in der Ersttherapie mit oder ohne Stammzelltransplantation als auch in der Erhaltungs- und Rezidivtherapie. In der Zukunft gilt es die bisherigen Behandlungserfolge durch weitere Studien zu bestätigen. Vor allem der Einfluss der neuen Substanzen auf das Gesamtüberleben wird dabei ein wichtiger Untersuchungspunkt sein. Durch die Entwicklung von weiteren neuen Substanzen und die Detektion von genetischen Risikofaktoren ergeben sich neue Möglichkeiten die Therapieerfolge weiterhin zu steigern.

2 Problem und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse der Patienten mit Multiplem Myelom zu untersuchen, die bisher an der III. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, München, mit einer Hochdosisschemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation behandelt worden sind. Die Schwerpunkte der Untersuchung bildeten der Vergleich der Therapieresultate mit einer Induktionstherapie vor und nach der Einführung von Thalidomid, die Konditionierung mit Melphalan 140 mg/m^2 und 200 mg/m^2 und die Anwendung einer Einfach- oder Zweifach-Transplantation (Tandem-Transplantation). Dabei erfolgte zusätzlich eine Betrachtung der bisher behandelten zytogenetischen Risikogruppen. Im Sinne einer internen Qualitätskontrolle sollte dabei das Ansprechen auf die Therapie, das progressionsfreie Intervall sowie das Gesamtüberleben der Subgruppen herausgearbeitet werden. Durch die Analyse des vorhandenen Patientenpools sollen die eigenen Behandlungserfolge dargelegt werden und die Frage geklärt werden, ob Empfehlungen durch internationale Studienergebnisse auf den eigenen Patientenpool übertragbar sind. Es wird damit ein Überblick über die bisherige und gegenwärtige Situation an einem Behandlungszentrum ohne selektiertem Patientenkollektiv gegeben. Die Untersuchung der verschiedenen Subgruppen soll der eigenen Qualitätskontrolle und Verbesserung dienen, um in Zukunft die Therapieoptionen für die Patienten zu optimieren.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten und Material

3.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 189 Patienten mit Multiplem Myelom, welche an der III. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, der Technischen Universität München, behandelt wurden. Dazu wurde im Rahmen der Dissertation von April 2011 bis März 2012 eine Datenerhebung durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum des Patientenpools erstreckte sich von März 1991 bis März 2012. Er begann mit dem Datum der ersten Diagnosestellung und endete mit dem Datum der letzten Verlaufskontrolle. Die Behandlungen wurden zwischen März 1996 und März 2011 durchgeführt.

3.1.2 Einschlusskriterien

Der untersuchte Patientenpool umfasst 189 Patienten mit einem neu-diagnostizierten symptomatischen Multiplen Myelom, welche eine Primärtherapie bestehend aus Induktion, Hochdosischemotherapie und peripherer autologer Blutstammzelltransplantation erhalten haben.

Einschlusskriterien der Studie:

- Betrachtet wurden nur Myelompatienten, die eine Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltherapie erhalten haben (HDT+PBSZT).
- Es wurde keine Differenzierung nach Alter, Komorbiditäten und Krankheitsstadium durchgeführt.

Ausschlusskriterien der Studie:

- Patienten, welche eine allogene Blutstammzelltherapie erhalten haben, wurden von der Analyse ausgeschlossen.
- Patienten, welche zuvor an einer anderen klinischen Einrichtungen eine Blutstammzelltransplantation erhalten haben, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

3.1.3 Therapeutisches Konzept

Das Behandlungskonzept bestand aus einer Induktionstherapie, Stammzellmobilisierung mit Stammzellapharese und anschließender Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Es wurden unterschiedliche Patientensubgruppen hinsichtlich der Induktionstherapie, Melphalandosierung und der Anzahl der Stammzelltransplantationen unterschieden, die im Folgenden beschrieben werden. Als Stammzellmobilisierung erhielten die Patienten überwiegend eine Medikation aus Ifosfamid, Etoposid und Vincristin. Die Stammzellmobilisierung wurde in der Auswertung nicht betrachtet. Die Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie des Patientenguts wurde ebenfalls in dieser Arbeit nicht erfasst. Falls eine Rezidivbehandlung erfolgte, wurde der Zeitpunkt und die Medikation festgehalten. Supportive Maßnahmen wie Strahlentherapie, Bisphosphonate und operative Versorgungen wurden bei der Datenerhebung nicht erfasst.

3.1.4 Subgruppen des Patientenkollektivs

3.1.4.1 Induktionstherapie

Das Patientenkollektiv wurde anhand der erhaltenen Induktionstherapie in zwei Gruppen eingeteilt. Es wurde dabei zwischen Patienten, welche konventionelle Chemotherapeutika und Patienten, welche Chemotherapeutika der neuen Substanzen erhalten haben, unterschieden. Es gab in beiden Gruppen Patienten, welche aufgrund von Nichtansprechen, Komplikationen oder anderer Gründe eine Umstellung der Induktionstherapie erhielten. Der zeitliche Mittelwert bis zum Umstieg zwischen den beiden Therapieschemata lag bei einem Monat und 27 Tagen.

Ab dem Jahr 1996 bis zum Jahr 2007 wurden 113 Patienten mit der damaligen Standard Induktionsmedikation therapiert. 16 Patienten erhielten eine Umstellung auf eine weitere Medikation. Zu dem konventionellen Chemotherapeutikaregime wurden folgende Substanzen gezählt: Dexamethason, Cyclophosphamid, Idarubicin/Dexamethason, Melphalan/Prednison, Melphalan/Dexamethason, VAD, EID, EIP und CAD.

71 Patienten erhielten zwischen den Jahren 2002 und 2011 eine Induktionstherapie bestehend aus den neuen Substanzen wie Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomid sowie Kombinationen mit konventionellen Chemotherapeutika und Steroiden. 24 Patienten wurden auf eine zweite Induktionstherapie, zwei Patienten wurden auf eine dritte Medikation umgestellt. Patienten, die sowohl eine Medikation der konventionellen Chemotherapeutika als auch der neuen Substanzen bekommen haben, wurden zu der Gruppe der neuen Substanzen gezählt. Patienten, welche keine Induktionstherapie bekamen, wurden in dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen. Tabelle 4 fasst die Induktionstherapien der Subgruppen mit und ohne neue Substanzen zusammen.

Tabelle 4: Medikamente in der Induktion

Ohne neue Substanzen	Neue Substanzen
Dexamethason	Vel/Dex
Cyclophosphamid	Thal/Dex
ID	PAD
MP	BDC
MD	CDT
CAD	RAD
EID	MPT
VAD	

3.1.4.2 Hochdosistherapie

In der vorliegenden Arbeit sollten die Patientengruppe, welche eine Hochdosistherapie zur Konditionierung mit Melphalan der Dosierung 140 mg/m^2 erhalten haben, mit jener verglichen werden, bei der Melphalan 200 mg/m^2 zum Einsatz kam. Zu der Gruppe Melphalan 140 mg/m^2 wurden sowohl die Patienten gerechnet, welche bei einer Einfach-Hochdosistherapie eine Konditionierung mit Melphalan 140 mg/m^2 als auch die Patienten, welche bei einer Tandem-Hochdosistherapie jeweils Melphalan 140 mg/m^2 erhalten haben. Auf die gleiche Weise wurde bei der Subgruppe Melphalan 200 mg/m^2 verfahren. Von den 110 Patienten, die einer Tandem-Hochdosistherapie zugeführt wurden, erhielten elf Patienten eine unterschiedliche Melphalan Dosierung in erster und zweiter Konditionierungstherapie sowie ein Patient eine Kombination aus Melphalan 200 mg/m^2 und Busulfan/Cyclophosphamid. Sie wurden aus diesem Grund in der Auswertung nicht berücksichtigt. Überdies erhielten zehn Patienten eine Kombination aus Busulfan/Cyclophosphamid und mussten deswegen ebenfalls bei der Auswertung ausgeschlossen werden. Zwei Patienten bekamen eine Konditionierungstherapie mit Melphalan 100 mg/m^2 und ein Patient 170 mg/m^2 . Auch diese drei Patienten wurden bei der Auswertung nicht integriert.

3.1.4.3 Stammzelltransplantation

Nach der Hochdosistherapie und Stammzellmobilisierung erhielten die Patienten eine autologe Blutstammzelltherapie. Das Patientenkollektiv wurde dabei in eine Gruppe der Einfach-Transplantation und eine Gruppe der Tandem-Transplantation unterteilt.

3.1.4.4 Zytogenetik

Bei einem vorliegenden zytogenetischen Befund erfolgte eine Einteilung in eine Hochrisiko- und eine Standardrisikogruppe.

Befunde der Hochrisikogruppe:

- Translokation t (4;14) mit oder ohne einer 13q-Deletion
- 17p-Deletion mit oder ohne einer 13q-Deletion

Befunde der Standardrisikogruppe:

- Translokation t (11;14)
- Eine isolierte 13q-Deletion
- Fehlende FISH Abweichungen

3.1.5 Klassifikationen und Definitionen

Eine Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (siehe Kapitel 1.3) wurde bei Erstdiagnose und bei Therapiebeginn durchgeführt. Die Einteilung der Krankheit erfolgte anhand der Kriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT-Kriterien) mit Ergänzungen der International Myeloma Working Group (IMWG Kriterien) (siehe Kapitel 1.4.). Der Status sCR wurde dabei nicht verwendet. Die Remissionsstadien wurden jeweils nach der Induktionstherapie, nach der ersten und zweiten Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation erhoben. Anschließend wurde im Abstand von ca. sechs Monaten der aktuelle Remissionsstatus erfasst. Falls eine Rezidivtherapie aufgenommen wurde, erfolgte auch nach dieser eine Einteilung.

Als Zeitpunkt des Therapiebeginns wurde der Tag bezeichnet, an dem die Induktionstherapie vor der ersten Hochdosischemotherapie begonnen hat. Elf Patienten erhiel-

ten vor der in der Auswertung erfassten Induktionstherapie bereits eine Chemotherapie ohne nachfolgender Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. Da diese lange vor der Hochdosistherapie angewendet wurden, erfolgte keine Berücksichtigung, da sie das Ergebnis bezogen auf Überlebensdauer und progressionsfreies Intervall verfälscht hätten. Es wurde in diesen Fällen der Zeitpunkt der Induktionstherapie vor der jeweiligen Hochdosistherapie erfasst. Fünf Patienten erhielten keine Induktionstherapie. In diesen Fällen wurde der Zeitpunkt der Konditionierungstherapie als Therapieanfang angesehen. Den Zeitpunkt des Therapieendes stellte bei einer Einfach-Transplantation das Datum dieser dar, bei einer Tandem-Transplantation das Datum der zweiten Transplantation. Als weitere Zeitpunkte wurden Todesdatum, Progressionsdatum und Datum des Therapiewiederbeginns erhoben. Falls bei der Datenerfassung nur der jeweilige Monat angegeben war, wurde der 15. Tag des Monats als Zeitangabe gewählt.

Zeitspannen wie progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben wurden wie in Kapitel 1.5 definiert. Beim progressionsfreien Intervall stellte die Progression oder der Tod den Endpunkt dar. Das mediane progressionsfreie Intervall und das mediane Gesamtüberleben wurden anhand der Patientengruppe berechnet, bei denen das Ereignis eingetreten war. Es erfolgte je eine Berechnung, welche auf Therapiebeginn sowie Therapieende bezogen war. Bei Patienten, bei welchen weder eine Progression und/oder der Tod bis zum letzten Erfassungszeitpunkt eingetreten war, wurde das Datum der letzten Verlaufskontrolle als Zensierungsdatum gewählt. Ebenso wurde bei Patienten verfahren, bei denen keine weitere Verlaufskontrolle möglich war. Die zensierten Fälle wurden in den Überlebensanalysen integriert.

3.2 Methoden

3.2.1 Datenerfassung

Die Datenerfassung entstand retrospektiv mit Hilfe einer Datenbank Abfrage aller transplantierten Myelom-Patienten der III. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, München. Dabei fehlende Daten wurden zunächst mithilfe aller digitalisierten Informationsquellen, wie des SAP-Programms und digitalisierten Arztbriefe, ermittelt. Zudem wurden auch alle schriftlich zu Verfügung stehenden Quellen zur Überprüfung hinzugezogen. Fehlende Medikamentenangaben konnten mithilfe der Hausapotheke des Klinikums rechts der Isar, München, nachträglich erhoben werden. Follow-Up Remissionsstadien, die von anderen Kliniken oder Hausärzten erhoben wurden, wurden eben-

falls einbezogen. Aufgrund der retrospektiven Datenerfassung konnten Daten, welche bei jeweiliger Untersuchung nicht erhoben wurden, nachträglich nicht erfasst werden. Folgende Merkmale wurden in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst: Patientennummer, Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnosedatum, Stadium bei Diagnose und Therapiebeginn, zytogenetischer Befund, Serummarker, Datum des Therapiebeginns, Datum eines Therapiewechsels, Datum der Transplantationen, Datum einer Progression bzw. Rezidivs, Todesdatum und Ursache, Datum einer Rezidivbehandlung, Therapieschema der Induktionstherapie, Hochdosischemotherapien, Therapieschema der Rezidivbehandlung, Remissionsstadien nach der Induktionstherapie, nach den Stammzelltransplantationen und Remissionsstatus im Abstand von ca. sechs Monaten.

3.2.2 Statistische Auswertung

Die Daten wurden zunächst in einer Microsoft Excel Tabelle gesammelt, kodiert und die verschiedenen Zeitspannen (PFS, OS) berechnet. Ebenfalls konnte das Alter bei Diagnose und bei Therapiebeginn ermittelt werden. Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS Statistics 20 von IBM genutzt. Damit wurden die Häufigkeiten der verschiedenen Subgruppen sowie eine Häufigkeitsverteilung bei den Behandlungsergebnissen bestimmt. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der verschiedenen Subgruppenergebnisse. Mithilfe des Exakten Tests nach Fisher konnte dabei der p-Wert berechnet werden. Es wurde ein Konfidenzintervall von 95% benutzt, als Signifikanzniveau wurde somit 0,05 festgelegt. Medianwerte wurden durch eine explorative Datenanalyse ermittelt. Zum Vergleich der Medianwerte wurde ein nicht-parametrischer Test (Mann-Whitney-U Test) durchgeführt und die Ergebnisse dabei auf asymptotische Signifikanz untersucht. Überlebensanalysen und Analysen des progressionsfreien Intervalls wurden unter Zuhilfenahme der Kaplan-Meier Funktion erstellt. Die verschiedenen Analysen der Wahrscheinlichkeiten konnten unter Einsatz der Log-Rank Funktion einander gegenüber gestellt werden und auf ihre Signifikanz untersucht werden. Dabei konnten auch Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch keine Progression erfahren haben oder verstorben waren, über eine Zensierung des letzten Datums der Verlaufskontrolle miteinbezogen werden. Auf gleiche Weise wurden Patienten ausgewertet, welche sich der Verlaufskontrolle entzogen hatten.

3.2.3 Literatursuche

Eine Literaturrecherche erfolgte durch eine externe Datenbankabfrage unter anderem bei Pubmed, Medline oder Googlescholar. Über den LRZ Zugang und Proxy-Zugang der Universität München konnten E-Papers und E-Books über die Studentenlizenz genutzt werden. Als Literaturzitierprogramm wurde Endnote verwendet.

4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Patientencharakteristika und Behandlungsergebnisse des gesamten Patientenkollektivs beschrieben. Anschließend erfolgt eine Analyse und Gegenüberstellung der genannten Subgruppen.

4.1 Patientenkollektiv und Charakteristika

Die insgesamt 189 Patienten teilten sich in 84 Frauen und 105 Männer auf. Die Altersspanne bei Diagnosestellung reichte von 35 Jahren bis 73 Jahren. Das mediane Alter betrug 59 Jahre bei Diagnosestellung und 60 Jahre bei Therapiebeginn. Die Patienten, welche bei Therapiebeginn über 65 Jahre alt waren, hatten einen Anteil von 19% (n=36). Unter 55 Jährige waren mit 30,7% (n=58) beteiligt. Zum Therapiebeginn befanden sich 3,7% der Patienten (n=7) in Stadium I nach Durie und Salmon, davon fünf Patienten im Stadium IA, ein Patient in Stadium IB, bei einem Patienten wurde keine Unterteilung vorgenommen. Bei 10,1% der Patienten (n=19) lag ein Stadium II vor, dabei waren 16 Patienten in Stadium IIA, ein Patient in Stadium IIB und bei zwei Patienten wurde keine Differenzierung durchgeführt. Bei einem Großteil der Patienten (75,7%, n=143) wurde das Stadium IIIA ermittelt. In Stadium IIIB befanden sich 10,6 % der Patienten (n=20).

Eine zytogenetische Untersuchung wurde bei 80 Patienten durchgeführt. Bei 109 Patienten wurde kein molekulargenetischer Befund erhoben. Eine Einteilung hinsichtlich der Zytogenetik erfolgte in eine Hochrisiko- und eine Standardrisikogruppe (siehe 3.1.4.4). Von den erfassten molekularzytogenetischen Befunden fielen 13,8% in die Hochrisikogruppe (n=11) und 86,3% (n=69) in die Standardrisikogruppe. Anhand der sezernierten Immunglobuline, ergaben sich folgende Häufigkeiten. Über die Hälfte entfiel mit 54,5% (n=103) auf IgG, mit 23,3% (n=44) stellte IgA die zweitgrößte Gruppe dar. Leichtkettenmyelome (Bence-Jones-Protein) waren mit 20,1% (n=38), das asekretorische Myelom mit 1,6% (n=3) und IgD mit 0,5% (n=1) vertreten. Die Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Patientenmerkmale des Gesamtkollektivs

Merkmal	n	In %
<i>Patienten</i>		
Frauen	84	55,6
Männer	105	44,4
<i>Alter in Jahren*</i>		
Medianes Alter	60 (35-73)	
<i>Stadium nach Durie und Salmon*</i>		
I	7	3,7
II	19	10,1
IIIA	143	75,7
IIIB	20	10,6
<i>Immunglobulinmarker</i>		
IgG	103	54,5
IgA	44	23,3
BJ	38	20,1
Asekretorisch	3	1,6
IgD	1	0,5
<i>Zytogenetik</i>		
Standard Risiko	69	36,5
Hohes Risiko	11	5,8
Nicht erhoben	109	57,7
Gesamt	n=189	

*bei Therapiebeginn

Da es sich um eine retrospektive Datenauswertung handelt und die Therapien nicht einheitlich zum gleichen Zeitpunkt begannen, ergaben sich auch beim Beobachtungszeitraum unterschiedliche Zeitspannen. Der mediane Beobachtungszeitraum des gesamten Patientenpools seit Therapiebeginn betrug 44 Monate und reichte von sechs bis 181 Monaten.

4.2 Therapieergebnisse Gesamtkollektiv

4.2.1 Ansprechen auf die Therapie

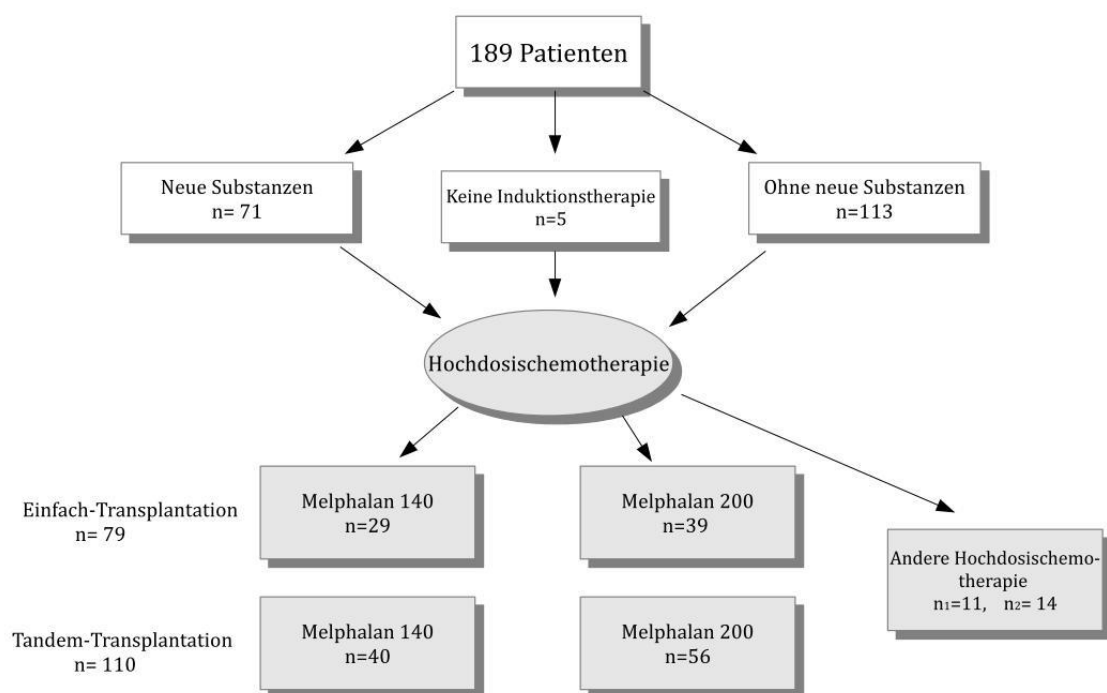


Abbildung 2: Behandlungskonzept des Gesamtkollektivs

Die Abbildung 2 fasst das Behandlungsschema und die Patientenverteilung auf die unterschiedlichen Induktionstherapien, Konditionierungen und Anzahl an Transplantationen zusammen.

Nach der Induktion bzw. vor der ersten Hochdosistherapie waren 3,2% (n=6) der Patienten progredient, 19,0% (n=36) zeigten keine Veränderung im Sinne einer stabilen Erkrankung. Es resultierte ein Gesamtansprechen (PR/VGPR/CR) von 76,7% (n=145).

Bei zwei Patienten lag kein Remissionsstatus bei der Datenerhebung vor. Nach dem Therapieende, bestehend aus einer oder zwei Hochdosistherapien und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation, waren 2,6% (n=5) progredient, 6,9% (n=13) zeigten keine Veränderung und es ergab sich eine Ansprechrate von 88,4% (n=167). Bei vier Patienten war das Ansprechen unbekannt. In Tabelle 6 und Abbildung 3 sind die Ansprechraten des Gesamtkollektivs vor und nach Therapie einander gegenübergestellt.

Tabelle 6: Ansprechraten des Gesamtkollektivs vor und nach der Hochdosistherapie und autologer Blutstammzelltransplantation

Remissionsstadium	Vor HDT	Nach HDT und PBSZT
PD	6	5
SD/NC	36	13
PR	107	53
VGPR	25	43
CR	13	71
UK	2	4
Gesamt	n=189	

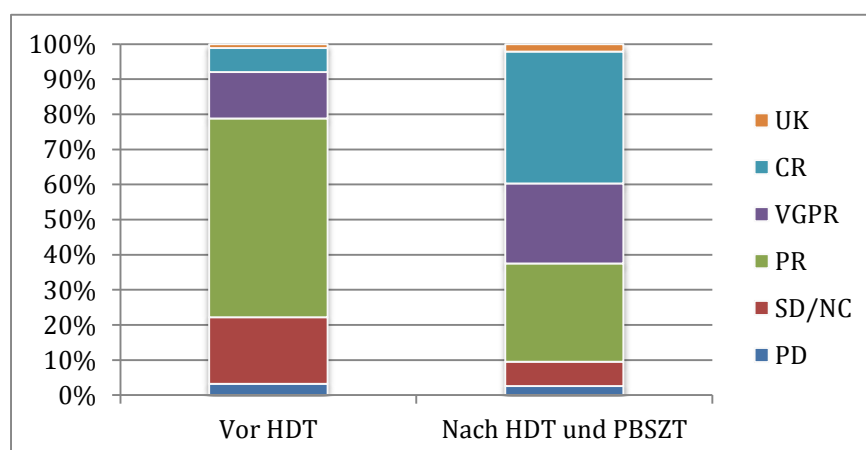


Abbildung 3: Prozentuale Ansprechraten des Gesamtkollektivs vor und nach der Hochdosistherapie und autologer Blutstammzelltransplantation

4.2.2 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung haben 72,5% (n=137) der Patienten ein Rezidiv bzw. Progression der Erkrankung erfahren. 27,5% (n=52) der Patienten waren zum

Zeitpunkt der letzten Verlaufskontrolle progressionsfrei. Darin sind zwei Patienten eingeschlossen, die sich der Nachbeobachtung entzogen haben, da sie bis zur letzten Kontrolle keine Progression aufgewiesen haben. Das mediane progressionsfreie Intervall der 137 Patienten betrug ab Therapieanfang 26 Monate (2-137 Monate), und ab Therapieende 18,5 Monate (1-128 Monate). In der Progressionsanalyse waren 21,7% zensiert. Sechs Monate nach Therapieende lag die Wahrscheinlichkeit einer Progressionsfreiheit bei 88,9%, nach einem Jahr bei 73,3%, nach zwei Jahren bei 44,3% und nach drei Jahren bei 27,2%.

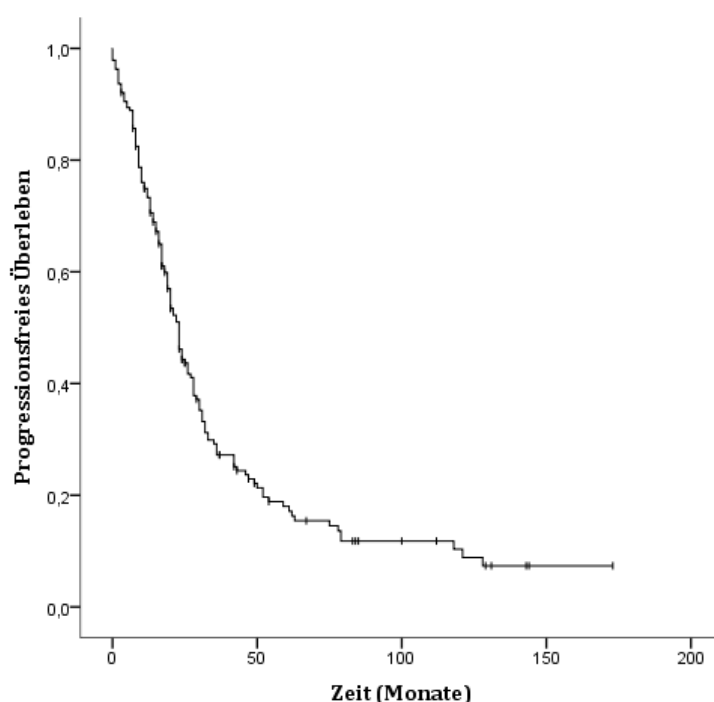


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve zum progressionsfreien Überleben des Gesamtkollektivs seit Therapieende

Zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung, waren 49,7% (n=93) der Patienten verstorben und 50,3% (n=94) der Patienten nicht verstorben. Bei zwei Patienten, konnte keine weitere Verlaufskontrolle erhoben werden. Der Großteil der Patienten (n=57) verstarb an einer Progression. Die weiteren Todesursachen sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Das mediane Gesamtüberleben der 93 verstorbenen Patienten betrug 42 Monate (6-148 Monate) seit Therapiebeginn, und 32 Monate (1-129 Monate) seit Therapieende. Die Überlebenschancen betrug nach sechs Monaten 95,8%, nach einem Jahr 92,5%, nach drei Jahren 67,4%, nach fünf Jahren 46,7%, nach sieben Jahren 37,3% und nach zehn Jahren 28,6% (siehe Abbildung 5).

Tabelle 7: Todesursachen der verstorbenen Patienten

Todesursache	n	In %
Progression	57	61,3
Pneumonie	8	8,6
Therapieassoziiert	4	4,3
Herz-Kreislaufversagen	3	3,2
Zweiterkrankung	3	3,2
Intrazerebrale Blutung	1	1,1
Unbekannte Ursache	17	18,3
Gesamt	n=93	

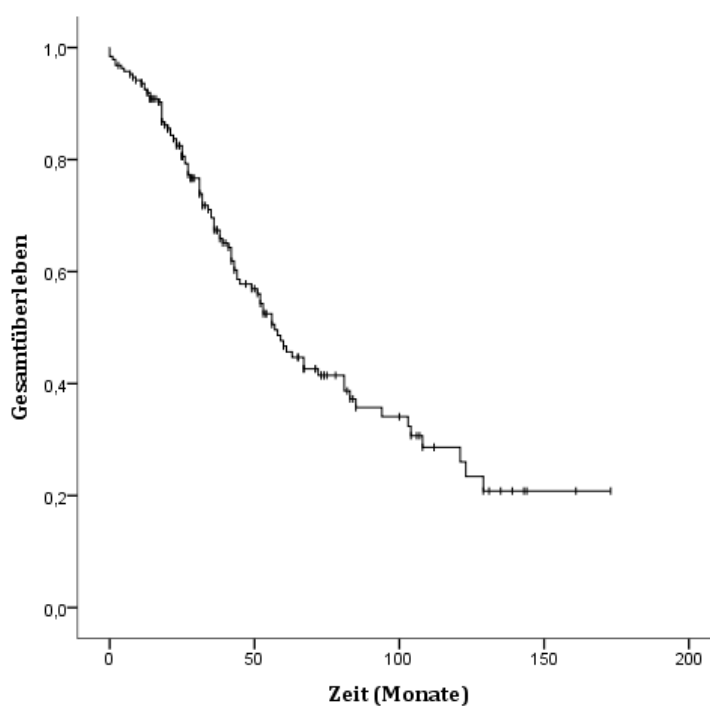


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs seit Therapieende

4.2.3 Rezidivbehandlung

Von 189 Patienten erlitten 137 Patienten ein Rezidiv bzw. eine Progression der Erkrankung. Bei 115 Patienten erfolgte eine Rezidivbehandlung. 90 Patienten erhielten eine Rezi-divtherapie mit den neuen Substanzen. Mit Thalidomid-haltigen Präparaten wurden 21 Patienten therapiert. Eine Behandlung mit Lenalidomid-haltigen Substanzen erfolgte in 24 Fällen und mit Bortezomib-haltigen Substanzen in 45 Fällen. 16 Patienten durchliefen eine Therapie mit konventionellen Chemotherapeutika. Bei zwei Patienten bestand die Rezidivtherapie in einer Bestrahlung, bei sieben Patienten konnte die Medikation nachträglich nicht mehr erhoben werden. 23 Patienten wurden zusätzlich einer erneuten Stammzelltherapie zugeführt. Die Remissionsstadien nach Wiederbehandlung teilten sich wie folgt auf: 36,5% (n=42) wiesen eine Progression der Erkrankung auf, 8,7% (n=10) eine stabile Erkrankung, 28,7% (n=33) eine partielle Remission, 6,1% (n=7) eine sehr gute partielle Remission und 7,0% (n=8) eine komplette Remission, bei 11 Patienten konnte nachträglich kein Status evaluiert werden. Vier Patienten verstarben im Rahmen der Rezidivbehandlung. Nach erneuter Transplantation wiesen 4,3% (n=5) eine Progression auf, 1,7% (n=2) eine partielle Remission, 4,3% (n=5) eine sehr gute partielle Remission, 5,2% (n=6) eine komplette Remission und bei fünf Patienten konnte kein Status erhoben werden.

4.2.4 Remissionsstadien in der Verlaufskontrolle

Tabelle 8 fasst die Remissionsraten in der Verlaufskontrolle zusammen.

Tabelle 8: Remissionsstadien des Gesamtkollektivs in der Verlaufskontrolle

Remissionsstadium	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
PD	10	25	47	32	24	11
SD/NC	8	6	5	4	1	4
PR	49	42	20	15	13	8
VGPR	34	27	15	9	4	6
CR	70	65	39	30	21	17
UK	9	7	8	6	4	1
Gesamt	180	172	134	96	67	47

4.3 Induktionstherapie ohne und mit neuen Substanzen

4.3.1 Charakteristika der Subgruppen

Von den insgesamt 113 Patienten, die mit konventionellen Substanzen behandelt wurden, erhielt der Großteil (n=93) eine Medikation im Sinne einer Polychemotherapie (ID, VAD, EID, EIP, CAD). 14 Patienten erhielten Dexamethason als Monotherapie. Fünf Patienten bekamen Melphalan in Kombination mit Prednison oder Dexamethason. Ein Patient erhielt Cyclophosphamid. 16 Patienten wurden auf eine zweite Induktionstherapie umgestellt. Die einzelnen Verteilungen der Therapien sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Induktionstherapien der Subgruppe ohne neue Substanzen

Substanzen	Erste Induktionstherapie	Zweite Induktionstherapie
ID	64	7
VAD	24	2
Dexamethason	14	
MP	4	3
EID	3	4
MD	1	
EIP	1	
CAD	1	
Cyclophosphamid	1	
Gesamt	n=113	n=16

Bei den 113 Patienten handelte es sich um 67 Männer und 46 Frauen, das mediane Alter bei Therapiebeginn betrug 59 Jahre (35-73 Jahre). Der Anteil der über 65-Jährigen betrug 16,8% und der unter 55-Jährigen 34,5%. Es wurde bei 36 Patienten eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt, davon fielen vier Patienten in die Hochrisikogruppe, 32 Patienten in die Standardrisikogruppe. Der mediane Beobachtungszeitraum seit Therapiebeginn war 64 Monate und reichte von 7 bis 181 Monaten.

Von den 71 Patienten, welche mit neuen Substanzen therapiert wurden, wurden 24 Patienten auf eine zweite Induktionstherapie und zwei Patienten auf eine dritte Medikation umgestellt. Von den 45 Patienten, die keine Umstellung auf ein anderes Präparat bekamen, erhielten 16 Patienten eine Kombination aus Bortezomib, Dexamethason und

Cyclophosphamid. 14 Patienten erhielten Bortezomib und Dexamethason, acht Patienten Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason. Die weiteren Kombinationen sind der Tabelle 10 und 11 zu entnehmen. Die 71 Patienten teilten sich in 37 Männer und 34 Frauen auf, das mediane Alter bei Therapiebeginn betrug 61 Jahre (37-73 Jahre). Über 65-Jährige hatten einen Anteil von 21,1 %, unter 55-Jährige 26,8%. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 31 Monaten reichte von sechs bis 63 Monaten. Bei 39 Patienten wurde eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt, davon fielen sechs Patienten in die Hochrisiko-, 33 Patienten in die Standardrisikogruppe. Die weiteren Patientenmerkmale sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 10 : Substanzen in der Induktion der Subgruppe mit neuen Substanzen bei Umstellung der Induktionstherapie

Substanzen			Patientenanzahl
Vel/Dex	RD		5
CAD	PAD		3
VAD	RD		2
BDC	Vel/Dex		2
BDC	Bortezomid		2
Bendamustin	Ida/Dexa		1
VAD	PAD		1
Thal/Dex	PAD		1
BDC	RD		1
BDC	Lenalidomid		1
MD	Bendamustin/Prednison	Vel/Dex	1
Doxorubicin/Dexamethason	BAD		1
ID	RD	VAD	1
Vel/Dex	BDC		1
Lenalidomid	Vel/Dex		1
Doxorubicin/Dexamethason	Vel/Dex		1
BDC	Thalidomid		1
Gesamt			n=26

Tabelle 11: Substanzen in der Induktion der Subgruppe mit neuen Substanzen ohne Umstellung der Induktionstherapie

	BDC	Vel/Dex	PAD	Thal/Dex	CDT	RAD	MPT	RD
n=45	16	14	8	3	1	1	1	1

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Patientenmerkmale der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen in der Induktionstherapie

	Ohne neue Substanzen		Neue Substanzen		p-Wert
<i>Patienten</i>					
Männer	59,3% (n=67)		52,1% (n=37)		0,211
Frauen	40,7% (n=46)		47,9% (n=34)		
<i>Alter in Jahren</i>					
Medianes Alter*	59 Jahre (35-73)		61 Jahre (37-73)		0,132
<i>Stadium nach Durie und Salmon*</i>					
	I	4,4% (n=5)	I	1,4% (n=1)	0,773
	II	9,7% (n=11)	II	11,3% (n=8)	
	IIIA	75,2% (n=85)	IIIA	76,0% (n=54)	
	IIIB	10,6% (n=12)	IIIB	11,3% (n=8)	
<i>Immunglobulinmarker</i>					
	IgA	22,1% (n=25)	IgA	23,9% (n=17)	0,712
	IgG	57,5% (n=65)	IgG	50,7% (n=36)	
	BJ	18,6% (n=21)	BJ	22,5% (n=16)	
	Asek.	1,8% (n=2)	Asek.	1,4% (n=1)	
			IgD	1,4% (n=1)	
<i>Zytogenetik</i>					
Standard Risiko	28,3% (n=32)		46,5% (n=33)		0,006
Hohes Risiko	3,5% (n=4)		8,5% (n=6)		
Nicht erhoben	68,1% (n=77)		45,1% (n=32)		
Gesamt	n= 113		n=71		

*Bei Therapiebeginn

4.3.2 Ansprechen auf die Therapie

Nach der Induktionstherapie resultierte in der Gruppe der neuen Substanzen ein Gesamtansprechen (PR/VGPR/CR) von 87,4% der Patienten und in der Vergleichsgruppe von 72,5%. Die Rate an kompletter Remission betrug dabei 11,3% (n=8) und 4,4% (n=5). Es zeigten in der ersten Gruppe 4,2% (n=3) einen Progress, in der Vergleichsgruppe 2,7% (n=3). Tabelle 13 listet die einzelnen Remissionsraten nach der Induktionstherapie auf.

Tabelle 13: Ansprechraten der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen zum Zeitpunkt nach der Induktionstherapie

	Ohne neue Substanzen	Neue Substanzen	p-Wert
PD	2,7% (n=3)	4,2% (n=3)	
SD/NC	23,0% (n=26)	8,4% (n=6)	
PR	62,8% (n=71)	49,3% (n=35)	
VGPR	5,3% (n=6)	26,8% (n=19)	
CR	4,4% (n=5)	11,3% (n=8)	
UK	1,8% (n=2)	-	
Gesamt	n=113	n=71	0,001

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse nach der ersten Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltherapie. Es ergab sich dabei ein prozentuales Gesamtansprechen in der Gruppe mit neuen Substanzen von 87,6% und in der Gruppe ohne neue Substanzen von 87,3%. Eine zweite Hochdosischemotherapie wurde bei 66,4% (n=75) der Kohorte mit konventionellen Substanzen und bei 42,3% (n=30) der Patienten mit neuen Substanzen durchgeführt. Es resultierten Ansprechraten von jeweils 97,3% in der Gruppe ohne neue Substanzen und 96,7% in der Gruppe mit neuen Substanzen in der Induktionstherapie (siehe Tabelle 15).

Tabelle 14: Ansprechraten der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen zum Zeitpunkt nach erster HDT+PBSZT

	Ohne neue Substanzen	Neue Substanzen	p-Wert
PD	0,9% (n=1)	5,6% (n=4)	
SD/NC	6,2% (n=7)	4,3% (n=3)	
PR	54,0% (n=61)	31,0% (n=22)	
VGPR	16,8% (n=19)	32,4% (n=23)	
CR	16,8% (n=19)	23,9% (n=17)	
UK	5,3% (n=6)	2,8% (n=2)	
Gesamt	n=113	n=71	0,007

Tabelle 15: : Ansprechraten der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen zum Zeitpunkt nach zweiter HDT+ PBSZT

	Ohne neue Substanzen	Neue Substanzen	p-Wert
PD	-	-	
SD/NC	1,3% (n=1)	-	
PR	26,7% (n=20)	20,0% (n=6)	
VGPR	21,3% (n=16)	40,0% (n=12)	
CR	49,3% (n=37)	36,7% (n=11)	
UK	1,3% (n=1)	3,3% (n=1)	
Gesamt	n=75	n=30	0,250

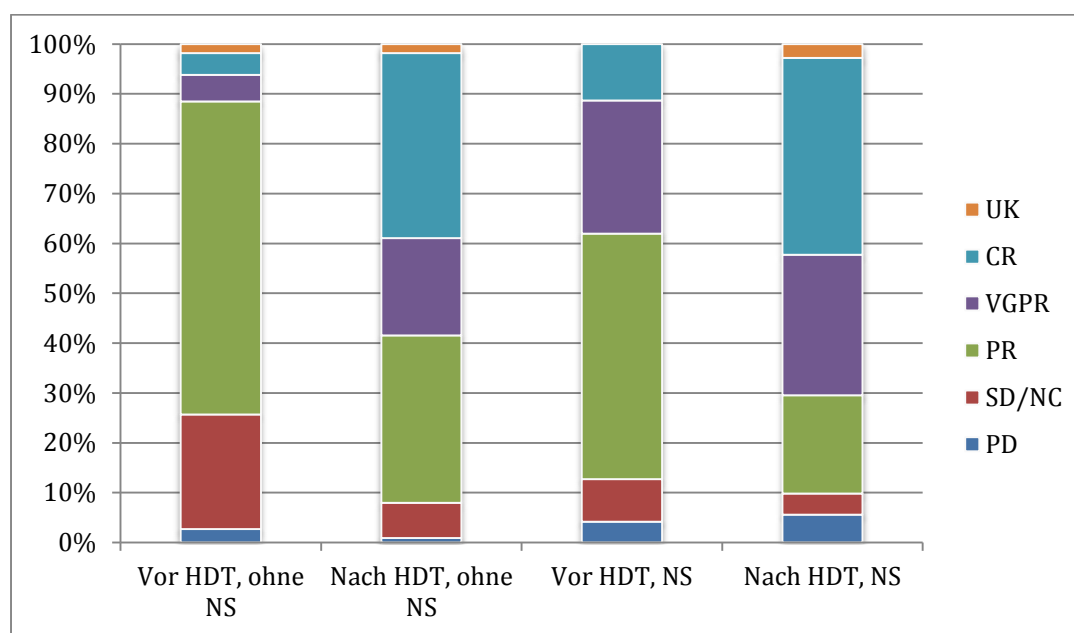


Abbildung 6: Prozentuale Ansprechraten der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen in der Induktionstherapie zum Zeitpunkt vor und nach HDT+PBSZT

Abbildung 6 fasst die Remissionsraten prozentual vor und nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltherapie der beiden Subgruppen zusammen. Nach einem oder zwei Zyklen Hochdosischemotherapie, ergab sich in der Kohorte mit konventionellen Medikamenten bei 33,6% (n=38) eine partielle Remission, bei 19,5% (n=22) eine sehr gute partielle Remission und in 37,2% (n=42) eine komplette Remission. In der Subgruppe mit neuen Substanzen erreichten die Patienten in 19,7% (n=14) der Fälle eine partielle Remission, 28,2% (n=20) eine sehr gute partielle Remission und in 39,4% (n=28) eine komplette Remission (p-Wert=0,102).

4.3.3 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

In der Patientengruppe, welche einer Induktionstherapie ohne neue Substanzen zugeführt wurden, waren 79,6% (n=90) bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups progressiv. In der Subgruppe mit neuen Substanzen in der Induktion kam es in 60,6% (n=43) der Fälle zu einem Progress der Erkrankung (p-Wert=0,004). Das mediane progressionsfreie Intervall dieser 43 Patienten lag bei 12,5 Monate (1-32 Monate) seit Therapieende und seit Therapieanfang 21 Monate. Insgesamt wurde das mediane progressionsfreie Intervall in dieser Subgruppe nicht erreicht.

Bei den 90 progredienten Patienten ohne neue Substanzen lag das progressionsfreie Intervall bei 21 Monaten (1-128 Monate) seit Therapieende und 29 Monate seit Therapiebeginn. In der Subgruppe ohne neue Substanzen waren in der Kaplan-Meier Analyse 13,3%, in der Subgruppe mit neuen Substanzen waren 35,2% zensiert (p -Wert=0,010). Die Kaplan-Meier Kurven in Abbildung 7 und 8 zeigen die Progressionswahrscheinlichkeiten der unterschiedlichen Subgruppen. In Abbildung 8 ist dabei der Beobachtungszeitraum begrenzt, um einen grafischen Vergleich besser darzustellen. Beim Vergleich der Kaplan-Meier Kurven mit dem längsten Beobachtungszeitraum der Gruppe der neuen Substanzen seit Therapieende, waren in der Gruppe der konventionellen Medikamente 29,2%, in der Vergleichskohorte 35,2%, zensiert (p -Wert=0,010). Im Gesamtvergleich lag die Wahrscheinlichkeit der Progressionsfreiheit in der Patientengruppe mit neuen Substanzen sechs Monate nach Therapieende noch bei 83,1%, nach einem Jahr bei 66,7%, nach zwei Jahren bei 33,4% und nach drei Jahren bei 12%. In der Vergleichsgruppe ohne neue Substanzen betragen die Werte 92,0% 77,9%, 50,4% und 32,7%.

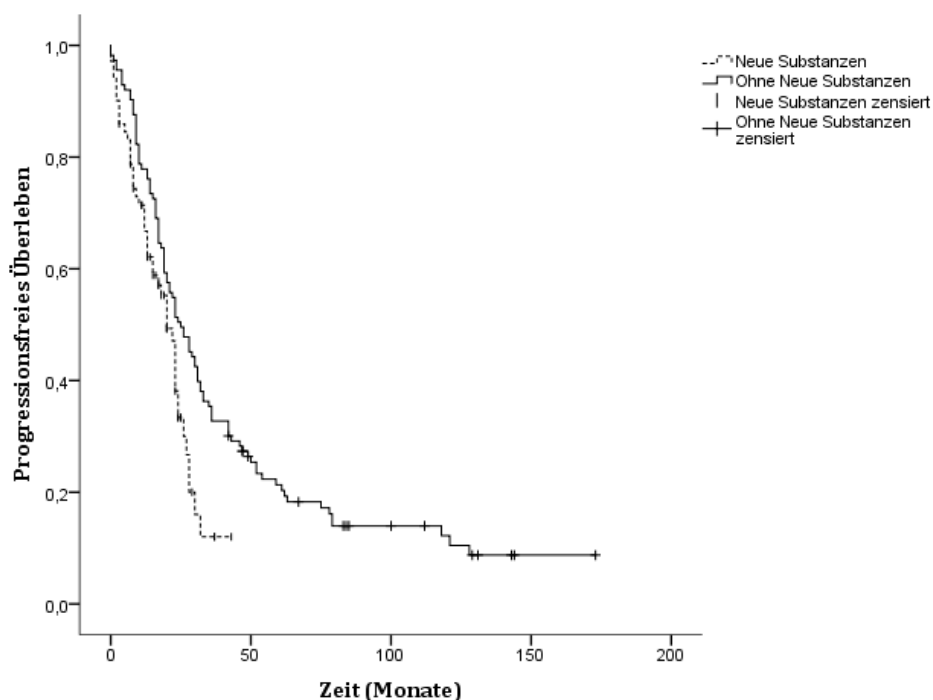


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen in der Induktion seit Therapieende (p -Wert=0,010)

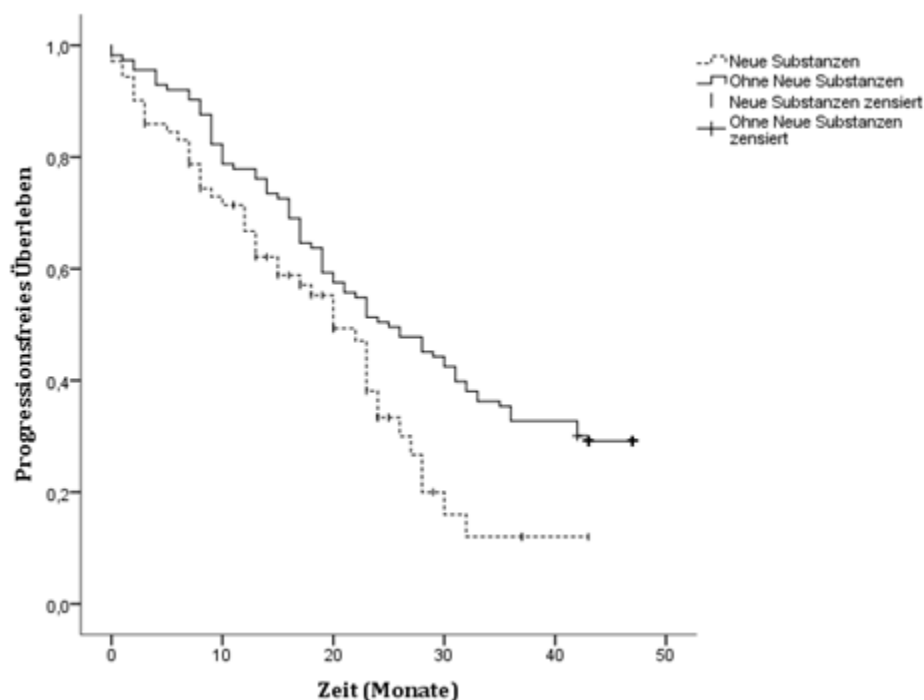


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen seit Therapieende und einem Beobachtungszeitraum von 48 Monaten (p-Wert=0,010)

Bis zum Zeitpunkt der letzten Verlaufskontrolle waren aus der Gruppe der konventionellen Medikamente 62,8% (n=71) und aus der Subgruppe der neuen Substanzen 28,2% (n=20) verstorben. Während der Therapie verstarb in der Gruppe der neuen Substanzen ein Patient, in der Vergleichsgruppe drei Patienten. Das mediane Überleben der verstorbenen Patienten mit neuen Substanzen betrug seit Therapiebeginn 25 Monate (6-55 Monate) seit Therapieanfang, seit Therapieende 18,5 Monate. Insgesamt wurde das mediane Überleben nicht erreicht. In der Patientengruppe ohne neue Substanzen war das mediane Überleben 52 Monate seit Therapiebeginn (7-148 Monate) und seit Therapieende 41 Monate. Die Zensierungsraten in der Kaplan-Meier Analyse betrugen 71,8% in der Gruppe der neuen Substanzen und 37,2% in der Vergleichskohorte. Bei der Begrenzung auf einen Beobachtungszeitraum von 53 Monaten waren in der Gruppe ohne neue Substanzen 58,0% zensiert. In der Gruppe der neuen Substanzen betrugen die wahrscheinlichen Werte der Überlebensrate nach einem, zwei, drei und vier Jahren: 91,3%, 77,7%, 57,3% und 40,9%. In der Vergleichsgruppe lebten wahrscheinlich nach einem Jahr 92,9%, nach zwei Jahren 84,1%, nach drei Jahren 69,8%, nach fünf Jahren

49,6%, nach sieben Jahren 39,6% und nach zehn Jahren 27,7% (siehe Abbildung 12 und 13).

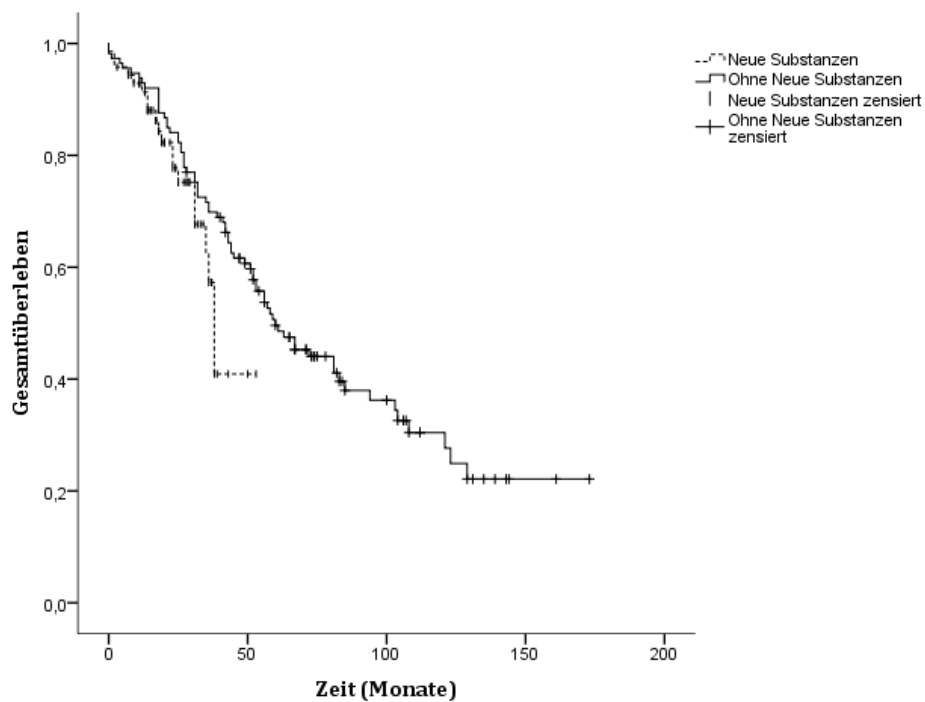


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen seit Therapieende (p-Wert=0,120)

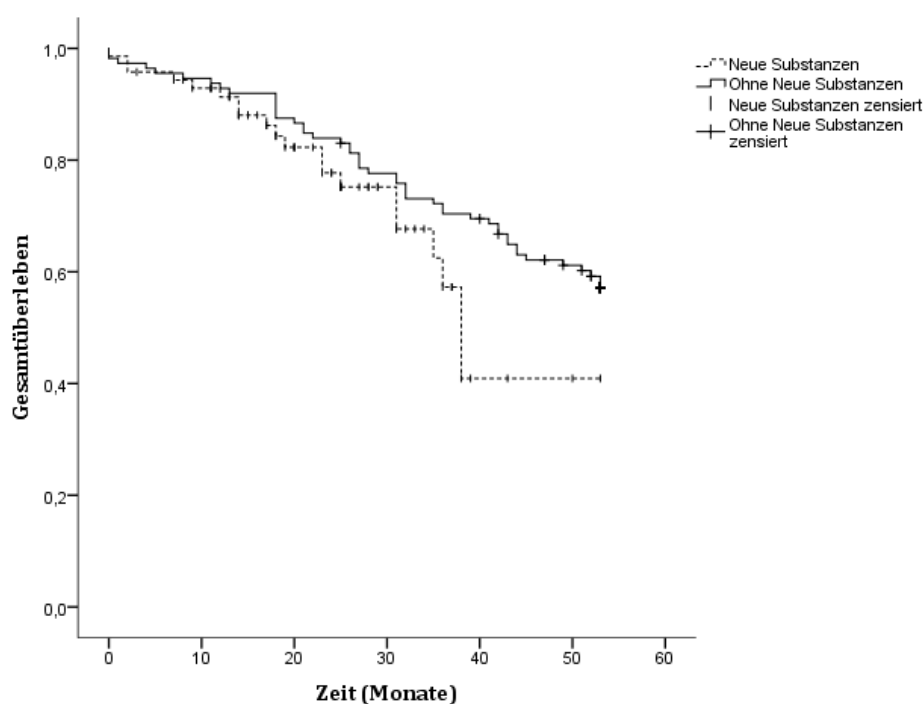


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen seit Therapieende und einem Beobachtungszeitraum von 53 Monaten (p-Wert=0,105)

4.4 Hochdosistherapie mit Melphalan

4.4.1 Charakteristika der Subgruppen

In der nachfolgenden Analyse wird ein Vergleich der Therapieergebnisse der Patientengruppen mit einer Melphalandosierung von 140 mg/m^2 und 200 mg/m^2 als Hochdosisschemotherapie und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation dargestellt. Da die Konditionierung insgesamt untersucht werden sollte, wurde bei der Auswertung nicht zwischen Einfach- und Tandem-Transplantation unterschieden. In der Patientengruppe mit einer Einfach-Hochdosistherapie erhielten 29 Patienten eine Dosierung von 140 mg/m^2 , 39 Patienten 200 mg/m^2 , 10 Patienten Busulfan und Cyclophosphamid und ein Patient Melphalan 100 mg/m^2 . Das Patientenkollektiv mit einer Tandem-Hochdosistherapie bestand aus 40 Patienten mit Melphalan 140 mg/m^2 , 56 Patienten mit Melphalan 200 mg/m^2 , zwölf Patienten mit gemischter Konditionierungstherapie und jeweils einem Patienten mit Melphalan 100 mg/m^2 und 170 mg/m^2 . Insgesamt ergaben sich

damit 69 Patienten mit einer 140 mg/m² Dosierung und 95 Patienten mit der erhöhten Dosis von 200 mg/m² (siehe Tabelle 16). Die 25 Patienten, welche nicht diesem Konditionierungsschema entsprachen, wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen. In der Patientengruppe mit Melphalan 140 mg/m² betrug das mediane Alter bei Therapiebeginn 65 Jahre (45-73 Jahre), der Anteil der über 65-Jährigen betrug 43,5% und der unter 55 Jährigen 4,3%. Es handelte sich um 40 Männer und 29 Frauen. In der Vergleichsgruppe ergab sich ein medianes Alter bei Therapiebeginn von 55 Jahren (35-67 Jahre). Der Anteil der über 65-Jährigen betrug 2,1% und unter 55-Jährigen 52,6%. Die Gruppe teilte sich in 50 Männer und 45 Frauen auf. Die Patientenmerkmale der beiden Subgruppen sind in Tabelle 17 einander gegenüber gestellt. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 44 Monate in der Melphalan 200mg/m² und 42 Monate in der Melphalan 140mg/m² Kohorte.

Tabelle 16: Übersicht über die verschiedenen Konditionierungstherapien der Patientensubgruppen

Konditionierung	1. HDT		2.HDT		Insgesamt	
	n	%	n	%	n	%
Mel 140 mg/m ²	29	36,7%	40	36,4%	69	36,5%
Mel 200 mg/m ²	39	49,4%	56	50,9%	95	50,3%
Mel140/200/Busulf/Cyclo			12	10,9%	12	6,3%
Busulf /Cyclo	10	12,6 %			10	5,3%
Mel 100mg/m ²	1	1,3%	1	0,9%	2	1,1%
Mel 170mg/m ²			1	0,9%	1	0,5%
Gesamt	n=79		n=110		n=189	

Tabelle 17: Gegenüberstellung der Patientenmerkmale der Subgruppen mit Melphalan 140 mg/m² und Melphalan 200 mg/m²

	Melphalan 140 mg/m ²		Melphalan 200 mg/m ²		p-Wert
<i>Patienten</i>					
Männer	58,0% (n=40)		52,6% (n=50)		0,300
Frauen	42,0% (n=29)		47,4% (n=45)		
<i>Alter in Jahren</i>					
Medianes Alter*	65 Jahre (45-73)		55 Jahre (35-67)		0,001
<i>Stadium nach Durie und Salmon*</i>					
	I	4,3% (n=3)	I	3,2% (n=3)	0,545
	II	11,6% (n=8)	II	11,6% (n=11)	
	IIIA	81,2% (n=56)	IIIA	76,8% (n=73)	
	IIIB	2,9% (n=2)	IIIB	8,4% (n=8)	
<i>Immunglobulinmarker</i>					
	IgA	24,6% (n=17)	IgA	22,1% (n=21)	0,487
	IgG	56,5% (n=39)	IgG	57,9% (n=55)	
	BJ	15,9% (n=11)	BJ	18,9% (n=18)	
	Asek.	1,4% (n=1)	Asek.	1,1% (n=1)	
	IgD	1,4% (n=1)			
<i>Zytogenetik</i>					
Standard Risiko	43,5% (n=30)		36,8% (n=35)		0,156
Hohes Risiko	10,1% (n=7)		4,2% (n=4)		
Nicht erhoben	46,4% (n=32)		59,0% (n=56)		
<i>Induktion</i>					
Neue Substanzen	45,3% (n=29)		40,0% (n=38)		0,300
Ohne neue Substanzen	54,7% (n=35)		60,0% (n=57)		
Gesamt	n= 69		n=95		

* Bei Therapiebeginn

4.4.2 Ansprechen auf die Therapie

Vor der ersten Hochdosischemotherapie waren in der Patientengruppe 140 mg/m² 4,3% (n=3) progredient. Es lag eine Gesamtansprechrates (PR/VGPR/CR) von 78,2% vor. Bei einem Patient lag kein Remissionsstatus vor. Die Subgruppe mit 200 mg/m² zeigte in 3,2% (n=3) eine Progression und eine Gesamtansprechrates von 77,8% (p-Wert=0,785). Zusammengefasst nach einer oder zwei Hochdosischemotherapien mit autologer Stammzelltherapie trat in der Subgruppe Melphalan 140 mg/m² bei 4,3% (n=3) der Patienten eine Progression auf, bei 14,5% eine stabile Erkrankung (n=10), 21,7% (n=15) eine partielle Remission, bei 23,2% (n=16) eine sehr gute partielle Remission und bei 33,3% (n=23) eine komplette Remission. Der Status von zwei Patienten konnte nicht erfasst werden. Nach der Dosierung mit Melphalan 200 mg/m² progressierten 2,1% (n=2) der Patienten. Keine Veränderung der Erkrankung trat ebenfalls bei 2,1% (n=2) auf. Eine partielle Remission erreichten 27,4% (n=26), eine sehr gute partielle Remission 24,2% (n=23) und eine komplette Remission 42,1% (n=40). Der Status von zwei Patienten war nicht auswertbar. Es ergab sich somit ein Gesamtansprechen in der Subgruppe Melphalan 140 mg/m² von 78,0% und in der Subgruppe mit Melphalan 200 mg/m² von 93,7% (p-Wert=0,050). Die prozentualen Ansprechrates sind in Abbildung 11 dargestellt. Die Ansprechrates der jeweiligen Konditionierungen bei Einfach- und Tandem-Transplantation sind in Tabelle 18 und 19 einander gegenüber gestellt.

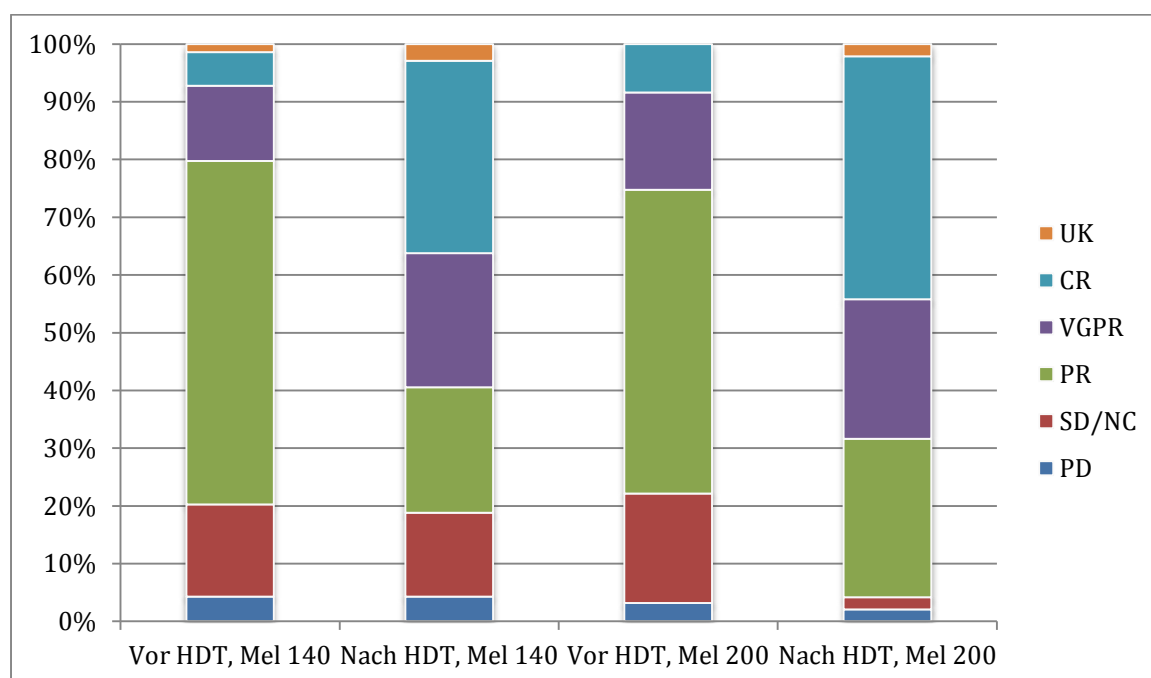


Abbildung 11: Prozentuale Ansprechraten der Subgruppen mit Melphalan 140 mg/m² und Melphalan 200 mg/m² vor und nach HDT+ PBSZT (p-Wert=0,050)

Tabelle 18: Ansprechraten der Subgruppen mit Melphalan 140 mg/m² oder 200 mg/m² und nachfolgender Einfach-Transplantation (p-Wert=0,180)

	Mel 140 mg/m ²		Mel 200 mg/m ²	
	<i>Vor HDT+PBSZT</i>	<i>Nach HDT+PBSZT</i>	<i>Vor HDT+PBSZT</i>	<i>Nach HDT+PBSZT</i>
PD	10,3% (n=3)	10,3% (n=3)	7,7% (n=3)	5,1% (n=2)
SD/NC	6,9% (n=2)	24,1% (n=7)	17,9% (n=7)	5,1% (n=2)
PR	58,6% (n=17)	24,1% (n=7)	41,0% (n=16)	28,2% (n=11)
VGPR	13,8% (n=4)	10,3% (n=3)	23,1% (n=9)	23,1% (n=9)
CR	10,3% (n=3)	27,6% (n=8)	10,3% (n=4)	35,9% (n=14)
UK		3,5% (n=1)		2,6% (n=1)
Gesamt	n=29		n=39	

Tabelle 19: Ansprechraten der Subgruppen mit Melphalan 140 mg/m² oder 200mg/m² und nachfolgender Tandem-Transplantation (p-Wert > 0,1)

	Mel 140 mg/m ²			Mel 200 mg/m ²		
	<i>Vor HDT</i>	<i>Nach 1. TX</i>	<i>Nach 2. TX</i>	<i>Vor HDT</i>	<i>Nach 1. TX</i>	<i>Nach 2. TX</i>
SD/NC	22,5% (n=9)	5,0% (n=2)	7,5% (n=3)	19,6% (n=11)		
PR	60,0% (n=24)	45,0% (n=18)	20,0% (n=8)	60,7% (n=34)	58,9% (n=33)	26,8% (n=15)
VGPR	12,5% (n=5)	35,0% (n=14)	32,5% (n=13)	12,5% (n=7)	21,4% (n=12)	25,0% (n=14)
CR	2,5% (n=1)	7,5% (n=3)	37,5% (n=15)	7,1% (n=4)	16,1% (n=9)	46,4% (n=26)
UK	2,5% (n=1)	7,5% (n=3)	2,5% (n=1)		3,6% (n=2)	1,8% (n=1)
Gesamt	n=40			n=56		

4.4.3 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Bis zum letzten Zeitpunkt der Verlaufskontrolle waren 73,9 % (n=51) der Melphalan 140 mg/m² Patientenkohorte und 68,4% (n=65) der Vergleichsgruppe progredient. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug seit Therapieende in der ersten Kohorte 18 Monate und seit Therapiebeginn 25 Monate (6-93 Monate). In der Vergleichsgruppe mit Melphalan 200 mg/m² beläuft sich das mediane progressionsfreie Überleben seit Therapieende auf 20 Monate und seit Therapiebeginn auf 27 Monate (2-181 Monate) (p-Wert=0,05 und 0,04). Die Zensierungsraten in der Kaplan-Meier-Progressionsanalyse lagen bei 18,8% in der Gruppe der niedrigeren Melphalandosierung und 28,4% in der Vergleichsgruppe. Ein Jahr nach Therapieende lag die Wahrscheinlichkeit einer Progressionsfreiheit in der Subgruppe mit Melphalan 140 mg/m² bei 62,0%, nach zwei Jahren bei 33,8%, nach drei Jahren bei 15,9% und nach vier Jahren bei 11,6%. In der Kohorte der höheren Melphalandosierung lagen die Wahrscheinlichkeiten bei 78,6%, 50,2%, 31,4% und 28,4% zu den entsprechenden Beobachtungszeiträumen (siehe Abbildung 12).

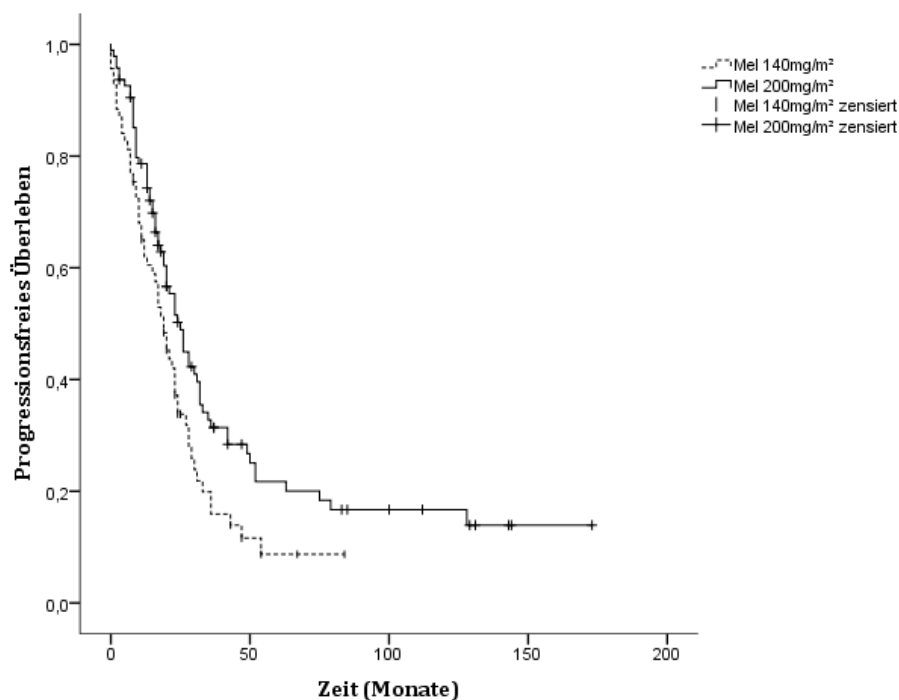


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens der Subgruppen Melphalan 140 mg/m² und Melphalan 200 mg/m² seit Therapieende (p-Wert=0,018)

Bis zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung, waren in der Gruppe Melphalan 140 mg/m² 50,7% (n=35) und in der Gruppe Melphalan 200 mg/m² 44,2% (n=42) verstorben (p-Wert=0,250). Das mediane Überleben der Verstorbenen betrug in der ersten Kohorte seit Therapieende 34 Monate und seit Therapiebeginn 42 Monate (6-111 Monate). In der zweiten Kohorte betrug die Werte 32 Monate und 44 Monate (9-181 Monate) (p-Wert=0,130). Ein Patient der Gruppe Melphalan 200 mg/m² und drei Patienten der Vergleichsgruppe verstarben während der Therapie. In der Überlebensanalyse wurden in der Gruppe Melphalan 140 mg/m² 49,3% (n=34) und Melphalan 200 mg/m² 55,8% (n=53) zensiert.

In der Kohorte Melphalan 140 mg/m² lag die Überlebenswahrscheinlichkeit ein Jahr nach Therapieende bei 85,4%, nach zwei Jahren bei 79,3 %, nach drei Jahren bei 62,2%, nach vier Jahren bei 51,0%, nach fünf Jahren bei 32,7% und nach acht Jahren bei 16,3%. In der Vergleichsgruppe lagen die korrespondierenden Werte bei 96,8%, 85,6%, 69,7%, 61,2%, 54,0% und 41,5% (siehe Abbildung 13).

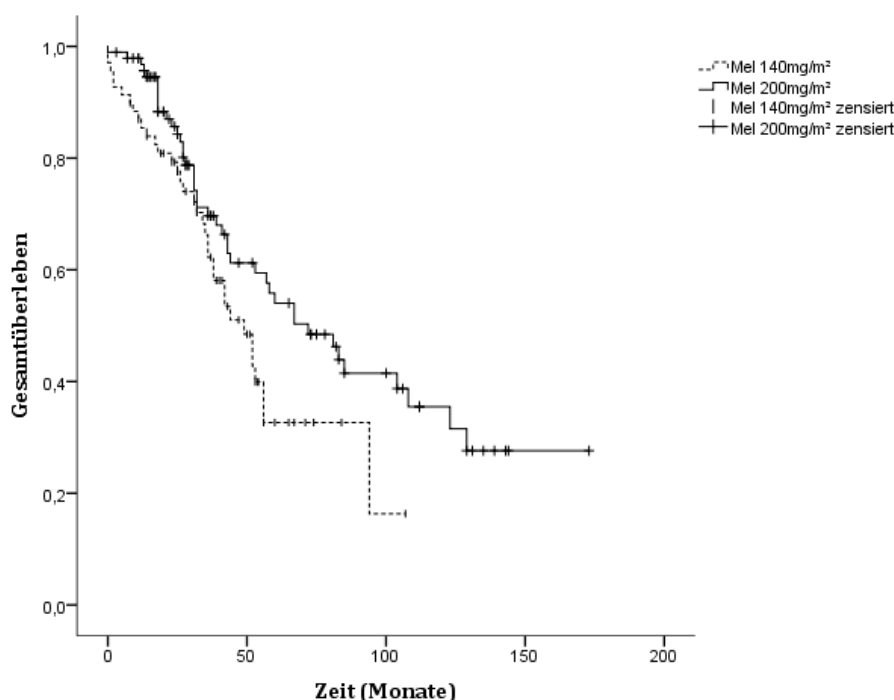


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens der Subgruppen Melphalan 140 mg/m² und Melphalan 200 mg/m² seit Therapieende (p-Wert= 0,042)

4.5 Autologe Blutstammzelltransplantation

4.5.1 Charakteristika der Subgruppen

41,8% Patienten (n=79) des gesamten Patientenpools erhielten eine Einfach-Transplantation und 58,2% (n=110) eine Tandem-Transplantation. Bei Letzterer erstreckte sich der zeitliche Abstand zwischen den Transplantationen zwischen zwei und sechs Monaten, der mittlere Wert betrug drei Monate. Vier Patienten sind nach der Transplantation im Rahmen einer unter der Therapie hervorgerufenen Sepsis verstorben. Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug in der Gruppe der Einfach-Transplantation 60 Jahre (37-70 Jahre), in der Gruppe der Tandem-Transplantation 58,5

Jahre (35-73 Jahre). Eine zytogenetische Untersuchung wurde bei 29 Patienten der Einfach-Transplantationsgruppe durchgeführt. Dabei ergaben sich fünf Patienten mit einem Hoch- und 24 Patienten mit einem Standardrisiko. In der Tandem-Transplantationsgruppe fielen sechs Patienten in die Hochrisiko- und 45 Patienten in die Standard- Risikogruppe von insgesamt 51 Patienten, bei denen eine zytogenetische Untersuchung vorgenommen wurde. Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika der beiden Kollektive.

Tabelle 20: Gegenüberstellung der Patientenmerkmale der Subgruppen mit Einfach- oder Tandem-Transplantation

	Einfach- Transplantation		Tandem-Transplantation		p-Wert
<i>Patienten</i>					
Männer	43,0% (n=34)		64,5% (n=71)		0,005
Frauen	57,0% (n=45)		35,5% (n=39)		
<i>Alter in Jahren</i>					
Medianes Alter*	60 Jahre (37-70)		58,5 Jahre (35-73)		0,097
Stadium nach Durie und Salmon*	I	3,8% (n=3)	I	3,6% (n=4)	0,001
	II	11,4% (n=9)	II	9,1 % (n=10)	
	IIIA	63,3% (n=50)	IIIA	84,5% (n=93)	
	IIIB	21,5% (n=17)	IIIB	2,7% (n=3)	
Immunglobulinmarker	IgA	20,3% (n=16)	IgA	25,5% (n=28)	0,264
	IgG	50,6% (n=40)	IgG	57,5% (n=63)	
	BJ	25,3% (n=20)	BJ	16,4% (n=18)	
	Asek.	2,5% (n=2)	Asek.	0,9% (n=1)	
	IgD	1,3% (n=1)			
<i>Zytogenetik</i>					
Standard Risiko	30,4% (n=24)		40,9% (n=45)		0,351
Hohes Risiko	6,3%% (n=5)		5,5%% (n=6)		
Nicht erhoben	63,3% (n=50)		53,6% (n=59)		
Gesamt	n=79		n=110		

* Bei Therapiebeginn

4.5.2 Ansprechen auf die Therapie

Nach der Induktionstherapie zeigten die beiden Subgruppen Gesamtansprechraten von 76,0% in der Einfach-Transplantationsgruppe und 77,2% in der Tandem-Transplantationsgruppe. Tabelle 21 stellt die einzelnen Verteilungen der Remissionsraten nach der Induktionstherapie dar. Nach den Transplantationen ergab sich in der Einfach-Transplantationsgruppe ein Gesamtansprechen von 78,4%. In der Vergleichsgruppe mit Tandem-Transplantation wurde ein Gesamtansprechen von 95,4% erreicht (p-Wert=0,001). Die einzelnen Remissionsraten nach Einfach- und Tandem-Transplantation (1.+2.) sind in Tabelle 22 aufgezeigt.

Tabelle 21: Ansprechraten der Subgruppen mit Einfach- oder Tandem-Transplantation vor HDT+PBSZT

	Einfach-TX	Tandem-TX	p-Wert
PD	7,6% (n=6)		
SD/NC	16,5% (n=13)	20,9% (n=23)	
PR	50,6% (n=40)	60,9% (n=67)	
VGPR	16,5% (n=13)	10,9% (n=12)	
CR	8,9% (n=7)	5,5% (n=6)	
UK		1,8% (n=2)	
Gesamt	n=79	n=110	0,019

Tabelle 22: Ansprechraten der Subgruppen mit Einfach- oder Tandem-Transplantation nach HDT+PBSZT

	Einfach-TX	Tandem 1. TX	Tandem-2. TX	p-Wert
PD	6,3% (n=5)			
SD/NC	12,7% (n=10)	1,8% (n=2)	2,7% (n=3)	
PR	32,9% (n=26)	53,6% (n=59)	24,5% (n=27)	
VGPR	17,7% (n=14)	26,4% (n=29)	26,4% (n=29)	
CR	27,8% (n=22)	12,7% (n=14)	44,5% (n=49)	
UK	2,5% (n=2)	5,5% (n=6)	1,8% (n=2)	
Gesamt	n=79	n=110	n=110	0,001

4.5.3 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

In der Patientengruppe mit einer autologen Blutstammzelltransplantation zeigten bis zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung 72,2% (n=57) einen Progress der Erkrankung. In der Vergleichsgruppe waren es 72,7% (n=85) der Patienten. Das mediane progressionsfreie Intervall der 57 Patienten mit einer Transplantation betrug 21 Monate seit Therapiebeginn (2-88 Monate). In der Vergleichsgruppe ergaben sich 32 Monate (7-137 Monate). Auf das Therapieende bezogen war der mediane Wert der ersten Gruppe 13 Monate und der zweiten Gruppe 23 Monate (p-Wert=0,001). In der Subgruppe mit einer Einfach-Transplantation waren in der Kaplan-Meier Analyse 20,3%, in der Gruppe der Tandem-Transplantation 22,7% der Fälle zensiert. Abbildung 14 stellt den Kurvenverlauf des progressionsfreien Überlebens der beiden Subgruppen dar. Die Wahrscheinlichkeit einer Progressionsfreiheit betrug in der Gruppe mit einer Transplantation nach sechs Monaten 77,2% nach einem Jahr 60,7%, nach zwei Jahren 29,9%, nach drei Jahren 19,0% und nach vier Jahren 14,8%. In der Vergleichsgruppe waren nach sechs Monaten 97,3%, nach einem Jahr 82,4%, nach zwei Jahren 54,1%, nach drei Jahren 32,9% und nach vier Jahren 28,3% progressionsfrei.

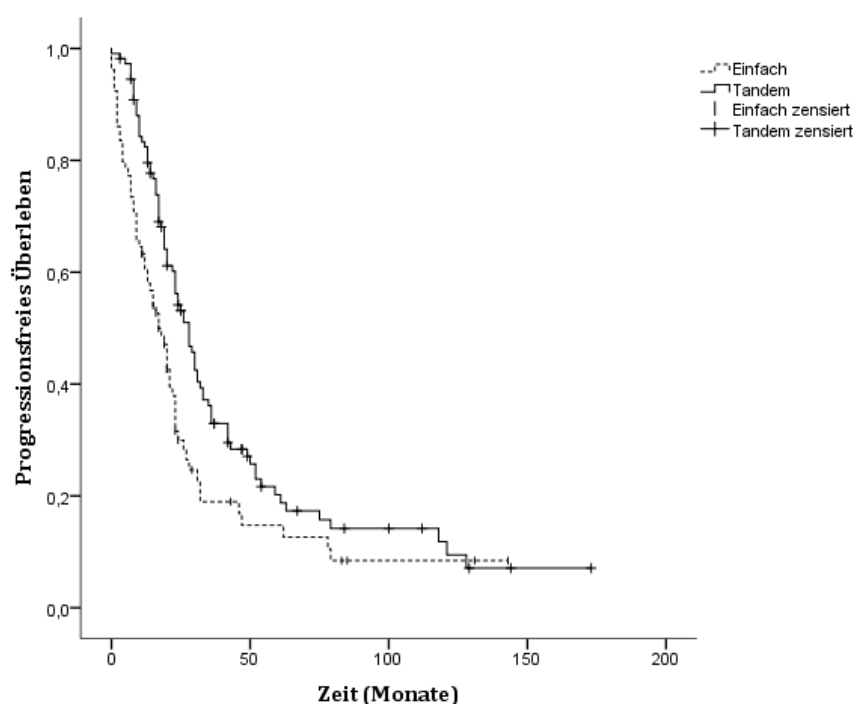


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens der Subgruppen mit Einfach- oder Tandem-Transplantation seit Therapieende (p-Wert=0,005)

Bis zur letzten Datenerhebung sind aus der Gruppe mit einer Transplantation 51,9% (n=41) und aus der Vergleichsgruppe 47,3% (n=52) verstorben. Das mediane Überleben betrug in der ersten Gruppe seit Therapiebeginn 30 Monate (6 -112 Monate) und in der Vergleichsgruppe 51 Monate (7-148 Monate). Auf das Therapieende bezogen betrug das mediane Überleben 26 und 40 Monate (p-Wert=0,03 und 0,04). In der Kohorte der Einfach-Transplantation waren in der Überlebensanalyse 48,1%, in der Gruppe der Tandem-Transplantation 52,7% zensiert. Es ergab sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe mit einer Transplantation bezogen auf das Therapieende nach sechs Monaten von 92,4%, nach einem Jahr 86,0%, nach zwei Jahren 75,7%, nach drei Jahren 52,1% und nach fünf Jahren 36,1%. In der Vergleichsgruppe betrug die Wahrscheinlichkeiten 98,2%, 97,2%, 87,4%, 79,9%, und 53,3% zu den entsprechenden Beobachtungszeitpunkten. Abbildung 15 stellt die Überlebenskurven der beiden Kohorten dar.

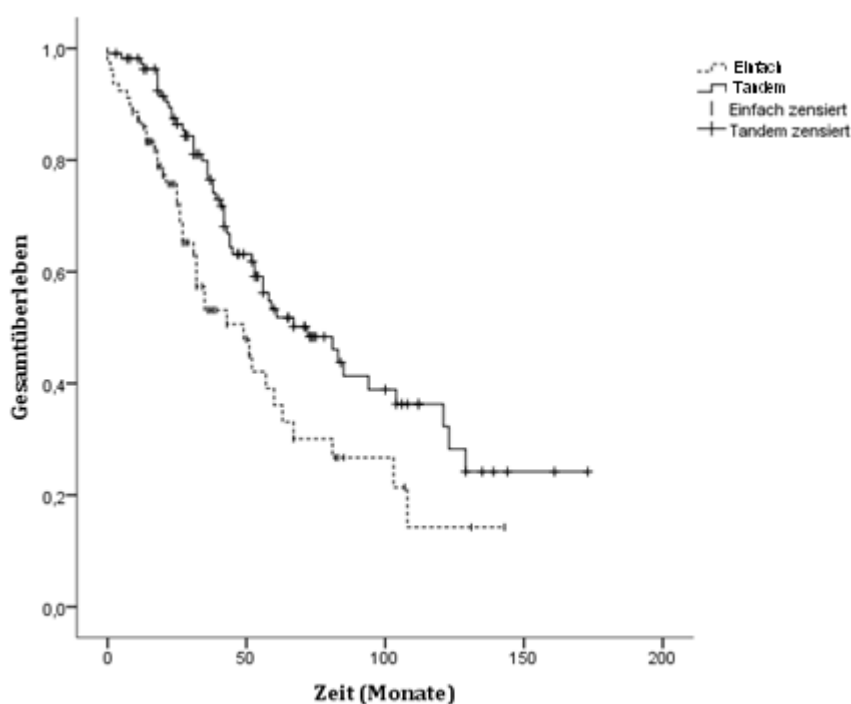


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens der Subgruppen mit Einfach- oder Tandem-Transplantation seit Therapieende (p-Wert=0,005)

4.6 Zytogenetische Risikogruppen

Bei 80 Patienten lag eine zytogenetische Untersuchung vor. Dabei fielen 13,8% (n=11) der Patienten in eine Hochrisiko- und 86,3% (n=69) der Patienten in eine Standardrisikogruppe. Die Patientencharakteristika der zwei Subgruppen sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Gegenüberstellung der Patientenmerkmale der zytogenetischen Hochrisiko- und Standardrisikogruppe

	Hohes Risiko		Standard Risiko		p-Wert
<i>Patienten</i>					
Männer	45,5% (n=5)		58,0% (n=40)		0,324
Frauen	54,5% (n=6)		42,0% (n=29)		
<i>Alter in Jahren</i>					
Medianes Alter*	62 Jahre (42-69)		61 Jahre (37-72)		0,557
Stadium nach Durie und Salmon*	I	9,1% (n=1)	I	-	0,082
	II	27,3% (n=3)	II	14,5 % (n=10)	
	IIIA	54,5% (n=6)	IIIA	78,3% (n=54)	
	IIIB	9,1% (n=1)	IIIB	7,2% (n=5)	
Immunglobulinmarker	IgA	18,2% (n=2)	IgA	20,3% (n=14)	1,0
	IgG	63,6% (n=7)	IgG	56,5% (n=39)	
	BJ	18,2% (n=2)	BJ	21,7% (n=15)	
			Asek.	1,4% (n=1)	
Einfach-TX	45,5% (n=5)		34,6% (n=24)		0,358
Tandem-TX	54,5% (n=6)		65,2% (n=45)		
Gesamt	n=11		n=69		

* Bei Therapiebeginn

Die beiden Patientenkollektive zeigten folgende Remissionsraten auf die Induktionstherapie. In der Gruppe mit hohem zytogenetischen Risiko ergab sich ein Gesamtansprechen (PR/VGPR/CR) von 81,8% und in der Vergleichskohorte von 76,8% (p-Wert=0,968). Nach der Hochdosisschemotherapie und autologer Blutstammstelltransplantation erreichten die Patienten der Hochrisikogruppe ein Ansprechen von 81,9% und in der Vergleichsgruppe von 88,4% (p-Wert=0,612). Tabelle 25 gibt einen Überblick über die Verteilungen der Remissionsraten.

Tabelle 24: Ansprechraten der zytogenetischen Hochrisiko- und Standardrisikogruppen zum Zeitpunkt vor und nach HDT+PBSZT (p-Wert=0,968 und 0,612)

	Hohes Risiko		Standard Risiko	
	<i>Vor HDT</i>	<i>Nach HDT+PBSZT</i>	<i>Vor HDT</i>	<i>Nach HDT+PBSZT</i>
PD	-	-	1,4% (n=1)	1,4% (n=1)
SD/NC	18,2% (n=2)	18,2% (n=2)	20,3% (n=14)	8,7% (n=6)
PR	54,5% (n=6)	9,1% (n=1)	52,2% (n=36)	23,2% (n=16)
VGPR	18,2% (n=2)	36,4% (n=4)	18,8% (n=13)	26,1% (n=18)
CR	9,1% (n=1)	36,4% (n=4)	5,8% (n=4)	39,1% (n=27)
UK	-	-	1,4% (n=1)	1,4% (n=1)
Gesamt	n=11		n=69	

Eine Progression trat in der ersten Gruppe bei 90,9% (n=10), in der zweiten Gruppe bei 73,9% (n=51) der Patienten ein. Das mediane progressionsfreie Intervall betrug seit Therapiebeginn in der Hochrisikogruppe 32 Monate (8-55 Monate) und in der Vergleichskohorte 21 Monate (2-72 Monate). Auf das Therapieende bezogen ergaben sich Werte von 26 Monaten und 15 Monaten (p-Wert=0,121 und 0,084). Das mediane progressionsfreie Intervall wurde in der ersten Kohorte nicht erreicht. In der Kaplan-Meier Analyse zur Berechnung des progressionsfreien Überlebens waren 9,1% der Hochrisikogruppe und 26,1% der Standardrisikogruppe zensiert (siehe Abbildung 16).

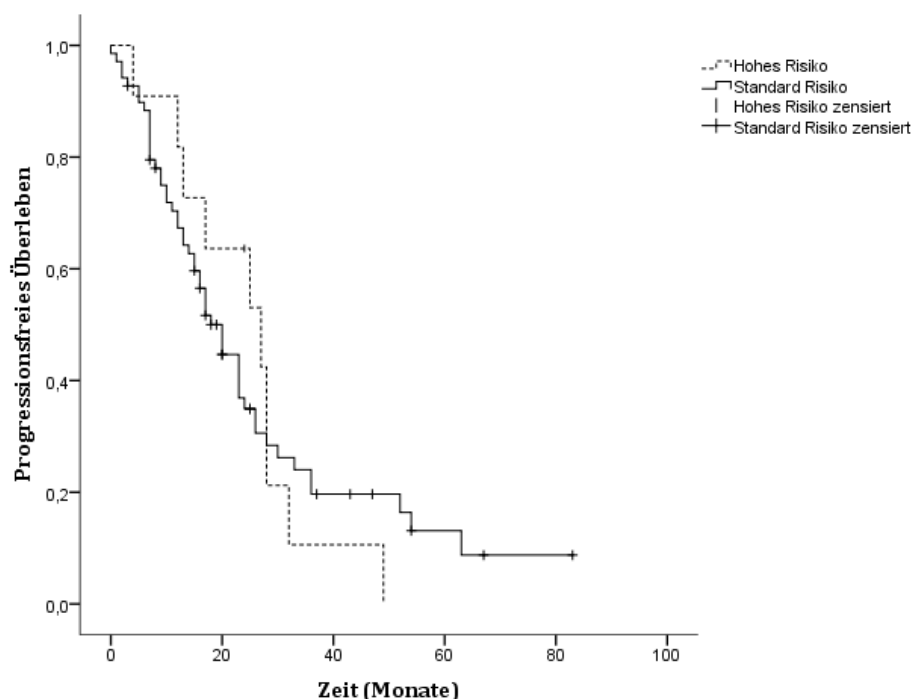


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens der zytogenetischen Hochrisiko- und Standardrisikogruppen (p-Wert= 0,985)

In der Hochrisikogruppe betrug die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens nach einem Jahr 81,8%, nach zwei Jahren 63,6% und nach drei Jahren 10,6%. In der Gruppe mit Standardrisiko waren geschätzt nach einem Jahr 67,3%, nach zwei Jahren 34,9% und nach drei Jahren 19,7% progressionsfrei (p-Wert=0,985).

Es verstarben 54,5% (n=6) der Patienten aus der Hochrisikogruppe und 34,8% (n=24) aus der Vergleichsgruppe. Dabei ergab sich ein medianes Überleben der verstorbenen Patienten aus dem ersten Kollektiv von 27 Monate (11-44 Monate) seit Therapieende und 34,5 Monate (1-108 Monate) in der Vergleichsgruppe (p-Wert=0,436). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Zensierungsraten in der abgebildeten Überlebenszeitanalyse betragen in der Hochrisikogruppe 45,5% und in der Standardrisikogruppe 65,2%. Ein Jahr nach Therapieende lag die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Subgruppe mit hohem zytogenetischen Risiko bei 90,9%, nach zwei Jahren bei 72,7%, nach drei Jahren bei 62,3%, nach vier Jahren bei 24,9%. In der Vergleichskohorte ergaben sich folgende korrespondierende Werte 90,9%, 86,6%, 76,3% und 65,4% (p-Wert=0,143) (siehe Abbildung 17).

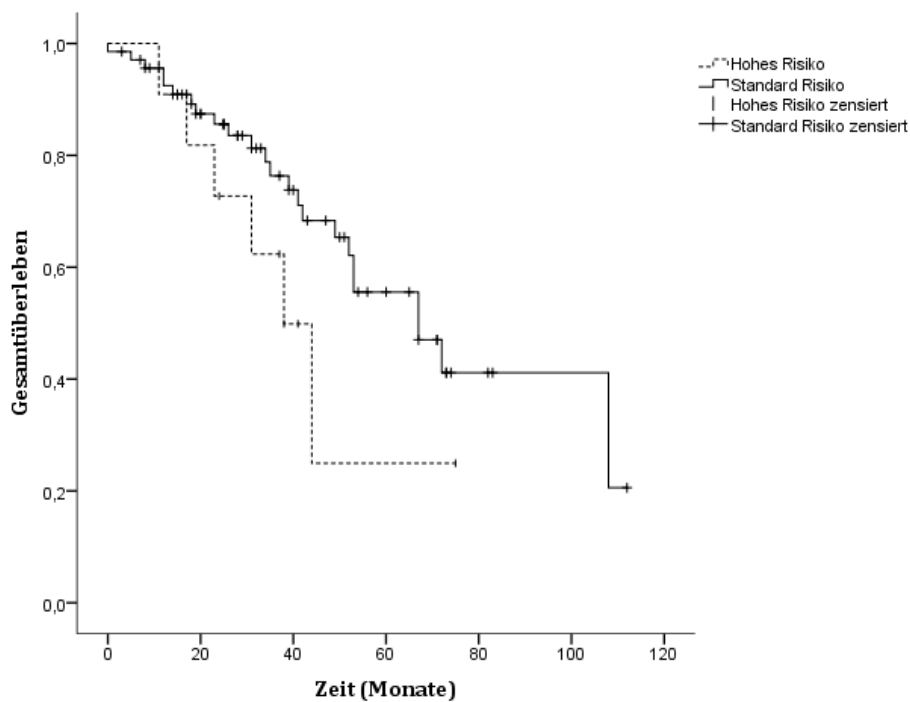


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens der zytogenetischen Hochrisiko- und Standardrisikogruppen (p-Wert=0,143)

4.7 Unterschied Therapieende und Therapiebeginn

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ergab sich eine Differenz des medianen progressionsfreien Überlebens von Therapieanfang und Therapieende von sieben Monaten (20 und 27 Monaten). Dieser Zeitraum entspricht der Therapiedauer. Beim medianen Gesamtüberleben betrug die Differenz acht Monate (44 und 36 Monate).

5 Diskussion

5.1 Induktionstherapie

In den letzten zwanzig Jahren wurden enorme Weiterentwicklungen und Erfolge in der Therapie des Multiplen Myeloms verzeichnet. Angefangen hat dies mit der Einführung der Hochdosistherapie mit nachfolgender Stammzelltherapie Anfang der 1990er Jahre, wodurch die Ansprechraten auf die Therapie gesteigert werden konnten sowie ein verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben erzielt werden konnte. Cunningham et al. zeigten 1994 in einer selektierten Patientengruppe Remissionsergebnisse von 88,7% nach Induktionstherapie und 98% nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (Cunningham, Paz-Ares et al. 1994). In einer prospektiven Studie von Attal et al. konnten Remissionsraten von ca. 57% nach Induktion und 81% nach Transplantation dargelegt werden (Attal, Harousseau et al. 1996). Ähnliche Ergebnisse lieferten Untersuchungen von Harousseau et al. und Anthony et al. (nach HDT+PBSZT ca. 85%)(Harousseau, Attal et al. 1995, Child, Morgan et al. 2003). Die Studiengruppe um Attal stellte ein medianes progressionsfreies Intervall von 27 Monaten und Wahrscheinlichkeiten für ein ereignisfreies Intervall nach 5 Jahren von 28% und für ein Gesamtüberleben von 52% dar. Bei der Studie von Child und Morgan betrug das mediane Gesamtüberleben 54,1 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben 31,6 Monate. Die Vorteile einer zusätzlichen Hochdosistherapie gegenüber der konventionellen Chemotherapie wurden durch weitere Studien bekräftigt (Lenhoff, Hjorth et al. 2000, Femand, Katsahian et al. 2005). Die genannten Literaturangaben können mit den Ergebnissen dieser Arbeit vor der Einführung von Thalidomid verglichen werden. Mit Ansprechraten von 72,5% nach Induktion und 90,3% nach Transplantation und einem medianen progressionsfreien Überleben von 29 Monaten und Gesamtüberleben von 52 Monaten seit Therapiebeginn werden ähnliche Studienergebnisse erreicht.

Eine neue Ära wurde durch die Einführung der neuen Substanzen gekennzeichnet, welche zunächst beim refraktären Myelom, anschließend auch in der Induktion bei transplantationsfähigen Patienten angewendet wurden (Singhal, Mehta et al. 1999, Rajkumar, Hayman et al. 2002). Galten früher die konventionellen Chemotherapeutika als Standardtherapie in der Induktion bei neu-diagnostiziertem Myelom, so geben die derzeitigen randomisierten Studienergebnisse eine Empfehlung für Kombinationsinduktionstherapien ab, welche jeweils die neuen Substanzen Thalidomid, Lenalidomid

und Bortezomib enthalten. Dabei müssen jeweilige Komorbiditäten individuell berücksichtigt werden (Stewart, Richardson et al. 2009, Straka 2012).

Die Anfänge der Therapieversuche mit Thalidomid begannen vor ca. 10 Jahren. Im Jahre 2002 zeigte eine Studiengruppe Ansprechraten von 64% (92% mit MR) nach Ersttherapie mit Thalidomid und Dexamethason (Rajkumar, Hayman et al. 2002). Ähnliche Ansprechraten demonstrierten weitere Studien (72% und 76%) (Weber, Rankin et al. 2003, Cavo, Zamagni et al. 2005). Im Vergleich mit konventionellen Chemotherapeutika konnte die Kombination aus Thalidomid und Dexamethason vor allem die Raten an kompletter Remission und sehr guter partieller Remission signifikant erhöhen. Neben den erhöhten Ansprechraten wurde auch ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie sowie ein verlängertes Langzeitansprechen beobachtet (Rajkumar, Rosiñol et al. 2008). Weitere Studien belegten eine Überlegenheit von Thalidomid gegenüber Melphalan und Prednison in der Therapieanwendung bei älteren Patienten (Facon, Mary et al. 2007, Wijermans, Schaafsma et al. 2010). Die Anwendung von Bortezomib und Lenalidomid wies ebenfalls verbesserte Ansprechraten auf. Ergebnisse der IFM2005-01 zeigten deutlich höhere Remissionsraten nach Induktion und nach Transplantation bei einer Medikation von Bortezomib und Dexamethason gegenüber Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (78,5% vs. 62,8% und 80,3% vs. 77,1%) sowie die Tendenz zu einem längeren progressionsfreiem Überleben. Dabei wurden aber die Subgruppen unterschiedlichen Nachbehandlungen zugeführt (Harousseau, Attal et al. 2010). In einer randomisierten Phase-III-Studie, welche Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason und Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason in der Induktion untersuchte, konnten signifikant erhöhte Ansprechraten sowie der Trend zu einem längeren progressionsfreien Intervall zugunsten der ersten Gruppe dargestellt werden. Auch in dieser Studie erhielten die Patienten eine Erhaltungstherapie (Sonneveld 2010). Diese Ergebnisse konnten durch andere Studien bestätigt werden (Harousseau, Attal et al. 2006, San Miguel, Schlag et al. 2008, Reeder, Reece et al. 2009). Eine Studie der Mayo Klinik untersuchte die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason als Erstlinientherapie (13 Patienten von 34 transplantiert). Es ergaben sich dabei Gesamtansprechraten (CR/VGPR/PR) von 91%. Die progressionsfreie Überlebensrate der transplantierten Patienten betrug nach zwei Jahren 83% (Lacy, Gertz et al. 2007). Kastritis et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse ebenfalls die Therapiewirkung der neuen Substanzen. Sie konnten dabei ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Therapie mit konventionellen Chemotherapeutika feststellen (medianes OS: 48 vs. 36 Monate)(Kastritis, Zervas et al. 2009).

Tabelle 25: Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse verschiedener Studien mit einer Induktionstherapie mit und ohne neue Substanzen

	Ansprechraten nach Induktion	Medianes PFS	3 Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit	Medianer Beobachtungszeitraum
Cavo et al 2005 Thal/Dex, VAD	76% vs. 52%	-	-	-
IFM 2005-01 Bort/Dex, VAD	78,5% vs. 62,8%	36,0 vs. 29,7 Monate (p-Wert=0,064)	81,4% vs. 77,4% (p-Wert=0,500)	32,2 Monate
40-Hovon 65 PAD, VAD	92% vs. 87%	PFS 3 Jahre 48% vs. 42% (p-Wert=0,056)	78% vs. 71 % (p-Wert=0,048)	40,0 Monate

Die verbesserten Ansprechraten nach Induktion ergaben sich auch in vorliegender Auswertung. Die Kohorte der neuen Substanzen zeigte nach der Induktion ein signifikant besseres Gesamtansprechen von 87,4% gegenüber 72,5% ohne neue Substanzen. Dabei erzielten 11,3% gegenüber 4,4% eine komplette Remission und 26,8% gegenüber 5,3% eine sehr gute partielle Remission (p-Wert=0,001). Nach der Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation ergaben sich nahezu gleichwertige Remissionsraten mit einem Gesamtansprechen von 87,3% gegenüber 90,3% in der Subgruppe mit konventionellen Substanzen (p-Wert=0,102). Die CR/VGPR Raten waren in der ersten Gruppe nicht signifikant erhöht mit 67,6% gegenüber 56,7%. Anzumerken ist, dass in der ersten Kohorte nur 42,3% und in der zweiten Kohorte 66,4% einer zweiten Hochdosischemotherapie zugeführt wurden. Dieser Aspekt ist wiederum auf die verbesserten Ansprechraten nach der Induktionstherapie zurückzuführen. Ähnlich der oben genannten Studien erreichte die Patientengruppe der neuen Substanzen schneller eine Remission der Erkrankung sowie bessere CR/VGPR Raten. Macro et al. konnten ebenfalls in einem Vergleich zwischen Thalidomid/Dexamethason und VAD einen Ausgleich der VGPR-Raten nach der Transplantation zeigen (Macro, Divine et al. 2006). Eine randomisierte, prospektive Phase-III-Studie (TAD/VAD), durchgeführt von Lokhorst et al., konnte sowohl nach der Induktion als auch nach der Hochdosischemotherapie verbesserte CR und VGPR Raten in der Subgruppe mit TAD darstellen. Die Gesamtansprechraten zeigten sich in dieser Studie nach der Hochdosischemotherapie ausgeglichen (Lokhorst, Schmidt-Wolf et al. 2008). Angesichts der Ergebnisse dieser Analyse sowie Angaben in der Literatur scheint die Zuführung einer Hochdosischemotherapie die Gesamtansprechraten anzunähern. Es zeigt sich aber eine Tendenz, dass durch Induktion mit den neuen Substanzen im Gegensatz zu den konventionellen Medi-

kamenten, die Rate an kompletter und sehr guter partieller Remission verbessert werden können

In dieser Untersuchung betrug das mediane progressionsfreie Intervall seit Therapiebeginn 29 Monate in der Gruppe der konventionellen Substanzen. In der Gruppe der neuen Substanzen wurde dieses nicht erreicht. Die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens für drei Jahre betrug 32,7% und 12%, die Überlebenschancen 69,8% und 57,3%. Da sowohl der Beobachtungszeitraum als auch die Zensierungsraten und die Gruppengrößen sehr unterschiedlich waren, sind die Ergebnisse nicht aussagekräftig. Der mediane Beobachtungszeitraum der Kohorte ohne neue Substanzen ist mehr als doppelt so lang, der längste Beobachtungszeitraum sogar dreimal so lange. Zu berücksichtigen ist ebenfalls der Aspekt, dass die Gruppe ohne neue Substanzen in der Induktion teilweise Rezidivtherapien mit Präparaten der neuen Substanzen erhalten haben, welche ebenfalls Einfluss auf die genannten Zeitspannen nehmen. Um ein signifikantes Ergebnis zu erhalten, sollte eine erneute Analyse in der Zukunft angefertigt werden, damit der Beobachtungszeitraum und die Zensierungsraten angeglichen werden können. Es sollten dabei gleiche Gruppengrößen sowie ein längerer Beobachtungszeitraum in der Patientengruppe der neuen Substanzen vorliegen. Auch im Vergleich mit oben genannten Studien fällt auf, dass diese einen weitaus längeren Beobachtungszeitraum und ausgeglichene Subgruppengrößen aufweisen. Da mittlerweile nicht mehr nach dem früheren Behandlungsschema ohne neue Substanzen therapiert wird, scheint hier eine prospektiv angelegte Studie nicht sinnvoll.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Aussagen anderer Studien, dass die Induktion mit neuen Substanzen die Remissionsraten und Remissionstiefen erhöhen, jedoch wird auch die Tendenz aufgezeigt, dass nach der Hochdosistherapie dieser Vorteil ausgeglichen wird. Über den Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben kann anhand dieser Studie keine Aussage getroffen werden. Hier wird empfohlen in der Zukunft eine erneute Untersuchung durchzuführen, um mit gleichwertigen Gruppengrößen und Beobachtungszeiträumen einen Vergleich anzustellen. Dabei sollte die Überlegung im Raum stehen, ob der Vorteil der neuen Substanzen in der Induktion durch Kombination mit Hochdosistherapie ebenso besteht wie ohne nachfolgende Hochdosischemotherapie. Studien, welche eine Untersuchung der neuen Substanzen als Initialtherapie bei nicht transplantationsgeeigneten Patienten untersuchten, konnten einen signifikanten Vorteil hinsichtlich progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben feststellen. Eine randomisierte Studie von 2008 untersuchte Thalido-

mid/Dexamethason und Dexamethason ohne nachfolgende Stammzelltransplantation. Es ergaben sich CR/VGPR Raten von 43,8% vs. 15,8% mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 14,9 Monaten gegenüber 6,5 Monaten (Rajkumar, Rosiñol et al. 2008). Ähnliche Ergebnisse lieferten weitere Studien (Palumbo, Bringhen et al. 2006). Ob dieser Vorteil auch bei der Anwendung von nachfolgender Hochdosistherapie besteht, können die derzeitigen Studien noch nicht befriedigend beantworten. Laufende Studien werden diesen Aspekt weiter beleuchten.

Die durchgeführte Analyse hinsichtlich der Induktionstherapien konnte im Rahmen einer Qualitätssicherung die Literaturangaben in der Zeitspanne vor der Einführung von Thalidomid bestätigen. Beim Vergleich der beiden Gruppen konnte auch bei uns ein Vorteil hinsichtlich der Remissionsraten nach der Induktion zugunsten der neuen Substanzen beobachtet werden. Ob sich dieser Vorteil trotz ähnlicher Ansprechraten nach Transplantation in einer besseren Prognose bezüglich progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben äußert, konnte aufgrund der Datenlage nicht bestätigt werden. Unsere Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, die auf einen Therapievorteil nach der Stammzelltransplantation schließen lassen. Aktuelle Untersuchungen werden zeigen, ob die Effektivität der Induktionstherapie mit den neuen Substanzen durch eine Zuführung einer Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation noch weiter gesteigert werden kann.

5.2 Melphalandosierung in der Hochdosischemotherapie

Heute gilt die Hochdosischemotherapie zur Konditionierung mit Melphalan 200 mg/m^2 und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation als Standard für Patienten unter 65 Jahren in gutem Allgemeinzustand und ohne sonstige Komorbiditäten. Patienten höheren Alters werden entweder einer konventionellen Chemotherapie oder einer niedrigeren Dosis der Hochdosischemotherapie zugeführt (Palumbo, Magarotto et al. 2008). In dieser Arbeit galt die Aufmerksamkeit der Analyse der Subgruppen, welche einer Konditionierung von Melphalan 140 mg/m^2 oder 200 mg/m^2 zugeführt wurden. Andere Konditionierungsschemata wurden dabei ausgeschlossen. In unserem Patientenkollektiv waren die Patienten der Kohorte mit einer Dosis von 200 mg/m^2 im Median deutlich jünger als die Patienten der Kohorte 140 mg/m^2 . Der Unterschied der Altersmediane betrug dabei 10 Jahre. Dies entspricht damit auch dem Standard, da die geringere Dosis typischerweise das Schema für ältere Patienten darstellt. Die Differenz äußert sich auch

wenn man den Anteil der Über-65-Jährigen mit 43,5% gegenüber 2,1% betrachtet. Die restlichen Patientencharakteristika der beiden Kohorten wiesen keine nennenswerten Unterschiede auf. Bei den Ausgangsbedingungen nach der Induktion lagen gleiche Ansprechraten in beiden Gruppen vor. Die Raten an kompletter Remission und sehr guter partieller Remission waren in der Subgruppe mit Melphalan 200 mg/m² nicht signifikant erhöht. Nach der Transplantation fiel ein deutlicher Vorteil zugunsten der Melphalan 200 mg/m² Kohorte auf. Das Ansprechen insgesamt als auch die CR/VGPR Rate waren signifikant besser (56,6% vs. 66,3%, p-Wert=0,050). Beide Gruppen wurden in ca. 60% der Fälle einer Tandem-Transplantation zugeführt. Bei dem Vergleich der einzelnen Ergebnisse nach den Transplantationen konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden. Die Kohorte Melphalan 200 mg/m² wies ein geringfügig längeres progressionsfreies Überleben auf. Bezogen auf Therapiebeginn und Therapieende betrug es im Median jeweils zwei Monate. Nach drei Jahren lag im Vergleich die Wahrscheinlichkeit doppelt so hoch progressionsfrei zu sein zugunsten der Patientengruppe mit erhöhter Melphalandosierung (31,4% vs. 15,9%). In der Überlebensanalyse stellte sich erneut in dieser Gruppe ein signifikant längeres Überleben dar. Die Wahrscheinlichkeit eines 5-Jahres Überlebens war ebenfalls signifikant erhöht (54,0% vs. 32,7%). Die Ergebnisse unserer retrospektiven Analyse bestätigen die Aussagen von anderen Studien. 2002 verglichen Moreau et al. in einer prospektiven randomisierten Studie der Intergroupe Francophone du Myelome 9502 die Konditionierung von 200 mg/m² Melphalan mit einer Ganzkörperbestrahlung von 8 Gy und der Konditionierung von 140 mg/m². Die Ansprechraten, welche sich dabei ergaben waren 94% (CR/VGPR 55%) in der Melphalan 200 mg/m² Gruppe und 89% (CR/VGPR 43%) in der Vergleichsgruppe (Moreau, Facon et al. 2002). Die Ansprechraten in unserer Subgruppe mit Melphalan 200 mg/m² sind mit den Studienergebnissen fast identisch. Dabei ergaben sich in vorliegender Studie höhere CR/VGPR Raten. In der Gruppe Melphalan 140 mg/m² lagen die Remissionsraten insgesamt etwas darunter. Erneut konnte diese Studie aber höhere CR/VGPR Raten demonstrieren, obwohl keine zusätzliche Strahlentherapie angewendet wurde. Man muss dennoch berücksichtigen, dass die Induktionstherapie der Untersuchung von Moreau et al. noch keine neuen Substanzen beinhaltete. Die verbesserten Ansprechraten können möglicherweise auf die Verwendung von Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib in dieser Untersuchung zurückzuführen sein. Ähnlich der vorliegenden Analyse konnte auch in der genannten prospektiven Studie kein Vorteil im Sinne eines verlängerten progressionsfreien Intervalls festgestellt werden, jedoch ergab sich eine höhere Wahrscheinlichkeit in Bezug auf das 45-Monatsüberleben (65,8% vs. 45,5%). Die Wahrschein-

lichkeit des Vier-Jahres Überlebens in dieser Studie fiel im Vergleich etwas geringer aus. Unsere Ergebnisse bestätigen die Aussagen der Intergroupe Francophone du Myelome, dass ein Therapievorteil mit einer höheren Melphalandosierung einhergeht. Dabei muss beim Vergleich auch berücksichtigt werden, dass in vorliegender Arbeit auch Patienten über 65 Jahre eingeschlossen wurden, dass eine Induktion mit neuen Substanzen erfolgte, keine Strahlentherapie angewendet wurde und dass nicht das gesamte Kollektiv einer Erhaltungstherapie zugeführt wurde. Der Therapievorteil einer Konditionierung mit Melphalan 200 mg/m² wurde durch weitere Untersuchungen bestätigt. 2010 analysierten Palumbo et al. in einer prospektiven Phase-III-Studie die Anwendung der Dosierungen Melphalan 200 mg/m² und Melphalan 100 mg/m² mit nachfolgender Tandem-Transplantation. Auch dort zeigten sich höhere Ansprechraten und ein längeres progressionsfreies Überleben zugunsten der höheren Dosierung. Kein Unterschied konnte im Gesamtüberleben beobachtet werden (Palumbo, Brinchen et al. 2010). In einer Studie, die Busulfan in Kombination mit Melphalan 140 mg/m² und Melphalan 200 mg/m² untersuchte, ergaben sich gleiche Ansprechraten, gleiches Gesamtüberleben, aber ein verlängertes progressionsfreies Überleben zugunsten der Busulfan, Melphalan 140 mg/m² Gruppe. Jedoch ergab sich gleichzeitig eine höhere Komplikationsrate (Lahuerta, Mateos et al. 2010).

Berücksichtigt man die internationalen Studienergebnisse und die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, so korrelierte eine höhere Melphalandosierung in der Hochdosistherapie mit verbesserten Remissionsraten. Jedoch muss man bedenken, dass die Gruppe der niedrigeren Dosierung einen höheren Anteil an älteren Patienten sowie Patienten mit Komorbiditäten besaß und somit die Voraussetzungen schlechter zu bewerten waren. Die schlechteren Therapieergebnisse mit geringeren Ansprechraten, kürzeren progressionsfreien Intervallen und Gesamtüberleben können damit nicht eindeutig der geringeren Melphalandosierung zugewiesen werden. Eine Aussage über die Anwendung einer höheren Dosierung bei älteren Patienten war in unserer Studie nicht möglich, da nur zwei Patienten über 65 Jahre mit Melphalan 200 mg/m² behandelt wurden. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, muss auch bedacht werden, dass die Patienten unterschiedlicher Anzahl an Transplantationen, Erhaltungstherapien und Nachbehandlungen zugeführt wurden, welche Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben hatten. Trotz all dieser Faktoren, die Einfluss auf die Therapieergebnisse ausüben, kann die Aussage getroffen werden, dass die Empfehlung einer Anwendung von Melphalan 200 mg/m² bei jüngeren Patienten unterstützt werden kann.

5.3 Anzahl der Transplantationen

Ziel bei der Einführung der autologen Knochenmarkstransplantation durch Barlogie 1986 war eine Verkürzung der Dauer der Myelosuppression (Barlogie, Hall et al. 1986). In den darauffolgenden Jahren wurde die Knochenmarkstransplantation durch die Stammzelltransplantation abgelöst, da die Regenerationszeit der Hämatopoese kürzer war. Als Hochdosistherapie wurde im Normalfall Melphalan 140 mg/m^2 oder Melphalan 200 mg/m^2 eingesetzt. Ebenfalls wurde eine Therapie aus Busulfan und Cyclophosphamid verwendet, welche in Studien gute Ergebnisse zeigte (Schiller, Nimer et al. 1994). Die Hochdosistherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation kann in einfacher oder doppelter Form angewendet werden. In prospektiven Studien konnte dabei ein Vorteil letzterer Therapieform aufgezeigt werden. 1999 demonstrierten Barlogie et al. in einer Studie im Rahmen der Total Therapy eine Steigerung der Raten an kompletter Remission durch Anwendung von Tandem-Transplantationen und bereiteten damit den Weg zur standardmäßigen Einführung (Barlogie, Jagannath et al. 1999). Eine weitere wichtige Studie lieferten Attal et al. 2003 mit ihren Ergebnissen zum Vergleich zwischen Einfach- und Tandem-Transplantation. Die Gruppe untersuchte in einer prospektiven Analyse 399 Patienten unter 60 Jahren mit Multiplen Myelom. Dabei ergaben sich bessere CR/VGPR Raten in der Gruppe der Tandem-Transplantation (42% vs. 50%) sowie ein damit verbundenes längeres progressionsfreies Überleben (29 vs. 36 Monate) und Gesamtüberleben (48 vs. 58 Monate) (Attal, Harousseau et al. 2003). Obwohl in unserem Patientengut auch Patienten über 65 Jahre eingeschlossen wurden und unserer medianer Beobachtungszeitraum kürzer war (Attal: 75 Monate), zeigten unsere Auswertungen die gleichen Tendenzen. Die Gesamtansprechraten vor der Transplantation waren in beiden Kohorten nahezu identisch, wobei die CR/VGPR in der Einfach-Transplantationsgruppe höher lagen (25,4% vs. 16,4%). Patienten, die nach erster Transplantation unzureichendes Ansprechen aufwiesen, wurden aus diesem Grund einer zweiten Transplantation zugeführt. Nach den Transplantationen ergab sich ein signifikant höheres Gesamtansprechen zugunsten der Gruppe der Tandem-Transplantation (78,4% vs. 95,4%). Insbesondere die Anteile an kompletter und sehr guter partieller Remission konnten gesteigert werden. Von erster zu zweiter Transplantation ergab sich ein Zuwachs der CR Rate, die VGPR Rate blieb stabil. Beim medianen progressionsfreien Überleben und medianen Gesamtüberleben ergab sich ebenfalls ein längeres medianes Intervall in der Kohorte mit einer Tandem-Transplantation. Die Kaplan-Meier-Kurve der Progressions-

wahrscheinlichkeit der Subgruppe mit Tandem-Transplantation verläuft flacher, gegen Ende der Beobachtungszeit gleichen sich die Kurven an. Jedoch sind zu diesem Zeitpunkt nur noch wenige Patienten in der Analyse eingeschlossen. Die Wahrscheinlichkeit einer Progression nach drei Jahren betrug 32,9% gegenüber 19,0% der Einfach-Transplantationsgruppe und war damit signifikant höher. Deutlicher verläuft die Kurve der Überlebensanalyse, wo ein signifikant besserer Verlauf der Kurve der Kohorte mit einer Tandem-Transplantation zu sehen war. Die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten fallen auch in dieser Analyse zugunsten der Tandem-Transplantation aus (36,1% vs. 53,3%). Trotz dieser Ergebnisse sollte eine erneute Untersuchung in der Zukunft durchgeführt werden, um eine bessere Aussage über das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben zu treffen. Ähnliche Ergebnisse wie Attal et al. und dieser Analyse lieferten weitere Studien. In der prospektiven, randomisierten Bologna 96 Studie veröffentlichten Cavo et al. ähnliche Resultate beim Vergleich zwischen Einfach- und Tandem-Transplantation. Sie konnten höhere nCR Raten in der Patientengruppe mit einer Tandem-Transplantation darstellen sowie ein verlängertes ereignisfreies Intervall (23 vs. 35 Monate). Jedoch ergab sich kein verlängertes Gesamtüberleben (Cavo, Tosi et al. 2007). Die Hovon 24 Studie konnte ebenfalls verbesserte Raten an kompletter Remission, ein verlängertes progressionsfreies Intervall, aber kein verlängertes Gesamtüberleben in der Tandem-Transplantationsgruppe erkennen (Sonneveld, van der Holt et al. 2007). Aufgrund der verschiedenen Studienergebnisse und der bisher geringen Anzahl an prospektiven Studien ist der Einfluss der Anwendung einer zweiten Stammzelltransplantation umstritten (Goldschmidt 2007, Kumar, Kharfan-Dabaja et al. 2009). Die Einführung der neuen Substanzen führte zu einer Steigerung der Ansprechraten und damit gleichzeitig zu einer Reduzierung der Tandem-Transplantationen. Eine aktuelle Studie des ASH Meetings 2013 untersuchte die Rolle der Tandem-Transplantation in Kombination mit neuen Substanzen in der Induktion. Diese Untersuchung zeigte, dass auch in der Zeit der neuen Substanzen eine Tandem-Transplantation bei ungenügenden Ansprechraten entscheidend für den Therapieerfolg sein kann (Hirai, Nakamura et al. 2013).

In der vorliegenden Arbeit mit unselektioniertem Patientengut, bei welchem sowohl in der Induktion als auch in der Konditionierung unterschiedliche Medikationen zum Einsatz kamen, konnte die Tendenz, welche Attal et al. demonstrierten, bestätigt werden. Obwohl die mediane Verlaufskontrolle weitaus kürzer war, konnten signifikante Unterschiede aufgezeigt werden, die einen Therapievorteil zugunsten der Tandem-Transplantationsgruppe darstellen. Jedoch sollte eine Untersuchung mit längeren Beobachtungszeitraum folgen, um eine bessere Aussage über den Einfluss auf das pro-

gressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben treffen zu können. Schon 2003 erwähnten Attal et al., dass die Zuführung einer Tandem-Transplantation bei Patienten sinnvoll sei, welche nach der ersten Transplantation unzureichende Remissionsraten erreichten. Da durch die neuen Substanzen heute weitaus bessere Induktionsraten erzielt werden können, wurde auch in unserem Patientengut in dieser Patientengruppe in den letzten Jahren häufiger eine Einfach-Transplantation durchgeführt (57,7% vs. 33,6%). Durch die verbesserten Induktionsmedikationen und die individuelle Risikoeinschätzung wird sich in der Zukunft zeigen, ob die Therapieoption der Tandem-Transplantation noch eine zusätzliche Verbesserung für den Patienten bringen kann. Eine Untersuchung, welche auf dem ASH Meeting 2013 präsentiert wurde, verglich die Therapieergebnisse nach Induktion mit Bortezomib-haltigen Substanzen und nachfolgender Einfach- oder Tandem-Transplantation. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Tandem-Transplantation vor allem für Patienten, welche nach Induktion keine CR erreichten sowie für Patienten mit einem zytogenetischen Hoch-Risikoprofil eine Therapieverbesserung darstellt. Dabei geht die Tendenz dazu über, die Entscheidung für eine zweite Hochdosistherapie von VGPR auf CR zu verschieben (Salwender, Rosiñol et al. 2013). Die Tandem-Transplantation gehört damit immer noch zu einer wichtigen Therapieoption, welche auch in Zeiten der neuen Substanzen unerlässlich ist. Die genannten Tendenzen müssen in Zukunft durch weitere prospektive Phase-III-Studien bestätigt werden.

5.4 Zytogenetische Risikogruppen

Aufgrund der geringen Größe der Vergleichsgruppen ergab die Auswertung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Therapieergebnisse. Trotzdem erfolgt hier die Darstellung der Ergebnisse, um einen Überblick über den bisherigen Status zu geben. Die Klassifizierung der molekularzytogenetischen Risikoklassen ergab eine ca. sechsmal häufigere Zuordnung in die Standardrisikogruppe im Gegensatz zur Hochrisikogruppe. In der Literatur sind Hochrisikogruppen mit einer Häufigkeit von ca. 16% bis 25 % angegeben (Kapoor, Kumar et al. 2009, Bacher 2012). Die zytogenetische Verteilung in dieser Studie entsprach damit in etwa diesen Werten. Die Ansprechraten nach der Induktionstherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation waren geringfügig besser in der Standardrisikogruppe, jedoch konnte kein Signifikanzniveau erreicht werden. Die Progressionsanalyse demonstriert zunächst einen besseren Verlauf der Hochrisikogruppe, welcher anschließend aber rasch abfällt. Die Überlebensanalyse zeigt die gleiche Tendenz mit einem schlechteren Kurvenverlauf in der Hochrisikogruppe. Die medianen Werte des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens waren zwar länger,

was aber auf die geringe Gruppengröße zurückzuführen ist. Die Ergebnisse waren aufgrund der geringen Gruppengröße nicht aussagekräftig. Jedoch deutet sich tendenziell an, dass die Wahrscheinlichkeit einer Progression und eines kürzeren Überlebens mit einem zytogenetischen Hochrisikobefund höher lagen. Es muss berücksichtigt werden, dass diese Tendenz nicht durch signifikante Werte unterstützt wird. Im Gegensatz zu vorliegender Analyse konnten verschiedene internationale Studien bereits einen Zusammenhang zwischen zytogenetischen Hochrisikobefunden und einer schlechteren Therapieprognose bestätigen. Die Intergroupe Francophone du Myelome untersuchte in einer prospektiven Studie den Einfluss von genetischen Veränderungen auf das Überleben bei Myelompatienten. Sie zeigten, dass Veränderungen wie Deletion q13, t4;14, Nonhyperdiploidie und Deletion 17p mit einer Verkürzung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens verknüpft sind. T11;14 und MYC-Translokationen dagegen schienen keinen Einfluss auszuüben (Avet-Loiseau, Attal et al. 2007). Eine weitere Studiengruppe von Gutierrez et al. zeigte in einem spanischen Transplantationsprotokoll GEM 2000, dass zytogenetische Befunde wie t4;14, RB oder P-53 Deletionen mit einer schnelleren Progression und einem kürzeren Überleben verbunden waren. Eine isolierte RB-Deletion ohne weitere FISH Abnormalitäten waren unauffällig (Gutierrez, Castellanos et al. 2006). Kapoor et al. untersuchten die Anwendung von Lenalidomid und Dexamethason in der Induktion bei Hochrisiko- und Standardrisiko-Patienten. Zu einem zytogenetischen Hochrisikoprofil wurde das Vorhandensein einer Hypodiploidie, Deletion q13, p13, t4;14, t14;16 oder ein Plasmazell-Labeling Index ≤ 3 gezählt. Ihre Analyse demonstrierte schlechtere Ansprechraten in der Hochrisikogruppe (81% vs. 89%), ein kürzeres medianes progressionsfreies Intervall, aber ein vergleichbares Gesamtüberleben (Kapoor, Kumar et al. 2009). Neben et al. konnten bei Patienten mit einer Deletion 17p13 mit einer Applikation von Bortezomib vor und nach der Hochdosischemotherapie zu einer Verbesserung der Therapieprognose führen (Neben, Lokhorst et al. 2012). Dagegen stellten Avet Loiseau et al. keine Verbesserung bei Patienten mit Deletion p17 fest, welche mit Bortezomib in der Induktion behandelt wurden. Dafür konnte eine Steigerung der Prognose bei Patienten mit t4;14 dargestellt werden (Avet-Loiseau, Leleu et al. 2010). Ähnliche Ergebnisse ergaben weitere Studien (Chang, Trieu et al. 2007, Reece, Song et al. 2009).

Unser Patientengut war zu klein, um eine Analyse der neuen Substanzen in der Induktion bei Patienten mit einem Hochrisikobefund durchzuführen. Ziel aktueller Studien besteht darin, für zytogenetische Risikogruppen individuelle Therapieoptionen aufzuzeigen und zu optimieren. In der letzten Zeit wurden viele Fortschritte in der Analyse

und Detektion von neuen Risiko- und Prognosefaktoren gemacht. Es ist zu erwarten, dass diese in Zukunft eine spezifisch an den Patienten angepasste Therapie ermöglichen werden.

5.5 Limitation und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Behandlungsergebnisse der III. Medizinischen Klinik, des Klinikums rechts der Isar, München, darzustellen und damit einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen. Aufgrund der retrospektiven Datenanalyse ergaben sich einige Probleme, die bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Es handelte sich beim Patientengut um ein unselektioniertes Kollektiv. Es wurde bei den Einschlusskriterien keine Rücksicht auf Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten genommen. Aufgrund der nachträglichen Datenerfassung entstanden unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume, da die Behandlungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten angefangen und beendet wurden. Dies bedeutet, dass einerseits die Beobachtungszeiträume innerhalb einer Subgruppe, andererseits auch in den verschiedenen Kohorten stark variierten. Die unterschiedlichen Zensierungsraten in den Kaplan-Meier-Analysen verdeutlichen dies. Die Bildung der Subgruppen führte außerdem zu unterschiedlichen Subgruppengrößen. Manche Patienten entzogen sich zudem der Verlaufskontrolle. Die Qualität und Vollständigkeit der retrospektiven Datenerhebung war von der Dokumentationsgüte der Patientendaten abhängig. Fehlende Daten konnten in seltenen Fällen nachträglich nicht mehr erhoben werden. Da diese Patienten trotzdem in die Auswertung integriert werden sollten, wurde die jeweilige Daten als unbekannt aufgenommen. Im Gegensatz zu prospektiv geplanten Studienmodellen, bei welchen eine Patientenauswahl nach verschiedenen Kriterien erfolgt, lag in dieser Studie ein heterogener Patientenstamm vor. Die Patienten unterscheiden sich hinsichtlich der verschiedenen Medikationen, Nachbehandlungen, Supportivtherapien und Rezidivbehandlungen. Die genannten Gesichtspunkte erschwerten einen statistischen Vergleich und ermöglichten teilweise keine signifikante Aussage. Die Übertragbarkeit auf größere Kohorten war somit nur eingeschränkt möglich. Trotz dieser gegebenen Datengrundlage konnten die meisten Aussagen und Tendenzen internationaler Studienergebnisse durch diese Analyse signifikant bestätigt werden. Obwohl nicht das Studiendesign von prospektiven Studien verfolgt wurde, konnten gewisse Studienvorgaben eingehalten werden. Zu den Untersuchungspunkten, welche aufgrund der Datengrundlage keine aussagekräftigen Ergebnisse ermöglichten, wird eine erneute Analyse in der Zukunft empfohlen. Im Sinne

der internen Qualitätskontrolle stehen diese Behandlungsergebnisse für einen Therapieerfolg, der mit den Resultaten anderer Behandlungszentren verglichen werden kann.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte in einer retrospektiven Analyse die Behandlungsergebnisse von 189 Patienten mit neu-diagnostizierten Multiplen Myelom, die im Zeitraum zwischen März 1991 und 2012 eine Therapie bestehend aus Induktionstherapie, Hochdosischemotherapie und nachfolgender autologer Stammzelltherapie an der III. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, München, erhalten haben. Es erfolgte dabei eine Darstellung der Behandlungsergebnisse des Gesamtkollektivs sowie eine Subgruppenanalyse bezogen auf Induktionstherapie, Hochdosischemotherapie, Anzahl der Transplantationen und zytogenetischen Befunden.

Das Gesamtkollektiv zeigte nach der Induktionstherapie ein Gesamtansprechen (CR/VGPR/PR) von 76,7% und nach HDT+PBSZT von 88,4%. Drei Jahre nach Therapieende betrug die Wahrscheinlichkeit der Progressionsfreiheit noch 27,2% und die Überlebenswahrscheinlichkeit 67,4%. Das mediane progressionsfreie Intervall betrug seit Therapiebeginn 26 Monate und das mediane Gesamtüberleben 42 Monate. Im Sinne einer internen Qualitätskontrolle können diese Zahlen trotz retrospektiven Studiencharakters und unselektionierten Patientengut mit den Angaben anderer Studien verglichen werden.

Die Subgruppenanalyse bezogen auf die Induktion untersuchte die Ergebnisse vor und nach der Einführung von Thalidomid. Die Kohorte mit neuen Substanzen zeigte nach der Induktion signifikant bessere Ansprechraten von 87,4% gegenüber 72,6% und CR/VGPR-Raten von 38,1% gegenüber 9,7% ohne neue Substanzen (p-Wert=0,001). Dieser Vorteil konnte jedoch durch Hochdosischemotherapie und nachfolgender Stammzelltransplantation ausgeglichen werden, wobei sich Ansprechraten von jeweils 87,3% und 90,3% (p-Wert=0,100) ergaben. Dabei wurde die Patientengruppe ohne neue Substanzen häufiger einer zweiten Transplantation zugeführt. In Bezug auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben konnte aufgrund der unterschiedlichen Subgruppengrößen und Beobachtungszeiträume keine signifikante Aussage getroffen werden.

Die Untersuchung der Patientengruppen mit Hochdosischemotherapie von 140 mg/m² oder 200 mg/m² ergab ein signifikant besseres Gesamtansprechen zugunsten der höheren Melphalandosierung. Diese Patientengruppe erzielte ein Therapieansprechen von 93,7% gegenüber 78,0% in der Vergleichsgruppe (CR Raten 42,1% vs. 33,3%)(p-Wert=0,050). Die verbesserten Remissionsraten spiegelten sich auch in einem verlängerten progressionsfreien Überleben wider. Nach drei Jahren betrug die Wahrscheinlichkeit einer Progressionsfreiheit 31,4% bzw. 15,9%. Dieser Vorteil prägte sich in der Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren (62,2% vs. 69,7%) und im medianen Überleben nur gering aus.

Beim Vergleich zwischen Einfach- und Tandem-Transplantation erzielte die Kohorte, welche einer Tandem-Transplantation zugeführt wurde, ein signifikant höheres Gesamtansprechen von 95,4% gegenüber 78,4%, mit Raten an kompletter Remission von 44,5% gegenüber 27,8% (p-Wert=0,001). Die Wahrscheinlichkeiten für eine Progressionsfreiheit nach drei Jahren betrug in der Tandem-Transplantationsgruppe 32,9% gegenüber 19,0% in der Einfach-Transplantationsgruppe, die drei Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit 79,9% gegenüber 52,1%. Es folgte zudem eine Untersuchung der zytogenetischen Risikogruppen, welche aber aufgrund zu geringer Subgruppengrößen keine signifikanten Aussagen ermöglichte.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Serumelektrophorese des Multiples Myeloms.....	2
Abbildung 2: Behandlungskonzept des Gesamtkollektivs.....	24
Abbildung 3: Prozentuale Ansprechraten des Gesamtkollektivs vor und nach der Hochdosistherapie und autologer Blutstammzelltransplantation	25
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve zum progressionsfreien Überleben des Gesamtkollektivs seit Therapieende.....	26
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs seit Therapieende.....	27
Abbildung 6: Prozentuale Ansprechraten der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen in der Induktionstherapie zum Zeitpunkt vor und nach HDT+PBSZT ...	34
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen in der Induktion seit Therapieende.	35
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen seit Therapieende und einem Beobachtungszeitraum von 48 Monaten	36
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen seit Therapieende	37
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen seit Therapieende und einem Beobachtungszeitraum von 53 Monaten	38

Abbildung 11: Prozentuale Ansprechraten der Subgruppen mit Melphalan 140 mg/m ² und Melphalan 200 mg/m ² vor und nach HDT+ PBSZT	42
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens der Subgruppen Melphalan 140 mg/m ² und Melphalan 200 mg/m ² seit Therapieende.....	44
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens der Subgruppen Melphalan 140 mg/m ² und Melphalan 200 mg/m ² seit Therapieend.	45
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens der Subgruppen mit Einfach- oder Tandem-Transplantation seit Therapieende.....	48
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens der Subgruppen mit Einfach- oder Tandem-Transplantation seit Therapieende.....	49
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens der zytogenetischen Hochrisiko- und Standardrisikogruppen.....	52
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens der zytogenetischen Hochrisiko- und Standardrisikogruppen.....	53

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon.....	6
Tabelle 2: International Staging System	7
Tabelle 3: Remissionskriterien der IMWG	8
Tabelle 4: Medikamente in der Induktion.....	18
Tabelle 5: Patientenmerkmale des Gesamtkollektivs	23
Tabelle 6: Ansprechraten des Gesamtkollektivs vor und nach der Hochdosistherapie und autologer Blutstammzelltransplantation	25
Tabelle 7: Todesursachen der verstorbenen Patienten	27
Tabelle 8: Remissionsstadien des Gesamtkollektivs in der Verlaufskontrolle.....	28
Tabelle 9: Induktionstherapien der Subgruppe ohne neue Substanzen	29
Tabelle 10 : Substanzen in der Induktion der Subgruppe mit neuen Substanzen bei Umstellung der Induktionstherapie	30
Tabelle 11: Substanzen in der Induktion der Subgruppe mit neuen Substanzen ohne Umstellung der Induktionstherapie	31
Tabelle 12: Gegenüberstellung der Patientenmerkmale der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen in der Induktionstherapie.....	31
Tabelle 13: Ansprechraten der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen zum Zeitpunkt nach der Induktionstherapie	32

Tabelle 14: Ansprechraten der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen zum Zeitpunkt nach erster HDT+PBSZT	33
Tabelle 15: : Ansprechraten der Subgruppen ohne und mit neuen Substanzen zum Zeitpunkt nach zweiter HDT+ PBSZT	33
Tabelle 16: Übersicht über die verschiedenen Konditionierungstherapien der Patientensubgruppen.....	39
Tabelle 17: Gegenüberstellung der Patientenmerkmale der Subgruppen mit Melphalan 140 mg/ m ² und Melphalan 200 mg/m ²	40
Tabelle 18: Ansprechraten der Subgruppen mit Melphalan 140 mg/m ² oder 200 mg/m ² und nachfolgender Einfach-Transplantation	42
Tabelle 19: Ansprechraten der Subgruppen mit Melphalan 140 mg/m ² oder 200 mg/m ² und nachfolgender Tandem-Transplantation	43
Tabelle 20: Gegenüberstellung der Patientenmerkmale der Subgruppen mit Einfach- oder Tandem-Transplantation.....	46
Tabelle 21: Ansprechraten der Subgruppen mit Einfach- oder Tandem-Transplantation vor HDT+PBSZT	47
Tabelle 22: Ansprechraten der Subgruppen mit Einfach- oder Tandem-Transplantation nach HDT+PBSZT	47
Tabelle 23: Gegenüberstellung der Patientenmerkmale der zytogenetischen Hochrisiko- und Standardrisikogruppe	50
Tabelle 24: Ansprechraten der zytogenetischen Hochrisiko- und Standardrisikogruppen zum Zeitpunkt vor und nach HDT+PBSZT	51

Tabelle 25: Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse verschiedener Studien mit einer Induktionstherapie mit und ohne neue neue Substanzen.....	56
---	----

9 Literaturverzeichnis

Alexander, D. D., P. J. Mink, H.-O. Adami, P. Cole, J. S. Mandel, M. M. Oken and D. Trichopoulos (2007). "Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature." *International Journal of Cancer* 120(S12): 40-61.

Alexander, L. L. and D. L. Benninghoff (1965). "Familial multiple myeloma." *Journal of the National Medical Association* 57(6): 471-475.

Alexanian, R., S. Balzerzac, A. Haut, A. Khan, E. McKelvey and P. Migliore (1975). "Remission maintenance therapy for multiple myeloma." *Arch Intern Med* 135(1): 147-152.

Alvares, C. L., F. E. Davies, C. Horton, G. Patel, R. Powles and G. Morgan (2006). "The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse." *Haematologica* 91(1): 141-142.

Alwall, N. (1947). "Urethane and stilbamidine in multiple myeloma report on two cases." *Lancet* 2(6472): 388.

Attal, M., C. Cristini, G. Marit, D. Caillot, T. Facon, C. Hullin, C. Moreau, C. Mathiot, H. Avet-Loiseau and J. Harousseau (2010). Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts).

Attal, M., J.-L. Harousseau, S. Leyvraz, C. Doyen, C. Hulin, L. Benboubker, I. Y. Agha, J.-H. Bourhis, L. Garderet and B. Pegourie (2006). "Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma." *Blood* 108(10): 3289-3294.

Attal, M., J.-L. Harousseau, A.-M. Stoppa, J.-J. Sotto, J.-G. Fuzibet, J.-F. Rossi, P. Casassus, H. Maisonneuve, T. Facon and N. Ifrah (1996). "A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 335(2): 91-97.

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., F. Huguët, D. Schlaifer, C. Payen, M. Laroche, B. Fournie, B. Mazieres, J. Pris and G. Laurent (1992). "Intensive combined therapy for previously untreated aggressive myeloma." *Blood* 79(5): 1130-1136.

Attal, M., V. Lauwers-Cances, G. Marit, D. Caillot, P. Moreau, T. Facon, A. M. Stoppa, C. Hulin, L. Benboubker and L. Garderet (2012). "Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 366(19): 1782-1791.

Avet-Loiseau, H., M. Attal, P. Moreau, C. Charbonnel, F. Garban, C. Hulin, S. Leyvraz, M. Michallet, I. Yakoub-Agha and L. Garderet (2007). "Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome." *Blood* 109(8): 3489-3495.

Avet-Loiseau, H., X. Leleu, M. Roussel, P. Moreau, C. Guerin-Charbonnel, D. Caillot, G. Marit, L. Benboubker, L. Voillat and C. Mathiot (2010). "Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t (4; 14) myeloma but not outcome of patients with del (17p)." *Journal of Clinical Oncology* 28(30): 4630-4634.

Bacher, D., Kremer, Liebisch, Haferlach (2012). *Knochenmarkdiagnostik. Manual Multiples Myelom*. D. m. H. D. Prof. Dr. med. Christian Straka. München. 4: 43-48.

Barlogie, B., R. Hall, A. Zander, K. Dicke and R. Alexanian (1986). "High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma." *Blood* 67(5): 1298-1301.

Barlogie, B., S. Jagannath, K. R. Desikan, S. Mattox, D. Vesole, D. Siegel, G. Tricot, N. Munshi, A. Fassas, S. Singhal, J. Mehta, E. Anaissie, D. Dhodapkar, S. Naucke, J. Cromer, J. Sawyer, J. Epstein, D. Spoon, D. Ayers, B. Cheson and J. Crowley (1999). "Total Therapy With Tandem Transplants for Newly Diagnosed Multiple Myeloma." *Blood* 93(1): 55-65.

Barlogie, B., J. Shaughnessy, G. Tricot, J. Jacobson, M. Zangari, E. Anaissie, R. Walker and J. Crowley (2004). "Treatment of multiple myeloma." *Blood* 103(1): 20-32.

Bassermann, F., R. Eichner and M. Pagano (2014). "The ubiquitin proteasome system—implications for cell cycle control and the targeted treatment of cancer." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1843(1): 150-162.

Benz, M. and B. Tönshoff (2009). "Der Proteasomeninhibitor Bortezomib." *Der Nephrologe* 4(2): 154-155.

Bergsagel, D., C. Sprague, C. Austin and K. Griffith (1962). "Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806)." *Cancer chemotherapy reports. Part 1* 21: 87.

Bergsagel, P. L. and W. M. Kuehl (2005). "Molecular Pathogenesis and a Consequent Classification of Multiple Myeloma." *Journal of Clinical Oncology* 23(26): 6333-6338.

Bladé, J., D. Samson, D. Reece, J. Apperley, B. Björkstrand, G. Gahrton, M. Gertz, S. Giralt, S. Jagannath, D. Vesole, S. o. t. E. C. L. W. P. On behalf of the Myeloma, W. C. o. t. I. the Myeloma and Abmtr (1998). "Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation " *British Journal of Haematology* 102(5): 1115-1123.

Bruno, B., M. Rotta, L. Giaccone, M. Massaia, A. Bertola, A. Palumbo and M. Boccardo (2004). "New drugs for treatment of multiple myeloma." *The lancet oncology* 5(7): 430-442.

Cavo, M., P. Tosi, E. Zamagni, C. Cellini, P. Tacchetti, F. Patriarca, F. Di Raimondo, E. Volpe, S. Ronconi and D. Cangini (2007). "Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study." *Journal of Clinical Oncology* 25(17): 2434-2441.

Cavo, M., E. Zamagni, P. Tosi, P. Tacchetti, C. Cellini, D. Cangini, A. de Vivo, N. Testoni, C. Nicci and C. Terragna (2005). "Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma." *Blood* 106(1): 35-39.

Chang, H., Y. Trieu, X. Qi, W. Xu, K. A. Stewart and D. Reece (2007). "Bortezomib therapy response is independent of cytogenetic abnormalities in relapsed/refractory multiple myeloma." *Leukemia research* 31(6): 779-782.

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." *New England Journal of Medicine* 348(19): 1875-1883.

Cunningham, D., L. Paz-Ares, S. Milan, R. Powles, M. Nicolson, T. Hickish, P. Selby, J. Treleavan, C. Viner and J. Malpas (1994). "High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma." *Journal of Clinical Oncology* 12(4): 759-763.

D'Amato, R. J., M. S. Loughnan, E. Flynn and J. Folkman (1994). "Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91(9): 4082-4085.

Dietzfelbinger, S. (2012). *Geschichte des Multiplen Myeloms. Manual Multiples Myelom. München. 4: 1-5.*

Dimopoulos, M., A. Spencer, M. Attal, H. M. Prince, J.-L. Harousseau, A. Dmoszynska, J. S. Miguel, A. Hellmann, T. Facon and R. Foà (2007). "Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 357(21): 2123-2132.

Durie, B. G., R. A. Kyle, A. Belch, W. Bensinger, J. Blade, M. Boccadoro, J. A. Child, R. Comenzo, B. Djulbegovic and D. Fantl (2003). "Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation." *The Hematology Journal* 4(6): 379-398.

Durie, B. G. and S. E. Salmon (1975). "A clinical staging system for multiple myeloma Correlation of Measured Myeloma Cell Mass with Presenting." *Cancer* 36: 842-854.

Durie, B. G. M., 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. Boccadoro, 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.

El Cheikh, J., E. Kfoury, B. Calmels, C. Lemarie, A. Stoppa, R. Bouabdallah, D. Coso, D. C. J. Schiano, P. Ladaïque and J. Gastaut (2010). "Age at transplantation and outcome after autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma." *Hematology/oncology and stem cell therapy* 4(1): 30-36.

Facon, T., J. Y. Mary, C. Hulin, L. Benboubker, M. Attal, B. Pegourie, M. Renaud, J. L. Harousseau, G. Guillermin and C. Chaletteix (2007). "Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial." *The Lancet* 370(9594): 1209-1218.

Ferland, J.-P., S. Chevret, P. Ravaud, M. Divine, V. Leblond, F. Dreyfus, X. Mariette and J.-C. Brouet (1993). "High-dose chemoradiotherapy and autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a phase II trial involving 63 patients." *Blood* 82(7): 2005-2009.

Ferland, J.-P., S. Katsahian, M. Divine, V. Leblond, F. Dreyfus, M. Macro, B. Arnulf, B. Royer, X. Mariette and E. Pertuiset (2005). "High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe." *Journal of Clinical Oncology* 23(36): 9227-9233.

Fonseca, R., P. Bergsagel, J. Drach, J. Shaughnessy, N. Gutierrez, A. Stewart, G. Morgan, B. Van Ness, M. Chesi and S. Minvielle (2009). "International Myeloma Working Group

molecular classification of multiple myeloma: spotlight review." *Leukemia* 23(12): 2210-2221.

Friedrich, C. (2005). *Contergan—zur Geschichte einer Arzneimittelkatastrophe. Die Contergankatastrophe-Eine Bilanz nach 40 Jahren*, Springer: 1-12.

Fritz, E. and H. Ludwig (2000). "Interferon- α treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients." *Annals of Oncology* 11(11): 1427-1436.

Geschickter, C. M. (1928). "Multiple myeloma." *Archives of Surgery* 16(4): 807-863.

Goldschmidt, H. (2007). Single vs. double HDT in multiple myeloma. XIth International Myeloma Workshop.

Goldschmidt, H. (2010). "78 Multiples Myelom."

Goldschmidt, P.-D. D. H., F. Cremer, T. Möhler and A. Ho (2003). "Multiples Myelom." *Der Internist* 44(5): 599-618.

Gregory, W. M., M. Richards and J. Malpas (1992). "Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials." *Journal of Clinical Oncology* 10(2): 334-342.

Greipp, P. R., J. San Miguel, B. G. Durie, J. J. Crowley, B. Barlogie, J. Bladé, M. Boccadoro, J. A. Child, H. Avet-Loiseau and R. A. Kyle (2005). "International staging system for multiple myeloma." *Journal of Clinical Oncology* 23(15): 3412-3420.

Gutierrez, N., M. Castellanos, M. Martin, M. Mateos, J. Hernandez, M. Fernandez, D. Carrera, L. Rosinol, J. Ribera and J. Ojanguren (2006). "Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t (4; 14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis." *Leukemia* 21(1): 143-150.

Harousseau, J.-L., M. Attal, H. Avet-Loiseau, G. Marit, D. Caillot, M. Mohty, P. Lenain, C. Hulin, T. Facon and P. Casassus (2010). "Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial." *Journal of Clinical Oncology* 28(30): 4621-4629.

Harousseau, J.-L., M. Attal, X. Leleu, J. Troncy, B. Pegourie, A.-M. Stoppa, C. Hulin, L. Benboubker, J.-G. Fuzibet and M. Renaud (2006). "Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly

diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study." *Haematologica* 91(11): 1498-1505.

Harousseau, J., C. Mathiot, M. Attal, G. Marit, D. Caillot, C. Hullin, T. Facon, I. Webb, H. Avet-Loiseau and P. Moreau (2008). "Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial." *J Clin Oncol* 26: 8505.

Harousseau, J. L., M. Attal, M. Divine, G. Marit, V. Leblond, A.-M. Stoppa, J.-H. Bourhis, D. Caillot, M. Boasson and J.-F. Abgrall (1995). "Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French Registry on autologous transplantation in multiple myeloma." *Blood* 85(11): 3077-3085.

Hideshima, T., P. Richardson, D. Chauhan, V. J. Palombella, P. J. Elliott, J. Adams and K. C. Anderson (2001). "The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells." *Cancer Research* 61(7): 3071-3076.

Hillengass, J. and S. Delorme (2012). "Multiples Myelom: Aktuelle Empfehlungen für die Bildgebung." *Der Radiologe* 52(4): 360-365.

Hirai, R., M. Nakamura, A. Tanimura, M. Takeshita and A. Miwa (2013). "Role Of Double Stem Cell Transplantation For Newly Diagnosed Multiple Myeloma In The Era Of Novel Agents." *Blood* 122(21): 2171-2171.

Hjorth, M., L. Hellquist, E. Holmberg, B. Magnusson, S. Rödger and J. Westin (1993). "Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I — A randomized study." *European Journal of Haematology* 50(2): 95-102.

Holland, J. F., H. Hosley, C. Scharlau, P. P. Carbone, E. Frei, C. O. Brindley, T. C. Hall, B. I. Shnider, G. L. Gold and L. Lasagne (1966). "A controlled trial of urethane treatment in multiple myeloma." *Blood* 27(3): 328-342.

Howlader, N., A. Noone, M. Krapcho, N. Neyman, R. Aminou, S. Altekruse, C. Kosary, J. Ruhl, Z. Tatalovich and H. Cho (2012). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009* (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD.

Ichimaru, M., T. Ishimaru, M. Mikami and M. Matsunaga (1982). "Multiple Myeloma Among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: Relationship to Radiation Dose Absorbed by Marrow." *Journal of the National Cancer Institute* 69(2): 323-328.

Iwanaga, M., M. Tagawa, K. Tsukasaki, T. Matsuo, K.-i. Yokota, Y. Miyazaki, T. Fukushima, T. Hata, Y. Imaizumi and D. Imanishi (2009). "Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors." *Blood* 113(8): 1639-1650.

Iwasaki, T., M. Murata, S. Ohshima, T. Miyake, S.-i. Kudo, Y. Inoue, M. Narita, T. Yoshimura, S. Akiba and T. Tango (2003). "Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997." *Radiation research* 159(2): 228-238.

Jagannath, S., B. G. Durie, J. Wolf, E. Camacho, D. Irwin, J. Lutzky, M. McKinley, E. Gabayan, A. Mazumder and D. Schenkein (2005). "Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma." *British Journal of Haematology* 129(6): 776-783.

Jemal, A., R. Siegel, E. Ward, T. Murray, J. Xu and M. J. Thun (2007). "Cancer Statistics, 2007." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 57(1): 43-66.

Kapoor, P., S. Kumar, R. Fonseca, M. Q. Lacy, T. E. Witzig, S. R. Hayman, A. Dispenzieri, F. Buadi, P. L. Bergsagel and M. A. Gertz (2009). "Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone." *Blood* 114(3): 518-521.

Kastritis, E., K. Zervas, A. Symeonidis, E. Terpos, S. Delimbassi, N. Anagnostopoulos, E. Michali, A. Zomas, E. Katodritou and D. Gika (2009). "Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG)." *Leukemia* 23(6): 1152-1157.

Kuehl, W. M. and P. L. Bergsagel (2002). "Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions." *Nat Rev Cancer* 2(3): 175-187.

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." *Journal of the National Cancer Institute* 101(2): 100-106.

Kyle, R., B. Durie, S. Rajkumar, O. Landgren, J. Blade, G. Merlini, N. Kröger, H. Einsele, D. Vesole and M. Dimopoulos (2010). "Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management." *Leukemia* 24(6): 1121-1127.

Kyle, R. and S. Rajkumar (2008). "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma." *Leukemia* 23(1): 3-9.

Kyle, R. A. (2000). "Multiple myeloma: an odyssey of discovery." *British Journal of Haematology* 111(4): 1035-1044.

Kyle, R. A. and S. V. Rajkumar (2004). "Multiple Myeloma." *New England Journal of Medicine* 351(18): 1860-1873.

Kyle, R. A. and S. V. Rajkumar (2008). "Multiple myeloma." *Blood* 111(6): 2962-2972.

Kyle, R. A., T. M. Therneau, S. V. Rajkumar, D. R. Larson, M. F. Plevak and L. J. Melton (2004). "Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota." *Cancer* 101(11): 2667-2674.

Kyle, R. A., T. M. Therneau, S. V. Rajkumar, J. R. Offord, D. R. Larson, M. F. Plevak and L. J. Melton (2002). "A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance." *New England Journal of Medicine* 346(8): 564-569.

Lacy, M. Q., M. A. Gertz, A. Dispenzieri, S. R. Hayman, S. Geyer, B. Kabat, S. R. Zeldenrust, S. Kumar, P. R. Greipp and R. Fonseca (2007). Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, [Rochester, Minn., Mayo Foundation].

Lahuerta, J. J., M. V. Mateos, J. Martínez-López, C. Grande, J. De La Rubia, L. Rosiñol, A. Sureda, J. García-Laraña, J. Díaz-Mediavilla and M. T. Hernández-García (2010). "Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study." *Haematologica* 95(11): 1913-1920.

Lamerz, R. (2012). *Epidemiologie. Manual Multiples Myelom*, Christian Straka, Hermann Dietzfelbinger. 4: 6-10.

Landgren, O., G. Gridley, I. Turesson, N. E. Caporaso, L. R. Goldin, D. Baris, T. R. Fears, R. N. Hoover and M. S. Linet (2006). "Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States." *Blood* 107(3): 904-906.

Lang, H. D., R. Schmidmaier, I. Bumedel, N. Fischer, F. Bassermann (2012). *Neue Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms*. München, Christian Straka, Hermann Dietzfelbinger. 4: 133-147.

Laubach, J., P. Richardson and K. Anderson (2011). "Multiple Myeloma." *Annual Review of Medicine* 62(1): 249-264.

Lenhoff, S., M. Hjorth, E. Holmberg, I. Turesson, J. Westin, J. L. Nielsen, F. Wislöff, L. Brinch, K. Carlson and M. Carlsson (2000). "Impact on survival of high-dose therapy with

autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study." *Blood* 95(1): 7-11.

Lokhorst, H. M., I. Schmidt-Wolf, P. Sonneveld, B. van der Holt, H. Martin, R. Barge, U. Bertsch, J. Schlenzka, G. M. Bos and S. Croockewit (2008). "Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma." *Haematologica* 93(1): 124-127.

Longsworth, L. G., T. Shedlovsky and D. A. MacInnes (1939). "Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma " *The Journal of Experimental Medicine* 70(4): 399-413.

Lu, G., R. E. Middleton, H. Sun, M. Naniong, C. J. Ott, C. S. Mitsiades, K.-K. Wong, J. E. Bradner and W. G. Kaelin (2014). "The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of ikaros proteins." *Science* 343(6168): 305-309.

Ludwig, H., Z. Adam, E. Tothova, R. Hajek, B. Labar, M. Egyed, I. Spicka, H. Gisslinger, J. Drach and I. Kuhn (2010). "Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma." *Haematologica* 95(9): 1548-1554.

Ludwig, H. and H. Schmoll (2006). "Multiples Myelom." *Kompendium Internistische Onkologie*: 3165-3205.

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." *Journal of the National Cancer Institute* 93(19): 1479-1483.

Macro, M., M. Divine, Y. Uzunhan, A. Jaccard, D. Bouscary, V. Leblond, M. Janvier, P. Genet, S. Castaigne and B. Royer (2006). "Dexamethasone+ thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma (MM): a randomized trial." *Blood* 108(11): 57.

Matanoski, G. (1981). "Risk of cancer associated with occupational exposure in radiologists and other radiation workers." *Cancer—achievements, challenges and prospects for the 1980s*. New York, NY: Grune and Stratton: 241-254.

Mateos, M.-V., M.-T. Hernández, P. Giraldo, J. de la Rubia, F. de Arriba, L. L. Corral, L. Rosiñol, B. Paiva, L. Palomera and J. Bargay (2013). "Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 369(5): 438-447.

Mateos, M.-V., P. G. Richardson, R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci and A. Palumbo (2010). "Bortezomib plus melphalan

and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial." *Journal of Clinical Oncology* 28(13): 2259-2266.

McCarthy, P. L., K. Owzar, C. C. Hofmeister, D. D. Hurd, H. Hassoun, P. G. Richardson, S. Giralt, E. A. Stadtmauer, D. J. Weisdorf and R. Vij (2012). "Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 366(19): 1770-1781.

Mikhael, J. R., A. R. Belch, H. M. Prince, M. N. Lucio, A. Maiolino, A. Corso, M. T. Petrucci, P. Musto, M. Komarnicki and A. K. Stewart (2008). "High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program." *British Journal of Haematology* 144(2): 169-175.

Moreau, P., T. Facon, M. Attal, C. Hulin, M. Michallet, F. Maloisel, J.-J. Sotto, F. Guilhot, G. Marit and C. Doyen (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.

Morgan, G. (2003). "Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group." *British Journal of Haematology* 121(5): 749-757.

Morgan, G. J., W. M. Gregory, F. E. Davies, S. E. Bell, A. J. Szubert, J. M. Brown, N. N. Coy, G. Cook, N. H. Russell and C. Rudin (2012). "The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis." *Blood* 119(1): 7-15.

Morris, P. D., T. D. Koepsell, J. R. Daling, J. W. Taylor, J. L. Lyon, G. M. Swanson, M. Child and N. S. Weiss (1986). "Toxic Substance Exposure and Multiple Myeloma: A Case-Control Study." *Journal of the National Cancer Institute* 76(6): 987-994.

Morse, D., R. C. Dailey and J. Bunn (1974). "Prehistoric multiple myeloma." *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 50(4): 447-458.

Munshi, N. C. (2008). "Plasma cell disorders: an historical perspective." *ASH Education Program Book 2008*(1): 297-297.

Neben, K., H. M. Lokhorst, A. Jauch, U. Bertsch, T. Hielscher, B. van der Holt, H. Salwender, I. W. Blau, K. Weisel and M. Pfreundschuh (2012). "Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p." *Blood* 119(4): 940-948.

Osserman, E. (1959). "Plasma-cell myeloma. II. Clinical aspects." *The New England journal of medicine* 261: 952.

Otto, S., C. Schreyer, S. Hafner, G. Mast, M. Ehrenfeld, S. Stürzenbaum and C. Pautke (2012). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment." *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 40(4): 303-309.

Palumbo, A. and K. Anderson (2011). "Multiple Myeloma." *New England Journal of Medicine* 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., S. Bringhen, T. Caravita, E. Merla, V. Capparella, V. Callea, C. Cangialosi, M. Grasso, F. Rossini and M. Galli (2006). "Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial." *The Lancet* 367(9513): 825-831.

Palumbo, A., V. Magarotto, A. Larocca, S. Bringhen, P. Falco, F. Di Raimondo, L. Baldini and M. Boccadoro (2008). "Treatment of newly diagnosed multiple myeloma." *Current hematologic malignancy reports* 3(2): 107-114.

Pasqualucci, L., P. Neumeister, T. Goossens, G. Nanjangud, R. S. K. Chaganti, R. Kupperts and R. Dalla-Favera (2001). "Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas." *Nature* 412(6844): 341-346.

Perrotta, C., A. Staines and P. Cocco (2008). "Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next?" *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 3(1): 27.

Podar, K., P. G. Richardson, T. Hideshima, D. Chauhan and K. C. Anderson (2007). "The malignant clone and the bone-marrow environment." *Best Practice & Research Clinical Haematology* 20(4): 597-612.

Preston, D. L., S. Kusumi, M. Tomonaga, S. Izumi, E. Ron, A. Kuramoto, N. Kamada, H. Dohy, T. Matsui and H. Nonaka (1994). "Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987." *Radiation research* 137(2s): S68-S97.

Rajkumar, S. V., S. Hayman, M. A. Gertz, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, P. R. Greipp, S. Geyer, N. Iturria, R. Fonseca and J. A. Lust (2002). "Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma." *Journal of Clinical Oncology* 20(21): 4319-4323.

Rajkumar, S. V., L. Rosiñol, M. Hussein, J. Catalano, W. Jedrzejczak, L. Lucy, M. Olesnyckyj, Z. Yu, R. Knight and J. B. Zeldis (2008). "Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma." *Journal of Clinical Oncology* 26(13): 2171-2177.

Reece, D., K. W. Song, T. Fu, B. Roland, H. Chang, D. E. Horsman, A. Mansoor, C. Chen, E. Masih-Khan and Y. Trieu (2009). "Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13." *Blood* 114(3): 522-525.

Reeder, C., D. E. Reece, V. Kukreti, C. Chen, S. Trudel, J. Hentz, B. Noble, N. A. Pirooz, J. E. Spong and J. G. Piza (2009). "Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial." *Leukemia* 23(7): 1337-1341.

Rustizky, J. (1873). "Multiples Myelom." *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 3(1-2): 162-172.

Salwender, H., L. Rosiñol, P. Moreau, M. T. Petrucci, I. W. Blau, J. Bladé, M. Attal, F. Patriarca, K. Weisel and J. F. San Miguel (2013). "Double Vs Single Autologous Stem Cell Transplantation After Bortezomib-Based Induction Regimens For Multiple Myeloma: An Integrated Analysis Of Patient-Level Data From Phase European III Studies." *Blood* 122(21): 767-767.

San Miguel, J. F., R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci, A. Palumbo and O. S. Samoilova (2008). "Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 359(9): 906-917.

Schiller, G., S. Nimer, R. Vescio, G. Lieb, M. Lee, J. Gajewski, M. Territo and J. Berenson (1994). "Phase I-II study of busulfan and cyclophosphamide conditioning for transplantation in advanced multiple myeloma." *Bone marrow transplantation* 14(1): 131-136.

Schmidmaier, B., Lamerz (2012). *Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese. Manual Multiples Myelom.* München, Prof. Dr. med Christian Straka, Dr. med Hermann Dietzfelbinger: 14-21.

Schütte, J. and J. Barth (2010). Zytostatische Chemotherapie. Die Onkologie. W. Hiddemann and C. R. Bartram, Springer Berlin Heidelberg: 401-436.

Singhal, S., J. Mehta, R. Desikan, D. Ayers, P. Roberson, P. Eddlemon, N. Munshi, E. Anaissie, C. Wilson and M. Dhodapkar (1999). "Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 341(21): 1565-1571.

Sonneveld, P. (2010). "40 HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM)."

Sonneveld, P., B. van der Holt, C. M. Segeren, E. Vellenga, A. J. Croockewit, G. E. Verhoef, J. J. Cornelissen, M. R. Schaafsma, M. H. van Oers and P. W. Wijermans (2007). "Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial." *Haematologica* 92(7): 928-935.

Spencer, A., H. M. Prince, A. W. Roberts, I. W. Prosser, K. F. Bradstock, L. Coyle, D. S. Gill, N. Horvath, J. Reynolds and N. Kennedy (2009). "Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure." *Journal of Clinical Oncology* 27(11): 1788-1793.

Stewart, A. K., P. G. Richardson and J. F. San-Miguel (2009). "How I treat multiple myeloma in younger patients." *Blood* 114(27): 5436-5443.

Straka, H., Fischer, Kolb, Oduncu, Schmidmaier, Emmerich (2012). Autologe Blutstammzelltransplantation. Manual Multiples Myelom. München, Prof. Dr. med. Christian Straka, Dr. med Hermann Dietzfelbinger. 4: 88-98.

Terpos, E., O. Sezer, P. Croucher, R. García-Sanz, M. Boccadoro, J. San Miguel, J. Ashcroft, J. Bladé, M. Cavo and M. Delforge (2009). "The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network." *Annals of Oncology* 20(8): 1303-1317.

Waage, A., A. Palumbo, C. Hulin, M. Beksac, P. Fayers, J. Mary, S. Bringhen, P. Sonneveld, P. Wijermans and T. Facon (2010). "MP versus MPT for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: A meta analysis of survival of 1682 individual patient data from 6 randomized clinical trials." *Haematologica* 2010b 95: 235.

Waldenstrom, J. (1960). "Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies)." *Harvey lectures* 56: 211.

Weber, D., K. Rankin, M. Gavino, K. Delasalle and R. Alexanian (2003). "Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma." *Journal of Clinical Oncology* 21(1): 16-19.

Wijermans, P., M. Schaafsma, F. Termorshuizen, R. Ammerlaan, S. Wittebol, H. Sinnige, S. Zweegman, M. van Marwijk Kooy, R. van der Griend and H. Lokhorst (2010). "Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study." *Journal of Clinical Oncology* 28(19): 3160-3166.

Zhu, Y. X., K. M. Kortuem and A. K. Stewart (2013). "Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma." *Leukemia & lymphoma* 54(4): 683-687.

Zink, A., H. Rohrbach, U. Szeimies, H. G. Hagedorn, C. J. Haas, C. Weyss, B. Bachmeier and A. G. Nerlich (1999). "Malignant tumors in an ancient Egyptian population." *Anticancer research* 19(5B): 4273-4277.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Constanze Margarete Junker
Geburtsdatum	12.10.1987
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Ausbildung

Seit 05/2013	Assistenz Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Radolfzell Dr. Hoffmann/Dr. Simon
Seit 04/2011	Erstellung der Doktorarbeit am Klinikum rechts der Isar, München (III.Medizinische Klinik) Thema: Retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse der Patienten mit Multiplen Myelom und Hochdosistherapie; Vergleich der Prä- und Post-New Drug Zeiten
08/07 - 01/13	Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München Abschluss der zahnärztlichen Prüfung mit „Sehr Gut“
09/98 - 07/07	Gymnasium Fürstenried, München Abschluss: Allgemeine Hochschulreife