

Aus der Klinik für  
Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

**Düsseldorfer Ergebnisse zur Hochdosis-Chemotherapie  
mit autologer Blutstammzelltransplantation  
bei Patienten mit Multiplem Myelom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Florian Jonathan Neubauer

2011

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf  
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Roland Fenk  
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Steiner

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung in die Grundlagen der Erkrankung und ihre Therapie</b>	<b>5</b>
1.1	Die Gruppe der monoklonalen Gammopathien . . . . .	5
1.1.1	Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) . .	6
1.1.2	Das smoldering myeloma . . . . .	6
1.1.3	Das symptomatische Multiple Myelom . . . . .	6
1.2	Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms . . . . .	7
1.2.1	Stadieneinteilung nach Durie und Salmon . . . . .	7
1.2.2	International Staging System (ISS) . . . . .	8
1.3	Remissionsstadien des Multiplen Myeloms . . . . .	8
1.4	Die „neuen Substanzen“ . . . . .	9
1.4.1	Thalidomid . . . . .	9
1.4.2	Bortezomib . . . . .	9
1.4.3	Lenalidomid . . . . .	9
1.5	Einführung der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation beim Multiplen Myelom . . . . .	10
1.5.1	Die Induktionstherapie . . . . .	10
1.5.2	Die Stammzellmobilisierung . . . . .	11
1.5.3	Die Konditionierung . . . . .	11
1.5.4	Die Erhaltungstherapie . . . . .	12
1.6	Die Rezidivtherapie . . . . .	13
1.7	Prognostische Faktoren . . . . .	13
1.8	Fragestellung der Arbeit . . . . .	14
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1	Patienten . . . . .	15
2.2	Statistische Methoden . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>16</b>
3.1	Eigenschaften des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose . .	16
3.2	Hochdosis-Chemotherapie und autologe peripherie Blutstammzelltransplantation . . . . .	17
3.2.1	Induktions- und Mobilisierungstherapie . . . . .	17
3.2.2	Konditionierung der Hochdosis-Chemotherapie . . . . .	19
3.2.3	Erhaltungstherapie . . . . .	19

3.3	Ansprechen auf die Therapie . . . . .	21
3.4	Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) . . . . .	22
3.5	Prognostische Parameter . . . . .	25
3.5.1	Prognostische Parameter für das progressionsfreie Überleben (PFS) in der univariaten Analyse . . . . .	25
3.5.2	Prognostische Parameter für das Gesamtüberleben (OS) in der univariaten Analyse . . . . .	26
3.5.3	Prognostische Faktoren für das PFS in der multivariaten Analyse	28
3.5.4	Prognostische Faktoren für das OS in der multivariaten Analyse .	28
3.6	Therapien im Rezidiv . . . . .	33
3.6.1	Die Subgruppenanalysen der Rezidivtherapien . . . . .	36
3.7	Sekundäre Primäre Malignome (SPM) . . . . .	40
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>45</b>
4.1	Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und bestes Ansprechen auf die Therapie . . . . .	45
4.2	Prognostische Faktoren . . . . .	46
4.3	Thalidomid als Erhaltungstherapie . . . . .	47
4.4	Die Rolle der neuen Substanzen . . . . .	48
4.5	Sekundäre Primäre Malignome . . . . .	50
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Literatur</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>Publikationsliste</b>	<b>69</b>
9.1	Manuskripte . . . . .	69
9.2	Abstracts . . . . .	69
<b>10</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>70</b>

# 1 Einführung in die Grundlagen der Erkrankung und ihre Therapie

Das Multiple Myelom (MM) ist eine hämatologische Neoplasie, die ihren Ursprung im Knochenmark nimmt, wo monoklonale Plasmazellen verdrängend wachsen. Das MM geht einher mit Osteolysen, einem monoklonalem Protein im Serum und/oder Urin sowie weiteren Organschäden [1]. Das Multiple Myelom macht ca 13% aller hämatologischen Neoplasien aus [2]. Initialsymptome sind meist Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, eine Anämiesymptomatik oder bakterielle Infektionen [3].

In der weißen amerikanischen Bevölkerung, die mit der europäischen vergleichbar ist, liegt die Inzidenz bei 5,2 Fälle auf 100.000 Einwohner [2]. Damit macht es ca. 1% aller neu aufgetretenen und ca. 13% der hämatologischen Tumoren aus [2]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind 37% der Patienten unter 65 Jahren, das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei ungefähr 70 Jahren [2, 4].

Die Therapie hat sich in den letzten 30 Jahren gravierend weiterentwickelt, was zu einem deutlich längerem Überleben der Patienten geführt hat [5, 6]. Ein bedeutender Schritt war die Einführung der Hochdosis-Chemotherapie (HDT) [7] mit nachfolgender autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSZT) [8]. Neue Therapiemöglichkeiten verschaffte zudem die Einführung der sogenannten „neuen Substanzen“, namentlich Thalidomid [9], Bortezomib [10] und Lenalidomid [11]. Im Folgenden soll kurz auf die Erkrankung und ihre Therapiemöglichkeiten eingegangen werden.

## 1.1 Die Gruppe der monoklonalen Gammopathien

Zur Gruppe der monoklonalen Gammopathien gehören die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), das smoldering myeloma, das symptomatische MM, das solitäre Plasmozytom, die AL-Amyloidose, das POEMS-Syndrom sowie andere hämatologische Erkrankungen wie das Non-Hodgkin Lymphom. Sie alle haben gemeinsam, dass Immunglobuline aus einem einzigen Klon einer Plasmazelle gebildet werden. Daher produzieren diese Klone auch nur ein spezifisches monoklonales Protein, das auch Paraprotein genannt wird. Das Paraprotein besteht aus zwei schweren und zwei leichten Polypeptidketten. Die schweren Ketten werden in die Klassen der Immunglobuline (Ig) eingeteilt und heißen IgG, IgA, IgM, IgD oder IgE. Bei den leichten Ketten werden Lambda und Kappa unterschieden. Sowohl die beiden schweren als auch die beiden leichten Ketten sind bei einem Klon identisch. Das M-Protein kann in der Gelelektrophorese

als Peak gesehen und quantifiziert werden. Genauer ist hier jedoch die Serum-Protein Elektrophorese. Zur Bestimmung des Typs der schweren und leichten Ketten wird die Immunfixation angewendet [12]. Darüber hinaus können die freien Leichtketten seit einigen Jahren mit Hilfe des „Freelight assays“ quantifiziert werden.

### **1.1.1 Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)**

Die MGUS ist definiert durch ein Level an M-Protein unter 30g/l im Serum, klonale Plasmazellen im Knochenmark unter 10%, fehlende Organ- oder Knochenläsionen und der Abwesenheit von anderen proliferativen B-Zell-Erkrankungen [12]. Die MGUS muß nicht therapiert werden. Allerdings haben verschiedene Studien gezeigt, dass ein kumulatives Risiko ein MM aus einer MGUS zu entwickeln mit 1% pro Jahr besteht [13]. Daher sollten diese Patienten regelmäßig überwacht werden.

### **1.1.2 Das smoldering myeloma**

Wie die MGUS so zeigt auch das asymptomatische Myelom oder smoldering myeloma (schwelendes Myelom) keine Symptome, Organ- und/oder Knochenläsionen. Jedoch liegt der Level an M-Protein über oder gleich 30g/l und/oder die Anzahl der klonalen Plasmazellen im Knochenmark über oder gleich 10%. Das asymptomatische Myelom muß ebenfalls nicht therapiert jedoch überwacht werden [12].

### **1.1.3 Das symptomatische Multiple Myelom**

Das symptomatische MM ist definiert durch ein M-Protein im Serum und/oder Urin, Plasmazellklone im Knochenmark und Gewebs-, Organschäden und/oder Knochenläsionen [12]. Diese Organschäden sind durch die CRAB-Kriterien „caemia“, „renal disease“, „anemia“ und „bone disease“ definiert. Daneben gelten auch rezurrente Infekte, eine Amyloidose oder ein Hyperviskositätssyndrom als Organschäden. Die Plasmazellklone des MM führen zu einer Aktivierung von Osteoklasten [14] und einem gestörten Verhältnis von Knochenauf- und abbau [15], was zu Hyperkalzämie und Knochenläsionen führt. Die Nierenschädigung wird in den meisten Fällen durch die nephrotoxisch wirkenden Leichtketten des M-Proteins hervorgerufen [16] und ist bei ca. 20% der Patienten bei Diagnosestellung des MM bereits vorhanden [5, 17, 18]. Eine Anämie liegt bei ca 73% der Patienten vor [5] und kann durch verschiedene Ursachen wie die Knochenmarksinfiltration, die verminderte Nierenfunktion bedingt sein oder als chronische Tumoranämie vorliegen [19, 20]. Vom klassischen MM unterscheidet man das Leichtketten MM, dessen

Zellen nur leichte und keine schweren Polypeptidketten produzieren, und das asekretorische MM, welches weder schwere noch leichte Polypeptidketten produziert. Bei einem asekretorischen MM kann also kein M-Protein im Serum oder Urin nachgewiesen werden.

## 1.2 Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms

### 1.2.1 Stadieneinteilung nach Durie und Salmon

Bereits 1975 veröffentlichten Durie und Salmon die nach ihnen benannte und weit verbreitete Stadieneinteilung. Ziel war es, eine Einteilung zu finden, die mit der Tumormasse korreliert und eine prognostische Aussage für das Gesamtüberleben der Patienten zulässt [21].

**Stadium I** Dem Stadium I werden folgende Kriterien zugeordnet: das Hämoglobin im Serum muß größer als 10g/dl sein, das Kalzium im Serum muß kleiner/gleich 12mg/dl sein, es dürfen keine oder nur eine Knochenläsion vorhanden sein, das M-Protein im Serum muß kleiner als 5g/dl bei IgG und kleiner als 3g/dl bei IgA sein und die leichten Ketten im Urin müssen kleiner sein als 4g/24h.

**Stadium II** Ins Stadium II werden Patienten eingeteilt, die weder den Kriterien für Stadium I noch für Stadium III entsprechen.

**Stadium III** Im Stadium III liegt mindestens eins der folgenden Kriterien vor: das Hämoglobin im Serum ist kleiner als 8,5g/dl, das Kalzium im Serum ist größer als 12mg/dl, es gibt mehr als eine Knochenläsion, das M-Protein im Serum ist größer als 7g/dl bei IgG und größer als 5g/dL bei IgA oder Leichtketten im Urin sind größer als 12g/24h [21].

**Zusatz A** Der Zusatz A wird dem Stadium hinzugefügt, wenn der betreffende Patient über eine relativ normale Nierenfunktion mit einem Serum Kreatinin Wert  $<2$  mg/100ml verfügt.

**Zusatz B** Der Zusatz B wird dem Stadium hinzugefügt, wenn der betreffende Patient an einer Niereninsuffizienz mit einem Serum Kreatinin Wert  $>2$  mg/100ml leidet.

Heutzutage ist diese Einteilung abgelöst von den an der Mayo Clinic entwickelten Kriterien für eine MGUS ein smolderin myeloma und die CRAB-Kriterien [22]

### 1.2.2 International Staging System (ISS)

Um eine Stadieneinteilung zu schaffen, die eine bessere Voraussage über das Gesamtüberleben trifft, wurde 2005 das International Staging System (ISS) eingeführt. Für eine Einteilung ins ISS sind nur die beiden Laborparameter  $\beta$ 2-Mikroglobulin und Albumin im Serum erforderlich. Es wurden folgende Grenzwerte festgelegt [23]:

**Stadium 1**  $\beta$ 2-Mikroglobulin unter 3,5mg/l und Albumin  $\geq$  3,5g/dl

**Stadium 2** alles, was nicht Stadium 1 oder 3 entspricht

**Stadium 3**  $\beta$ 2-Mikroglobulin  $\geq$  5,5mg/l

### 1.3 Remissionsstadien des Multiplen Myeloms

Um den Erfolg einer Therapie besser beurteilen und die Wirkung unterschiedlicher Therapien untereinander vergleichen zu können, wurde 2006 von der International Myeloma Working Group ein neues System von Remissionsstadien eingeführt. Verkürzt sind die Stadien wie folgt definiert [24]:

**Complete Response (CR)** Eine komplette Remission ist erreicht, wenn in der Immunfixation weder im Serum noch im Urin ein Paraprotein festgestellt werden kann. Außerdem dürfen keine Weichteilinfiltrationen mehr vorliegen und es dürfen nicht mehr als 5% Plasmazellen im Knochenmark zu finden sein.

**very good Partial Response (vgPR)** Für ein sehr gutes partielles Ansprechen darf zwar noch ein M-Protein in der Immunfixation nachweisbar sein, jedoch nicht bei der Elektrophorese, oder dieser M-Gradient muß im Serum um 90% abgenommen haben.

**Partial Response (PR)** Eine partielle Remission ist erreicht, wenn der M-Gradient im Serum um 50% oder im Urin um 90% abgenommen hat.

**Stable Disease (SD)** Von einer stabilen Erkrankung spricht man, wenn keines der anderen Kriterien zutrifft.

**Progressive Disease (PD)** Das Rezidiv ist definiert durch einen Anstieg des M-Proteins um 25% über den Ausgangswert bzw. das Plateau in der Remission und mindestens 0.5g/dl im Serum oder 200mg/24h im Urin. Auch 25% mehr Plasmazellen im Knochenmark oder neue Knochenläsionen, extramedulläre Herde oder deren Wachstum definieren einen Progress.

## 1.4 Die „neuen Substanzen“

Die Bezeichnung „neue Substanzen“ umfaßt die Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid. Nachdem jahrelang keine Neuerungen in der Therapie des MM auftraten, entstand dieser Begriff, als Ende der 90er Jahre und zu Beginn des neuen Jahrtausends diese Substanzen eingeführt wurden.

### 1.4.1 Thalidomid

Thalidomid wurde Ende der 50er Jahre als Sedativum unter verschiedenen Handelsnamen, unter anderen „Contagan“, auf den Markt gebracht. 1961 wurde die teratogene Wirkung erkannt und die Substanz wieder vom Markt genommen. Schnell vermutete man zwar eine mögliche Wirksamkeit gegen Tumoren, jedoch brachte die unspezifische Suche nach Einsatzmöglichkeiten keine Ergebnisse [25]. Die antiangiogenetische Wirkung Thalidomids wurde 1994 bekannt [26]. Daraus ergab sich eine mögliche Wirksamkeit bei Patienten mit Multiplem Myelom und 1997 wurde eine Studie begonnen, die die Wirksamkeit von Thalidomid, mit einem Ansprechen von CR, vgPR oder PR bei 32% der Patienten, belegt [9]. Seitdem gehört Thalidomid zum festen Bestandteil der Therapieoptionen beim MM.

### 1.4.2 Bortezomib

Bortezomib gehört zur Gruppe der Proteasomeninhibitoren. Das Proteasom ist maßgeblich am Abbau von intrazellulären Proteinen beteiligt. Wird es blockiert, sammeln sich Eiweiße in der Zelle an und diese geht in Apoptose [27]. Tumorzellen mit einem hohen Proteinumsatz sind hiervon besonders betroffen [28]. 2003 wurde die erste Phase II Studie veröffentlicht, die eine Wirksamkeit von Bortezomib bei MM nachweisen konnte. So sprachen ungefähr ein Drittel der im Rezidiv behandelten Patienten auf die Therapie an [10]. Seit der Zulassungsstudie von Richardson et al. 2005, die im Vergleich zu Dexamethason einen Überlebensvorteil in der Rezidivtherapie zeigte [29], ist auch Bortezomib nicht mehr aus der Therapie wegzudenken.

### 1.4.3 Lenalidomid

Lenalidomid ist die jüngste der drei neuen Substanzen und wurde, auf der Suche nach einer nebenwirkungsärmeren Substanz, als Analogon von Thalidomid in den 90er Jahren entwickelt [30]. 2006 konnte in einer Phase II Studie die Wirksamkeit bei MM und eine geringere Toxizität gezeigt werden [11]. Seit den Zulassungsstudien von Weber et al. und

Dimopoulos et al. 2007 [31, 32] ist Lenalidomid ebenfalls fester Bestandteil der Therapie des MM.

## **1.5 Einführung der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation beim Multiplen Myelom**

Die von Alexanian 1969 entwickelte Chemotherapie, bestehend aus der regelmäßigen oralen Einnahme einer Kombination aus niedrig dosiertem Melphalan und Prednisolon, war bis Anfang der 90er Jahre die etablierte Therapie des MM [33]. Das mediane Überleben war jedoch nicht länger als 30 Monate und auch die intensive Suche nach anderen Substanzen und Kombinationen für eine Chemotherapie brachte keinen Fortschritt [34, 35]. Einen entscheidenden Fortschritt gab es 1983 als McElwain die Wirksamkeit einer einmaligen hochdosierten Melphalangabe bei Patienten, die auf die bisherige Therapie nicht mehr ansprachen, entdeckte [7]. Jedoch war diese Therapie stark knochenmarkstoxisch und ca. ein Drittel der Patienten verstarben darauf an Infektionen durch die starke und lange andauernde Neutropenie. Wie Barlogie 1986 zeigen konnte, lässt sich die Mortalität nach einer hochdosierten Melphalangabe durch eine autologe (körpereigene) Stammzelltransplantation beherrschen [8]. Somit war der Weg frei für eine neue Therapieform, die Hochdosis-Chemotherapie (HDT) mit nachfolgender autologer PBSZT. Nun galt es, die Effektivität der HDT mit PBSZT im Vergleich zu konventionellen Chemotherapien zu überprüfen. Als erste prospektive randomisierte Studie konnte die Studie der Intergroupe Francophone du Myelome nachweisen, dass sowohl mehr Patienten nach 7 Jahren rezidivfrei waren als auch die Anzahl der noch lebenden Patienten nach 7 Jahren höher war [36]. Eine andere Studie kam zu dem gleichen Ergebnis [37], drei andere Studien konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen [38, 39, 40]. Diese letzteren sind zum Teil wegen ihres Designs umstritten und nur schwer untereinander vergleichbar. Insgesamt gesehen, wird die HDT mit PBSZT heute für Patienten unter 65 Jahren als Therapie der Wahl zur Erstbehandlung des MM angesehen [41].

### **1.5.1 Die Induktionstherapie**

Bei einem neu diagnostizierten und für eine HDT vorgesehenen Patienten mit MM wird zuerst eine Induktionstherapie eingeleitet. Diese hat, bei geringer Toxizität, zum Ziel, das Wachstum des MM kurzfristig zu stoppen. Hierfür stehen zum einen klassische Chemotherapeutika wie die Kombination aus Vincristin und Adriamycin und Dexamethason (VAD) oder die oral verfügbare Kombination aus Idarubicin und Dexamethason (ID) zur

Verfügung [42]. Zum anderen gibt es Kombinationen, die die neuen Substanzen einschließen. Diese neuen Kombinationen weisen sehr gute Ansprechraten auf und verdrängen immer mehr die klassischen Kombinationen [30]. Besonders Bortezomib-haltige Kombinationen zeigen sich als vielversprechend und nebenwirkungsarm, jedoch fehlen noch Langzeitergebnisse [43].

### 1.5.2 Die Stammzellmobilisierung

Nach der Induktionstherapie erfolgt die Mobilisierung von Blutstammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut. Dies kann sowohl mit einer zytotoxischen Chemotherapie, zum Beispiel mit Cyclophosphamid oder mit Cyclophosphamid und Adriamycin (CA), mit hämatopoietischen Wachstumsfaktoren, wie dem Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktor (G-CSF) oder Pegfilgrastim erfolgen [44, 45, 46]. Danach werden die Zellen durch ein extrakorporales Aphaeseverfahren gesammelt, kryokonserviert und nach der HDT reinfundiert [47].

### 1.5.3 Die Konditionierung

Die in den Anfängen der HDT häufig gebrauchte Konditionierung mit Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> und einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) wurde auf Grund der Erkenntnis verlassen, dass eine alleinige Konditionierung mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> zu gleichen Ansprechraten, jedoch deutlich weniger schweren Nebenwirkungen wie Mukositiden führt [48, 49]. Außerdem zeigte sich, dass auch das Gesamtüberleben (OS) bei Konditionierungen mit einer TBI signifikant schlechter ist [49]. Durch diese Ergebnisse wurde Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> zur Standardkonditionierung. Zwar konnte in einer Düsseldorfer Studie gezeigt werden, dass eine intensivere Konditionierung mit Idarubicin 60 mg/m<sup>2</sup> und Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> und Cyclophosphamid 120 mg/kgKG (IMC) bessere Ansprechraten bringt, jedoch auch schwere Nebenwirkungen häufiger auftreten und die therapieassoziierte Mortalität steigt [50].

Bei älteren Patienten über 65 Jahren, bei Patienten in eingeschränktem körperlichem Zustand oder bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz gibt es die Möglichkeit, eine HDT mit reduzierter Intensität durchzuführen. Hier wird meist eine Konditionierung mit Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> angewendet [51].

Zur besseren Verträglichkeit gibt es bei älteren Patienten auch die Möglichkeit, die Melphalan-Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> auf zwei sequentielle Dosen von Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> aufzuteilen [52]. Diese werden mit einem zeitlichen Intervall verabreicht und entsprechen der im Folgenden beschriebenen Tandem HDT mit einer geringen Dosis.

In dem Bestreben bessere Ansprechraten zu erreichen, welche mit einem längeren OS assoziiert sind, wurde das Therapiekonzept der Tandem HDT entwickelt. Dabei werden zwei HDT mit PBSZT hintereinander durchgeführt. Tatsächlich zeigte sich hierbei ein längeres Ereignis-freies Überleben (EFS) und OS [53]. In der Subgruppenanalyse zeigt sich jedoch auch, dass nur die Patienten von der zweiten Transplantation profitierten, die nach der ersten keine CR oder vgPR erreicht hatten [53].

#### 1.5.4 Die Erhaltungstherapie

Um nach der HDT ein Rezidiv möglichst lange hinaus zu zögern, gibt es die Möglichkeit, eine Erhaltungstherapie zu geben. Als erste Substanz wurde hierzu Interferon (IFN) lange Zeit verwendet. Jedoch kamen verschiedene Studien zum Benefit von Interferon zu unterschiedlichen Ergebnissen. In zwei Metaanalysen der randomisierten Studien lag die Verlängerung des EFS und OS nur zwischen 4 und 7 Monaten [54, 55]. Dabei darf man nicht außer Acht lassen, dass es sich um eine nebenwirkungsreiche Substanz handelt, die nur von ca. 10% der Patienten vertragen wird [56, 57].

Zur Erhaltungstherapie als besser geeignete Substanz hat sich Thalidomid herausgestellt. In verschiedenen randomisierten Studien konnten bessere Ansprechraten und eine Verlängerung des EFS und OS belegt werden. Da jedoch häufig Polyneuropathien und andere Nebenwirkungen auftreten, kam es bei bis zu 70% der Patienten zu Therapieabbrüchen [58, 59, 60, 61].

Um sich den positiven Graft-versus-myeloma Effekt einer allogenen Transplantation zu Nutze zu machen, jedoch die toxischen Effekte einer myeloablativen Therapie zu vermeiden, wurde das Prinzip einer allogenen Transplantation mit reduzierter Intensität (RIC) entwickelt. Hierbei kommt es zu einem Chimärismus, also zu zwei nebeneinander existierenden Immunsystemen im Empfängerorganismus. Diese RIC allogene Transplantation kann als experimentelle Konsolidierungstherapie bei MM eingesetzt werden [62]. Auch geht sie immer noch mit einer Mortalität von bis zu 15% im ersten Jahr einher [63].

Lenalidomid und Bortezomib sind zur Zeit nur im Rahmen von Studien zur Erhaltungstherapie verfügbar. Besonders auf Lenalidomid liegen große Hoffnungen, da es zur gleichen Wirkgruppe wie Thalidomid gehört, jedoch deutlich weniger Nebenwirkungen aufweist. Erste Studienergebnisse für Lenalidomid sind sehr vielversprechend ausgefallen mit einem, im Vergleich zur Placebo-Gruppe, fast doppelt so langem EFS und geringen Abbruchraten [64].

## 1.6 Die Rezidivtherapie

Die neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid sind beim rezidivierenden MM wirksam und für diesen Gebrauch zugelassen [9, 10, 11]. Sie können entweder einzeln, untereinander kombiniert oder auch mit konventioneller Chemotherapie, zum Beispiel Bendamustin, gegeben werden.

Insgesamt kann man sagen, dass man eine bereits angewendete Substanz für eine neue Therapie beibehalten sollte, wenn sie vorher erfolgreich eingesetzt wurde und eine lang andauernde Remission induziert hat. Ist dies nicht der Fall, sollte mit einer anderen Substanz oder Kombination therapiert werden. Nach der ersten Therapie nach Erstdiagnose gilt hier die Grenze von zwei Jahren Remission, danach gilt die Grenze von einem Jahr [65]. Dies trifft auch auf eine zweite HDT mit PBSZT zu, die im Rezidiv angewendet werden kann [66].

## 1.7 Prognostische Faktoren

Prognostische Faktoren werden gebraucht, um zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Voraussage über den Verlauf der Erkrankung und die Wirksamkeit der Therapie zu machen. Als solche wurden ein fortgeschrittenes Alter, eine Niereninsuffizienz, ein hoher  $\beta_2$ -Mikroglobulinwert, ein niedriger Albuminwert, hohe Werte des CRP oder der LDH, niedrige Thrombozyten oder ein abnormer Karyotyp identifiziert [22, 23, 67]. Da die Therapie des MM in absehbarer Zeit durch weitere wirksame Substanzen bereichert werden wird, werden sich wohl auch die prognostischen Faktoren in Zukunft verändern [67].

Außerdem wurde festgestellt, dass das Ansprechen auf die Therapie ein ganz wichtiger prognostischer Marker ist. Das Erreichen einer CR oder vgPR geht statistisch mit einem längeren Überleben einher [68, 69].

## 1.8 Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Studie soll untersuchen, welche Ergebnisse durch die Behandlung mit einer HDT und PBSZT in Düsseldorf erreicht werden konnten. Ferner soll geklärt werden, ob prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung identifiziert werden können und welchen Einfluß verschiedene Behandlungsmodalitäten, insbesondere mit den „neuen Substanzen“, auf den Krankheitsverlauf und das Überleben der Patienten haben.

Durch das längere Überleben aufgrund der Weiterentwicklung der Therapie bei Patienten mit MM rücken nun neue Probleme, wie das Auftreten von Zweitneoplasien, auch als Sekundäre Primäre Malignome (SPM) bezeichnet, in den Vordergrund. Daher soll die Häufigkeit von SPM miterfasst und Risikofaktoren für das Auftreten eines SPM gefunden werden.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

In diese retrospektive klinische Analyse wurden 313 Patienten mit MM eingeschlossen, die zwischen Dezember 1994 und Januar 2009 eine HDT mit PBSZT in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinischen Immunologie des Universitätskrankenhauses der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erhielten. Die Patienten wurden aus dem Transplantationsregister der Klinik identifiziert. Alle Parameter wurden durch eine Aktenrecherche in den Archiven des Universitätsklinikums Düsseldorf und durch Recherche im digitalen Programm „Medico“ erhoben. Nicht vorhandene Daten wurden teilweise durch eine Telefonrecherche bei den weiterbehandelnden Kliniken, hämatologischen Praxen und Hausarztpraxen nacherhoben. Die retrospektive Analyse erfolgte nach Zustimmung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität.

### 2.2 Statistische Methoden

Folgende Parameter wurden mit Hilfe einer Excel-Tabelle erfasst: Name und Vorname der Patienten, Geburtsdatum, Geschlecht, Subtyp der schweren und leichten Ketten, Stadium nach S&D bei Erstdiagnose, Datum der Erstdiagnose, Laborparameter bei Erstdiagnose ( $\beta$ 2-Mikroglobulin, Albumin, Hämoglobin, Thrombozyten, LDH, CRP), Zytogenetik bei Erstdiagnose, Therapien vor der HDT, Datum der HDT, Art der Induktions-, der Mobilisierungs-, der Konditionierungs- und der Erhaltungstherapie, Remissionsstadien, Progress nach HDT mit Datum, Therapien im Rezidiv, Follow-up Datum, tot oder lebendig zum Zeitpunkt des Follow-up, Todesursache, Datum eines extramedullären Befalls, Datum einer MGUS oder Stadium 1 vor Erstdiagnose und Auftreten von anderen Tumoren.

Die Remission wurde nach den Kriterien der International Myeloma Working Group von 2006 erhoben [24]. Hierbei wurde jedoch der Remissionsstatus der sCR nicht berücksichtigt und eine CR nicht routinemäßig durch eine Knochenmarkspunktion bestätigt. Das Remissionsstadium wurde 3 - 10 Tage vor der HDT, 3 und 9 Monate nach HDT beurteilt. Die „best response“ wurde aus dem besten Remissionsstatus nach 3 oder 9 Monaten gebildet. Der Krankheitsprogress wurde ebenfalls nach den Kriterien der International Myeloma Working Group von 2006 erhoben [24].

Als Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde der Therapiebeginn gewählt, wenn dieser deutlich nach dem Zeitpunkt der Erstdiagnose lag. Dies kam z.B. dann vor, wenn bei Erst-

diagnose ein Stadium II nach S&D ohne Behandlungsindikation vorlag.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde ab dem Zeitpunkt der HDT bis zum Eintreten eines Krankheitsprogresses, bis zum Tod oder bis zum letzten „follow-up“ erfasst. Zensiert wurden alle Fälle, in denen zu diesem Zeitpunkt kein Progress stattgefunden hatte. Das Gesamtüberleben (OS) wurde ab dem Zeitpunkt der HDT bis zum Tod oder bis zum letzten „follow-up“ erfasst. Zensiert wurden alle Fälle, bei denen der Tod noch nicht eingetreten war. Das PFS und das OS wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers und log-Rank Tests, die Signifikanz, die Hazard ratio und das 95% Konfidenzintervall mit der Cox-Regression berechnet [70].

Die Subgruppenanalysen der kontinuierlichen Variablen wurden mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Variablen und die der kategorischen Variablen mit dem Fisher-Test ([www.langsrud.com/fisher.htm](http://www.langsrud.com/fisher.htm)) durchgeführt.

Zur Identifizierung von prognostischen Faktoren für das PFS und das OS wurde je eine univariate Analyse durchgeführt. Hierbei wurden die Patientencharakteristika bei Erstdiagnose, die Ansprechraten und die unterschiedlichen Therapien inklusive der Rezidivtherapien eingeschlossen. Mit den in der univariaten Analyse signifikanten Parametern ( $p \leq 0.050$ ) wurde daraufhin eine multivariate Analyse unternommen.

Die statistischen Analysen erfolgten mit SPSS 16 und dem Fisher-Test ([www.langsrud.com/fisher.htm](http://www.langsrud.com/fisher.htm)).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Es konnten 313 Patienten mit MM und HDT identifiziert werden, deren Charakteristika in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Von diesen 313 Patienten waren 119 weiblich und 194 männlich, was einem Verhältnis von 38% zu 62% entspricht. Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose lag im Median bei 55 Jahren, wobei der Jüngste 31 und der Älteste 74 Jahre alt war. Bei 185 Patienten (59%) lag IgG als Typ der schweren Ketten vor, bei 63 (20%) IgA, bei 7 (2%) IgD, bei einem (0,3%) IgM, bei 52 (17%) lag ein MM vom Leichtkettentyp und bei 5 (2%) ein asekretorisches MM vor.

Bei der Stadieneinteilung nach Durie & Salmon verteilten sich 9 (3%), 46 (15%) und 254 (81%) Patienten auf die Stadien I, II und III. Die Zusätze A und B waren bei 263 (84%) bzw. 46 (15%) vorhanden und bei 4 (1%) Patienten konnte kein Stadium erhoben

werden. Bei der Einteilung gemäß ISS entsprachen 162 (52%), 83 (27%) und 46 (15%) Patienten den Stadien I, II, und III. Es konnten 22 (7%) Patienten nicht klassifiziert werden. Bei 24 (8%) Patienten wurde eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) vor Behandlungsbeginn dokumentiert, bei 38 (12%) lag ein unbehandeltes Stadium I nach Durie & Salmon vor dem eigentlichen Behandlungsbeginn.

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei nur 19 (6%) Patienten vor 1996, 94 (30%) wurden in den Jahren 1996 bis einschließlich 2000, 126 (40%) in den Jahren 2001 bis einschließlich 2005 und 74 (24%) nach 2005 diagnostiziert. Die Laborparameter beta-2-Mikroglobulin, Albumin und LDH lagen im Median bei 2.7 mg/l (Spannweite 0.1 - 52.2 mg/l), 4.1g/dl (Spannweite 1.5 - 5.6 g/dl) und 173 U/l (Spannweite 67 - 1261 U/l). Die Medianwerte von CRP, Hämoglobin und Thrombozyten lagen bei 0.3 mg/dl (Spannweite 0.1 - 29 mg/dl), 11.3 g/dl (Spannweite 4.7 - 17.3 g/dl) und  $224 \cdot 10^6/\text{ml}$  (Spannweite  $110 - 514 \cdot 10^6/\text{ml}$ ).

Zytogenetische Befunde im Sinne einer konventionellen Banden-Analyse konnten bei Erstdiagnose nur bei 142 (45%) Patienten erhoben werden. Bei 103 (73%) Patienten ist ein normaler, bei 39 (27%) ein abnormer Karyotyp dokumentiert.

Von den 313 Patienten haben 258 (82%) eine klassische Induktionstherapie erhalten. Die übrigen 55 (18%) wurden mit einer anderen Chemotherapie noch vor der Induktion behandelt. Darunter sind 32 Patienten, bei denen der Beginn der ersten Chemotherapie länger als 12 Monate vor der HDT liegt. Jedoch unterscheiden sich die beiden Gruppen weder im OS ab der HDT ( $p=0.5$ ) noch im PFS ab der HDT ( $p=0.5$ ). Daher wurden diese Patienten in die Analyse mit einbezogen.

## **3.2 Hochdosis-Chemotherapie und autologe peripherie Blutstammzelltransplantation**

Tabelle 2 sind die verschiedenen Therapien des Gesamtkollektivs zu entnehmen.

### **3.2.1 Induktions- und Mobilisierungstherapie**

Die häufigste Induktionstherapie bestand in 228 (73%) Fällen aus Idarubicin und Dexamethason (ID). Vincristin und Adriamycin und Dexamethason (VAD) wurde bei 24 (8%) Patienten, Vincristin und Idarubicin und Dexamethason (VID) bei 11 (4%) und eine Bortezomib haltige Induktionstherapie bei 17 (5%) Patienten verabreicht. In 31 (10%) Fällen wurden andere Induktionen verwendet, die sich nicht in die genannten einsortieren lassen, wie z.B. eine Kombination aus den Genannten, Melphalan, nur Dexamethason oder

**Tabelle 1:** Patientencharakteristika bei Erstdiagnose

---

	n=313
Geschlecht (m - f)	194 - 119
Alter (Jahre; Median; Spannweite)	55 (31 - 74)
Myelom Subtyp (%)	
IgG	185 (59)
IgA	63 (20)
IgD	7 (2)
IgM	1 (0.3)
Leichtketten-Typ	52 (17)
asekretorisch	5 (2)
Leichtketten-Typ (%)	
lambda	106 (34)
kappa	202 (65)
keine	5 (2)
Stadium nach Salmon & Durie (%)	
I	9 (3)
II	46 (15)
III	254 (81)
A	263 (84)
B	46 (15)
unbekannt	4 (1)
ISS Stadium (%)	
I	162 (52)
II	83 (27)
III	46 (15)
unbekannt	22 (7)
vorherige MGUS (%)	24 (8)
vorheriges Stadium I (%)	38 (12)
Laborparameter (Median; Spannweite)	
ß2-Mikroglobulin	2.7 (0.1 - 52.2)
Albumin	4.1 (1.5 - 5.6)
LDH	173 (67 - 1261)
CRP	0.3 (0.1 - 29)
Hämoglobin	11.3 (4.7 - 17.3)
Thrombozyten	224 (110 - 514)
Zytogenetik (%)	
normal	103 (33)
abnormal	39 (12)
unbekannt	171 (55)

---

keine Induktion. Bei einem Patienten konnte die Induktionstherapie nicht festgestellt werden. Die Anzahl der Induktionszyklen lag im Median bei 3 mit einer Spannweite von 1 bis 11, wobei 297 (95%) Patienten 1 bis 6 Induktionszyklen und nur 5 (2%) mehr als 6 Induktionszyklen erhielten. Bei 11 Patienten konnte keine genaue Angabe über die Anzahl der Induktionszyklen gefunden werden. Zur Stammzellmobilisierung haben 214 (68%) Patienten Cyclophosphamid und 64 (20%) Patienten Cyclophosphamid und Adriamycin (CA) erhalten. Andere Mobilisierungen waren selten mit 10 (3%) Fällen. Bei 25 (8%) Patienten konnten keine Angaben über die Art der Mobilisierung gefunden werden. Die Anzahl der Mobilisierungszyklen lag im Median bei 1 (Spannweite 1 - 4).

### **3.2.2 Konditionierung der Hochdosis-Chemotherapie**

Die gebräuchlichste Konditionierung war eine einmalige Gabe von Melphalan 200mg/m<sup>2</sup>. Diese wurde bei 223 (71%) Patienten angewendet. In 41 (13%) Fällen wurde die Melphalandois wegen hohen Alters oder einer Niereninsuffizienz reduziert. Die Kombination aus Idarubicin und Melphalan und Cyclophosphamid (IMC) wurde bei 26 (8%) Patienten angewendet. Konditionierungen aus Busulphan und Melphalan wurden bei 2 (1%) Patienten, Tandem Transplantationen mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> auch bei 2 (1%) Patienten und Tandem-Transplantationen mit Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> bei 11 (4%) Patienten angewendet. Bei 8 (3%) Patienten konnte die Art der Konditionierung nicht festgestellt werden. Vor 1996 fanden 5 (2%) Transplantationen statt. Im Interval von 1996 bis einschließlich 2000 und 2001 bis einschließlich 2005 wurden 89 (24%) und 127 (41%) Patienten transplantiert. Danach bis Januar 2009 waren es 92 (29%) Patienten.

### **3.2.3 Erhaltungstherapie**

Zur Erhaltungstherapie nach HDT wurden IFN bei 116 (37%) oder Thalidomid bei 109 (35%) Patienten verwendet, oder es wurde als Konsolidierung eine allogene Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei 18 (6%) Patienten durchgeführt. Einmal wurde Lenalidomid als Erhaltungstherapie gegeben. 50 (16%) Patienten erhielten keine Erhaltungstherapie und bei 19 (6%) konnte diese nicht festgestellt werden.

**Tabelle 2:** Therapien des Gesamtkollektivs

	n=313
Induktion (%)	
ID	228 (73)
VAD	24 (8)
Bortezomib haltig	18 (6)
VID	11 (3.5)
andere	31 (10)
unbekannt	1 (0.3)
Induktionszyklen (Median; Spannweite)	3 (1 - 11)
1 - 6 (%)	297 (95)
7 - 11 (%)	5 (1.6)
unbekannt (%)	11 (3.5)
Mobilisierung (%)	
CA	64 (20)
Cyclophosphamid	214 (68)
andere	10 (3)
unbekannt	25 (8)
Mobilisierungszyklen (Median; Spannweite)	1 (1 - 4)
Konditionierung (%)	
Melphalan 200	223 (71)
Melphalan reduziert	41 (13)
IMC	26 (8)
Tandem Melphalan 200	2 (0.6)
Tandem Melphalan 100	11 (3.5)
Busulphan/Melphalan	2 (0.6)
unbekannt	8 (3)
Datum der HDT (%)	
vor/gleich 1995	5 (1.6)
1996 - 2000	89 (24)
2001 - 2005	127 (41)
nach 2005	92 (29)
Erhaltungstherapie (%)	
IFN	116 (37)
Thalidomid	109 (35)
Lenalidomid	1 (0.3)
allo-Transplantation RIC	18 (6)
keine	50 (16)
unbekannt	19 (6)

### 3.3 Ansprechen auf die Therapie

Das Ansprechen auf die Therapie vor der HDT, 3 Monate nach der HDT und als „best response“ ist in Tabelle 3 zusammengefasst und in Abbildung 1 verdeutlicht. Zum Zeitpunkt vor HDT befanden sich 15 (5%) Patienten in CR, 38 (12%) in vgPR, 153 (49%) in PR, 81 (26%) in SD und bei 8 (3%) war es zu einem Fortschreiten der Krankheit gekommen, während bei 18 (6%) Patienten kein Status erhoben werden konnte. Zum Zeitpunkt 3 Monate nach der Transplantation lag bei 41 (13%) Patienten eine CR, bei 98 (31%) eine vgPR, bei 125 (40%) eine PR, bei 21 (7%) eine SD und bei 5 (2%) Patienten eine PD vor. Sechs (2%) Patienten waren zu diesem Zeitpunkt an den Folgen der HDT verstorben und bei 17 (5%) konnte kein Ansprechen erhoben werden. Als bestes festgestelltes Ansprechen (best response) auf die HDT fand sich in 60 (19%) Fällen eine CR, in 104 (33%) eine vgPR in 103 (33%) eine PR, in 19 (6%) eine SD und in 5 (2%) Fällen eine PD. Bei 16 (5%) Patienten konnte keine „best response“ ermittelt werden.

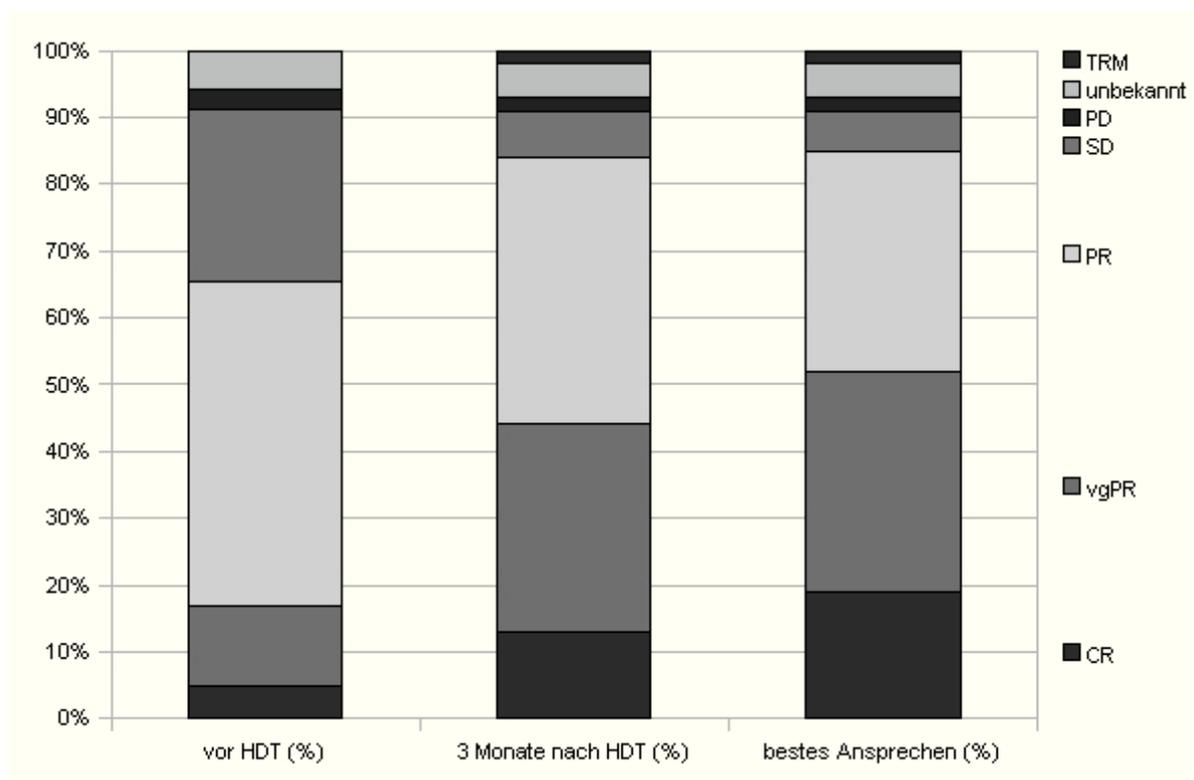
Von den Patienten, die keine oder eine Erhaltungstherapie mit IFN erhielten, erreichten 46% ein bestes Ansprechen in Form einer CR oder vgPR. Bei den Patienten mit einer Erhaltungstherapie bestehend aus Thalidomid waren es 65%.

**Tabelle 3:** Remissionsraten des Gesamtkollektivs

	vor HDT (%)	3 Monate nach HDT (%)	„best response“ (%)
CR	15 ( 5 )	41 (13)	60 (19)
vgPR	38 (12)	98 (31)	104 (33)
PR	153 (49)	125 (40)	103 (33)
SD	81 (26)	21 ( 7 )	19 ( 6 )
PD	8 (2.6)	6 (1.6)	5 (1.6)
TRM		6 (1.9)	6 (1.9)
unbekannt	18 ( 6 )	17 ( 5 )	16 ( 5 )

CR=komplettes Ansprechen, vgPR=sehr gutes partielles Ansprechen, PR=partielles Ansprechen, SD=stabile Erkrankung, PD=progrediente Erkrankung, TRM=Therapieassoziiertes Versterben

Abbildung 1: Verteilung der Remissionsstadien

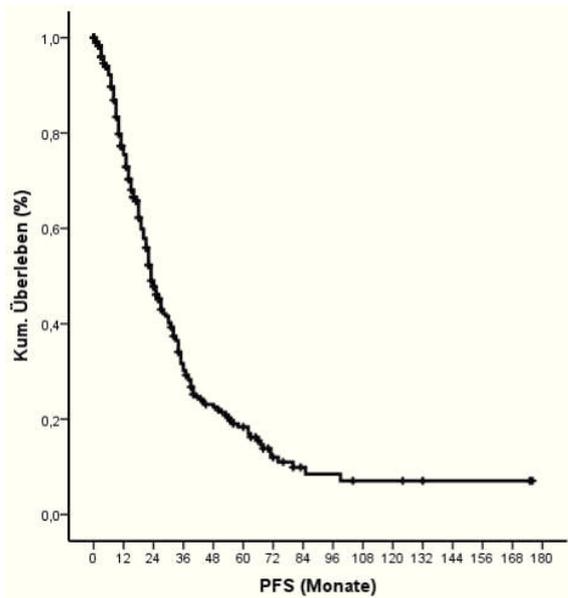


### 3.4 Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS)

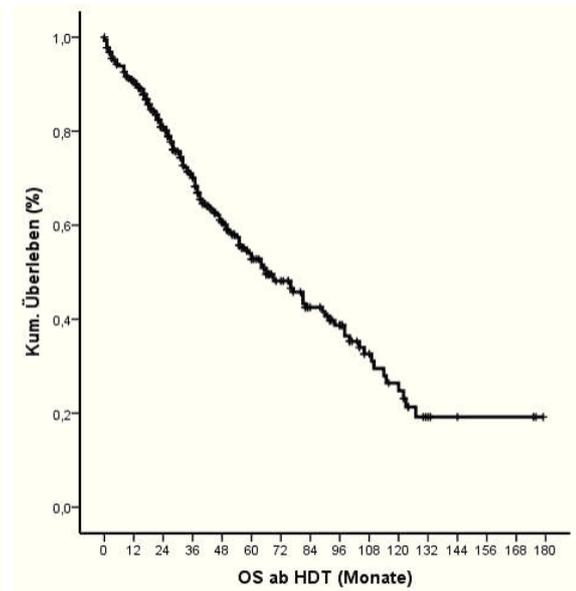
Das mediane PFS ab dem Zeitpunkt der HDT (Abbildung 2) betrug für das Gesamtkollektiv 23 Monate und das mediane OS ab dem selben Zeitpunkt (Abbildung 3) 66 Monate, also 5.5 Jahre. Das OS ab dem Zeitpunkt des Rezidivs lag bei 31 Monaten. Zu den Zeitpunkten 3, 4 und 5 Jahre nach der HDT hatten noch 30%, 23% und 18% der Patienten keinen Krankheitsprogress erlitten. Zu den Zeitpunkten 3, 5, 7 und 10 Jahre nach HDT lebten von allen Patienten noch 70%, 53%, 43% und 25%.

Von den Patienten, die nach einem konventionellen Schema mit einer HDT und einer Erhaltungstherapie mit IFN oder keiner Erhaltungstherapie behandelt wurden, waren nach 3 Jahren noch 22% progressionsfrei und 65% von ihnen lebten zu diesem Zeitpunkt noch (Abbildungen 4 und 5). Von den Patienten mit einer Thalidomid Erhaltungstherapie waren nach 3 Jahren noch 65% progressionsfrei und es lebten noch 82% von ihnen (Abbildungen 6 und 7).

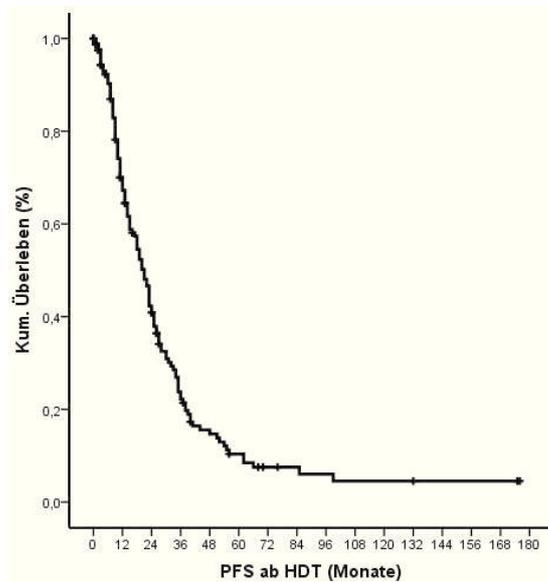
**Abbildung 2:** progressionsfreies Überleben  
ganzes Kollektiv



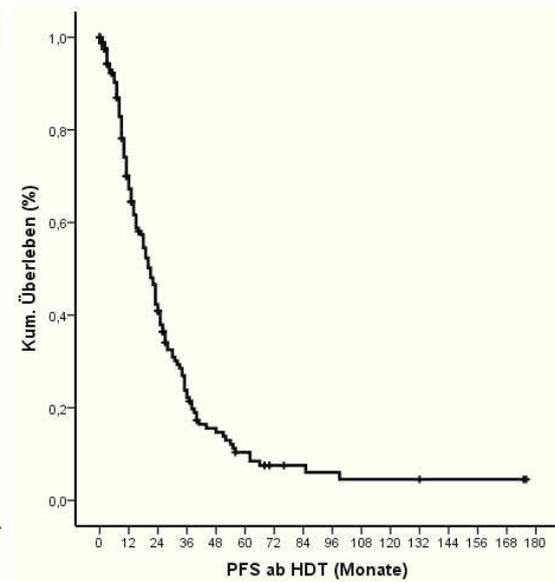
**Abbildung 3:** Gesamtüberleben  
ganzes Kollektiv



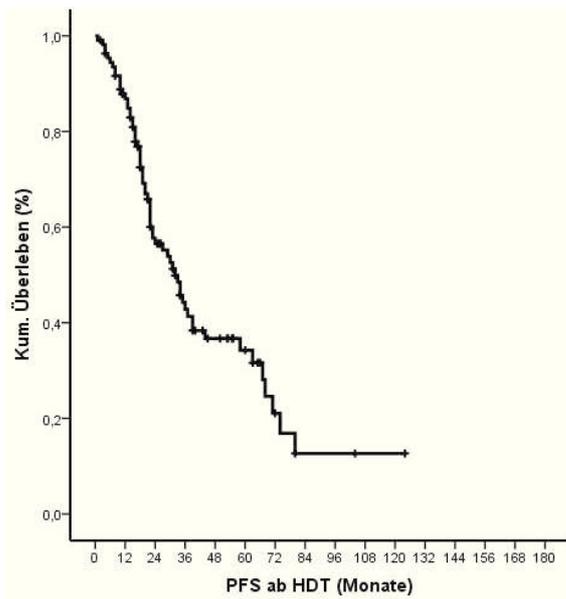
**Abbildung 4:** progressionsfreies Überleben ohne neue Substanzen



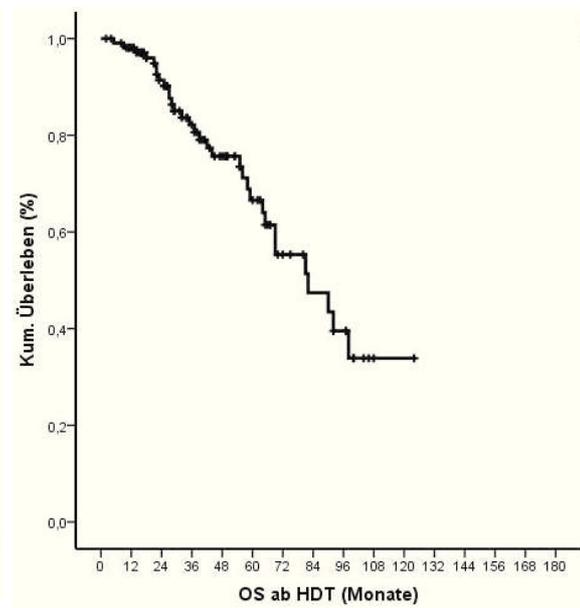
**Abbildung 5:** Gesamtüberleben ohne neue Substanzen



**Abbildung 6:** progressionsfreies Überleben mit Thalidomid



**Abbildung 7:** Gesamtüberleben mit Thalidomid



## 3.5 Prognostische Parameter

Eine univariate Analyse wurde zur Identifizierung von prognostischen Faktoren durchgeführt und ist in den Tabellen 4 und 5 abgebildet. Die Ergebnisse der folgenden multivariaten Analyse zeigt Tabelle 6.

### 3.5.1 Prognostische Parameter für das progressionsfreie Überleben (PFS) in der univariaten Analyse

Bei den Parametern, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben wurden, zeigte sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich eines verlängerten PFS für ein Alter unter 70 Jahren ( $p=0.03$ , HR 2.2, 95%CI 1.1 - 4.3), einen Schwerekettenotyp IgG ( $p=0.03$ , HR 1.4, 95%CI 1.1 - 1.8), ein Stadium A nach Durie & Salmon ( $p=0.001$ , HR 2.0, 95%CI 1.3 - 2.9), eine Vorphase im Stadium 1 ( $p=0.03$ , HR 1.7, 95%CI 1.1 - 2.7), ein Hämoglobin über 10 g/dl ( $p=0.004$ , HR 1.5, 95%CI 1.1 - 2.1) und eine normale Zytogenetik ( $p=0.04$ , HR 1.6, 95%CI 1.0 - 2.4). Verglich man die Patienten mit einem Stadium I oder II nach ISS, so zeigte sich zwar ein Trend zu einem längeren PFS in den Stadien I und II, jedoch wurde statistisch keine Signifikanz erreicht ( $p=0.06$ , HR 1.4, 95%CI 1.0 - 2.1).

Patienten, die eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie erhielten ( $n=18$ ), hatten ein signifikant kürzeres PFS ( $p=0.02$ , HR 0.5, 95%CI 0.3 - 0.9). Die anderen Induktionstherapien zeigten keine signifikante Auswirkung auf die Dauer des PFS.

Bei den Konditionierungen zeigte sich ein längeres PFS für eine Konditionierung mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> gegenüber einer reduzierten Konditionierung mit Melphalan ( $p=0.02$ , HR 1.6, 95%CI 1.1 - 2.4), unabhängig ob die Dosis auf Grund des Alters ( $p=0.05$ , HR 1.4, 95%CI 1.0 - 1.9) oder einer Niereninsuffizienz ( $p=0.001$ , HR 3.0, 95%CI 1.6 - 5.7) reduziert wurde.

Grundsätzlich ging eine Erhaltungstherapie mit einem längeren PFS einher ( $p<0.001$ , HR 4.0, 95%CI 2.7 - 6.0). Dies galt auch für alle Erhaltungstherapien im Einzelnen: Patienten mit Thalidomid ( $p<0.001$ , HR 2.9, 95%CI 1.8 - 4.6) oder Interferon ( $p=0.007$ , HR 1.8, 95%CI 1.2 - 2.8) als Erhaltungstherapie oder einer allogenen Transplantation mit verminderter Dosisintensität als Konsolidierungstherapie ( $p=0.009$ , HR 2.8, 95%CI 1.3 - 6.1) hatten ein längeres PFS als Patienten ohne Erhaltungs- oder Konsolidierungstherapie. Verglich man diese Therapien untereinander, so zeigte sich ein längeres Überleben bei Patienten, die Thalidomid als Erhaltungstherapie erhalten haben gegenüber Patienten mit einer Interferon-Erhaltungstherapie ( $p=0.002$ , HR 1.7, 95%CI 0.6 - 2.8).

Ein Ansprechen in Form einer CR oder vgPR drei Monate nach der HDT ( $p=0.01$ ,

HR 1.4, 95%CI 1.1 - 1.9) oder als „best response“ ( $p < 0.001$ , HR 1.7, 95%CI 1.3 - 2.3) waren ebenfalls signifikant mit einem längeren PFS assoziiert. Das Ansprechen vor HDT zeigte keine Signifikanz ( $p = 0.2$ , HR 1.3, 95%CI 0.9 - 1.9).

### 3.5.2 Prognostische Parameter für das Gesamtüberleben (OS) in der univariaten Analyse

Bei den Parametern, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben wurden, zeigte sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich eines verlängerten OS für den Schwerekettyp IgG ( $p < 0.001$ , HR=1.8, 95%CI 1.3 - 2.5), für ein Hämoglobin größer als 10 g/dl ( $p = 0.001$ , HR=1.9, 95%CI 1.3 - 2.6), ein beta-2-Mikroglobulin kleiner als 3,5 mg/dl ( $p = 0.03$ , HR=1.5, 95%CI 1.0 - 2.2), ein normales CRP ( $p = 0.02$ , HR=1.5, 95%CI 1.1 - 2.1) und ein Stadium A nach Durie und Salmon ( $p < 0.001$ , HR 2.4, 95%CI 1.5 - 3.6). Auch das Alter zum Zeitpunkt der HDT zeigte signifikante Auswirkung auf das OS. Sowohl alle Patienten jünger als 50 Jahre ( $p = 0.03$ , HR=1.6, 95%CI 1.1 - 2.3), als auch alle unter 55 Jahren ( $p = 0.02$ , HR=1.5, 95%CI 1.1 - 2.1) und alle unter 60 Jahren ( $p = 0.03$ , HR=1.5, 95%CI 1.0 - 2.1) hatten ein längeres Überleben ab der Diagnosestellung. Patienten mit einem ISS-Stadium I und II zeigten gegenüber Patienten mit einem ISS-Stadium III einen Trend zu einem längeren OS, jedoch erreichte dies kein Signifikanzniveau ( $p = 0.06$ , HR 1.5, 95%CI 1.0 - 2.4).

Bei den verschiedenen Induktionstherapien konnten keine signifikanten Auswirkungen auf das OS der Patienten festgestellt werden.

Die Konditionierung mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> zeigte sich der reduzierten Melphalankonditionierung als überlegen ( $p = 0.008$ , HR=1.9, 95%CI 1.1 - 2.2). Dies ist vor allem auf die Patienten zurückzuführen, die eine Dosisreduzierung auf Grund ihrer Niereninsuffizienz erhielten ( $p = 0.02$ , HR=2.3, 95%CI 1.1 - 4.5) und nicht auf jene, die wegen ihres Alters über 65 Jahre die reduzierte Konditionierung erhielten ( $p = 0.2$ , HR=1.3, 95%CI 0.9 - 2.0).

Sowohl eine Erhaltungstherapie mit Interferon ( $p < 0.001$ , HR 3.6, 95%CI 2.3 - 5.7) als auch mit Thalidomid ( $p < 0.001$ , HR 4.6, 95%CI 2.8 - 7.5) war, in Bezug auf das OS, einer nicht durchgeführten Erhaltungstherapie überlegen. Insgesamt zeigte sich ein Überlebensvorteil für Thalidomid gegenüber Interferon und keiner Erhaltungstherapie ( $p = 0.01$ , HR 1.7, 95% CI 1.1 - 2.5). Eine allogene Transplantation mit verminderter Dosisintensität zeigte keinen Überlebensvorteil ( $p = 0.1$ , HR 1.7, 95%CI 0.9 - 3.4) gegenüber den nicht allogenen transplantierten Patienten.

Hinsichtlich des Ansprechens ergab sich nur bei Patienten mit einer CR oder vgPR

als „best response“ ein längeres OS (p=0.01, HR=1.5, 95%CI 1.1 - 2.2). Eine CR oder vgPR vor der HDT (p=0.8, HR 1.3, 95%CI 0.7 - 1,7) oder 3 Monate danach (p=0.09, HR 1.3, 95%CI 1.0 - 1.9) waren nicht signifikant mit einem längeren OS assoziiert.

**Tabelle 4:** Univariate Analyse für prognostische Faktoren

	PFS			OS		
	p	HR	95%CI	p	HR	95%CI
Geschlecht w - m	0.2	1.2	0.9 - 1.6	1.0	1.0	0.7 - 1.4
MM-Subtyp IgG - Rest	<b>0.03</b>	1.4	1.0 - 1.8	<b>&lt;0.001</b>	1.8	1.3 - 2.5
Leichtkettentyp kappa - lambda	0.3	1.2	0.9 - 1.6	0.5	1.1	0.8 - 1.6
Stadium D&S 1/2 - 3	0.8	1.1	0.7 - 1.5	0.7	1.1	0.7 - 1.7
Stadium D&S A - B	<b>0.001</b>	2.0	1.3 - 2.9	<b>&lt;0.001</b>	2.4	1.6 - 3.6
Stadium ISS 1/2 - 3	0.06	1.4	1.0 - 2.1	0.06	1.5	1.0 - 2.4
Stadium ISS 1 - 2/3	0.2	1.2	0.9 - 1.6	0.1	1.4	0.9 - 1.9
ß2-Mikroglobulin <3.5 mg/dl	0.2	1.2	0.9 - 1.6	<b>0.03</b>	1.5	1.0 - 2.2
ß2-Mikroglobulin <5.5 mg/dl	0.07	1.4	1.0 - 2.1	0.07	1.5	1.0 - 2.4
Albumin >3.5 g/dl	0.9	1.0	0.7 - 1.4	0.9	1.0	0.7 - 1.6
LDH <200	0.4 U/1	1.1	0.8 - 1.6	0.06	1.4	1.0 - 2.0
CPR <0.6 mg/l	0.6	1.1	0.8 - 1.4	<b>0.02</b>	1.5	1.1 - 2.1
Thrombozyten >100 · 10 <sup>6</sup> /ml	0.3	1.4	0.7 - 2.9	0.2	1.7	0.8 - 3.6
Hämoglobin >10 g/dl	<b>0.004</b>	1.5	1.1 - 2.1	<b>0.001</b>	1.9	1.3 - 2.6
Zytogenetik normal - abnormal	<b>0.04</b>	1.6	1.0 - 2.4	0.1	1.6	0.9 - 2.8
Vorphase Stadium 1	<b>0.03</b>	1.7	1.1 - 2.7	0.5	1.2	0.7 - 2.0
Vorphase MGUS	0.9	1.0	0.6 - 1.6	0.5	1.2	0.6 - 2.4
Therapie vor Induktion	0.8	1.0	0.7 - 1.5	0.2	0.8	0.5 - 1.1
Induktion ID - Rest	0.7	1.1	0.8 - 1.4	0.5	0.9	0.6 - 1.3
Induktion Bortezomib - Rest	<b>0.02</b>	0.5	0.3 - 0.9	0.7	1.3	0.4 - 4.0
Induktion VAD - Rest	0.7	1.1	0.7 - 1.8	0.4	1.3	0.7 - 2.3
Induktionszyklen >3	0.7	1.1	0.8 - 1.5	0.6	1.1	0.8 - 1.6
Mobilisierung Cyclophosphamid - Rest	0.06	1.4	1.0 - 1.9	0.08	1.4	1.0 - 2.0
Mobilisierungszyklen 1 - mehr	0.2	1.3	0.9 - 1.7	0.3	1.2	0.8 - 1.8
Konditionierung M200 - Reduktion	<b>0.02</b>	1.6	1.1 - 2.4	<b>0.008</b>	1.9	1.2 - 3.0
Konditionierung M200 - M140 Alter	<b>0.05</b>	1.4	1.0 - 1.9	0.2	1.3	0.9 - 2.0
Konditionierung M200 - M140 Niere	<b>0.001</b>	3.0	1.6 - 5.7	<b>0.02</b>	2.3	1.1 - 4.5
Konditionierung M200 - IMC	0.5	1.2	0.7 - 1.9	0.5	0.8	0.5 - 1.4
Erhaltung Thalidomid - keine	<b>&lt;0.001</b>	2.9	1.8 - 4.6	<b>&lt;0.001</b>	4.6	2.8 - 7.5
Erhaltung IFN - keine	<b>0.007</b>	1.8	1.2 - 2.8	<b>&lt;0.001</b>	3.6	2.3 - 5.7

**Tabelle 5:** Fortsetzung: Univariate Analyse für prognostische Faktoren

	PFS			OS		
	p	HR	95%CI	p	HR	95%CI
Konsolidierung Allo RIC - keine	<b>0.009</b>	2.8	1.3 - 6.1	0.1	1.7	0.9 - 3.4
Erhaltung Thalidomid - IFN/keine	<b>&lt;0.001</b>	1.8	1.3 - 2.5	<b>0.01</b>	1.7	1.1 - 2.5
Jahr HDT <2000	0.6	1.1	0.8 - 1.5	0.6	1.1	0.8 - 1.6
Alter bei HDT <50	0.2	1.2	0.9 - 1.7	<b>0.03</b>	1.6	1.1 - 2.3
Alter bei HDT <55	0.09	1.3	1.0 - 1.7	<b>0.02</b>	1.5	1.1 - 2.1
Alter bei HDT <60	0.4	1.1	0.8 - 1.5	<b>0.03</b>	1.5	1.0 - 2.1
Alter bei HDT <65	0.4	1.2	0.8 - 1.7	0.4	1.2	0.8 - 1.9
Alter bei HDT <70	<b>0.03</b>	2.2	1.1 - 4.3	1.0	1.0	0.3 - 3.1
Anspr. vor HDT CR/vgPR - Rest	0.2	1.3	0.9 - 1.9	0.8	1.1	0.7 - 1.7
Anspr. 3 Monate CR/vgPR - Rest	<b>0.01</b>	1.4	1.1 - 1.9	0.08	1.3	1.0 - 1.9
Anspr. „best response“ CR/vgPR - Rest	<b>&lt;0.001</b>	1.7	1.3 - 2.3	<b>0.01</b>	1.5	1.1 - 2.2

### 3.5.3 Prognostische Faktoren für das PFS in der multivariaten Analyse

Als voneinander unabhängige Faktoren für ein längeres PFS haben sich in der multivariaten Analyse ein Stadium A nach Durie und Salmon ( $p=0.03$ , HR 3.1, 95%CI 1.1 - 8.6, Abbildung 8), ein normaler Karyotyp in der zytogenetischen Untersuchung ( $p=0.02$ , HR 1.8, 95%CI 1.1 - 3.0, Abbildung 9), eine therapiefreie Vorphase im Stadium 1 ( $p=0.009$ , HR 2.7, 95%CI 1.3 - 5.9, Abbildung 10), ein Ansprechen CR/vgPR als „best response“ ( $p=0.007$ , HR 2.0, 95%CI 1.2 - 3.3, Abbildung 11) und eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid ( $p=0.01$ , HR 2.0, 95%CI 1.2 - 3.3, Abbildung 12) herausgestellt.

Keine Signifikanz für ein längeres PFS war feststellbar für einen Schwerekettyp IgG ( $p=0.2$ , HR 1.4, 95%CI 0.8 - 2.2), ein Alter unter 70 Jahren ( $p=0.7$ , HR 1.5, 95%CI 0.1 - 15.5), ein Hämoglobinwert größer als 10 g/dl ( $p=0.51$ , HR 1.2, 95%CI 0.7 - 2.1), eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie ( $p=0.7$ , HR 0.8, 95%CI 0.3 - 2.3) und eine Konditionierungstherapie mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> gegenüber einer reduzierten Melphalangebe ( $p=1.0$ , HR 1.0, 95%CI 0.4 - 2.4).

### 3.5.4 Prognostische Faktoren für das OS in der multivariaten Analyse

Unabhängige und signifikante prognostische Faktoren für ein längeres OS waren ein Schwerekettyp IgG ( $p=0.002$ , HR 2.0, 95%CI 1.3 - 3.1, Abbildung 13), ein Alter jünger als 55 Jahre ( $p=0.001$ , HR 2.1, 95%CI 1.4 - 3.4, Abbildung 14), ein Stadium A nach Durie und Salmon ( $p=0.001$ , HR 3.1, 95%CI 1.5 - 6.0, Abbildung 15), ein Hämoglobinwert von

**Tabelle 6:** Multivariate Analyse für prognostische Faktoren

	PFS		
	p	HR	95%CI
MM Subtyp IgG - Rest	<b>0.2</b>	1.4	0.8 - 2.2
Alter <70 Jahre	0.7	1.5	0.1 - 15.5
Stadium A - B	<b>0.03</b>	3.1	1.1 - 8.6
Hämoglobin <10 g/dl	0.51	1.2	0.7 - 2.1
Zytogenetik norm - abnorm	<b>0.02</b>	1.8	1.1 - 3.0
Vorphase Stadium 1 ja - nein	<b>0.009</b>	2.7	1.3 - 5.9
Induktion mit Borte - Rest	0.7	0.8	0.3 - 2.3
Konditionierung M200 - M red	1.0	1.0	0.4 - 2.4
Ansprechen „best response“ CR/vgPR - Rest	<b>0.007</b>	2.0	1.2 - 3.3
Erhaltung Thali - IFN/keine	<b>0.01</b>	2.0	1.2 - 3.3
	OS		
	p	HR	95%CI
MM Sybtyp IgG - Rest	<b>0.002</b>	2.0	1.3 - 3.1
Alter <55	<b>0.001</b>	2.1	1.3 - 3.4
Stadium A - B	<b>0.001</b>	3.0	1.5 - 6.0
CRP <0.6 mg/dl	0.6	1.1	0.7 - 1.8
Hämoglobin >10 g/dl	<b>0.02</b>	1.8	1.1 - 3.0
ß2-Mikroglobulin < 3.5 mg/dl	0.8	1.1	0.6 - 1.8
Konditionierung M200 - M red	0.7	1.2	0.6 - 2.3
Ansprechen „best response“ CR/vgPR - Rest	<b>0.03</b>	1.6	1.1 - 2.5
Erhaltung Thali - IFN/keine	<b>0.003</b>	2.0	1.3 - 3.3

über 10 g/dl (p=0.02, HR 1.8, 95%CI 1.1 - 3.0, Abbildung 16), ein Ansprechen von CR/vgPR als „best response“ (p=0.03, HR 0.6, 95%CI 0.4 - 0.9, Abbildung 17) und eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid (p=0.003, HR 2.0, 95%CI 1.3 - 3.3, Abbildung 18).

Nicht signifikant mit einem längeren OS assoziiert waren ein normaler Wert für das CRP (p=0.6, HR 1.1, 95%CI 0.7 - 1.8), ein ß2-Mikroglobulinwert kleiner als 3.5 mg/dl (p=0.8,HR 1.1, 95%CI 0.6 - 1.8) und eine Konditionierungstherapie mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> gegenüber einer reduzierten Melphalangabe (p=0.7, HR 1.2, 95%CI 0.6 - 2.3).

Für sowohl das PFS als auch das OS waren also ein Stadium A oder B nach Salmon und Durie, ein bestes Ansprechen in Form einer vgPR oder besser und eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid unabhängige prognostische Faktoren.

Abbildung 8: Stadium A oder Stadium B

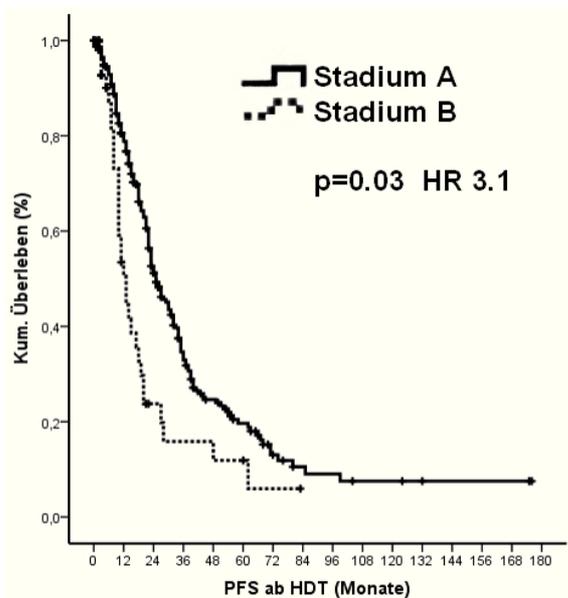


Abbildung 9: Konventionelle Zytogenetik

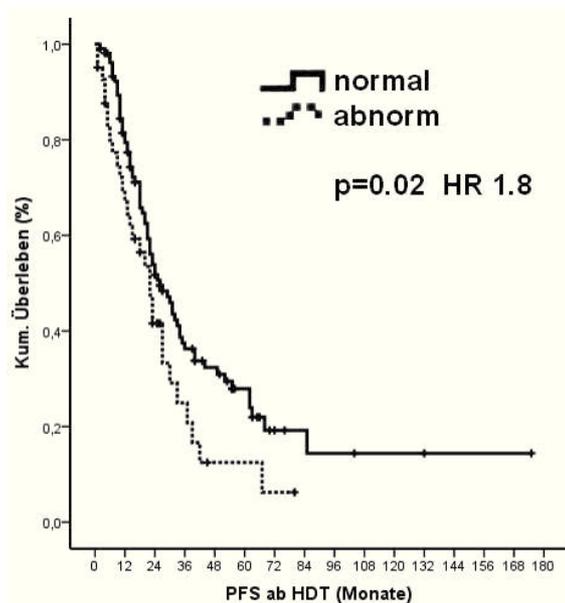


Abbildung 10: Vorphase

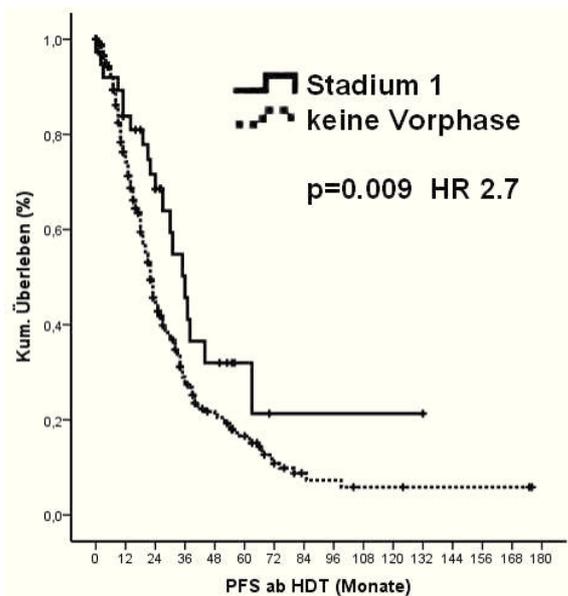


Abbildung 11: Bestes Ansprechen

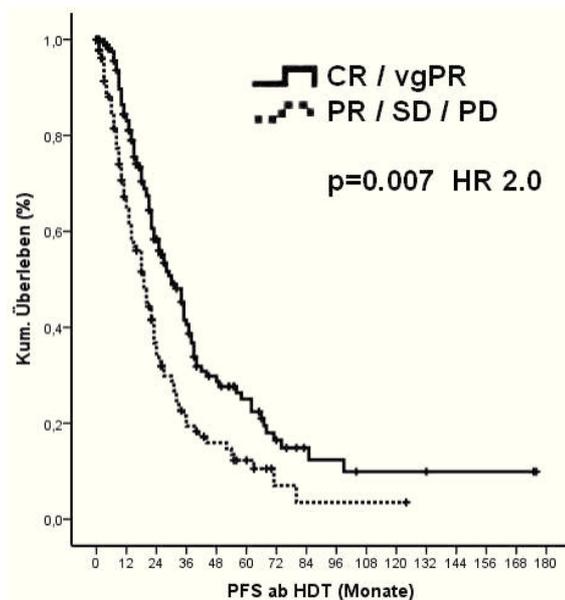


Abbildung 12: Erhaltungstherapie

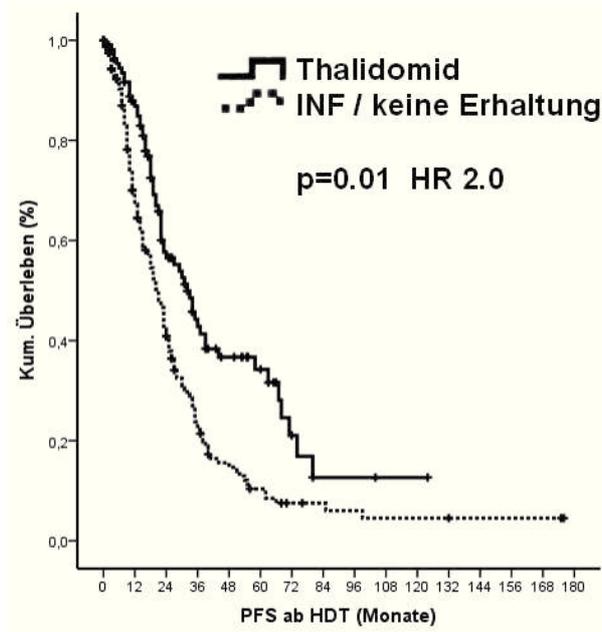


Abbildung 13: Subtyp

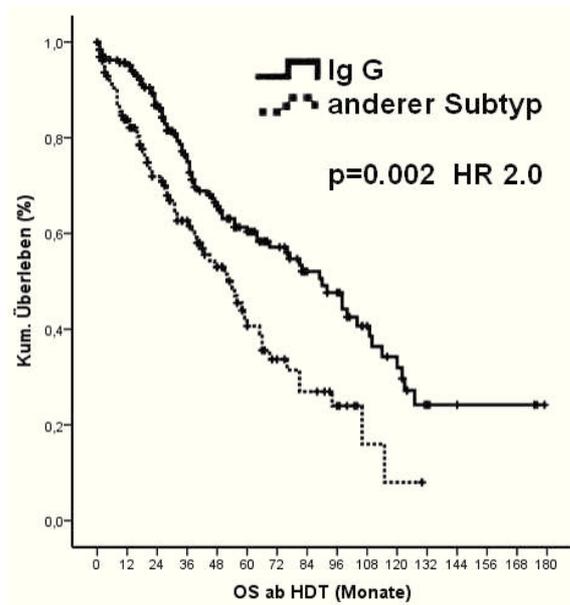


Abbildung 14: Alter

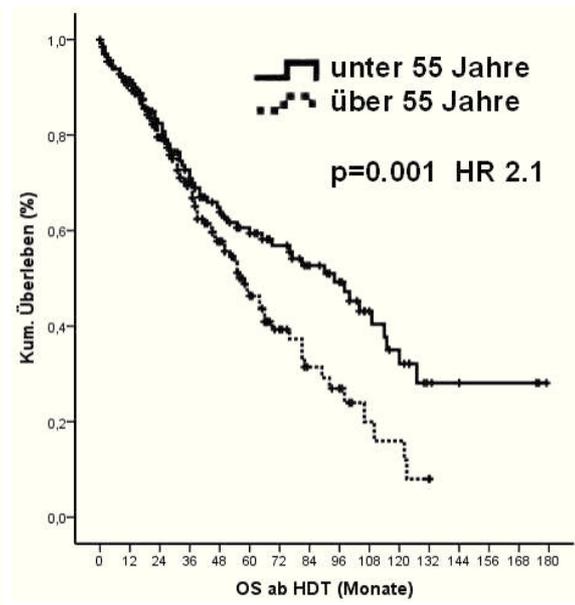


Abbildung 15: Stadium A oder B

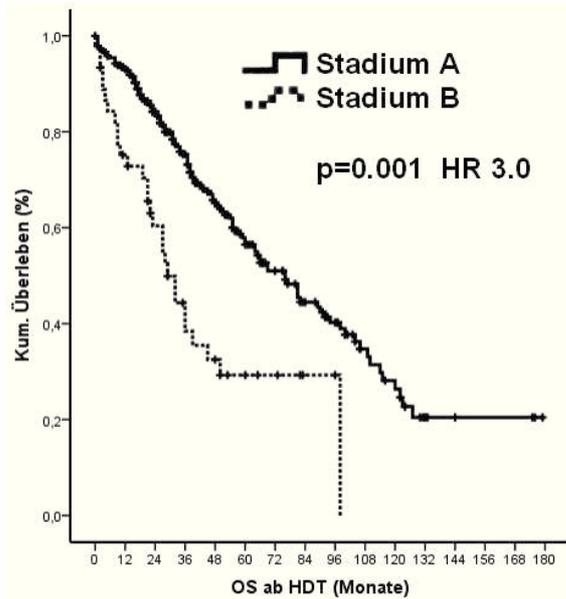


Abbildung 16: Hämoglobin

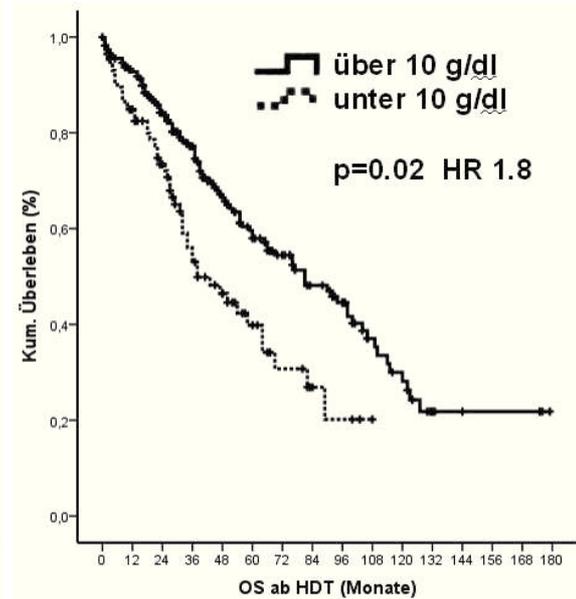


Abbildung 17: Bestes Ansprechen

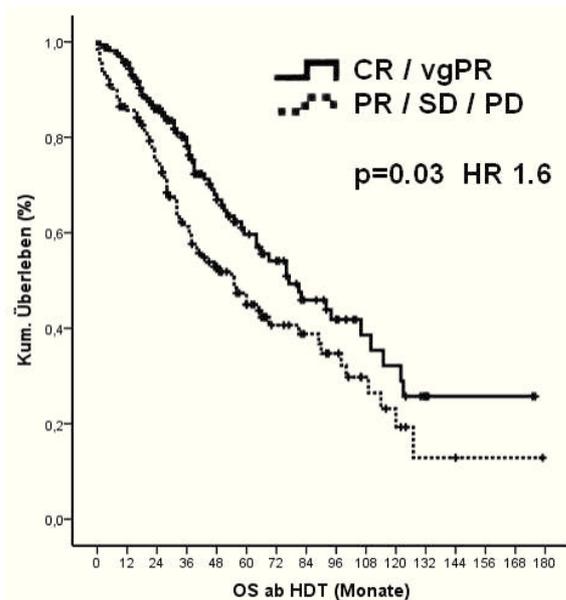
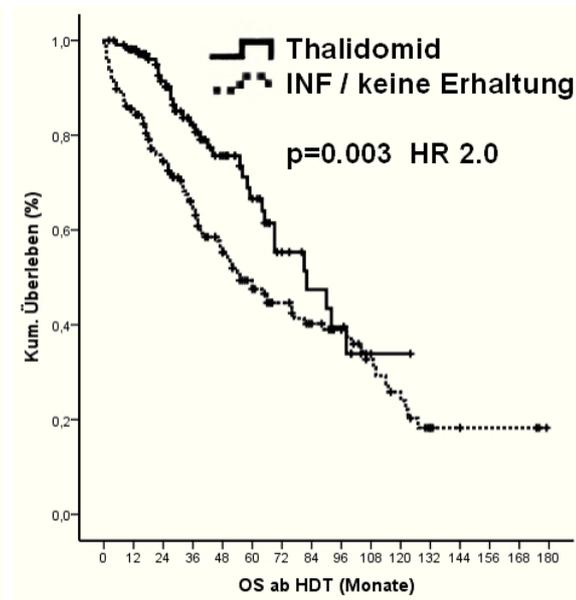


Abbildung 18: Erhaltungstherapie



### 3.6 Therapien im Rezidiv

Um eine Aussage über die Effektivität der unterschiedlichen Rezidivtherapien treffen zu können, wurden nur die Patienten untersucht, die auch ein Rezidiv nach HDT erlitten haben. Es handelte sich dabei um 213 Patienten. Nicht in die Analyse gingen 100 Patienten ein, die entweder gestorben sind, bevor sie ein Rezidiv bekommen haben, oder zum Zeitpunkt des „Follow-ups“ immer noch rezidivfrei waren. Diese Therapien sind in Tabelle 7 dargestellt. Von den 213 Patienten mit Rezidiv erhielten 109 (51%) Patienten Thalidomid, 71 (33%) Lenalidomid, 116 (54%) Bortezomib, 73 (34%) eine zweite HDT, 76 (36%) Bendamustin und 20 (9%) eine allogene Transplantation als Therapie im Rezidiv.

**Tabelle 7:** Therapien im Rezidiv

	n=213
Thalidomid (%)	109 (51)
Bortezomib (%)	116 (54)
Lenalidomid (%)	71 (33)
Zweite HDT (%)	73 (34)
Bendamustin (%)	76 (36)
Allogene Transplantation (%)	20 ( 9)
Keine „neue Substanz“ (%)	32 (15)
Eine „neue Substanz“ (%)	83 (39)
Zwei „neue Substanzen“ (%)	72 (34)
Drei „neue Substanzen“ (%)	23 (11)

Sowohl die Patienten mit Thalidomid ( $p=0.005$ , HR 1.7 95%CI 1.2 - 2.5), Lenalidomid ( $p=0.03$ , HR 1.5, 95%CI 1.0 - 2.3), Bortezomib ( $p=0.001$ , HR 1.9, 95%CI 1.3 - 2.7) als auch einer zweiten HDT ( $p=0.01$ , HR 1.6, 95%CI 1.1 - 2.4) als Rezidivtherapie zeigten in der univariaten Analyse ein signifikant längeres Überleben ab dem Zeitpunkt des Rezidivs (Tabelle 8). Bei Bendamustin ( $p=0.3$ , HR 0.8, 95%CI 0.6 - 1.2, Abbildung 23) und einer allogenen Transplantation ( $p=0.9$ , HR 1.0, 95%CI 0.6 - 1.9, Abbildung 24) konnte kein signifikanter Vorteil gefunden werden. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass sowohl Thalidomid ( $p<0.001$ , HR 2.0, 95%CI 1.4 - 2.9, Abbildung 19) und Bortezomib ( $p=0.007$ , HR 1,7, 95%CI 1.2 - 2.5, Abbildung 20) als auch Lenalidomid ( $p=0.01$ , HR 1.7, 95%CI 1.1 - 2.5, Abbildung 21) voneinander unabhängig das OS ab dem Zeitpunkt des Rezidivs verlängerten. Nur die zweite HDT zeigte in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Vorteil ( $p=0.2$ , HR 1.3, 95%CI 0.9 - 2.0 Abbildung 22).

**Tabelle 8:** Univariate und multivariate Analyse der Therapien im Rezidiv

Univariate Analyse			
	OS ab Rezidiv		
	p	HR	95%CI
Thalidomid	<b>0.005</b>	1.7	1.2 - 2.5
Bortezomib	<b>0.001</b>	1.9	1.3 - 2.7
Lenalidomid	<b>0.03</b>	1.5	1.0 - 2.3
Zweite HDT	<b>0.01</b>	1.6	1.1 - 2.4
Bendamustin	0.3	1.0	0.6 - 1.2
Allo. Transplantation	0.9	1.0	0.6 - 1.9
Multivariate Analyse			
	p	HR	95%CI
Thalidomid	<b>&lt;0.001</b>	2.0	1.4 - 2.9
Bortezomib	<b>0.007</b>	1.7	1.2 - 2.3
Lenalidomid	<b>0.01</b>	1.7	1.1 - 2.5
zweite HDT	0.2	1.3	0.9 - 2.0

Von den neuen Substanzen, also Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib, erhielten als Rezidivtherapie nur 32 (15%) keine neue Substanz, 83 (39%) erhielten eine, 72 (34%) zwei und 23 (11%) drei neue Substanzen. Das mediane OS vom Zeitpunkt des Rezidivs war für Patienten, die keine der neuen Substanzen im Rezidiv erhielten, im Median 8 Monate. Mit einer neuen Substanz als Rezidivtherapie war es 30 Monate ( $p < 0.001$ ), mit zwei neuen Substanzen 43 Monate ( $p < 0.001$ ) und für Patienten mit drei neuen Substanzen 67 Monate ( $p < 0.001$ ), jeweils im Vergleich zu den Patienten, die keine neue Substanz erhielten. Patienten, die zwei der neuen Substanzen im Rezidiv erhielten, zeigten einen Trend zu einem längeren medianen OS nach dem Rezidiv gegenüber den Patienten, die nur eine neue Substanz erhielten ( $p = 0.06$ , HR 1.5, 95%CI 0.6 - 2.2). Dieser Trend war bei dem Vergleich von drei gegen zwei neuen Substanzen im Rezidiv nicht zu beobachten ( $p = 0.7$ , HR 1.1, 95%CI 0.6 - 2.2).

Abbildung 19: Thalidomid im Rezidiv

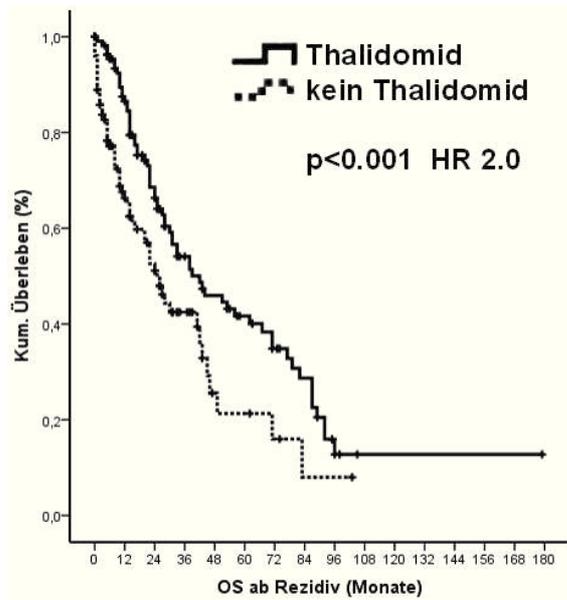


Abbildung 20: Bortezomib im Rezidiv

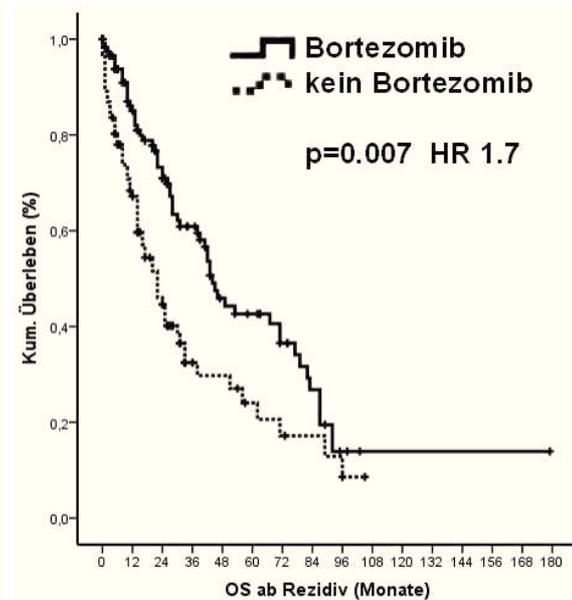


Abbildung 21: Lenalidomid im Rezidiv

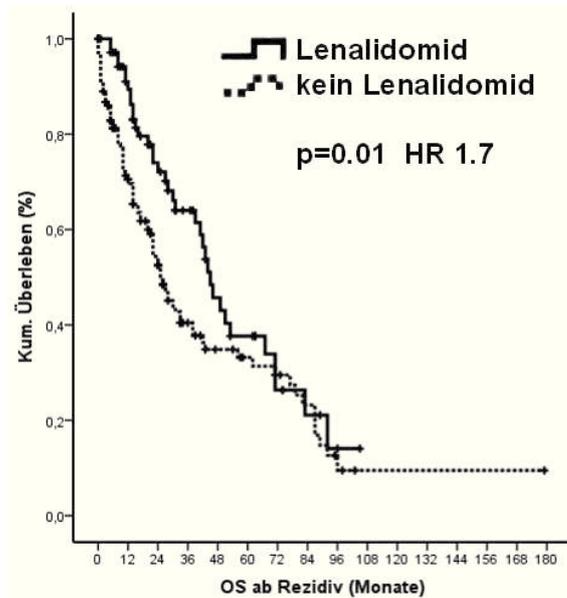


Abbildung 22: 2.HDT im Rezidiv

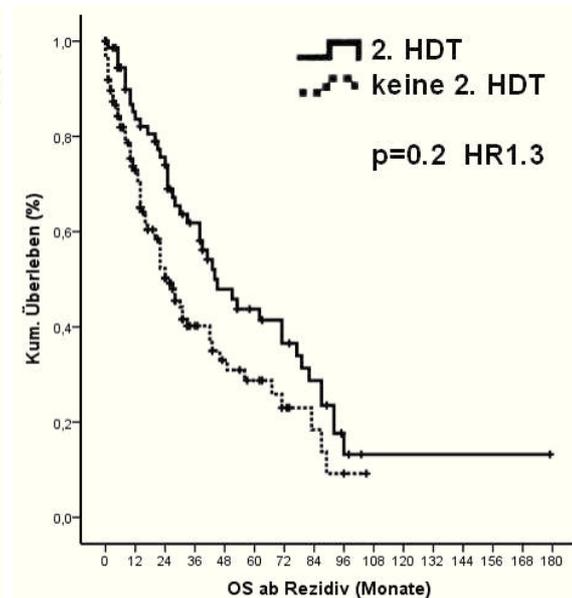
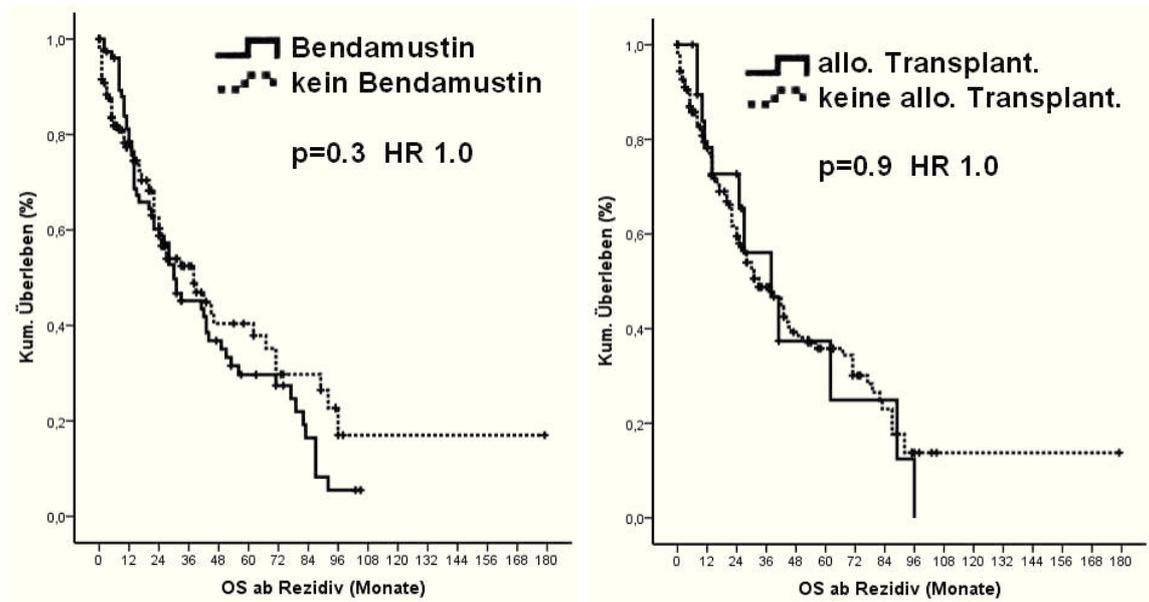


Abbildung 23: Bendamustin im Rezidiv **Abbildung 24:** allo. Transp. im Rezidiv



### 3.6.1 Die Subgruppenanalysen der Rezidivtherapien

Um einen Bias unabhängig von der Therapie im Rezidiv auszuschließen, wurden die Patienten mit Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid als Rezidivtherapie in je einer Subgruppenanalyse mit den Patienten ohne die jeweilige Substanz als Rezidivtherapie verglichen. Diese Subgruppenanalysen finden sich für Thalidomid in Tabelle 9, für Bortezomib in Tabelle 10 und für Lenalidomid in Tabelle 11. In allen drei Subgruppenanalysen wurden signifikante Unterschiede in verschiedenen Parametern gefunden.

**Tabelle 9:** Subgruppenanalyse der Patienten mit Thalidomid im Rezidiv

	p	Thalidomidgruppe
Geschlecht m - w	0.06	
Alter bei HDT	0.3	
Zeit Erstdiagnose bis HDT	0.7	
MM Subtyp IgG	<b>0.005</b>	mehr IgG
Leichtkettentyp kappa - lambda	<b>0.02</b>	
Stadium D&S 1/2 - 3	0.7	
Stadium A - B	0.08	
Stadium ISS 1	0.1	
Stadium ISS 2	0.3	
Stadium ISS 3	<b>0.03</b>	mehr ISS 1 und 2.
Vorphase Stadium 1	1.0	
Vorphase MGUS	0.6	
ß2-Mikroglobulin	0.2	
Albumin	<b>0.007</b>	Albumin höher
LDH	0.8	
CRP	0.9	
Hämoglobin	<b>0.007</b>	Hb höher
Thrombozyten	0.4	
Zytologie	0.2	
Vortherapie vor Induktion	0.9	
Induktion ID	0.6	
Induktion VAD	0.6	
Induktion andere	0.3	
Induktionszyklen ≤3 - >3	0.6	
Mobilisierung CA	0.1	
Mobilisierung Cyclo.	<b>0.04</b>	mehr Cyclophosphamid
Mobilisierung andere	0.2	
Mobilisierungszyklen	0.2	
Konditionierung M200	0.6	
Konditionierung M red	<b>0.02</b>	mehr reduzierte Konditionierung
Konditionierung IMC	0.054	
Konditionierung andere	1.0	
Erhaltung keine	0.8	
Erhaltung Thalidomid	<b>&lt;0.001</b>	weniger Thalidomid-Erhaltung.
Erhaltung IFN	<b>&lt;0.001</b>	mehr IFN-Erhaltung
Erhaltung allo. Transp. RIC	0.2	
Erhaltung andere	1.0	
Ansprechen vor HDT CR/vgPR - Rest	0.3	
Ansprechen 3 Monate CR/vgPR - Rest	0.8	
Ansprechen „best response“ CR/vgPR - Rest	0.5	

**Tabelle 10:** Subgruppenanalyse der Patienten mit Bortezomib im Rezidiv

	p	Bortezomibgruppe
Geschlecht m - w	<b>0.03</b>	mehr Frauen
Alter bei HDT	0.3	
Zeit Erstdiagnose bis HDT	0.3	
MM Subtyp IgG	0.9	
Leichtkettentyp kappa - lambda	0.9	
Stadium D&S 1/2 - 3	<b>0.03</b>	mehr Stadien 1 und 2
Stadium A - B	0.4	
Stadium ISS 1	0.1	
Stadium ISS 2	0.4	
Stadium ISS 3	0.3	
Vorphase Stadium 1	0.4	
Vorphase MGUS	0.1	
ß2-Mikroglobulin	<b>0.005</b>	ß2-Mikroglobulin höher
Albumin	<b>0.01</b>	Albumin niedriger
LDH	0.9	
CRP	0.4	
Hämoglobin	0.7	
Thrombozyten	0.06	
Zytologie	0.2	
Vortherapie vor Induktion	0.3	
Induktion ID	0.2	
Induktion VAD	<b>0.02</b>	mehr VAD
Induktion andere	1.0	
Induktionszyklen $\leq 3$ - $>3$	0.06	
Mobilisierung CA	<b>&lt;0.001</b>	weniger CA
Mobilisierung Cyclo.	<b>&lt;0.001</b>	mehr Cyclophosphamid
Mobilisierung andere	1.0	
Mobilisierungszyklen	<b>0.001</b>	mehr Mobilisierungszyklen
Konditionierung M200	0.2	
Konditionierung M red	0.4	
Konditionierung andere	<b>0.007</b>	mehr andere Konditionierungen
Erhaltung keine	0.4	
Erhaltung Thalidomid	<b>&lt;0.001</b>	mehr Thalidomid-Erhaltung
Erhaltung IFN	<b>0.002</b>	mehr IFN Erhaltung
Erhaltung allo. Transp. RIC	1.0	
Ansprechen vor HDT CR/vgPR - Rest	0.5	
Ansprechen 3 Monate CR/vgPR - Rest	0.5	
Ansprechen „best response“ CR/vgPR - Rest	0.9	

**Tabelle 11:** Subgruppenanalyse der Patienten mit Lenalidomid im Rezidiv

	p	Lenalidomidgruppe
Geschlecht m - w	0.2	
Alter bei HDT	0.1	
Zeit Erstdiagnose bis HDT	<b>0.02</b>	kürzere Zeit ED - HDT
MM Subtyp IgG	0.3	
Leichtkettentyp kappa - lambda	0.4	
Stadium D&S 1/2 - 3	1.0	
Stadium A - B	0.8	
Stadium ISS 1	0.1	
Stadium ISS 2	0.2	
Stadium ISS 3	0.7	
Vorphase Stadium 1	0.5	
Vorphase MGUS	0.2	
ß2-Mikroglobulin	0.3	
Albumin	0.07	
LDH	<b>0.05</b>	LDH höher
CRP	0.5	
Hämoglobin	1.0	
Thrombozyten	0.2	
Zytologie	1.0	
Vortherapie vor Induktion	<b>&lt;0.001</b>	mehr Vortherapie
Induktion ID	0.7	
Induktion VAD	0.8	
Induktion andere	0.5	
Induktionszyklen ≤3 - >3	0.2	
Mobilisierung CA	<b>&lt;0.001</b>	weniger CA
Mobilisierung Cyclo.	<b>&lt;0.001</b>	mehr Cyclophosphamid
Mobilisierung andere	0.09	
Mobilisierungszyklen	<b>0.001</b>	weniger Mobilisierungszyklen
Konditionierung M200	0.9	
Konditionierung M red	0.5	
Konditionierung andere	0.5	
Erhaltung keine	0.7	
Erhaltung Thalidomid	<b>&lt;0.001</b>	mehr Thalidomid-Erhaltung
Erhaltung IFN	<b>&lt;0.001</b>	weniger IFN-Erhaltung
Erhaltung allo. Transp. RIC	<b>0.045</b>	mehr allo. RIC
Ansprechen vor HDT CR/vgPR - Rest	0.8	
Ansprechen 3 Monate CR/vgPR - Rest	0.8	
Ansprechen „best response“ CR/vgPR - Rest	0.5	

### 3.7 Sekundäre Primäre Malignome (SPM)

Es wurden 18 (6%) Patienten in unserer Patientengruppe identifiziert, bei denen nach der Diagnosestellung eines MM eine zweite Neoplasie aufgetreten ist. Die Charakteristika dieser Patienten sind Tabelle 12 zu entnehmen. Bei den SPM handelte es sich um 9 hämatologische und um 9 solide Tumoren. Unter den hämatologischen Neoplasien waren 7 Myelodysplastische Syndrome (MDS), von denen eines in eine Akute Myeloische Leukämie (AML) überging, eine AML und ein Morbus Hodgkin. Die Gruppe der soliden Tumoren war heterogen mit 3 Mammakarzinomen, einem Adenokarzinom der Lunge, einem Pankreaskopfkarzinom, einem Parotiskarzinom, einem Prostatakarzinom, einem kleinzelligen endokrinen Karzinom der Lunge und einem Plattenepithelkarzinom der Augenbraue. Die Zeitspanne ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Auftreten des SPM betrug im Median 56 Monate (Spannweite 14 - 127). Dabei gab es einen Trend ( $p=0.1$ ) zu einem früheren Auftreten von soliden Tumoren nach im Median 51 Monaten, im Vergleich zu hämatologischen Tumoren nach im Median 61 Monaten. Die kumulative Inzidenz der SPM lag bei 19.7%. Zum Zeitpunkt 2, 5 und 10 Jahre nach der Erstdiagnose des MM lag sie bei 0.7%, 5.8% und 15.7% (Abbildung 25). Statistisch betrachtet, gab es zwischen den Gruppen der Patienten mit soliden SPM und hämatologischen SPM keine Unterschiede in den Raten der kumulativen Inzidenz nach 2, 5 und 10 Jahren mit 0.3%, 4.4%, 7.5% und 0.4%, 1.8% 9.3% ( $p=0.1$ ).

Das OS der Patienten mit SPM lag bei 70 Monaten und war nicht signifikant von dem OS der Patienten ohne SPM, welches bei 83 Monaten lag, zu unterscheiden ( $p=0.7$ , HR 0.9, 95%CI 0.5 - 1.7) (Abbildung 26). Auch eine Landmark-Analyse, in die nur Patienten mit einem Follow-up länger als 2, 5 oder 8 Jahre eingingen, brachte mit HR 0.9 (95%CI 0.5 - 1.7;  $p=0.8$ ), HR 0.6 (95%CI 0.3 - 1.4;  $p=0.2$ ) und HR 1.0 (95%CI 0.2 - 4.3;  $p=1.0$ ) keine signifikanten Unterschiede im OS der beiden Gruppen.

Von den allgemeinen Patientencharakteristika war nur ein OS von mehr als 5 Jahren ( $p=0.04$ , HR 4.7, 95%CI 1.1 - 19.8) und ein OS von mehr als 7 Jahren ( $p=0.03$ , HR 4.7, 95%CI 1.2 - 4.7) mit dem Auftreten von SPM assoziiert. Daneben konnte ein Trend zu einem vermehrten Auftreten von SPM bei Patienten über 60 Jahren ( $p=0.07$ , HR 2.4, 95%CI 0.9 - 6.3) beobachtet werden.

Auch die verschiedenen Therapien beeinflussten das Auftreten von SPM nicht. Von 213 Patienten, die Thalidomid erhielten, erkrankten 13 (6%,  $p=0.5$ , HR 1.4, 95%CI 0.5 - 4.0) an SPM. Bei den Patienten, die Bortezomib erhielten, waren es 5 (4%,  $p=0.1$ , HR 0.4, 95%CI 0.1 - 1.1) und bei denen mit Lenalidomid 2 (3%,  $p=0.2$ , HR 0.4, 95%CI 0.1 - 1.5). Ebenfalls traten SPM bei Patienten mit einer Thalidomid Erhaltungstherapie nicht

gehäuft auf ( $p=0.96$ , HR 1.0, 95%CI 0.3 - 3.2) (Abbildung 27). In diese Subgruppenanalyse wurden nur Patienten mit einbezogen, die nach 2001 diagnostiziert wurden, da ab diesem Zeitpunkt eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid für alle Patienten verfügbar war.

**Abbildung 25:** Auftreten von SPM

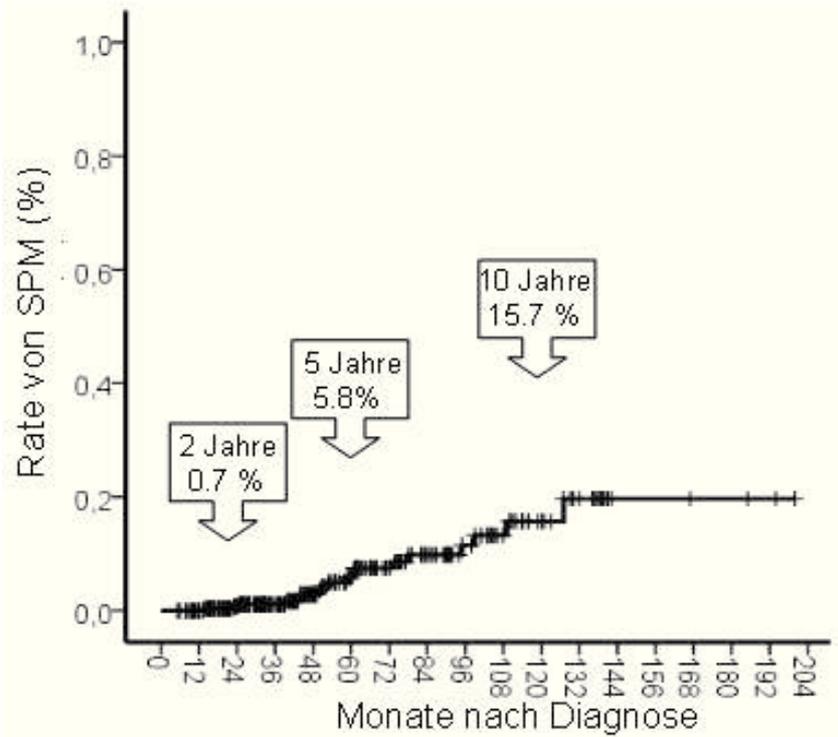


Abbildung 26: Überleben und SPM

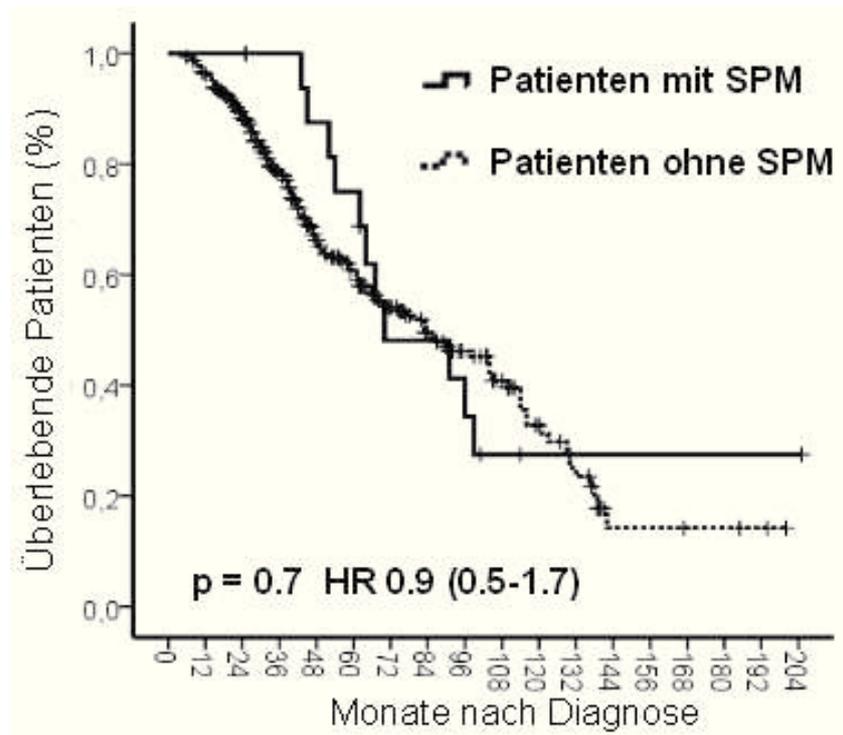
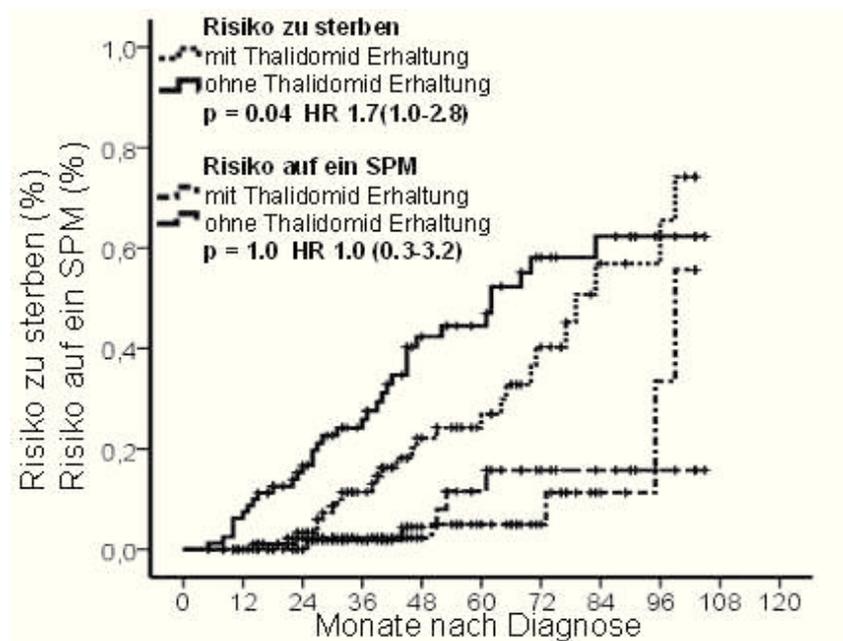


Abbildung 27: Nutzen einer Thalidomid Erhaltungstherapie



**Tabelle 12:** Charakteristika der Patienten mit SPM

Sekundär Primäres Malignom	Geschlecht (weiblich/männlich)	Therapien vor SPM	Diagnose MM bis SPM (Monate)	Alter bei SPM (Jahre)	SPM bis „follow up“ (Monate)	tot/lebend	Todesursache
MDS	w	HDT-T	23	66	39	lebend	
MDS	m	HDT-IFN	44	65	10	tot	unbekannt
MDS	w	HDT-IFN; T, B	61	59	9	tot	Pneumonie
MDS	m	HDT-T	78	49	52	lebend	
MDS	m	HDT-T; L, B, 2.HDT	95	61	4	tot	unbekannt
MDS	m	HDT-T; B	127	50	78	lebend	
MDS/AML	m	HDT-T	50	63	14	tot	SPM
AML	m	HDT-IFN; T, B	61	56	6	tot	SPM
Morbus Hodgkin	w	HDT-T	109	67	5	lebend	
Mamma CA	w	HDT-ohne	25	63	0	lebend	
Mamma CA	w	HDT-allo	40	62	3	tot	MM
Mamma CA	w	HDT-T; B	99	52	2	lebend	
Kleiniges endokrines Bronchial CA	m	HDT-IFN	53	65	9	tot	SPM
Nicht-kleinzelliges Bronchial CA	w	HDT-T; L, B	73	61	23	tot	SPM
Plattenepithel CA Augenebraue	w	HDT-T	14	62	11	lebend	
Pankreas CA	w	HDT-ohne	44	51	2	tot	SPM
Parotis CA	m	HDT-ohne; T, B	51	57	1	tot	SPM

HDT-T: HDT mit Thalidomid als Erhaltungstherapie; HDT-IFN: HDT mit Interferon als Erhaltungstherapie; HDT-ohne: HDT ohne Erhaltungstherapie; T: Thalidomid als Rezidivtherapie; B: Bortezomib als Rezidivtherapie; L: Lenalidomid als Rezidivtherapie

**Tabelle 13:** Univariate Analyse von Risikofaktoren für SPM

	p	HR	95%CI
Geschlecht w - m	0.2	1.8	0.7 - 4.5
MM Subtyp IgG - Rest	0.2	2.2	0.6 - 7.7
Leichtkettentyp lambda - kappa	0.6	1.3	0.5 - 3.4
Stadium D&S 1/2 - 3	0.1	0.2	0.03 - 1.6
Stadium A - B	0.4	23.2	0.01 - >999
Stadium ISS 1/2 - 3	0.9	0.9	0.2 - 3.9
Stadium ISS 1 - 2/3	0.6	0.8	0.3 - 2.2
Vorphase Stadium 1 nein - ja	0.6	0.7	0.2 - 2.5
Vorphase MGUS nein - ja	0.8	1.2	0.2 - 9.2
ß2-Mikroglobulin ≤ - >3.5 mg/dl	0.5	0.7	0.2 - 2.0
ß2-Mikroglobulin ≤ - >5.5 mg/dl	0.8	0.9	0.2 - 3.8
Albumin ≤ - >3.5 g/dl	1.0	1.0	0.3 - 3.6
LDH ≤ - >200 U/l	0.7	0.8	0.3 - 2.4
CRP ≤ - >0.6 mg/dl	0.5	1.4	0.5 - 4.1
Hämoglobin ≤ - >10 g/dl	0.5	1.5	0.5 - 4.2
Thrombozyten ≤ - > 100 · 10 <sup>6</sup> /ml	0.6	0.05	0.0 - >999
Zytologie norm - abnorm	0.7	0.7	0.1 - 3.5
Vortherapie vor Induktion nein - ja	0.5	1.5	0.5 - 4.7
Induktion ID - Rest	0.2	2.4	0.7 - 8.5
Induktion VAD - Rest	0.3	0.04	0.0 - 26.5
Mobilisierung Cyclo - Rest	0.1	2.4	0.7 - 8.1
Konditionierung M200 - M red	0.4	23.6	0.01 - >999
Konditionierung M200 - IMC	0.2	32.4	0.2 - >999
Alter bei HDT < - > 50	0.4	0.6	0.2 - 1.8
Alter bei HDT < - > 60	0.07	0.4	0.2 - 1.1
Alter bei HDT < - > 70	0.7	21.1	0.0 - >999
Ansprechen „best response“ CR/vgPR - Rest	0.1	2.2	0.8 - 6.1
Erstdiagnose vor - nach 2000	0.1	0.4	0.1 - 1.2
Erstdiagnose vor - nach 2004	0.4	0.6	0.2 - 2.0
OS < - > 5 Jahre	<b>0.04</b>	4.7	1.1 - 19.8
OS < - > 7 Jahre	<b>0.03</b>	4.7	1.2 - 18.8
OS < - > 10 Jahre	0.1	6.2	0.8 - 49.5
Rezidiv nach HDT nein - ja	0.2	1.8	0.7 - 4.8
Thalidomid nein - ja	0.5	1.4	0.5 - 4.0
Bortezomib nein - ja	0.1	2.6	0.9 - 7.4
Lenalidomid nein - ja	0.2	2.8	0.7 - 12.4
Thalidomid Erhaltung ab 2001 ja - nein	0.96	1.0	0.3 - 3.4

## 4 Diskussion

### 4.1 Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und bestes Ansprechen auf die Therapie

Im Rahmen der Qualitätssicherung der Stammzelltransplantation in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf wollen wir die Ergebnisse unserer retrospektiven Analyse mit anderen publizierten Studien vergleichen (Tabelle 14). Eine Schwierigkeit dabei liegt darin, dass sich die Therapie über den Beobachtungszeitraum von 15 Jahren erheblich geändert hat.

Attal veröffentlichte 1996 Ergebnisse einer Untersuchung, die die HDT plus ASZT mit der konventionellen Chemotherapie verglich. Die „neuen Substanzen“ kamen hierbei weder in der Induktion noch als Erhaltungstherapie zum Einsatz. Das beste Ansprechen auf die Therapie in Form einer vgPR oder besser lag bei 38%, 3 Jahre nach der Randomisierung hatten 35% der Patienten keinen Progress erlitten und es lebten noch 65% aller Patienten [36]. In einer ähnlichen Studie fand Child 2003 Ansprechraten in Form einer vgPR oder besser (nach der Klassifikation der European Group for Blood and Marrow Transplantation) von 44%. Drei Jahre nach der Randomisierung waren hier noch ca. 44% progressionsfrei und zu diesem Zeitpunkt lebten noch ca. 88% der Patienten [37]. In unserem Kollektiv konnten wir 166 Patienten identifizieren, die nach dieser Strategie behandelt wurden. Von ihnen erreichten 46% (n=77) ein Ansprechen in Form einer vgPR oder besser. Zu einem vergleichbaren Zeitpunkt, also 30 Monate nach der HDT, waren 22% der Patienten progressionsfrei und 65% lebten noch.

Die Auswirkungen einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid nach HDT untersuchten wieder Attal 2006 und Spencer 2009 [58, 60]. Sie beobachteten ein bestes Ansprechen in Form einer vgPR oder besser bei 67% und 65% der Patienten. Bei Attal waren nach 3 Jahren noch 51% der Patienten progressionsfrei und nach 3 Jahren lebten noch 93% aller Patienten [58]. Bei Spencer hatten nach 3 Jahren ca. 42% keinen Progress erlitten und es lebten noch 86% der Patienten [60]. In unserem Gesamtkollektiv konnte als bestes Ansprechen bei 52% der Patienten eine CR oder vgPR festgestellt werden. Nach 3 Jahren hatten noch 30% der Patienten keinen Progress erlitten und es lebten noch 70% der Patienten. Die Subgruppe der Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid erhielten, so wie es Attal 2006 und Spencer 2009 angewendet haben, umfasste 109 Patienten. Von ihnen erreichten 60% (n=65) ein bestes Ansprechen in Form einer vgPR oder besser. Drei Jahre nach der HDT waren noch 43% dieser Patienten progressionsfrei und es lebten noch 82%.

**Tabelle 14:** Vergleich der Ergebnisse

	bestes Ansprechen CR/vgPR	3 Jahres EFS/PFS	3 Jahres OS
Attal 1996	38%	35%	65%
Child 2003	44%	44%	62%
Düsseldorf ohne Thali.	46%	22%	65%
Attal 2006	67%	51%	93%
Spencer 2009	65%	42%	86%
Düsseldorf mit Thali.	65%	43%	82%
Düsseldorf gesamt	52%	30%	70%

Harousseau veröffentlichte 2010 eine Studie, die die Effektivität von Bortezomib in der Induktionstherapie belegte. Ein bestes Ansprechen in Form einer vgPR oder besser erreichten 68% der Patienten. Nach drei Jahren waren noch ca. 52% der Patienten progressionsfrei und es lebten noch 81% der Patienten [71]. Cavo untersuchte 2010 die Kombination von Bortezomib und Thalidomid und Dexamethason als Induktionstherapie. Er beobachtete eine CR oder vgPR bei 89% der Patienten. Nach 3 Jahren waren 68% der Patienten progressionsfrei und zu diesem Zeitpunkt lebten noch 86% aller Patienten [72]. Von unseren Patienten wurden nur 18 mit Bortezomib als Teil der Induktionstherapie behandelt. Dies ist zu wenig, um einen Vergleich anzustellen.

Im Rahmen der Qualitätskontrolle entsprechen die Ergebnisse dieser „Single-Center“-Analyse den durch genannte Studien geprägten Erwartungen.

## 4.2 Prognostische Faktoren

Verschiedene bereits bekannte Prognostische Faktoren für das PFS oder OS konnten von uns bestätigt werden. Die heutzutage als wichtiger prognostischer Marker angesehene Einteilung nach dem ISS konnte jedoch nicht als voraussagekräftig nachvollzogen werden. Dies liegt möglicherweise an der ungewöhnlichen Verteilung der Patienten. Bei der Entwicklung des ISS 2005 waren alle drei Stadien etwa gleichstark vertreten. In die Stadien 1, 2 und 3 wurden damals 29%, 38% und 34% der untersuchten Patienten eingestuft [23]. Bei uns lag die Verteilung auf die Stadien 1, 2 und 3 jedoch bei 3%, 15% und 81%. Besonders interessant sind die Faktoren, die in der multivariaten Analyse sowohl für das PFS als auch das OS eine Voraussagekraft hatten. Es handelte sich hierbei um ein Stadium A oder B nach Salomon und Durie, ein bestes Ansprechen in Form einer

vgPR oder CR und eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid.

Die Einteilung in ein Stadium A oder B nach Salmon und Durie gibt Auskunft über die Nierenfunktion, welche wiederum als ein Marker für die Tumorload gilt. In einer Studie von Blade 1998 lebten von 94 Patienten mit MM und einer Niereninsuffizienz nach drei Jahren noch 20% im Vergleich zu 47% der Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die untersuchten Patienten wurden in dieser Studie noch mit einer klassischen Chemotherapie behandelt [17]. In einer aktuellen italienischen Studie von Stratta 2011 mit 115 Patienten mit MM wurde gezeigt, dass das Überleben von Patienten mit einer dauerhaft eingeschränkten Nierenfunktion nach drei Jahren bei 80% lag, im Gegensatz zu den Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion, von denen nach drei Jahren noch 95% lebten [73]. Diese Patienten wurden alle mit einer HDT behandelt. Von unseren 46 Patienten mit einem Stadium B lebten nach 3 Jahren noch 38%, im Gegensatz zu den Patienten mit Stadium A mit 75%. Auf Grund der langen Zeitspanne unserer Studie und den verschiedenen Therapiekonzepten finden wir uns zwischen den beiden genannten Studien wieder.

Das Ansprechen auf die HDT als „best response“ hatte sowohl für das PFS als auch das OS eine Voraussagekraft und erklärt sich zum einen dadurch, dass es die Chemosensitivität des MM widerspiegelt, zum anderen aber auch durch das Vorhandensein von neuen Therapieoptionen. So war das PFS im Median um 11 und das OS um 22 Monate bei Patienten verlängert, die eine CR oder vgPR erreichten. Diese Ergebnisse entsprechen den Resultaten der französischen Studien IFM 99-02 und IFM 99-04 [69]. Auch dort war das PFS bei Patienten die eine CR oder vgPR erreichten, 11 Monate länger als bei den übrigen Patienten.

Dass eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid auch einen prognostischen Faktor darstellt, wird im Folgenden diskutiert.

### **4.3 Thalidomid als Erhaltungstherapie**

Eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid verlängerte signifikant das PFS im Median um 11 Monate von 21 auf 32 Monate. Dieser positive Effekt einer Thalidomid-Erhaltungstherapie zeigt sich auch beim OS. Das Überleben von Patienten mit Thalidomid wurde im Median auf 82 Monate, das von Patienten mit Interferon oder keiner Erhaltungstherapie auf 55 Monate geschätzt. Es handelt sich also um eine beträchtliche Verlängerung des OS um gut zwei Jahre. Drei Jahre nach der HDT lebten bei uns noch 82% der Patienten mit Thalidomid Erhaltungstherapie. Ohne Thalidomid als Erhaltungstherapie waren es zu diesem Zeitpunkt 65%.

Bei Attal 2006 und Spencer 2009 war das OS signifikant besser bei den Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid erhielten. Nach drei Jahren lebten bei Attal mit Thalidomid noch 93% im Vergleich zu 87% ohne Thalidomid und bei Spencer 88% im Vergleich zu 75% [58, 60]. Zu anderen Ergebnissen kamen Barlogie 2006 und Lokhorst 2010. Zwar konnten beide ein signifikant längeres EFS bei Patienten mit einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid nachweisen, jedoch traf dies nicht auch auf das OS zu. Bei Barlogie 2006 lebten nach 3 Jahren noch 78% der Patienten, die eine Thalidomid-Erhaltungstherapie erhielten, was sich nicht signifikant von denen unterschied, die kein Thalidomid erhielten [74]. Auch Lokhorst konnte 2010 keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben feststellen. Bei ihm lebten nach 3 Jahren noch ca. 75% der Patienten mit Thalidomid-Erhaltungstherapie im Gegensatz zu ca. 70% der Patienten ohne Thalidomid als Erhaltungstherapie [61]. Wie können diese Unterschiede erklärt werden? Sowohl Barlogie als auch Lokhorst setzten Thalidomid zusätzlich zur Erhaltungstherapie auch während der Induktionstherapie ein. Dadurch scheint ein Selektionsdruck zu entstehen, der zur Ausbildung eines höher malignen Klons führt. Als Folge ist das OS ab dem Rezidiv reduziert, wie es auch Lokhorst 2010 beobachtete. Setzt man Thalidomid nur in der Erhaltungstherapie ein, scheint dieser Selektionsdruck nicht zu entstehen und das OS kann verlängert werden. So können wir die Ergebnisse (Attal 2006, Spencer 2009) bestätigen, die Thalidomid, wenn es alleine in der Erhaltungstherapie und nicht als Induktionstherapie verwendet wird, eine Verlängerung des OS zuschreiben. Eine noch bessere Alternative stellt möglicherweise Lenalidomid in der Erhaltungstherapie dar, da es ebenso über eine gute Wirksamkeit verfügt und gleichzeitig besser verträglich ist als Thalidomid.

#### 4.4 Die Rolle der neuen Substanzen

Auch im Rezidiv eingesetzt, bewirkte Thalidomid eine Verlängerung des OS. So betrug das mediane OS ab dem Zeitpunkt des ersten Rezidivs bei diesen Patienten 42 Monate, wohingegen Patienten ohne Thalidomid nur 25 Monate lebten ( $p < 0.001$ ). Auch Bortezomib zeigte vergleichbare Resultate. Patienten, die Bortezomib in einem Rezidiv erhielten, lebten ab dem Rezidiv noch im Median 44 Monate, Patienten ohne Bortezomib 22 Monate ( $p = 0.007$ ). Und auch Lenalidomid bewirkte eine Verlängerung des OS ab dem Zeitpunkt des ersten Rezidivs nach HDT von median 25 auf 45 Monate ( $p = 0.014$ ). Alle drei neuen Substanzen verlängerten zudem voneinander unabhängig das OS ab dem Zeitpunkt des Rezidivs nach HDT, was sich in der multivariaten Analyse zeigte.

Eine erneute HDT im Rezidiv war zwar in der univariaten, jedoch nicht mehr in

der multivariaten, Analyse mit einem längeren OS verbunden ( $p=0.2$ ). Bendamustin ( $p=0.3$ ) und eine allogene Transplantation ( $p=0.9$ ) zeigten bereits in der univariaten Analyse keinen Überlebensvorteil.

Dabei muß allerdings auch erwähnt werden, dass in den Subgruppenanalysen der drei Gruppen der „neuen Substanzen“ zum Teil signifikante Unterschiede aufgetreten sind, die möglicherweise auch einen Effekt auf das OS ab dem Rezidiv haben können. Dabei ist es nicht verwunderlich, dass in allen drei Subgruppenanalysen Unterschiede in der Erhaltungs- und der Rezidivtherapie aufgetreten sind, da nach der Art der Rezidivtherapie sortiert wurde und die Art der Erhaltungstherapie diese mitbestimmt. Es erhalten beispielsweise die Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid erhielten, als Rezidivtherapie eine andere Substanz. Viele signifikant unterschiedliche Parameter können auch vernachlässigt werden, da sie keine Auswirkung auf das OS haben, wie ein Leichtkettentyp  $\kappa$  oder  $\lambda$ , eine Mobilisierungstherapie mit Cyclophosphamid oder CA, die Anzahl der Mobilisierungszyklen, das Geschlecht oder eine Induktionstherapie mit VAD. Auch die Anwendung einer Konditionierung, die nicht Melphalan 200 oder IMC entspricht, brachte keinen Nachteil.

Es bleiben in der Subgruppenanalyse der Thalidomid-Gruppe eine höheres Albumin und ein höheres Hämoglobin bei den Patienten mit Thalidomid, eine häufigere Verwendung einer reduzierten Konditionierung bei Patienten ohne Thalidomid und mehr Patienten mit einem Stadium 3 nach ISS. Diese Faktoren würden tendenziell die Patienten mit einer Thalidomid Erhaltungstherapie begünstigen.

In der Subgruppenanalyse der Bortezomib-Gruppe ist das  $\beta_2$ -Mikroglobulin in der Bortezomib-Gruppe höher und das Albumin ist bei den anderen Patienten höher. Beides würde eher die Patienten mit Bortezomib benachteiligen. Gleichzeitig gibt es in der Bortezomib-Gruppe mehr Patienten mit einem Stadium 1 oder 2 nach Salmon und Durie, was diese Gruppe eher bevorteilt.

In der Subgruppenanalyse der Lenalidomid-Gruppe war die Zeit zwischen Erstdiagnose und HDT bei Patienten mit Lenalidomid kürzer und es gab bei ihnen weniger Patienten, die eine Vortherapie vor der Induktion erhielten. Dies mag damit zusammenhängen, dass Lenalidomid die jüngste Substanz ist und daher weniger Patienten mit ihr behandelt wurden, die vor Einführung der HDT eine konventionelle Chemotherapie und dann eine HDT erhielten.

Insgesamt bleiben also wenige Unterschiede, die zum Teil gegenläufig sind und sich somit aufheben. Daher sind die Ergebnisse der Analyse der Rezidivtherapie verwendbar und weisen keinen schweren Bias auf. Ebenso muß bemerkt werden, dass es sich bei dem

Studiendesign um eine retrospektive und nicht randomisierte Studie handelt.

Es wurden in dieser Studie jedoch weder die Dosierung noch die Dauer sowohl der Erhaltungstherapie als auch der Rezidivtherapien berücksichtigt. Dies reduziert natürlich die Aussagekraft über den Effekt einzelner Substanzen. Auch Nebenwirkungen der neuen Substanzen und die Lebensqualität der Patienten wurden nicht erfasst. Da alle drei neuen Substanzen aber das Überleben verlängern, rücken diese Punkte zukünftig vermehrt in den Mittelpunkt und werden die Wahl der Therapie prägen.

## 4.5 Sekundäre Primäre Malignome

Von allen 313 Patienten trat bei 18 (5.8%) Patienten im Verlauf der Erkrankung ein SPM auf. Auf Grund des retrospektiven Designs der Studie könnte die erfasste Inzidenz an SPM zu niedrig sein, sie ist aber mindestens auf diesem hohen Niveau. Die kumulative Inzidenz der SPM lag sogar bei 19.7%, mit Raten von 0.7%, 5.8% und 15.7% nach 2, 5 und 10 Jahren nach der Diagnose. Diese Daten sind vergleichbar mit Daten des amerikanischen Krebsregisters (SEER) und Daten eines Schwedischen Registers bei denen die Inzidenzrate zwischen 5% und 6% liegt [2, 75]. Eine andere retrospektive Studie aus Deutschland mit 589 Patienten zeigte eine Rate von anderen Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose des MM von 6.6% und erwartete Raten nach 2, 5 und 10 Jahren von 7.8%, 10.3% und 11.6% [76]. Da in dieser Studie nur 50% der Patienten mit einer HDT behandelt wurden und bei uns alle Patienten eine HDT erhielten, kann das vermehrte Auftreten von SPM in unserem Kollektiv mit den mutagenen Eigenschaften des bei der HDT eingesetzten Melphalan zusammenhängen.

Man könnte annehmen, dass Patienten mit SPM ein kürzeres OS haben. Tatsächlich aber war das OS vom Zeitpunkt der Diagnosestellung des MM nicht signifikant unterschiedlich für Patienten ohne und mit SPM mit 83 und 70 Monaten ( $p=0.7$ , HR 0.9, 95%CI 0.5 - 1.7). Zum gleichen Ergebnis kam eine Landmarkanalyse für Patienten die nach 2, 5 und 8 Jahren noch lebten mit Hazard ratios von 0.9 (95%CI 0.5 - 1.7,  $p=0.8$ ), 0.6 (95%CI 0.3 - 1.4,  $p=0.2$ ) und 1.0 (95%CI 0.2 - 4.3,  $p=1.0$ ). Prinzipiell sind Krankheitsprogress und Tod durch das MM und die Entwicklung eines SPM konkurrierende Ereignisse, die beide individuell unterschiedliche Risiken aufweisen. Im Zeitraum nach der Diagnosestellung wird das Überleben und die Lebensqualität vor allem durch Komplikationen des MM und Probleme wie eine hohe Tumorlast und die Chemosensitivität des MM und eine Therapie-assoziierte Mortalität geprägt. Wenn die Patienten im weiteren Verlauf einen Remissionsstatus erreichen und diesen halten, steigt konstant das Risiko, an einem SPM zu erkranken. Weil aber die Gesamtzahl der Patienten gering ist, die

an einem SPM erkranken und ein solches nicht notwendigerweise den Tod herbeiführt, sterben die meisten Patienten an den Komplikationen des MM und nicht des SPM. In Einklang mit dieser Feststellung identifizierten wir, auf der Suche nach Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des MM für das Auftreten von SPM, ein OS von mehr als 5 Jahren als prognostischen Faktor ( $p=0.04$ , HR 4.7, 95%CI 1.1 - 19.8). Neben einem Trend zu einem vermehrten Auftreten bei Patienten über 60 Jahren ( $p=0.07$ , HR 2.4, 95%CI 0.9 - 6.3) konnten keine anderen Risikofaktoren gefunden werden.

Um die Rolle verschiedener Therapien bei der Entstehung von SPM zu beleuchten, verglichen wir das Auftreten von SPM bei Patienten, bei denen das MM vor dem Jahr 2004 erstdiagnostiziert wurde, als die meisten Patienten noch nicht mit den neuen Substanzen behandelt wurden, und nach dem Jahr 2004, als die neuen Substanzen für fast alle Patienten verfügbar waren. Zwischen diesen Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0.4$ , HR 1.7, 95%CI 0.5 - 6.0). Genauso konnte kein Zusammenhang zwischen einer bestimmten Therapie und dem Auftreten von SPM gefunden werden. Die Inzidenzrate von 206 Patienten, die Thalidomid erhielten, war 6% ( $n=13$ ,  $p=0.5$ , HR 1.4, 95%CI 0.5 - 4.0). Von 123 Patienten, die mit Bortezomid behandelt wurden, entwickelten 5 (4%,  $p=0.1$ , HR 0.4, 95%CI 0.1 - 1.1) ein SPM und bei 71 Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, wurden 2 (3%,  $p=0.2$ , HR 0.4, 95%CI 0.1 - 1.5) SPM beobachtet. Im Zusammenhang einer Rezidivtherapie, während der die Remissionsdauer und die Therapie mit einer Substanz relativ kurz ist, konnte kein vermehrtes Auftreten von SPM festgestellt werden. Da aber während einer Erhaltungstherapie nach der HDT mit einer länger andauernden Remission zu rechnen ist und eine Applikation dadurch oft über mehrere Jahre erfolgt, haben wir den Zusammenhang einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid und SPM untersucht. Da diese Erhaltungstherapie für alle Patienten erst ab 2001 verfügbar war, wurden in diese Analyse nur Patienten einbezogen, die nach diesem Datum diagnostiziert wurden. Doch auch in dieser Subgruppenanalyse konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0.96$ , HR 1.0, 95%CI 0.3 - 3.2) festgestellt werden mit einer Anzahl von 6 (6%) SPM bei 96 Patienten, die eine Thalidomid-Erhaltungstherapie erhielten, und 5 (6%) SPM bei 80 Patienten, die keine oder eine Erhaltungstherapie mit Interferon erhielten. Alle Ergebnisse zusammengefasst geht nur ein längeres Überleben mit einer erhöhten Inzidenz von SPM einher. Die Patienten mit SPM sind quasi die Opfer einer erfolgreichen Therapie mit einem verlängerten Überleben von vielen Jahren. Durch das längere Überleben treten Probleme auf, die vorher keine klinische Relevanz hatten. Ähnlich wie bei SPM wurde in den letzten Jahren eine höhere Inzidenz an extramedullären Herden eines MM berichtet und

die Befürchtung geäußert, dass die verbreitete Anwendung von HDT und neuen Substanzen damit in kausalem Zusammenhang steht. Jedoch konnte in einer retrospektiven Studie mit 1003 Patienten eine Korrelation mit einer Exposition mit diesen Therapien und einem vermehrten Auftreten von SPM nicht hergestellt werden. [77]. Das vermehrte Auftreten von extramedullären Herden des MM hängt eher mit einem verlängerten Überleben, welches durch die moderne Therapie erreicht wird, zusammen. Wenn in Zukunft mehr Daten über das Auftreten von SPM verfügbar sein werden, wird sich zeigen, dass dies auch für SPM gilt. Zusammengefasst konnte keine Assoziation von SPM und der Behandlung mit neuen Substanzen sondern nur mit einem langen OS gefunden werden. Als Konsequenz hieraus sollten behandelnde Ärzte sich dieses Risikos bewusst sein und diagnostische Maßnahmen zum Nachweis von SPM in die tägliche klinische Praxis bei Patienten mit MM integrieren.

## 5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden 313 Patienten mit Multiplem Myelom (MM) untersucht, die zwischen 1994 und 2009 eine Hochdosis-Chemotherapie (HDT) mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSZT) am Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erhielten.

Als bestes Ansprechen nach der HDT konnte bei 19% der Patienten eine CR, bei 33% eine vgPR, bei ebenso 33% eine PR, bei 6% eine SD und bei 1.6% eine PD festgestellt werden. An den Folgen der HDT verstarben 6 Patienten (1.9%).

Das progressionsfreie Überleben (PFS) lag im Median bei 23 Monaten und das Gesamtüberleben lag im Median bei 66 Monaten. Im Rahmen der Qualitätskontrolle entsprechen diese Daten den Ergebnissen anderer internationaler randomisierter Vergleichsstudien.

Einige bereits bekannte prognostische Faktoren für das PFS und das OS konnten bestätigt werden. Als aussagekräftig sowohl für das PFS als auch das OS erwiesen sich ein Stadium A oder B, welches die Nierenfunktion beschreibt und mit der Tumorlast verknüpft ist. Darüber hinaus war das Erreichen einer sehr guten partiellen Remission oder besser mit einer besseren Prognose assoziiert, was zum einen die Chemosensitivität des Tumors beschreibt und zum anderen mit dem Vorhandensein von neuen, sehr wirksamen Therapieoptionen zusammenhängt. Zuletzt zeigte sich, dass eine Erhaltungstherapie nach der HDT mit Thalidomid ein Prognosefaktor war, was für das Therapieprinzip einer Dauertherapie steht.

Ein positiver Effekt der drei sogenannten „neuen Substanzen“ Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid konnte zudem im Rezidivfall gezeigt werden. Alle drei Substanzen verlängerten unabhängig voneinander das Überleben ab dem Zeitpunkt des ersten Rezidivs nach HDT im Vergleich zu Patienten, die diese Substanzen nicht erhalten haben, wie eine multivariate Analyse zeigte. Damit konnten wir zeigen, dass nicht nur Parameter bei Erstdiagnose sondern auch Therapien und deren Ansprechen von großer prognostischer Bedeutung sind.

Eine weitere Analyse beschäftigte sich mit der Inzidenz von Sekundären Primären Malignomen (SPM). Diese traten bei 18 Patienten auf. Bis auf ein langes OS von über 5 Jahren konnte kein Risikofaktor für das Auftreten der SPM gefunden werden. Insbesondere konnte keine Therapie oder Substanz mit dem Auftreten der SPM korreliert werden. Insgesamt gesehen zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die HDT zusammen mit den „neuen Substanzen“ Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid das Überleben

der Patienten verlängert. Die Patienten mit SPM werden damit weniger Opfer einer leukämogenen Nebenwirkung der Therapie als Opfer ihres langen Überlebens, welches durch die neuen Therapieoptionen erreicht wird.

## 6 Literatur

- [1] Robert A Kyle and S. Vincent Rajkumar. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 351(18):1860–1873, Oct 2004.
- [2] SF Altekruse, CL Kosary, M Krapcho, N Neyman, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, and Edwards BK. Seer cancer statistics review, 1975-2007, national cancer institute. *National Cancer Institute*, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/:1](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/:1), 2010.
- [3] Antonio Palumbo and Kenneth Anderson. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364(11):1046–1060, Mar 2011.
- [4] Sigurdur Yngvi Kristinsson, Ola Landgren, Paul W Dickman, Asa Rangert Derolf, and Magnus Björkholm. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*, 25(15):1993–1999, May 2007.
- [5] Robert A Kyle, Morie A Gertz, Thomas E Witzig, John A Lust, Martha Q Lacy, Angela Dispenzieri, Rafael Fonseca, S. Vincent Rajkumar, Janice R Offord, Dirk R Larson, Matthew E Plevak, Terry M Therneau, and Philip R Greipp. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78(1):21–33, Jan 2003.
- [6] Bart Barlogie, Michel Attal, John Crowley, Frits van Rhee, Jackie Szymonifka, Philippe Moreau, Brian G M Durie, and Jean-Luc Harousseau. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol*, 28(7):1209–1214, Mar 2010.
- [7] T. J. McElwain and R. L. Powles. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*, 2(8354):822–824, Oct 1983.
- [8] B. Barlogie, R. Hall, A. Zander, K. Dicke, and R. Alexanian. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 67(5):1298–1301, May 1986.
- [9] S. Singhal, J. Mehta, R. Desikan, D. Ayers, P. Roberson, P. Eddlemon, N. Munshi, E. Anaissie, C. Wilson, M. Dhodapkar, J. Zeddis, and B. Barlogie. Antitumor

activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 341(21):1565–1571, Nov 1999.

- [10] Paul G Richardson, Bart Barlogie, James Berenson, Seema Singhal, Sundar Jagannath, David Irwin, S. Vincent Rajkumar, Gordan Srkalovic, Melissa Alsina, Raymond Alexanian, David Siegel, Robert Z Orlowski, David Kuter, Steven A Limentani, Stephanie Lee, Teru Hideshima, Dixie-Lee Esseltine, Michael Kauffman, Julian Adams, David P Schenkein, and Kenneth C Anderson. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, 348(26):2609–2617, Jun 2003.
- [11] Paul G Richardson, Emily Blood, Constantine S Mitsiades, Sundar Jagannath, Steven R Zeldenrust, Melissa Alsina, Robert L Schlossman, S. Vincent Rajkumar, K. Raman Desikan, Teru Hideshima, Nikhil C Munshi, Kathleen Kelly-Colson, Deborah Doss, Mary L McKenney, Svetlana Gorelik, Diane Warren, Andrea Freeman, Rebecca Rich, Anfang Wu, Marta Olesnyckyj, Kenton Wride, William S Dalton, Jerome Zeldis, Robert Knight, Edie Weller, and Kenneth C Anderson. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 108(10):3458–3464, Nov 2006.
- [12] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international myeloma working group. *Br J Haematol*, 121(5):749–757, Jun 2003.
- [13] R. A. Kyle, B. G M Durie, S. V. Rajkumar, O. Landgren, J. Blade, G. Merlini, N. Kröger, H. Einsele, D. H. Vesole, M. Dimopoulos, J. San Miguel, H. Avet-Loiseau, R. Hajek, W. M. Chen, K. C. Anderson, H. Ludwig, P. Sonneveld, S. Pavlovsky, A. Palumbo, P. G. Richardson, B. Barlogie, P. Greipp, R. Vescio, I. Turesson, J. Westin, M. Boccadoro, and International Myeloma Working Group. 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, Jun 2010.
- [14] A. Valentin-Opran, S. A. Charhon, P. J. Meunier, C. M. Edouard, and M. E. Arlot. Quantitative histology of myeloma-induced bone changes. *Br J Haematol*, 52(4):601–610, Dec 1982.

- [15] R. Bataille, D. Chappard, C. Marcelli, P. Dessauw, J. Sany, P. Baldet, and C. Alexandre. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma: the importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol*, 7(12):1909–1914, Dec 1989.
- [16] M. A. Dimopoulos, E. Kastritis, L. Rosinol, J. Bladé, and H. Ludwig. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8):1485–1493, Aug 2008.
- [17] J. Bladé, P. Fernández-Llama, F. Bosch, J. Montolíu, X. M. Lens, S. Montoto, A. Cases, A. Darnell, C. Rozman, and E. Montserrat. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med*, 158(17):1889–1893, Sep 1998.
- [18] V. Eleutherakis-Papaiakovou, A. Bamias, D. Gika, A. Simeonidis, A. Pouli, A. Anagnostopoulos, E. Michali, T. Economopoulos, K. Zervas, M. A. Dimopoulos, and Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*, 48(2):337–341, Feb 2007.
- [19] R. Alexanian and M. Dimopoulos. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 330(7):484–489, Feb 1994.
- [20] Moshe Mittelman. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin Lymphoma*, 4 Suppl 1:S23–S29, Aug 2003.
- [21] B. G. Durie and S. E. Salmon. A clinical staging system for multiple myeloma. correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36(3):842–854, Sep 1975.
- [22] R. A. Kyle and S. V. Rajkumar. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23(1):3–9, Jan 2009.
- [23] Philip R Greipp, Jesus San Miguel, Brian G M Durie, John J Crowley, Bart Barlogie, Joan Bladé, Mario Boccadoro, J. Anthony Child, Herve Avet-Loiseau, Jean-Luc Harousseau, Robert A Kyle, Juan J Lahuerta, Heinz Ludwig, Gareth Morgan, Raymond Powles, Kazuyuki Shimizu, Chaim Shustik, Pieter Sonneveld, Patrizia Tosi, Ingemar Turesson, and Jan Westin. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23(15):3412–3420, May 2005.

- [24] B. G M Durie, J-L. Harousseau, J. S. Miguel, J. Bladé, B. Barlogie, K. Anderson, M. Gertz, M. Dimopoulos, J. Westin, P. Sonneveld, H. Ludwig, G. Gahrton, M. Beksac, J. Crowley, A. Belch, M. Boccadaro, M. Cavo, I. Turesson, D. Joshua, D. Vesole, R. Kyle, R. Alexanian, G. Tricot, M. Attal, G. Merlini, R. Powles, P. Richardson, K. Shimizu, P. Tosi, G. Morgan, S. V. Rajkumar, and International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9):1467–1473, Sep 2006.
- [25] S. Vincent Rajkumar. Thalidomide: tragic past and promising future. *Mayo Clin Proc*, 79(7):899–903, Jul 2004.
- [26] R. J. D’Amato, M. S. Loughnan, E. Flynn, and J. Folkman. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(9):4082–4085, Apr 1994.
- [27] A. Ciechanover. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway. *Cell*, 79(1):13–21, Oct 1994.
- [28] J. Adams, V. J. Palombella, E. A. Sausville, J. Johnson, A. Destree, D. D. Lazarus, J. Maas, C. S. Pien, S. Prakash, and P. J. Elliott. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res*, 59(11):2615–2622, Jun 1999.
- [29] Paul G Richardson, Pieter Sonneveld, Michael W Schuster, David Irwin, Edward A Stadtmauer, Thierry Facon, Jean-Luc Harousseau, Dina Ben-Yehuda, Sagar Lonial, Hartmut Goldschmidt, Donna Reece, Jesus F San-Miguel, Joan Bladé, Mario Boccadoro, Jamie Cavenagh, William S Dalton, Anthony L Boral, Dixie L Esseltine, Jane B Porter, David Schenkein, Kenneth C Anderson, and Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 352(24):2487–2498, Jun 2005.
- [30] Robert A Kyle and S. Vincent Rajkumar. Multiple myeloma. *Blood*, 111(6):2962–2972, Mar 2008.
- [31] Donna M Weber, Christine Chen, Ruben Niesvizky, Michael Wang, Andrew Belch, Edward A Stadtmauer, David Siegel, Ivan Borrello, S. Vincent Rajkumar, Asher Alban Chanan-Khan, Sagar Lonial, Zhinuan Yu, John Patin, Marta Olesnyckyj, Jerome B Zeldis, Robert D Knight, and Multiple Myeloma (009) Study Investigators.

- Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in north america. *N Engl J Med*, 357(21):2133–2142, Nov 2007.
- [32] Meletios Dimopoulos, Andrew Spencer, Michael Attal, H. Miles Prince, Jean-Luc Harousseau, Anna Dmoszynska, Jesus San Miguel, Andrzej Hellmann, Thierry Facon, Robin Foà, Alessandro Corso, Zvenyslava Masliak, Marta Olesnyckyj, Zhinuan Yu, John Patin, Jerome B Zeldis, Robert D Knight, and Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 357(21):2123–2132, Nov 2007.
- [33] R. Alexanian, A. Haut, A. U. Khan, M. Lane, E. M. McKelvey, P. J. Migliore, W. J. Stuckey, and H. E. Wilson. Treatment for multiple myeloma. combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*, 208(9):1680–1685, Jun 1969.
- [34] J. R. Sporn and O. R. McIntyre. Chemotherapy of previously untreated multiple myeloma patients: an analysis of recent treatment results. *Semin Oncol*, 13(3):318–325, Sep 1986.
- [35] D. E. Bergsagel. Is aggressive chemotherapy more effective in the treatment of plasma cell myeloma? *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25(2):159–161, Feb 1989.
- [36] M. Attal, J. L. Harousseau, A. M. Stoppa, J. J. Sotto, J. G. Fuzibet, J. F. Rossi, P. Casassus, H. Maisonneuve, T. Facon, N. Ifrah, C. Payen, and R. Bataille. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. intergroupe français du myélome. *N Engl J Med*, 335(2):91–97, Jul 1996.
- [37] J. Anthony Child, Gareth J Morgan, Faith E Davies, Roger G Owen, Susan E Bell, Kim Hawkins, Julia Brown, Mark T Drayson, Peter J Selby, and Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 348(19):1875–1883, May 2003.
- [38] Joan Bladé, Laura Rosiñol, Ana Sureda, Josep M Ribera, Joaquín Díaz-Mediavilla, José García-Laraña, M. Victoria Mateos, Luis Palomera, Javier Fernández-Calvo, Josep M Martí, Pilar Giraldo, Félix Carbonell, Manel Callís, Jesús Trujillo, Santiago Gardella, M. Jesús Moro, Abelardo Barez, Alfons Soler, Llorenç Font, Montserrat Fontanillas, Jesús San Miguel, and Programa para el Estudio de la Terapéutica en

- Hemopatía Maligna (PETHEMA). High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the spanish cooperative group pethema. *Blood*, 106(12):3755–3759, Dec 2005.
- [39] Jean-Paul Fermand, Sandrine Katsahian, Marine Divine, Veronique Leblond, Francois Dreyfus, Margaret Macro, Bertrand Arnulf, Bruno Royer, Xavier Mariette, Edouard Pertuiset, Coralie Belanger, Maud Janvier, Sylvie Chevret, Jean Claude Brouet, Philippe Ravaud, and Group Myelome-Autogreffe. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the group myelome-autogreffe. *J Clin Oncol*, 23(36):9227–9233, Dec 2005.
- [40] Bart Barlogie, Robert A Kyle, Kenneth C Anderson, Philip R Greipp, Hillard M Lazarus, David D Hurd, Jason McCoy, Dennis F Moore, Shaker R Dakhil, Keith S Lanier, Robert A Chapman, Jeana N Cromer, Sydney E Salmon, Brian Durie, and John C Crowley. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase iii us intergroup trial s9321. *J Clin Oncol*, 24(6):929–936, Feb 2006.
- [41] Joan Bladé, Laura Rosiñol, Maria Teresa Cibeira, Montserrat Rovira, and Enric Carreras. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*, 115(18):3655–3663, May 2010.
- [42] G. Cook, R. E. Clark, T. C M Morris, M. Robertson, N. P. Lucie, S. Anderson, J. Paul, and I. M. Franklin. A randomized study (wos mm1) comparing the oral regime z-dex (idarubicin and dexamethasone) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 126(6):792–798, Sep 2004.
- [43] Jean-Luc Harousseau. Induction therapy in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pages 306–312, 2008.
- [44] R. Haas, B. Witt, R. Möhle, H. Goldschmidt, S. Hohaus, S. Fruehauf, M. Wannemacher, and W. Hunstein. Sustained long-term hematopoiesis after myeloablative therapy with peripheral blood progenitor cell support. *Blood*, 85(12):3754–3761, Jun 1995.

- [45] G. Kobbe, D. Söhnngen, U. Bauser, P. Schneider, U. Germing, K. P. Thiele, C. Rieth, A. Hünerlitürkoglu, J. Fischer, M. Frick, P. Wernet, C. Aul, and A. Heyll. Factors influencing g-csf-mediated mobilization of hematopoietic progenitor cells during steady-state hematopoiesis in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma. *Ann Hematol*, 78(10):456–462, Oct 1999.
- [46] U. Steidl, R. Fenk, I. Bruns, F. Neumann, M. Kondakci, B. Hoyer, T. Gräf, U-P. Rohr, S. Bork, R. Kronenwett, R. Haas, and G. Kobbe. Successful transplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and a single dose of pegylated g-csf in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 35(1):33–36, Jan 2005.
- [47] Lloyd E Damon and Lauren E Damon. Mobilization of hematopoietic stem cells into the peripheral blood. *Expert Rev Hematol*, 2(6):717–733, Dec 2009.
- [48] H. Goldschmidt, U. Hegenbart, M. Wallmeier, S. Hohaus, R. Engenhart, M. Wannenmacher, and R. Haas. Peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma following high-dose melphalan-based therapy. *Recent Results Cancer Res*, 144:27–35, 1998.
- [49] Philippe Moreau, Thierry Facon, Michel Attal, Cyrille Hulin, Mauricette Michallet, Frédéric Maloisel, Jean-Jacques Sotto, François Guilhot, Gérald Marit, Chantal Doyen, Jérôme Jaubert, Jean-Gabriel Fuzibet, Sylvie François, Lotfi Benboubker, Matthieu Monconduit, Laurent Voillat, Margaret Macro, Christian Berthou, Véronique Dorvaux, Bernard Pignon, Bernard Rio, Thomas Matthes, Philippe Casassus, Denis Caillot, Norbert Najman, Bernard Grosbois, Régis Bataille, Jean-Luc Harousseau, and Intergroupe Francophone du Myélome. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the intergroupe francophone du myélome 9502 randomized trial. *Blood*, 99(3):731–735, Feb 2002.
- [50] R. Fenk, P. Schneider, M. Kropff, A. N. Huenerlituerkoglu, U. Steidl, C. Aul, B. Hildebrandt, R. Haas, A. Heyll, G. Kobbe, and West German Myeloma Study Group. High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of a randomised study. *Br J Haematol*, 130(4):588–594, Aug 2005.

- [51] A. Palumbo, O. Sezer, R. Kyle, J. S. Miguel, R. Z. Orlowski, P. Moreau, R. Niesvizky, G. Morgan, R. Comenzo, P. Sonneveld, S. Kumar, R. Hajek, S. Giralt, S. Bringhen, K. C. Anderson, P. G. Richardson, M. Cavo, F. Davies, J. Bladé, H. Einsele, M. A. Dimopoulos, A. Spencer, A. Dispenzieri, T. Reiman, K. Shimizu, J. H. Lee, M. Attal, M. Boccadoro, M. Mateos, W. Chen, H. Ludwig, D. Joshua, J. Chim, V. Hungria, I. Turesson, B. G M Durie, S. Lonial, and I. M. W. G. International myeloma working group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 23(10):1716–1730, Oct 2009.
- [52] Antonio Palumbo, Sara Bringhen, Maria Teresa Petrucci, Pellegrino Musto, Fausto Rossini, Martina Nunzi, Vito Michele Lauta, Cesare Bergonzi, Anna Barbui, Tommaso Caravita, Antonio Capaldi, Patrizia Pregno, Tommasina Guglielmelli, Mariella Grasso, Vincenzo Callea, Alessandra Bertola, Federica Cavallo, Patrizia Falco, Cecilia Rus, Massimo Massaia, Franco Mandelli, Angelo Michele Carella, Enrico Pogliani, Anna Marina Liberati, Franco Dammacco, Giovannino Ciccone, and Mario Boccadoro. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*, 104(10):3052–3057, Nov 2004.
- [53] B. Barlogie, S. Jagannath, D. H. Vesole, S. Naucke, B. Cheson, S. Mattox, D. Bracy, S. Salmon, J. Jacobson, J. Crowley, and G. Tricot. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 89(3):789–793, Feb 1997.
- [54] E. Fritz and H. Ludwig. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol*, 11(11):1427–1436, Nov 2000.
- [55] Myeloma Trialists’ Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol*, 113(4):1020–1034, Jun 2001.
- [56] A. Ahre, M. Björkholm, A. Osterborg, G. Brenning, G. Gahrton, H. Gyllenhammar, G. Holm, B. Johansson, G. Juliusson, and M. Järnmark. High doses of natural alpha-interferon (alpha-ifn) in the treatment of multiple myeloma—a pilot study from the myeloma group of central sweden (mgcs). *Eur J Haematol*, 41(2):123–130, Aug 1988.

- [57] T. Vial, G. Choquet-Kastylevsky, C. Liautard, and J. Descotes. Endocrine and neurological adverse effects of the therapeutic interferons. *Toxicology*, 142(3):161–172, Jan 2000.
- [58] Michel Attal, Jean-Luc Harousseau, Serge Leyvraz, Chantal Doyen, Cyrille Hulien, Lofti Benboubker, Ibrahim Yakoub Agha, Jean-Henri Bourhis, Laurent Garderet, Brigitte Pegourie, Charles Dumontet, Marc Renaud, Laurent Voillat, Christian Berthou, Gerald Marit, Mathieu Monconduit, Denis Caillot, Bernard Grobois, Herve Avet-Loiseau, Philippe Moreau, Thierry Facon, and Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 108(10):3289–3294, Nov 2006.
- [59] Bart Barlogie, Mauricio Pineda-Roman, Frits van Rhee, Jeff Haessler, Elias Anaissie, Klaus Hollmig, Yazan Alsayed, Sarah Waheed, Nathan Petty, Joshua Epstein, John D Shaughnessy, Guido Tricot, Maurizio Zangari, Jerome Zeldis, Sol Barer, and John Crowley. Thalidomide arm of total therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*, 112(8):3115–3121, Oct 2008.
- [60] Andrew Spencer, H. Miles Prince, Andrew W Roberts, Ian W Prosser, Kenneth F Bradstock, Luke Coyle, Devinder S Gill, Noemi Horvath, John Reynolds, and Nola Kennedy. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*, 27(11):1788–1793, Apr 2009.
- [61] Henk M Lokhorst, Bronno van der Holt, Sonja Zweegman, Edo Vellenga, Sandra Croockewit, Marinus H van Oers, Peter von dem Borne, Pierre Wijermans, Ron Schaafsma, Okke de Weerd, Shulamiet Wittebol, Michel Delforge, Henriëtte Berenschot, Gerard M Bos, Kon-Siong G Jie, Harm Sinnige, Marinus van Marwijk-Kooy, Peter Joosten, Monique C Minnema, Rianne van Ammerlaan, Pieter Sonneveld, and Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*, 115(6):1113–1120, Feb 2010.
- [62] W. I. Bensinger. The current status of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(10):1683–1689, Oct 2006.

- [63] Guido Kobbe, Peter Schneider, Manuel Aivado, Fabian Zohren, Dominique Schubert, Roland Fenk, Frank Neumann, Ralf Kronenwett, Hildegard Pape, Astrid Rong, Brigitte Royer-Pokora, Barbara Hildebrandt, Ulrich Germing, Norbert Gattermann, Axel Heyll, and Rainer Haas. Reliable engraftment, low toxicity, and durable remissions following allogeneic blood stem cell transplantation with minimal conditioning. *Exp Hematol*, 30(11):1346–1353, Nov 2002.
- [64] P. L. McCarthy, K. Owzar, K. C. Anderson, C. C. Hofmeister, H. Hassoun, D. D. Hurd, E. A. Stadtmauer, S. Giralt, V. Hars, C. A. Linker, ECOG for CALGB, and BMT-CTN. Phase iii intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (asct) for multiple myeloma (mm): Calgb 100104. *ASCO Meeting Abstracts*, 28(15-suppl):8017, 2010.
- [65] Efsthios Kastritis, Antonio Palumbo, and Meletios A Dimopoulos. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Semin Hematol*, 46(2):143–157, Apr 2009.
- [66] Roland Fenk, Vanessa Liese, Florian Neubauer, Ingmar Bruns, Mustafa Kondakci, Sebastian Balleisen, Christian Saure, Thomas Schröder, Rainer Haas, and Guido Kobbe. Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, Jun 2011.
- [67] Nikhil C Munshi, Kenneth C Anderson, P. Leif Bergsagel, John Shaughnessy, Antonio Palumbo, Brian Durie, Rafael Fonseca, A. Keith Stewart, Jean-Luc Harousseau, Meletios Dimopoulos, Sundar Jagannath, Roman Hajek, Orhan Sezer, Robert Kyle, Pieter Sonneveld, Michele Cavo, S. Vincent Rajkumar, Jesus San Miguel, John Crowley, and Hervé Avet-Loiseau. Guidelines for risk stratification in multiple myeloma: report of the international myeloma workshop consensus panel 2. *Blood*, Feb 2011.
- [68] Juan José Lahuerta, María Victoria Mateos, Joaquin Martínez-López, Laura Rossiñol, Anna Sureda, Javier de la Rubia, José García-Laraña, Rafael Martínez-Martínez, Miguel T Hernández-García, Dolores Carrera, Joan Besalduch, Felipe de Arriba, José María Ribera, Lourdes Escoda, Belén Hernández-Ruiz, Javier García-Frade, Concepción Rivas-González, Adrián Alegre, Joan Bladé, and Jesús F San Miguel. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achie-

- vement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol*, 26(35):5775–5782, Dec 2008.
- [69] Jean-Luc Harousseau, Herve Avet-Loiseau, Michel Attal, Catherine Charbonnel, Frederic Garban, Cyrille Hulin, Mauricette Michallet, Thierry Facon, Laurent Garderet, Gerald Marit, Nicolas Ketterer, Thierry Lamy, Laurent Voillat, Francois Guilhot, Chantal Doyen, Claire Mathiot, and Philippe Moreau. Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the ifm 99-02 and 99-04 trials. *J Clin Oncol*, 27(34):5720–5726, Dec 2009.
- [70] David Cox. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society B*, 34:187 – 220, 1972.
- [71] Jean-Luc Harousseau, Michel Attal, Hervé Avet-Loiseau, Gerald Marit, Denis Caillet, Mohamad Mohty, Pascal Lenain, Cyrille Hulin, Thierry Facon, Philippe Casasus, Mauricette Michallet, Hervé Maisonneuve, Lotfi Benboubker, Frédéric Maloisel, Marie-Odile Petillon, Iain Webb, Claire Mathiot, and Philippe Moreau. 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. *J Clin Oncol*, 28(30):4621–4629, Oct 2010.
- [72] Michele Cavo, Paola Tacchetti, Francesca Patriarca, Maria Teresa Petrucci, Lucia Pantani, Monica Galli, Francesco Di Raimondo, Claudia Crippa, Elena Zamagni, Antonio Palumbo, Massimo Offidani, Paolo Corradini, Franco Narni, Antonio Spadano, Norbert Pescosta, Giorgio Lambertenghi Delilieri, Antonio Ledda, Claudia Cellini, Tommaso Caravita, Patrizia Tosi, Michele Baccarani, and G. I. M. E. M. A. Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*, 376(9758):2075–2085, Dec 2010.
- [73] Piero Stratta, Luciana Gravellone, Tiziana Cena, Davide Rossi, Gianluca Gaidano, Roberta Fenoglio, Elisa Lazzarich, Marco Quaglia, Andrea Airolidi, Cristina Bozzola, Guido Monga, Guido Valente, Caterina Canavese, and Corrado Magnani. Renal outcome and monoclonal immunoglobulin deposition disease in 289 old patients

with blood cell dyscrasias: A single center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*, 79(1):31–42, Jul 2011.

- [74] Bart Barlogie, Guido Tricot, Elias Anaissie, John Shaughnessy, Erik Rasmussen, Frits van Rhee, Athanasios Fassas, Maurizio Zangari, Klaus Hollmig, Mauricio Pineda-Roman, Choon Lee, Giampaolo Talamo, Raymond Thertulien, Elias Kiwan, Somashekar Krishna, Michele Fox, and John Crowley. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 354(10):1021–1030, Mar 2006.
- [75] C. Dong and K. Hemminki. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer*, 85(7):997–1005, Sep 2001.
- [76] Jens Hasskarl, Gabriele Ihorst, David De Pasquale, Percy Schröttner, Alf Zerweck, Ralph Wäsch, and Monika Engelhardt. Association of multiple myeloma with different neoplasms: systematic analysis in consecutive patients with myeloma. *Leuk Lymphoma*, 52(2):247–259, Feb 2011.
- [77] M. Varettoni, A. Corso, G. Pica, S. Mangiacavalli, C. Pascutto, and M. Lazzarino. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*, 21(2):325–330, Feb 2010.

## 7 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir mein Studium und die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Herrn PD Dr. med. R. Fenk für die ausgezeichnete Betreuung, Anleitung und Zusammenarbeit bei der Planung und Erstellung dieser Arbeit und den hieraus hervorgegangenen Veröffentlichungen. Seine zielstrebige aber nicht drängende Vorgehensweise und seine professionelle, freundliche und verständnisvolle Art werden mir ein Vorbild sein.

Herrn Prof. Dr. med. R. Haas und Herrn PD Dr. med. G. Kobbe für Anregungen und Ideen während der Erstellung der Arbeit.

Meinen Eltern für die Begleitung, den guten Rat und die Ermutigungen, die Förderung meiner Talente und die Finanzierung meines Lebens und Studiums. Außerdem meiner Mutter für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meiner Großmutter für die finanzielle und moralische Unterstützung während meines Studiums.

Den Mitarbeitern des Zentralarchivs des Universitätskrankenhauses der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die Hilfestellungen bei der Aktenrecherche.

## 8 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Neubauer, Florian Jonathan
Adresse	Alt-Grundend 14, 47807 Krefeld
Email	florianjneubauer@googlemail.com
Nationalität	deutsch
Geburtsdatum	11.10.1983

### Studium

2003 - 2010	Medizinstudium an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
2005	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2007 - 08/2008	Auslandsstudium an der Université 7 Denis Diderot, Paris
11/2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2011	Erteilung der Ärztlichen Approbation durch die Bezirks- regierung Düsseldorf

### Schullaufbahn

2003	Abitur
1994 - 2003	Arndt-Gymnasium Krefeld
2001	Dreimonatiger Auslandsaufenthalt in Lyon
1990 - 1994	Südschule, Städtische Gemeinschafts-Grundschule, Krefeld

## 9 Publikationsliste

### 9.1 Manuskripte

Fenk R, Neubauer F, Bruns I, Saure C, Schröder T, Germing U, Haas R, Kobbe G. **Secondary primary malignancies in patients with multiple myeloma treated with high-dose chemotherapy and auto-logous blood stem cell transplantation.** (*Accepted by the British Journal of Haematology; Paper in Press*)

Neubauer F, Fenk R et al. **High-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and the role of novel agents: A single centre experience.** (*In preparation*)

Fenk R, Liese V, Neubauer F, Bruns I, Kondakci M, Balleisen S, Saure C, Schröder T, Haas R, Kobbe G. **Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation.** *Leukemia & lymphoma, Jun 2011*

### 9.2 Abstracts

Fenk R, Neubauer F, Bruns I, Schröder T, Saure C, Kondakci M, Haas R, Kobbe G. **High-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and the role of novel agents: A single centre experience** (*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Jahrestagung 2010*)

## 10 Abkürzungen

AML	Akute myeloische Leukämie
CA	Cyclophosphamid+Adriamycin
(95%)CI	(95%)Konfidenzintervall
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRAB-Kriterien	diese sind: caemia, renal disease, anemia und bone disease
CRP	C-reaktives Protein
Cyclo.	Cyclophosphamid
ED	Erstdiagnose
EFS	Ereignis-freies Überleben (event-free survive)
Hb	Hämoglobin
HDT	Hochdosis-Chemotherapie (high dose therapy)
HR	Hazzard ratio
ID	Idarubicin+Dexamethason
IFN	Interferon
IFM	Französische Arbeitsgruppe zum Multiplen Myelom (Intergroupe Français du Myélome)
Ig	Immunglobulin
IMC	Idarubicin+Melphalan+Cyclophosphamid
ISS	International Staging System
LDH	Laktatdehydrogenase
M200	Melphalan 200mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiplés Myelom
M-Protein	monoklonales Protein
OS	Gesamtüberleben (overall survive)
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PFS	progressionsfreies Überleben (progress-free survive)
PD	Fortschreitende Erkrankung (progressiv disease)
PR	Partielle Remission (partial remission)
SD	Unveränderte Erkrankung (stable disease)
S&D	(Klassifikation nach) Salmon und Durie
TBI	Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)
VAD	Vincristin+Adriamycin+Dexamethason
vgPR	Sehr gute partielle Remission (very goog partial remission)