

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

**Erneute Hochdosistherapie und autologe
Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit
refraktärem oder rezidiviertem
Multiplen Myelom**

Dissertation

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

vorgelegt von

Vanessa Liese

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. Holger Willenberg

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---|
| MGUS | Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz |
| M-Protein | Monoklonales Protein |
| G-CSF | Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor |
| CR | Komplette Remission, Vollremission |
| PR | Partial Remission, partielle Remission |
| MR | Minimal Remission, minimales Ansprechen |
| SD | Stabile Krankheit |
| PD | Progressive Krankheit, Erkrankungsprogress |
| EFS | Event-Free Survival, ereignisfreies Überleben |
| OS | Overall Survival, Zeit des Gesamtüberlebens |
| HDT | Hochdosistherapie |
| PBSZT | Periphere Blutstammzelltransplantation |
| KG | Körpergewicht |
| Mel | Melphalan |
| Bor | Bortezomib |
| Bu | Busulfan |
| ∞ | Unendlich |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|--|------|
| Tabelle 1 | Diagnosekriterien..... | -8- |
| Tabelle 2 | Stadieneinteilung nach Durie und Salmon..... | -8- |
| Tabelle 3 | ISS Stadieneinteilung..... | -9- |
| Tabelle 4 | Patientencharakteristika bei Diagnose..... | -18- |
| Tabelle 5 | Patientencharakteristika der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT..... | -19- |
| Tabelle 6 | Patientencharakteristika der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT..... | -21- |
| Tabelle 7 | Toxizitäten der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT..... | -24- |
| Tabelle 8 | Univariate und multivariate Analyse..... | -25- |
| Tabelle 9 | Ansprechen der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT..... | -26- |
| Tabelle 10 | Übersicht über Studien mit neuen Substanzen..... | -31- |
| Tabelle 11 | Ansprechen, Überleben und Prognosefaktoren im Vergleich zu anderen Studien..... | -32- |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-------------|--|------|
| Abbildung 1 | Therapieschema..... | -14- |
| Abbildung 2 | Ansprechen der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT..... | -22- |
| Abbildung 3 | Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben für alle Patienten nach der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT mit einem Median-Follow-up von 19 Monaten..... | -22- |
| Abbildung 4 | Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bezogen auf die Remissionsdauer nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT..... | -24- |
| Abbildung 5 | EFS und OS der Patienten, mit verschiedenen Induktionen, Konditionierungsregimen, Erhaltungstherapien und Krankheitsstatus bei der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT..... | -27- |
| Abbildung 6 | Gesamtüberleben vom Zeitpunkt des ersten Rezidivs nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT..... | -29- |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|---------------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | II |
| TABELLENVERZEICHNIS | III |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | III |
| INHALTSVERZEICHNIS | IV |
| 1 EINLEITUNG | - 5 - |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIE DES MULTIPLLEN MYELOMS | - 5 - |
| 1.2 ÄTIOLOGIE DES MULTIPLLEN MYELOMS | - 6 - |
| 1.3 PATHOGENESE UND VERLAUF DES MULTIPLLEN MYELOMS | - 6 - |
| 1.4 THERAPIE DES MULTIPLLEN MYELOMS | - 9 - |
| 1.5 FRAGESTELLUNG | - 12 - |
| 2 PATIENTEN UND METHODEN | - 13 - |
| 2.1 PATIENTEN | - 13 - |
| 2.2 THERAPIESCHEMATA | - 13 - |
| 2.2.1 <i>Induktionstherapie</i> | - 13 - |
| 2.2.2 <i>Mobilisierungstherapie</i> | - 13 - |
| 2.2.3 <i>Konditionierung der Hochdosistherapie</i> | - 14 - |
| 2.2.4 <i>Erhaltungstherapie</i> | - 14 - |
| 2.3 REMISSIONSKRITERIEN | - 15 - |
| 2.4 DATENERHEBUNG UND STATISTISCHE ANALYSE | - 16 - |
| 3 ERGEBNISSE | - 18 - |
| 3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA | - 18 - |
| 3.1.1 <i>Erstdiagnose</i> | - 18 - |
| 3.1.2 <i>Erste Hochdosistherapie und autologe PBSZT</i> | - 19 - |
| 3.1.3 <i>Zweite Hochdosistherapie und autologe PBSZT</i> | - 20 - |
| 3.2 ANSPRECHEN, REMISSIONSDAUER UND GESAMTÜBERLEBEN | - 22 - |
| 3.3 TOXIZITÄT..... | - 23 - |
| 3.4 PROGNOTISCHE FAKTOREN | - 24 - |
| 4 DISKUSSION | - 30 - |
| 4.1 ANSPRECHEN, REMISSIONSDAUER UND GESAMTÜBERLEBEN | - 30 - |
| 4.2 INDUKTIONS-, KONDITIONIERUNGS- UND ERHALTUNGSTHERAPIE | - 32 - |
| 4.3 TOXIZITÄT..... | - 33 - |
| 4.4 PROGNOTISCHE FAKTOREN | - 34 - |
| 4.5 FAZIT..... | - 35 - |
| 5 ZUSAMMENFASSUNG | - 36 - |
| 6 LITERATURVERZEICHNIS | - 37 - |
| 7 PUBLIKATIONEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER ARBEIT | - 48 - |
| 8 DANKSAGUNG | - 49 - |
| 9 LEBENS LAUF | 50 |

1 Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung, die von einer monoklonalen Proliferation von Plasmazellen geprägt ist. Sie wird den niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen vom B-Zell Typ zugeordnet. Die malignen Plasmazellen verdrängen die normale Blutbildung im Knochenmark und bilden eine überschießende Menge von Immunglobulinen und freien Leichtketten. Die Knochenmarksinfiltration führt zur Anämie, Leukopenie mit Infektanfälligkeit und Thrombozytopenie mit Blutungen. Durch Immunglobulinablagerungen können Nieren, Herz oder Nerven geschädigt werden. Zudem werden Osteoklasten stimuliert, wodurch Osteolysen und daraus resultierende Knochenschmerzen auftreten können. Davon abzugrenzen sind die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das solitäre Plasmozytom. Die MGUS ist eine benigne Erkrankung bei der zwar Immunglobuline produziert werden, aber keine Krankheitssymptome und Endorganschäden auftreten. Das Risiko für den Übergang in ein Multiples Myelom oder ein anderes malignes Lymphom beträgt ca. 1-1,5% pro Jahr (Kyle et al. 2002). Das solitäre Plasmozytom ist ein Plasmazelltumor, der örtlich begrenzt auftritt und durch alleinige Strahlentherapie in 50% der Fälle heilbar ist.

1.1 Epidemiologie des Multiplen Myeloms

Die Inzidenz des Multiplen Myeloms beträgt in Europa und Nordamerika etwa 4 pro 100.000 Einwohner (Kyle & Rajkumar 2004). In Deutschland werden pro Jahr etwa 3.500 Myelomerkrankungen diagnostiziert (Goldschmidt et al. 2003). In den Vereinigten Staaten von Amerika erkrankten im Jahr 2002 14.600 Personen neu und 10.800 verstarben (Rajkumar & Kyle 2005). In der schwarzen Bevölkerung kommt das Multiple Myelom etwa doppelt so häufig vor (Lewis et al. 1994). Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen und das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren, wobei 98% der Patienten bei Diagnosestellung über 40 Jahre alt sind (Goldschmidt et al. 2003).

1.2 Ätiologie des Multiplen Myeloms

Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt. Ionisierende Strahlen und Pestizide werden verantwortlich gemacht. Dabei wird die Rolle der ionisierenden Strahlen unterschiedlich bewertet. Überlebende des Atombombenangriffs auf Nagasaki sind häufiger an einer MGUS erkrankt, wenn sie nah am Geschehen und unter 20 Jahre alt waren (Iwanaga et al. 2009). In einer anderen Studie konnte kein Zusammenhang gefunden werden (Preston et al. 1994). Arbeiter in der Landwirtschaft, der textil-, holz-, leder- und gummiverarbeitenden Industrie haben ein erhöhtes Risiko an einem Myelom zu erkranken (Riedel & Pottern 1992, Kyle & Rajkumar 2007, Morgan et al. 2002). Es wurden auch familiär gehäufte Fälle von MGUS- und Myelompatienten beschrieben (Landgren et al. 2009, Camp et al. 2008, Vachon et al. 2009). Wenn ein erstgradig Verwandter an einem Multiple Myelom erkrankt ist, liegt das Risiko 3,7-fach höher zu erkranken (Lynch et al. 2001). Bei einem Drittel der Patienten sind chromosomale Aberrationen festzustellen. Hierbei sind die Chromosomen 1, 11, 14 besonders betroffen (Goldschmidt et al. 2003).

1.3 Pathogenese und Verlauf des Multiplen Myeloms

Der Entstehung des Multiplen Myeloms liegt eine maligne Veränderung einer B-Zelle im Knochenmark zugrunde. Es geht meist eine präklinische Phase voraus, die als „monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz“ bezeichnet wird (Weiss et al. 2009). Für die Entstehung der MGUS sind in 50% eine IgH Translokation auf Chromosom 14q32 und in 50% Hyperdiploidien verantwortlich (Rajkumar 2009). Etwa 1% der MGUS gehen pro Jahr in ein Multiples Myelom über (Kyle & Rajkumar 2004). Die Progression von der MGUS zum Multiplen Myelom entsteht durch einen sogenannten „second hit“. Dies können genetische Veränderungen der Tumorzellen selbst, wie z. B. eine Ras-Mutation, eine p16 Methylation und eine p53 Mutationen sein oder Veränderungen im Mikroenvironment des Knochenmarks, wie z. B. eine gesteigerte Angiogenese oder parakrine Faktoren wie IL-6. Diese Veränderungen führen durch Dysregulation des Zellzyklus und der Apoptose zu einer gesteigerte Zellproliferation (Vacca & Ribatti 2006, Bommert et al. 2006, Kuehl & Bergsagel 2002). Die Plasmazellen proliferieren im

Knochenmark und produzieren das monoklonale Protein, welches im Serum und Urin nachgewiesen werden kann. In der Immunelektrophorese zeigt sich der charakteristische M-Gradient. Die Immunglobuline können den Klassen IgG (52%), IgA (21%), IgD oder IgE (jeweils 2%) und IgM (0,5%) zugeordnet werden. Beim Leichtkettenmyelom (16%) werden nur Immunglobulinleichtketten (Kappa oder Lambda) produziert. Wenn kein monoklonales Protein im Serum oder Urin nachweisbar ist, handelt sich um ein sogenanntes „asekretorisches Multiple Myelom“ (3%) (Camp et al. 2008). Als Initialsymptome treten Knochenschmerzen und pathologische Frakturen (71%), Anämiesymptome (50%) und schwere bakterielle Infektionen (5%) auf (Goldschmidt et al. 2003). Die Knochenschmerzen und die pathologischen Frakturen entstehen, weil die Myelomzellen Osteoklasten stimulieren und so zu osteolytischen Läsionen führen. Besonders betroffen sind die Brust- und Lendenwirbelsäule sowie die Rippen. Am Schädel kommt es durch die Osteolysen zum sogenannten Schrotschussschädel. Die Nierenfunktion kann durch eine Hyperkalziämie, eine Leichtkettensekretion mit nachfolgender Cast-Nephropathie, eine Amyloidose und Schmerzmittel, wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika, beeinträchtigt werden. Etwa 50% der Myelompatienten haben eine Niereninsuffizienz, 10% werden dialysepflichtig (Matsue et al. 2010). Da Myelomzellen im Knochenmark die normale Blutbildung verdrängen und durch die Niereninsuffizienz kommt es zur Anämie, die sich durch Schwäche und Abgeschlagenheit manifestiert (Kyle et al. 2003). Patienten mit Multiplen Myelom haben oft schwerwiegende bakterielle Infekte. Dies ist durch die verringerte Synthese funktionsfähiger Immunglobuline und die Verdrängung der Granulopoese im Knochenmark zu erklären. Streptococcus pneumoniae und gramnegative Bakterien lassen sich am Häufigsten nachweisen (Rajkumar et al. 2010). Um die Diagnose zu sichern gelten die in Tabelle 1 dargestellten Kriterien. Es müssen mindestens ein Hauptkriterium und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien vorliegen (International Myeloma Working Group 2003). Die Stadieneinteilung erfolgt seit 1975 nach Salmon und Durie (Tabelle 2) (Durie & Salmon 1975). Eine neuere Stadieneinteilung ist das International Staging System (ISS), in der die Parameter β 2-Mikroglobulin und Albumin zur Prognoseabschätzung hinzugezogen werden (Tabelle 3) (Greipp et al. 2005). Von prognostischer Relevanz sind besonders die

zytogenetischen Veränderungen der CD 138+ Zelle im Knochenmark (Rajkumar & Kyle 2005).

| Hauptkriterien | |
|-----------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Plasmazelltumor • Plasmazellen im Knochenmark > 30% • Monoklonales Paraprotein im Serum: IgG >35 g/L, IgA > 20 g/L oder Bence-Jones Proteine im Urin >1 g/24h |
| Nebenkriterien | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Plasmazellen im Knochenmark 10-30% • Monoklonales Paraprotein im Serum: IgG <35 g/L, IgA <20 g/L • Osteolytische Knochenläsionen • Antikörpermangel: IgM <0,5 g/L, IgA < 1 g/L, IgG <6 g/L |

Tabelle 1: Diagnosekriterien

| Stadium | Definition |
|----------------|---|
| I | Alle folgenden Kriterien: Hämoglobin > 10 g/dL Kalzium im Serum normal (<12 mg/dL) keine oder nur eine Osteolyse IgG < 5 g/dL, IgA < 3 g/dL oder Leichtketten < 4 g/dL/24h im Urin |
| II | Weder Stadium II noch III |
| III | Mindestens eines der folgenden Kriterien: Hämoglobin < 8,5 g/dL Kalzium im Serum >12 mg/dL mehr als eine Osteolyse IgG > 7 g/dL, IgA > 5 g/dL im Serum oder Leichtketten > 12 g/dL/24h im Urin |
| A | Kreatinin <2 mg/dL im Serum |
| B | Kreatinin >2 mg/dL im Serum |

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon

| ISS-Stadium | Laborparameter (im Serum) |
|-------------|--|
| 1 | β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/L Albumin \geq 35 g/L |
| 2 | β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/L Albumin < 35 g/L oder β 2-Mikroglobulin 3,5 bis < 5,5 mg/L |
| 3 | β 2-Mikroglobulin \geq 5,5 mg/L |

Tabelle 3: ISS Stadieneinteilung

1.4 Therapie des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare Krankheit. Aber es gibt mehrere Therapiestrategien, um das Leben der Patienten zu verlängern. Die Einleitung einer Therapie ist gemäß den „CRAB-Kriterien“ der International Myeloma Working Group notwendig, wenn eine *Hyperkalzämie* (C) mit einem Serumkalziumwert von mehr als 2,75 mmol/L oder mehr als 0,25 mmol/L oberhalb des oberen Normwertes, eine *Niereninsuffizienz* (R) mit einem Kreatinin von mehr als 2 mg/dL, eine *Anämie* (A) mit einem Hämoglobininwert unter 10,0 g/L oder mehr als 2,0 g/L unterhalb des unteren Normwertes oder eine *Knochenbeteiligung* (B) mit Osteolysen oder eine Osteoporose mit Kompressionsfrakturen vorliegt (International Myeloma Working Group 2003).

Für Patienten unter 65 Jahren ist die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer, peripherer Blutstammzeltransplantation (PBSZT) die Therapie der ersten Wahl. Es konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben, im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie, im Median um 13 Monate verlängert ist (Attal et al. 1996, Child et al. 2003, Bensinger 2009). Melphalan, in einer Dosierung von 200 mg/m² Körperoberfläche, wird als Konditionierungsregime verabreicht und ist der aktuelle Standard. Patienten mit einem biologischen Alter über 65 Jahren, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind, sollten eine Tandem-Hochdosistherapie mit Melphalan 100 mg/m² Körperoberfläche erhalten. Die Halbierung der Dosis und die zweifache Gabe führen bei diesen Patienten zu einer verbesserten Verträglichkeit. Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt eine Chemotherapie mit Melphalan und Prednisolon dar, die auch mit Thalidomid oder Bortezomib kombiniert werden kann (Facon et al. 2007, Mateos et al.

2006). Neue Substanzen wie Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid werden in Kombination mit der Hochdosistherapie eingesetzt. Bortezomib gehört zu den Proteasom-Inhibitoren und hemmt den zelleigenen Proteinabbau. Dadurch kommt es in der Tumorzelle zu Störungen von Signalkaskaden und letztendlich zur Apoptose (Dimopoulos & Terpos 2009). Eine Induktionstherapie mit Bortezomib und Dexamethason konnte im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie höhere Remissionsraten erzielen, mit einem längeren medianen Gesamtüberleben von 30 versus 36 Monaten (Harousseau et al. 2010). Auch in der Konditionierung zeigt Bortezomib kombiniert mit Melphalan hohe Ansprechraten bei gleicher Toxizität (Roussel et al. 2010). Thalidomid ist der Wirkstoff des früher eingesetzten Schlafmittels Contergan. Es hemmt die Proliferation der Tumorgefäße und das Tumorwachstum selbst. In der Erhaltungstherapie führt Thalidomid, im Vergleich zu Interferon α oder keiner Erhaltungstherapie, zu einem besseren Gesamtergebnis der Hochdosistherapie mit einem verbesserten Ansprechen, einer verlängerten Remissionsdauer und einem verlängertem Gesamtüberleben. Dies haben mehrere Studiengruppen gezeigt (Fenk et al. 2004, Attal et al. 2006, Spencer et al. 2009, Barlogie et al. 2008). Thalidomid wird jedoch aufgrund seiner Nebenwirkungen von ca. 60% der Patienten nicht dauerhaft vertragen. Lenalidomid ist strukturell mit Thalidomid verwandt und hemmt die Proliferation der Tumorzellen durch Hemmung der Angiogenese und verschiedener Zytokine, wie z. B. TNF- α und Interleukin-6 und -12. Außerdem stimuliert es die T-Zellen und die natürlichen Killerzellen und damit die körpereigene Immunabwehr (Anderson 2005). Mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason als Induktionstherapie vor der Hochdosistherapie können Ansprechraten von 91% erreicht werden (Rajkumar et al. 2005). Darüber hinaus wird Lenalidomid zurzeit in verschiedenen Studien als Medikament der Wahl für die Erhaltungstherapie getestet.

Die Therapie des rezidivierten/refraktären Myeloms stützt sich ganz auf die neuen Substanzen (Kumar et al. 2008). Welches Medikament eingesetzt wird, hängt vom Alter des Patienten, Allgemeinzustand, Nebenerkrankungen und der Vortherapie ab. Neben Steroiden dienen vor allem klassische Chemotherapeutika als Kombinationspartner mit guten Ergebnissen (Dimopoulos & Anagnostopoulos 2003, Niesvizky et al. 2008, Fenk et al. 2007, Weber et al. 2007, Richardson et al. 2006). In einer randomi-

sierten Phase III-Studie von Richardson et al., in der Bortezomib mit der alleinigen Kortikoidtherapie verglichen wurde, konnten signifikant höhere Ansprechraten von 38% versus 18%, eine längere Remissionsdauer von 6 versus 3 Monaten und ein längeres Gesamtüberleben gezeigt werden, mit einem Ein-Jahres-Überleben von 80% versus 66% ohne Bortezomib (Richardson et al. 2005). Thalidomid führt in der Monotherapie zu einem Gesamtansprechen von 29% und einem medianen ereignisfreien Überleben von 12 Monaten (Glasmacher & von Lilienfeld-Toal 2005). Im Jahr 2007 konnten Dimopoulos et al. in einer plazebokontrollierten Phase III-Studie den Vorteil von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason gegenüber einer Dexamethason-Monotherapie zeigen, mit ein Gesamtansprechen von 60% versus 24% und einer mediane Remissionsdauer von 11 versus 5 Monaten. Zum Zeitpunkt der Analyse war das Gesamtüberleben in der Lenalidomid-Gruppe nicht erreicht und lag in der Dexamethason- Gruppe bei 21 Monaten (Dimopoulos et al. 2007). Weitere neue Medikamente, wie z. B. der Proteasom-Inhibitor Carfilzomib und das neue immunmodulatorische Medikament Pomalidomid, werden aktuell in Studien getestet (Wang et al. 2009, Lacy et al. 2009).

Eine weitere Option für refraktäre Patienten ist die erneute Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer PBSZT. Sie kann im Rezidiv eingesetzt werden, wenn die Patienten aufgrund von Allgemeinzustand, Organfunktion und Komorbiditäten weiterhin für eine Hochdosistherapie geeignet sind. Die Wirksamkeit der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT ist nicht in randomisierten Studien getestet. Es gibt jedoch mehrere kleine „single center“ Studien zu diesem Thema. Sie zeigen eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Rezidivtherapie (Qazilbash et al. 2006, Alvares et al. 2006, Simpson et al. 2007, Olin et al. 2009, Mikhael et al. 2009, Bashir et al. 2009, Sellner et al. 2010, Fein et al. 2010, Fenk et al. 2011).

1.5 Fragestellung

In dieser retrospektiven Arbeit sollen die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil einer erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT im Rezidiv bei Patienten mit Multiplen Myelom eruiert werden und prädiktive Faktoren für das Ansprechen dieser Therapie ermittelt werden.

Folgende Fragestellungen sollen bearbeitet werden:

- Welche Ansprechraten und welches rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben werden erreicht?
- Ist die Therapie für die Patienten sicher und vertretbar?
- Wie sind die Ergebnisse in Bezug auf andere Therapiealternativen zu werten?
- Können prädiktive Faktoren gefunden werden, die ein gutes Ansprechen der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT vorhersagen?
- Kann durch den Einsatz von neuen Substanzen, wie z. B. Thalidomid oder Bortezomib innerhalb der Induktion, Konditionierung oder Erhaltungstherapie das Ansprechen verbessert werden?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In der Zeit von Januar 1993 bis Dezember 2008 wurden in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 322 Patienten mit Hilfe der Transplantationsdatenbank retrospektiv erfasst, bei denen die Diagnose eines Multiplen Myeloms gestellt wurde und die als Erstlinientherapie eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer PBSZT erhalten hatten. Von diesen Patienten erhielten 55 im Rezidiv eine erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT. Vier Patienten erhielten in einer weiteren Therapielinie eine dritte wiederholte Hochdosistherapie und autologe PBSZT. Die 55 Patienten mit einer erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT gingen in die Analyse ein. Alle Patienten stimmten der Behandlung zu. Die retrospektive Analyse erfolgte nach dem positiven Votum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

2.2 Therapieschemata

2.2.1 Induktionstherapie

Als Induktionstherapie vor der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT bekamen die Patienten eine reine Chemotherapie, eine Bortezomib-haltige Therapie in Kombination mit Dexamethason, Thalidomid oder einer Chemotherapie oder eine Thalidomid-haltige Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie.

2.2.2 Mobilisierungstherapie

Bei 21 Patienten (38%) wurde auf ein Transplantat zurückgegriffen, das im Rahmen der Erstlinientherapie gesammelt wurde. Die Mobilisierung der Stammzellen erfolgte zytotoxisch mit einer Chemotherapie, bestehend aus 2 g/m² Körperoberfläche Cyclophosphamid an Tag 1 und 2 und der Gabe von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) an Tag 4. Durch extrakorporale Aphereseverfahren wurden mindestens 2×10⁶ CD34+ Zellen/kg KG gesammelt und kryopräserviert.

2.2.3 Konditionierung der Hochdosistherapie

Die Konditionierung der Hochdosistherapie erfolgte nach drei verschiedenen Regimen (Abbildung 1). Die Patienten bekamen entweder Melphalan, Melphalan kombiniert mit Bortezomib oder Melphalan und Busulfan. Die Melphalan-Monotherapie wurde in einer Dosis von 100 mg/m² Körperoberfläche an Tag -3 und Tag -2 vor der PBSZT verabreicht. Bortezomib wurde in einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche an Tag -3 und Melphalan 100 mg/m² Körperoberfläche wurde an Tag -3 und -2 vor der PBSZT gegeben. Eine Dosisreduktion auf 140 mg/m² Körperoberfläche erfolgte bei eingeschränkter Nierenfunktion und einem Alter über 65 Jahren. Busulfan, mit einer Dosis von 3 mg/kg KG, wurde von Tag -6 bis -3 gegeben und ab Tag -2 mit Melphalan in einer reduzierten Dosis von 140 mg/m² Körperoberfläche kombiniert. 23 Patienten erhielten eine supportive Therapie mit 6 mg Pegfilgrastim an Tag 1 und 60 µg/kg KG Palifermin an den Tagen -7 bis -5. Bei Pegfilgrastim handelt es sich um einen pegylierten Granulozytenkolonie stimulierenden Wachstumsfaktoren, der die Neutropeniedauer nach der Hochdosischemotherapie verkürzt (Fenk et al. 2006). Palifermin ist ein gentechnisch hergestellter humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor, der das Auftreten und die Schwere von Mundschleimhautentzündungen nach einer Chemotherapie reduzieren kann (Spielberger et al. 2004). Zu den weiteren unterstützenden Maßnahmen gehörten Bisphosphonate bei Osteolysen, Antibiotika, Antiemetika, Analgetika und Blutprodukte wie Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate.

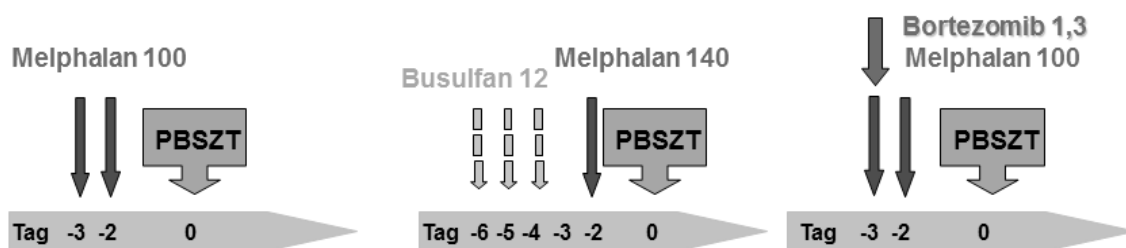


Abb. 1: Therapieschema

2.2.4 Erhaltungstherapie

Bei 21 von 55 Patienten (38%) wurde 3 Monate nach der Transplantation eine Erhaltungstherapie durchgeführt. Es wurde Thalidomid mit einer Dosis von 100 mg/Tag oder Interferon α mit einer Dosis von 3×1,5 Mio. IE/Woche verabreicht.

2.3 Remissionskriterien

Das Ansprechen der Therapie wurde nach den Kriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) unter Zuhilfenahme der Kriterien der International Myeloma Working Group 90 bis 120 Tage nach der Transplantation beurteilt:

- **Komplette Remission (CR):**
Kein Nachweis des monoklonalen Proteins (M-Protein) im Serum oder Urin, in der Proteinelektrophorese und Immunfixation. Völliger Rückgang der Weichteilplasmozytome. Weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark. Keine Zunahme von Zahl oder Größe der Osteolysen.
- **Sehr gute partielle Remission (VGPR):**
Das M-Protein ist in Serum und Urin nur mittels Immunfixation nachweisbar. Die Proteinelektrophorese ist negativ. Oder eine Reduktion des Serum M-Proteins und Urin M-Proteins um mindestens 90% liegt vor, mit Werten < 100 mg/24h.
- **Partielle Remission (PR):**
Reduktion des M-Proteins um 50% im Serum. Im 24h-Sammelurin Reduktion der Leichtkettenausscheidung um mindestens 50%. Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark um 50%, wenn freie Leichtketten im Serum und M-Protein in Urin und Serum nicht messbar sind. Unter Voraussetzung, dass vor Therapiebeginn der Anteil der Plasmazellen größer als 30% im Knochenmark war. 50%ige Größenreduktion der Weichteilplasmozytome. Keine Zunahme von Zahl oder Größe der Osteolysen.
- **Minimal Response (MR):**
Reduktion des M-Proteins im Serum um 25 bis 49%. Reduktion der freien Leichtketten im Urin um 25-49%. Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark um 25-49%. Rückbildung von Weichteilplasmozytomen um 25-49%. Keine Zunahme von Zahl oder Größe der Osteolysen.
- **Stabile Krankheit (SD):**
Weder die Kriterien für CR, vgPR, PR noch für PD sind erfüllt.
- **Progressive Krankheit (PD):**
Mehr als 25%ige Zunahme des M-Proteins im Serum oder der freien Leichtketten

im Urin oder ansteigende Plasmazellzahl im Knochenmark. Zunahme der Zahl und Größe der Osteolysen oder Weichteilplasmozytome (Blade et al. 1998, Durie et al. 2006).

2.4 Datenerhebung und statistische Analyse

Die Daten wurden von Oktober 2008 bis März 2009 aus den Krankenakten des Archivs der Hämatologisch-onkologischen Ambulanz und der KMT-Ambulanz der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhoben und mit Hilfe des Softwareprogramms Microsoft Office Excel 2003 dokumentiert. Die Dauer des rezidivfreien Überlebens wurde vom Tag der PBSZT bis zum Tag des Rezidivs oder Todes definiert. Das Gesamtüberleben wurde vom Tag der PBSZT bis zum Todesdatum berechnet. Lebende Patienten wurden am Tag des „Follow-ups“ zensuriert. Kaplan-Meier Kurven wurden für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben berechnet und Unterschiede durch den Log-Rang-Test geprüft. Die Toxizitäten und Nebenwirkungen der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT wurden anhand der stationären Patientenakten dokumentiert und mit Hilfe der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 3.0) bewertet. Fischers exakter Test und der Students T-Test wurden für den Vergleich unabhängiger kategorialer und kontinuierlicher Variablen eingesetzt. Prognostische Parameter wurden mit Hilfe der univariaten Analyse der Kaplan-Meier Kurven und des Log-Rang-Tests untersucht. Nur prognostische Faktoren mit einem signifikantem Ergebnis ($p < 0,05$) in der univariaten Analyse wurden in der multivariaten Analyse durch die Cox Regression berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Somit ergibt sich eine Sicherheit für das Konfidenzintervall von 95%. Eine Alpha-Adjustierung, bezogen auf die Testanzahl, wurde nicht durchgeführt. Folgende Parameter wurden in die statistische Auswertung einbezogen: Das Alter und das Krankheitsstadium bei der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT, der Myelom Subtyp bei der Erstdiagnose, der Zeitraum vom Progress bis zur erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT, der Abstand zur letzten Vortherapie vor der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT, die Symptome beim Progress (Paraproteinanstieg, Knochenmarksinfiltration, Osteolysen, Ausscheidung freier Leichtketten im Urin und extramedulläres Wachstum), die Laborparameter beim Progress (β 2-Mikroglobulin, LDH, CRP, Albumin, Kreatinin,

Thrombozyten und Hämoglobin), die Anzahl und Substanzen der vorherigen Therapielinien, die Remissionsdauer der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT, die Remissionsdauer der letzten Therapielinie und das Ansprechen der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT. Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS, der Firma SPSS Inc., Version 17, benutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Erstdiagnose

Es wurden 322 Patienten mit Multiplen Myelom und einer Hochdosistherapie und autologen PBSZT in der Vortherapie identifiziert. 55 Patienten erhielten eine erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT im Rezidiv und sind in die Auswertung eingegangen. Die Patientencharakteristika dieser 55 Patienten bei Diagnosestellung sind Tabelle 4 zu entnehmen. Die Altersverteilung lag im Median bei 51 Jahren (Spanne 36-69), es überwogen männliche Patienten gegenüber weiblichen mit 35:21.

| Patientencharakteristika bei Diagnose | n | |
|---------------------------------------|-------|---------|
| Geschlecht (männlich: weiblich) | 35:21 | |
| Alter (Jahre; Median; Spanne) | 51 | (36-69) |
| Myelom Subtyp (%) | | |
| IgG | 35 | (64) |
| IgA | 9 | (16) |
| IgD | 2 | (4) |
| IgM | 1 | (2) |
| Leichtketten | 7 | (13) |
| Asekretorisch | 1 | (2) |
| λ | 12 | (47) |
| κ | 28 | (51) |
| Durie und Salmon Stadium (%) | | |
| I | 2 | (4) |
| II | 10 | (18) |
| III | 43 | (78) |
| ISS Stadium (%) | | |
| 1 | 19 | (35) |
| 2 | 11 | (20) |
| 3 | 5 | (9) |
| Nicht erfasst | 21 | (38) |
| MGUS Vorphase (%) | 3 | (5) |

Tabelle 4: Patientencharakteristika bei Diagnose

Das Stadium nach Durie und Salmon bei Diagnose war in 4% der Fälle Stadium I, in 18% Stadium II und in 78% Stadium III. Eine MGUS Vorphase wurde bei drei Patienten dokumentiert. Der Subtyp war in 64% IgG, 16% IgA, 4% IgD und 2% IgM. Einen Leichtkettentyp hatten 13% der Patienten und einen asekretorischen Typ hatte ein Patient. Den Subtyp Lambda wiesen 47% und den Subtyp Kappa 51% der Patienten auf.

3.1.2 Erste Hochdosistherapie und autologe PBSZT

Die Induktionstherapie, vor der ersten Hochdosistherapie, bestand bei 53 Patienten aus einem Chemotherapie-haltigen Therapieregime. 79% der Patienten erhielten Idarubicin und Dexamethason, 13% Vincristin, Adriamycin und Dexamethason und 8% Vincristin, Idarubicin und Dexamethason.

| Patientencharakteristika der ersten HDT und autologe PBSZT | n | |
|--|----|--------|
| Induktionstherapie (%) | | |
| Chemotherapie | 53 | (96) |
| Keine | 2 | (4) |
| Mobilisierung (%) | | |
| Cyclophosphamid | 36 | (65) |
| Cyclophosphamid+ Adriamycin | 19 | (35) |
| Konditionierung (%) | | |
| Melphalan | 49 | (89) |
| Idarubicin+ Melphalan+ Cyclophosphamid | 5 | (9) |
| Busulfan+ Melphalan | 1 | (2) |
| Ansprechen nach erster autologer PBSZT (%) | | |
| CR | 9 | (16) |
| vgPR | 11 | (20) |
| PR | 30 | (55) |
| MR+SD | 4 | (7) |
| PD | 1 | (2) |
| Erhaltungstherapie (%) | | |
| Thalidomide | 21 | (38) |
| IFN | 26 | (47) |
| Keine | 8 | (15) |
| EFS nach erster autologe PBSZT (Monate, Median, Spanne) | 23 | (4-85) |

Tabelle 5: Patientencharakteristika der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT

Die Mobilisierung der Stammzellen erfolgte bei 65% der Patienten mit Cyclophosphamid und bei 35% mit Cyclophosphamid und Adriamycin. Die Konditionierungsregime der ersten Hochdosistherapie umfassten in 89% Melphalan, in 9% Idarubicin kombiniert mit Melphalan und Cyclophosphamid und in 2% Busulfan und Melphalan. Eine Erhaltungstherapie bekamen 85% der Patienten, davon erhielten 38% Thalidomid und 47% IFN. (Tabelle 5). Das Gesamtansprechen, 100 Tage nach der ersten Hochdosistherapie, lag bei 91%. 16% der Patienten erreichten eine komplette Remission, 20% eine sehr gute partielle Remission und 55% eine partielle Remission. Bei 7% der Patienten wurde eine minimale Remission oder eine stabile Krankheit beobachtet und 2% erlitten einen Krankheitsprogress. Die Remissionsdauer betrug im Median 23 Monate (Spanne 4-85).

3.1.3 Zweite Hochdosistherapie und autologe PBSZT

Die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT im Rezidiv zeigt Tabelle 6. Das Alter lag im Median bei 56 Jahren (Spanne 42-69). Alle Patienten waren im Durie und Salmon Stadium III, 16% wurden aufgrund eines ISS Stadium 3 als Hochrisikopatienten eingestuft. Die Zeit von der Erstdiagnose bis zur erneuten Hochdosistherapie betrug im Median 45 Monate (Spanne 11-150). Die Zeit von der ersten Hochdosistherapie bis zur erneuten Hochdosistherapie lag im Median bei 36 Monaten (Spanne 6-90). Es wurden im Median zwei vorherige Therapielinien (Spanne 1-5) durchgeführt. Die Vortherapie bestand in 100% der Fälle aus einer ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT und beinhaltete in 69% Thalidomid, in 29% Bortezomib und in 11% Lenalidomid. Das Verhältnis von refraktären zu rezidivierten Patienten lag bei 11:44 (20:80%). Die mediane Remissionsdauer der letzten Therapielinie betrug 16 Monate (Spanne 0-71). Die Induktionstherapie vor der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT bestand bei 47% der Patienten aus einer Chemotherapie, bei 35% aus Bortezomib und bei 13% aus Thalidomid oder Lenalidomid. Die Konditionierung erfolgte entweder mit Melphalan (27%), Melphalan kombiniert mit Bortezomib (33%) oder Melphalan kombiniert mit Busulfan (40%). Eine Erhaltungstherapie wurde bei 27% der Patienten mit Thalidomid und bei 11% der Patienten

mit Interferon α durchgeführt. Weitere 62% der Patienten erhielten keine Erhaltungstherapie nach der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT (Tabelle 6).

| Patientencharakteristika der erneuten HDT und autologen PBSZT | n | |
|---|-------|----------|
| Alter (Jahre, Median, Spanne) | 56 | (42-69) |
| ISS Stadium (%) | | |
| 1 | 34 | (62) |
| 2 | 6 | (11) |
| 3 | 9 | (16) |
| Nicht erfasst | 6 | (11) |
| Zeit von Diagnose – erneute HDT (Monate, Median, Spanne) | 45 | (11-150) |
| Vorherige Therapielinien (Median, Spanne) | 2 | (1-5) |
| Vortherapien (%) | | |
| HDT und autologe PBSZT | 55 | (100) |
| Thalidomid | 38 | (69) |
| Bortezomib | 16 | (29) |
| Lenalidomid | 6 | (11) |
| Refraktär: Rezidiv | 11:44 | (20:80) |
| Remissionsdauer d. letzten Therapielinie (Monate, Median, Spanne) | 16 | (0-71) |
| Induktion (%) | | |
| Bortezomib | 19 | (35) |
| Chemotherapie | 26 | (47) |
| Thalidomid/Lenalidomid | 7 | (13) |
| Nicht erfasst | 3 | (5) |
| Konditionierung* (%) | | |
| Melphalan | 15 | (27) |
| Melphalan+ Bortezomib | 18 | (33) |
| Melphalan+ Busulfan | 22 | (40) |
| Erhaltungstherapie (%) | | |
| Thalidomid | 15 | (27) |
| IFN | 6 | (11) |
| Keine | 34 | (62) |

*33% Dosisreduktion wegen Niereninsuffizienz oder Alter >65 Jahre

Tabelle 6: Patientencharakteristika der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT

3.2 Ansprechen, Remissionsdauer und Gesamtüberleben

Das Gesamtansprechen der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT, definiert als komplette oder partielle Remission, betrug 75%. Von den 55 Patienten erreichten 9% eine CR, 9% eine vgPR, 56% eine PR und 11% eine MR oder SD. Bei 4% der Patienten kam es zu einer PD. Die therapieassoziierte Mortalität (TRM) betrug 5% und 5% der Remissionen konnten nicht erfasst werden (Abbildung 2).

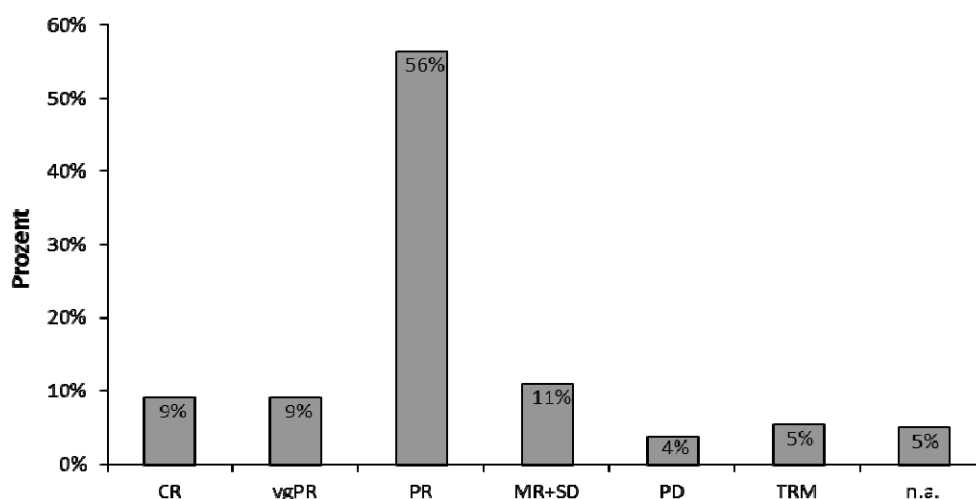


Abb. 2: Ansprechen der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT

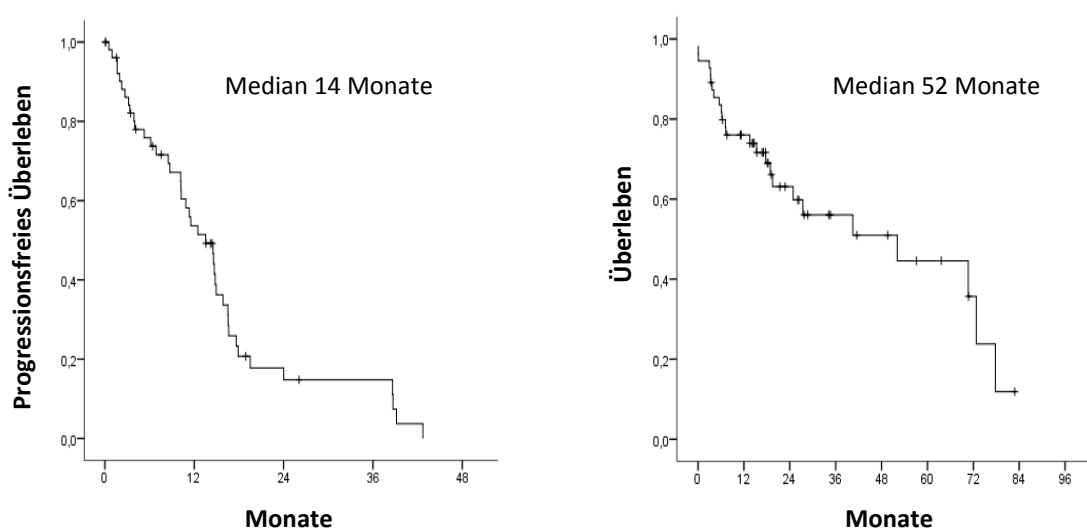


Abb. 3: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben für alle Patienten nach der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT mit einem medianen Follow-up von 19 Monaten

Bei einem medianen Follow-up von 19 Monaten (Spanne 0-90) lagen das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Median bei 14 Monaten und 52 Monaten (Abbildung 3).

3.3 Toxizität

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT zeigte sich eine mediane Neutropeniedauer ($<0,5 \times 10^9/L$) von 9 Tagen und eine mediane Thrombozytopeniedauer ($<50 \times 10^9/L$) von 14 Tagen. Die Patienten benötigten im Median 2 Erythrozytenkonzentrate (Spanne 0-22) und 2 Thrombozytenkonzentrate (Spanne 0-20). Eine antibiotische intravenöse Therapie war im Median für 6 Tage (Spanne 0-23), eine intravenöse Schmerztherapie für 2 Tage (Spanne 0-15) und eine parenterale Ernährung für 2 Tage (Spanne 0-21) nötig. Die mediane Aufenthaltszeit in der Klinik lag bei 21 Tagen (Spanne 5-48). Die nicht-hämatologischen Nebenwirkungen betrafen in 2% der Fälle die Leber, in 11% die Niere und in 11% das Herz (°3/4). Infektionen, die eine intravenöse Antibiotikatherapie nötig machten, traten bei 73% der Patienten auf. Dabei war es unerheblich welche Induktion oder Konditionierung durchgeführt wurde und wie viele Therapielinien die Patienten durchlaufen hatten. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten, die mit Palifermin und Pegfilgrastim behandelt wurden, eine signifikant kürzere Neutropeniedauer mit 9 versus 11 Tagen ($p=0,03$) hatten und weniger Tage eine parenterale Ernährung benötigten, nämlich 5 versus 0 Tage ($p=0,03$). Auch die Tage mit einer intravenösen Antibiose waren bei den Patienten, die mit Palifermin und Pegfilgrastim behandelt wurden, mit 1/2 versus 4 Tage im Trend kürzer ($p=0,06$). Die Tage mit intravenöser Analgesie lagen bei 4 Tagen versus 1 Tag ($p=0,1$). Die Unterstützung mit Wachstumsfaktoren wirkte sich nicht auf die nicht-hämatologische Toxizität aus. Die TRM betrug 5%. Ein Patient starb 7 Tage nach der autologen PBSZT an akutem Nierenversagen bei fehlender Dialyseeinwilligung, ein Patient starb 8 Tage nach der PBSZT an einer Sepsis und ein Patient starb 2 Tage nach der PBSZT an einer intracerebralen Blutung (Tabelle 7).

| Toxizitäten | Alle | Pegfilgrastim/ Palifermin n=23* | Kein G-CSF n=33 |
|---|--------------|---------------------------------------|--------------------|
| Tage Neutropenie (<0,5/nL), (Median, Spanne) | 9 (5-16) | 9 (1-7) | 11 (1-5) |
| Tage Thrombozytopenie (<50/nL), (Median, Spanne) | 14 (5-42) | 14 (0-5) | 14 (0-4) |
| Tage i.v. Antibiose (Median, Spanne) | 6 (0-23) | 6 (0-5) | 6 (0-6) |
| Anzahl der Erythrozytenkonzentrate (Median, Spanne) | 2 (0-22) | 2 (0-7) | 2 (0-9) |
| Anzahl der Thrombozytenkonzentrate (Median, Spanne) | 2 (0-20) | 2 (0-7) | 2 (0-9) |
| Tage i.v. Analgetika (Median, Spanne) | 2 (0-15) | 0.5** (0-10) | 4** (0-6) |
| Tage parenterale Ernährung (Median, Spanne) | 2 (0-21) | 0** (0-13) | 5** (0-8) |
| Tage im Krankenhaus (Median, Spanne) | 21 (5-48) | 18 (0-4) | 21 (0-8) |
| Hepatische °3/4 Toxizität (%) | 1 (2) | 2 (4) | 0 |
| Renale °3/4 Toxizität (%) | 6 (11) | 7 (13) | 5 (9) |
| Kardiale °3/4 Toxizität (%) | 5 (9) | 7 (13) | 6 (9) |
| TRM (%) | 3 (5) | 0** | 3** (5) |

* =n=3 nur Palifermin, **= signifikant p< 0,05

Tabelle 7: Toxizitäten der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT

3.4 Prognostische Faktoren

In der univariaten Analyse zeigten sich eine Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT und eine Thrombozytenzahl von mehr als $140 \times 10^3/L$ als signifikante Parameter für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben (Abbildung 4).

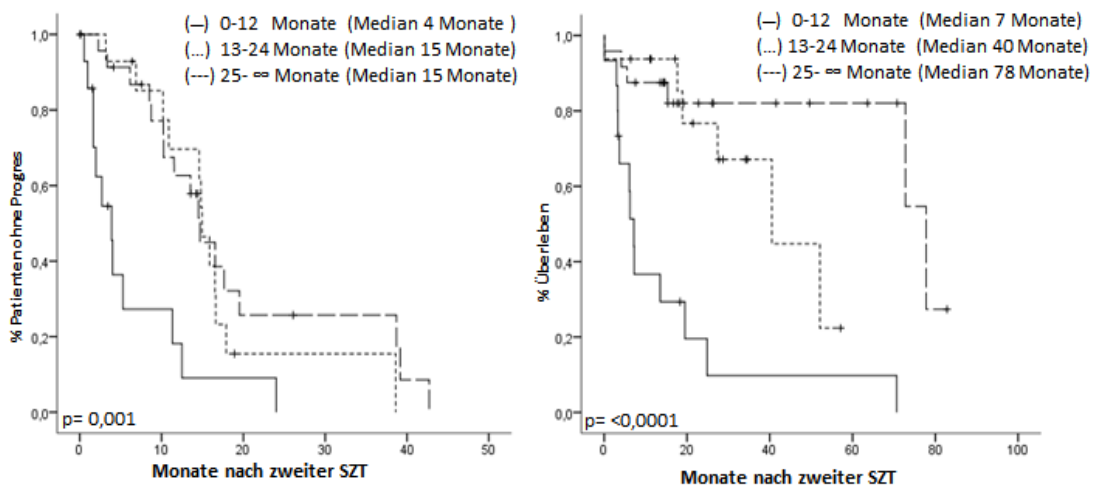


Abb. 4 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bezogen auf die Remissionsdauer nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT

Ein Hämoglobinwert von über 10 g/dL und ein ISS Stadium 1 waren mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert, zeigten aber kein verbessertes Gesamtüberleben. Ein Alter unter 60 Jahren zeigte sich als Prognosefaktor für ein längeres Gesamtüberleben, nicht aber für ein verlängertes progressionsfreies Überleben.

| Univariate Analyse | EFS | | OS | |
|--|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | Hazard ratio (95% CI) | p | Hazard ratio (95% CI) | p |
| Alter (<> 60 Jahre) | 1,4 (0,7-2,9) | 0,3 | 2,5 (0,9-5,5) | 0,05* |
| ISS Stadium beim Rezidiv (1 vs. 2/3) | 1,7 (1,1-2,8) | 0,02* | 1,5 (0,8-2,6) | 0,1 |
| β2-Mikroglobulin (<> 3,5 mg/L) | 1,4 (0,6-3,0) | 0,3 | 1,4 (0,6-3,4) | 0,4 |
| CRP (<> 0,6 mg/L) | 1,3 (0,6-3,2) | 0,5 | 2,8 (0,6-12,6) | 0,2 |
| LDH (<> 200 U/L) | 1,2 (0,6-2,4) | 0,5 | 1,2 (0,5-2,9) | 0,6 |
| Thrombozyten (<> 140×10³/L) | 2,2 (1,1-4,2) | 0,02* | 4,4 (1,7-12) | 0,002* |
| Hämoglobin (<> 10 g/dL) | 2,5 (1,2-5,5) | 0,01* | 1,6 (0,6-4,3) | 0,3 |
| CR/vgPR nach 1. HDT | 0,9 (0,5-1,8) | 0,9 | 1,1 (0,4-2,7) | 0,8 |
| EFS nach 1. HDT (<> 12 Monate) | 3,6 (1,8-7,8) | 0,0001* | 6 (2,5-14) | 0,0001* |
| Refraktär : rezidiert | 0,8 (0,4-1,6) | 0,6 | 0,7 (0,3-1,6) | 0,4 |
| Vorherige Therapielinien (1-3 vs ≥ 4) | 1,1 (0,6-2,2) | 0,7 | 1,1 (0,5-2,6) | 0,7 |
| Konditionierungsregimen (M, M-Bor, M-Bu) | 0,8 (0,5-1,2) | 0,4 | 0,7 (0,4-1,1) | 0,2 |
| Erhaltungstherapie (IMiDs vs IFN/keine) | 1,1 (0,5-2,3) | 0,7 | 0,7 (0,3-1,6) | 0,4 |
| CR/vgPR nach 2. HDT | 1,1 (0,5-2,4) | 0,8 | 1,2 (0,3-4,2) | 0,8 |
| Transplantationsjahr (1993-1999, 2000-2004, 2005-2008) | 1,3 (0,8-1,9) | 0,3 | 1,1 (0,6-2,0) | 0,7 |
| Multivariate Analyse | | | | |
| Alter (<> 60 Jahre) | | | 0,2 (0,2-1,4) | 0,3 |
| ISS Stadium beim Rezidiv (1 vs. 2/3) | 2,7 (1-7,7) | 0,1 | | |
| Thrombozyten (<> 140×10³/L) | 1,2 (0,4-3,4) | 0,7 | 3,1 (1,1-8,7) | 0,03* |
| Hämoglobin (<> 10 g/dL) | 0,6 (0,2-1,7) | 0,3 | | |
| EFS nach 1. HDT (<> 12 Monate) | 0,1 (0,01-0,2) | 0,0001* | 4,4 (1,7-11,4) | 0,002* |

Tabelle 8: Univariate und multivariate Analyse

Die signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse wurden der multivariaten Analyse unterzogen. Hierbei zeigte sich eine Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten nach

der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT als einziger signifikanter Parameter für ein verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Eine Thrombozytenzahl über $140 \times 10^3/L$ war ein zusätzlicher, unabhängiger Parameter für ein verlängertes Gesamtüberleben, nicht aber für ein verlängertes progressionsfreies Überleben (Tabelle 8). In weiteren Subgruppenanalysen untersuchten wir ob die verschiedenen Induktionstherapien einen signifikanten Unterschied bezüglich der Remission, des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens zeigen. Bei allen Patienten, die eine Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen oder Proteasomeninhibitoren erhalten haben, konnte eine Gesamtansprechrates von 84% erreicht werden. Patienten, die eine Induktionstherapie ohne „neue Substanzen“ erhalten haben, erreichten ein Gesamtansprechen von 82% (p=1). Das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben war ebenfalls in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied. Auch bei den Konditionierungsregimen machte es keinen signifikanten Unterschied ob Melphalan, Melphalan kombiniert mit Bortezomib oder Melphalan zusammen mit Busulfan gegeben wurden (Abbildung 4). Patienten, die Melphalan in der Monotherapie erhielten, erreichten ein Gesamtansprechen von 60%. Durch die Konditionierung mit Melphalan und Bortezomib konnten Ansprechrates von 83% erreicht werden und mit Melphalan und Busulfan konnten 77% Gesamtansprechen erzielt werden (Tabelle 9).

| Ansprechen | Alle n=55 (%) | Mel n=15 (%) | Mel+Bor n=18 (%) | Mel+Bu n=22 (%) | P Wert | | |
|---------------|---------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| | | | | | Mel vs Mel+ Bor | Mel vs Mel+ Bu | Mel+Bor vs Mel+ Bu |
| CR | 5 (9) | 0 | 3 (17) | 2 (9) | 0,3 | 0,5 | 1,0 |
| CR+ vgPR | 10 (18) | 3 (20) | 5 (28) | 2 (9) | 1,0 | 0,4 | 0,4 |
| CR+ vgPR+ PR | 41 (75) | 9 (60) | 15 (83) | 17 (77) | 0,8 | 0,4 | 0,8 |
| MR+SD | 6 (11) | 3 (20) | 2 (11) | 1 (5) | 0,6 | 0,3 | 0,6 |
| PD | 2 (4) | 0 | 1 (6) | 1 (5) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| TRM | 3 (5) | 3 (20) | 0 | 0 | 0,1 | 0,1 | 1,0 |
| Nicht erfasst | 3 (5) | 0 | 0 | 3 (13) | 1,0 | 0,3 | 0,3 |

Tabelle 9: Ansprechen der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT

Der Einsatz „neuer Substanzen“ in der Erhaltungstherapie ergab im Vergleich zur Erhaltung mit Interferon α bzw. keiner Erhaltung keinen Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens. Der Vergleich von Patienten im refraktären

Krankheitsstadium mit Patienten nach Erreichen einer Remission, zeigte bezüglich des Ansprechens, progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 4).

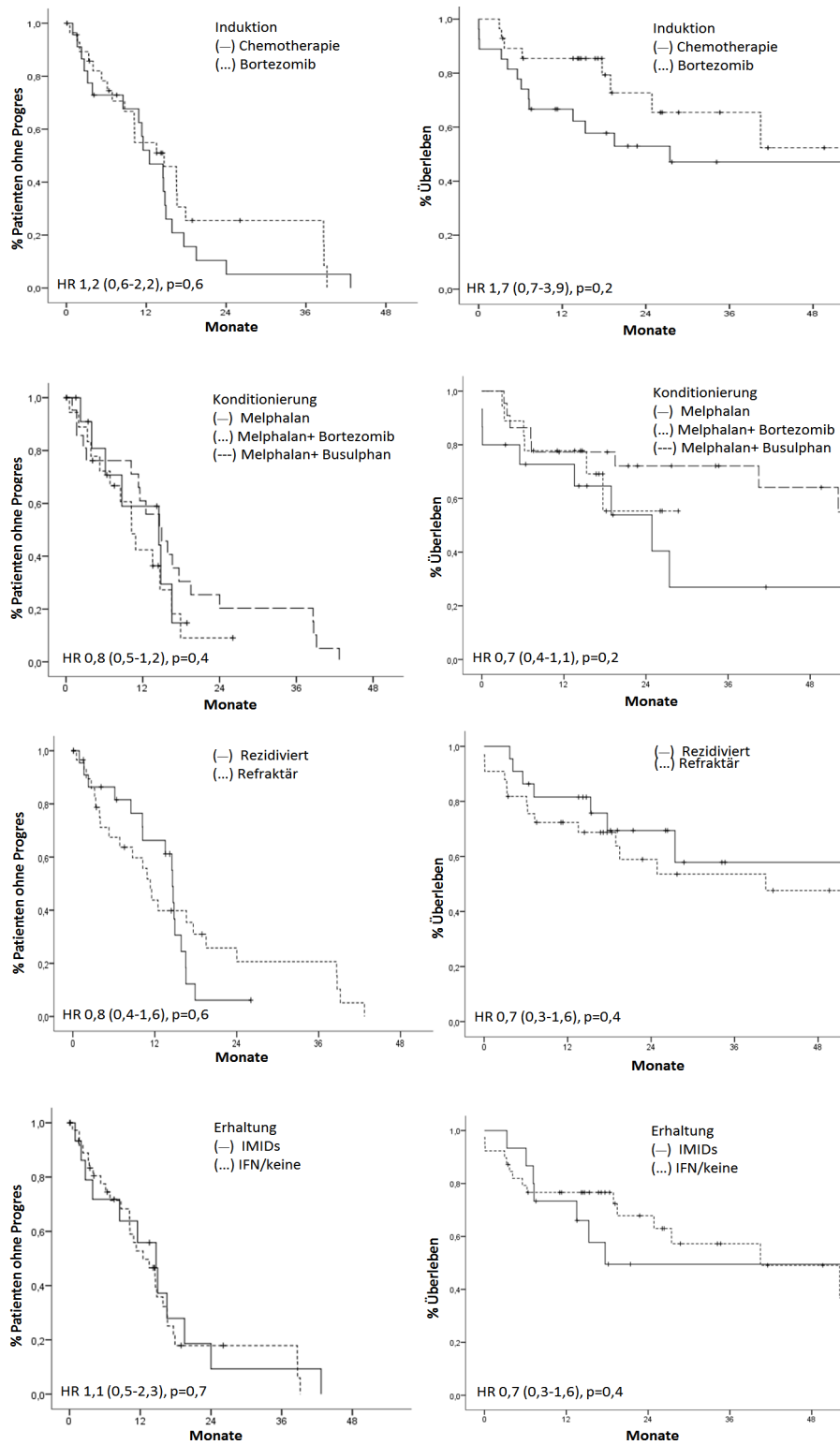


Abb. 5: EFS und OS der Patienten mit verschiedenen Induktionen, Konditionierungsregime, Erhaltungstherapien und Krankheitsstatus bei der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT

Auf der Suche nach weiteren prognostischen Faktoren zeigte sich, dass das Alter (< 60, 65, 70 Jahre) und das Krankheitsstadium (ISS 1 und 2 vs 3) bei der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT, sowie der Myelom Subtyp bei der Erstdiagnose keinen signifikanten Einfluss bezüglich des Ansprechens und des Überlebens zeigen. Ebenso führte die Untersuchung der Zeit vom Progress bis zur erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT und des Abstandes von der letzten Vortherapie (< 4 Wochen) bis zur erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT zu keinen signifikanten Ergebnissen. Bei der Auswertung der Symptome und Laborparameter beim Progress wurden ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse gefunden. Für das Ansprechen war es unerheblich ob die Patienten mehr oder weniger als zwei Therapielinien vor der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT erhalten haben ($p=0,7$) und ob in den Vortherapien Bortezomib, Thalidomid oder Chemotherapien eingesetzt wurden.

3.5 Erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT im Vergleich zu anderen Therapieoptionen

Um die Wirksamkeit der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT gegenüber anderen Therapiealternativen für Patienten mit rezidierten oder refraktären Multiplem Myelom zu evaluieren, wurden auch die 136 Patienten mit in die Analyse einbezogen, die keine erneute Hochdosistherapie und autologen PBSZT erhalten haben. Diese Patienten zeigten im Vergleich zur anderen Behandlungsgruppe ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben ($p= 0,047$) und ein verkürztes progressionsfreies Überleben mit im Median 24 Monaten versus 43 Monaten (Abbildung 6). Das mediane Alter der Patienten ohne erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT war mit im Median 59 Jahren (Spanne 32-75) versus 56 Jahren (Spanne 42-69; $p=0,001$) höher als in der Vergleichsgruppe.

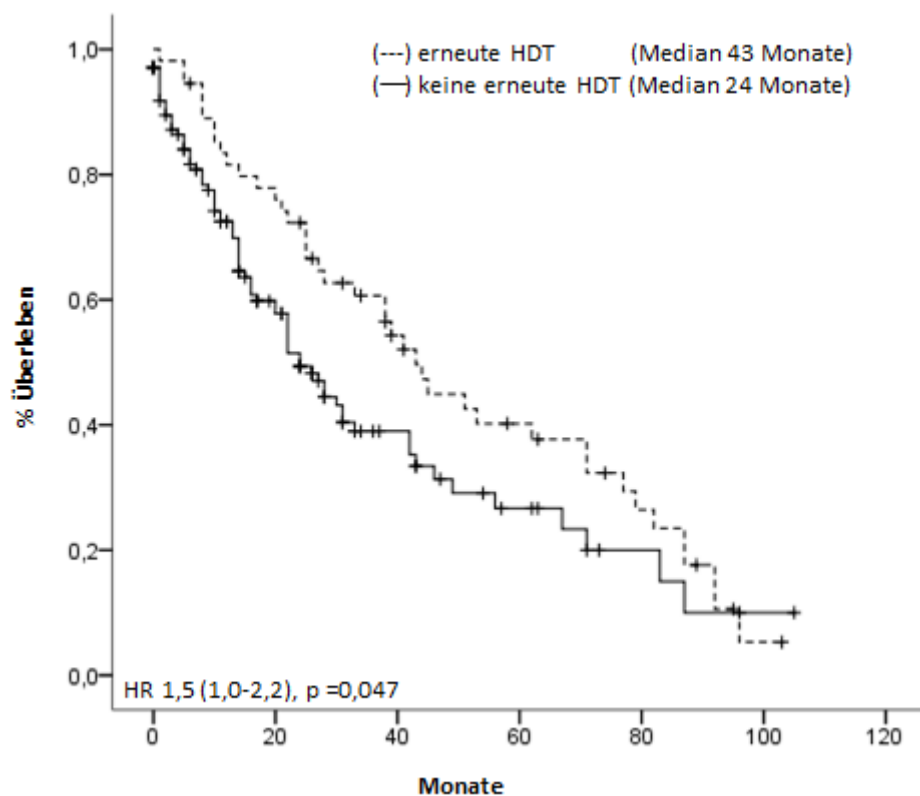


Abb. 6: Gesamtüberleben vom Zeitpunkt des ersten Rezidivs nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT. Erneute PBSZT (---) versus keine erneute PBSZT (—)

4 Diskussion

Seit Attal et al. 1996 zeigen konnten, dass die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer PBSZT der konventionellen Chemotherapie überlegen ist, gilt sie als Standardtherapie bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (Attal et al. 1996). Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es herauszufinden, ob eine erneute Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer PBSZT bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom eine effektive und sichere Therapieoption ist.

4.1 Ansprechen, Remissionsdauer und Gesamtüberleben

Bei einem Patientenkollektiv von 55 Patienten konnte durch eine erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT im Rezidiv eine Gesamtansprechrates von 75% erzielt werden. Davon erreichten 9% der Patienten eine komplette Remission und 9% eine sehr gute partielle Remission. Nur 4% aller Patienten erlitten eine Progression. Die TRM lag bei 5%. Bei einem medianen Follow-up von 19 Monaten (Spanne <1-90) lag das progressionsfreie Überleben im Median bei 14 Monaten (Spanne <1-39) und das Gesamtüberleben im Median bei 52 Monaten (Spanne <1-83). Auch Patienten, die vor der Therapie refraktär und somit in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium waren, profitierten. Vergleicht man dieses Ergebnis mit anderen Rezidivtherapien, erkennt man den Vorteil der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT. Eine konventionelle Chemotherapie, wie z. B. Bendamustin, erzielt ein Gesamtansprechen von 36% mit einer medianen Remissionsdauer von 7 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 17 Monaten (Michael et al. 2010). Rezidivtherapien mit den neuen Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib, zeigen ähnliche Ergebnisse mit Ansprechraten von 30 bis 60 % und einem medianen progressionsfreien Überleben von 6 bis 12 Monaten (Richardson et al. 2005, Glasmacher et al. 2006, Dimopoulos et al. 2007, Weber et al. 2007). Glasmacher et al. haben in einer Review alle Studien, die Thalidomid in der Rezidivtherapie bei Patienten mit Multiplen Myelom untersuchten, zusammengestellt. Mit Thalidomid konnten Ansprechraten von 30%, ein medianes progressionsfreies Überleben von 3 bis 16 Monaten und ein Gesamtüberleben von 5 bis 58 Monaten erreicht werden (Glasmacher et al. 2006). Richardson et al. zeigten in

einer randomisierten Studie bei Bortezomib Ansprechraten von 38% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 8 Monaten (Richardson et al. 2005). Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason erreicht Ansprechraten von 60% und ein progressionsfreies Überleben von 11 Monaten (Dimopoulos et al. 2007). Beim direkten Vergleich ist allerdings Vorsicht geboten, da die 55 Patienten, die eine Hochdosistherapie erhielten, jünger und in besserem Allgemeinzustand waren. Damit wiesen sie ein günstigeres Risikoprofil auf, als normalerweise in Rezidivstudien vorgefunden.

| Therapie | CR+PR | CR+vgPR | EFS (Median, Monate) | OS | vorherige Therapielinien (Median) |
|----------------------------------|-------|---------|-------------------------|------|--------------------------------------|
| Thalidomid (1) | 30* | 3 | 12 | 14 | 3 |
| Bortezomib (2) | 43 | 15 | 6 | 30 | 2 |
| Bortezomib+ Doxil (3) | 44 | 13 | 9 | n.e. | 2 |
| Lenalidomid+ Dexamethason (4) | 60 | 25 | 11 | 35 | 2 |
| 2. HDT und autologe PBSZT (5) | 75 | 18 | 14 | 52 | 2 |

Tabelle 10: Übersicht über Studien mit neuen Substanzen, n.e.= nicht erfasst, * 35% nicht auswertbar, (1) Glasmacher & von Lilienfeld-Toal 2005, (2) Richardson et al. 2007, (3) Orłowski et al. 2007, (4) Weber et al. 2007, (5) Dimopoulos et al. 2007, (5) Fenk et al. 2011

Im Vergleich zu anderen Phase II Studien, die die erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT im Rezidiv untersuchten, zeigen sich ähnliche Ergebnisse mit Remissionsraten von 55 bis 93%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 7 bis 19 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 21 bis 53 Monaten (Qazilbash et al. 2006, Alvares et al. 2006, Simpson et al. 2007, Olin et al. 2009, Mikhael et al. 2009, Bashir et al. 2009, Sellner et al. 2010, Fein et al. 2010) (Tabelle 11). Somit liegen die von uns erarbeiteten Ansprechraten und die Remissionsdauer leicht über den publizierten Ergebnissen anderer Alternativen zur Rezidivtherapie. Der Grund hierfür liegt möglicherweise in der Verwendung von Transplantaten, die im Rahmen der Erstlinientherapie und nicht erst im Rezidiv gewonnen wurden (Gertz 2011). Es sollte also die Option einer erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT im Rezidiv geprüft werden, wenn die Patienten für diese Therapieform geeignet sind.

| Gruppe | N | Ansprechraten | | Überleben | | Prognosefaktoren für EFS und OS |
|----------------|-----|---------------|--------|---------------------|--------------------|-----------------------------------|
| | | OR (%) | CR (%) | EFS (median Monate) | OS (median Monate) | |
| Fenk 2011 | 55 | 75 | 9 | 14 | 52 | > 12 Monate Remission nach 1. HDT |
| Olin 2008 | 41 | 55 | 5 | 9 | 21 | <5 Therapielinien vorher |
| Qazilbash 2006 | 14 | 68 | 21 | 7 | 29 | - |
| Alvares 2006 | 83 | - | - | - | - | > 18 Monate Remission nach 1. HDT |
| Mikhael 2009 | 79 | 93 | 15 | 19 | 53 | > 36 Monate Remission nach 1. HDT |
| Simpson 2007 | 56 | 91 | 33 | 13 | 30 | - |
| Bashir 2009 | 62 | 63 | - | 16 | 43 | - |
| Sellner 2010 | 178 | - | - | 16 | 35 | > 12 Monate Remission nach 1. HDT |
| Fein 2010 | 53 | 70 | - | 13 | 24 | normale Zytogenetik |
| Krivanova 2004 | 32 | 75 | - | 13 | 80 | - |
| Elice 2006 | 26 | 69 | 4 | 15 | 38 | CR oder PR nach 2. HDT |
| Chaidos 2009 | 28 | - | - | 19 | 42 | > 12 Monate Remission nach 1. HDT |

Tabelle 11: Ansprechen, Überleben und Prognosefaktoren im Vergleich zu anderen Studien. (Olin et al. 2009, Fenk et al. 2011, Qazilbash et al. 2006, Alvares et al. 2006, Mikhael et al. 2009, Simpson et al. 2007, Bashir et al. 2009, Sellner et al. 2010, Fein et al. 2010, Krivanova et al. 2004, Elice et al. 2006, Chaidos et al. 2009)

4.2 Induktions-, Konditionierungs- und Erhaltungstherapie

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass durch den Einsatz von „neuen Substanzen“ in der Induktions-, Konditionierungs- und Erhaltungstherapie das Ansprechen, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nicht signifikant verbessert werden können. Bortezomib oder Thalidomid konnten in der Induktionstherapie als Monosubstanzen oder in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie keinen entscheidenden Vorteil bringen. In der Erstlinientherapie konnten Studien hingegen zeigen, dass eine Induktionstherapie mit Bortezomib oder Thalidomid einer konventionellen, Chemotherapie-haltigen Induktionstherapie überlegen ist (Cavo et al. 2005, Rajkumar et al. 2006, Harousseau et al. 2010). Weiterhin konnte keines der durchgeführten Konditionierungsregime, Melphalan allein oder in Kombination mit Bortezomib oder Busulfan, als Überlegen identifiziert werden. Es war eine leichte Tendenz zu besseren Ansprechraten zu sehen, wenn Melphalan zu-

sammen mit Bortezomib gegeben wurde. Daraus resultierten allerdings kein verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Eine französische Studiengruppe hat Bortezomib in der Erstlinientherapie zusammen mit Melphalan als Konditionierungsregime eingesetzt. Sie konnten mit der Gabe von Bortezomib 1 mg/m^2 Körperoberfläche an 4 Tagen bessere Raten an kompletten Remissionen von 35% versus 11% im Vergleich zur Melphalan Monotherapie erreichen (Roussel et al. 2010). Möglicherweise ist eine öftere Gabe von Bortezomib in der Konditionierung doch erfolgsversprechend. Auch in der Erhaltungstherapie war es unerheblich ob Thalidomid oder Interferon α verabreicht wurden. Sowohl im Ansprechen als auch in der Toxizität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Somit kann aufgrund der retrospektiven Analyse keine Empfehlung gegeben werden. Melphalan in einer Dosierung von 200 mg/m^2 Körperoberfläche ist daher, analog zur Erstlinientherapie, als Standard anzusehen. Weiterhin ist besonders bemerkenswert, dass refraktäre Patienten nicht schlechter angesprochen haben, so dass die erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT besonders für diese Hochrisikogruppe von Patienten geeignet ist.

4.3 Toxizität

Die Toxizität der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT stellte sich als moderat heraus. Die Neutropenie- und Thrombozytopeniedauer lag bei 9 Tagen (Spanne 1-7) und 14 Tagen (Spanne 0-5). Zu ähnlichen Ergebnissen, mit einer Neutropeniedauer von 10 Tagen und einer Thrombozytopeniedauer von 14 Tagen, kamen auch andere Gruppen, welche die erneute Hochdosistherapie im Rezidiv untersuchten (Burzynski et al. 2009, Weber et al. 2007). Die nicht-hämatologische Toxizität der Niere, der Leber und des Herzens ist ebenfalls als mild bis moderat zu bezeichnen. 24% der Patienten hatten Grad 3 und 4 Nebenwirkungen. Dabei waren bezogen auf die Toxizität alle drei Konditionierungsregime mit denselben Nebenwirkungen behaftet. Lediglich Melphalan kombiniert mit Bortezomib zeichnete sich durch weniger Emesis aus. Durch den Einsatz von supportiven Therapiemaßnahmen, wie z. B. Pegfilgrastim oder Palifermin ist die erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT in ihrer Toxizität ähnlich wie andere Therapieoptionen im Rezidiv einzuordnen. Die Subgruppenanalyse zeigt, dass Patienten, die Pegfilgrastim und Palifermin erhalten haben, weniger toxizitätsbedingte

Nebenwirkungen hatten. Intravenöse Analgetika und eine parenterale Ernährung wurden in der Gruppe mit den Wachstumsfaktoren signifikant weniger gebraucht. In dieser Patientengruppe ist auch kein Patient während der Hochdosistherapie verstorben. Dies entspricht auch den Ergebnissen anderer Studien aus unserer Klinik, die eine bessere Verträglichkeit der Therapie durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren im Rahmen der Erstlinientherapie belegen (Fenk et al. 2006, Kobbe et al. 2010).

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie muss zu dem ausgewerteten Toxizitätsprofil allerdings kritisch bemerkt werden, dass die erhobenen unerwünschten Wirkungen maßgeblich von der Dokumentationsgüte der Patientenakten abhängen und damit gegebenenfalls unterberichtet wurden.

4.4 Prognostische Faktoren

Als einziger prognostischer Parameter stellte sich eine Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT heraus. Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT eine Remissionszeit unter 12 Monate erreichten, haben im Median ein Gesamtüberleben von 7 Monaten während Patienten mit einer Remissionszeit über 24 Monate, ein medianes Gesamtüberleben von 78 Monaten erreichten. Daraus folgern wir, dass Patienten die nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT eine Remissionszeit unter 12 Monaten haben, nicht von der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT profitieren. Für diese Patienten sollten andere Rezidivtherapien erwogen werden. Auch andere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die rezidivfreie Zeit nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT generell ein wichtiger prognostischer Faktor ist (Alvares et al. 2006, Mikhael et al. 2009, Chaidos et al. 2009, Sellner et al. 2010). Im Kontext der erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT zeigten Alvares et al., dass eine Remissionszeit von mehr als 18 Monaten und Mikhael et al. sogar eine Remissionszeit von mehr als 36 Monaten ein prädiktiver Faktor für das Überleben der Patienten ist. Als weiterer prognostischer Faktor konnte die Anzahl der vorherigen Therapielinien identifiziert werden (Olin et al. 2009). Wenn die Patienten vorher mehr als fünf Therapielinien erhalten haben, waren die progressionsfreie Zeit und das Gesamtüberleben kürzer als bei den Patienten mit weniger Vortherapien. In unserer Studie konnte kein

Einfluss der Vortherapie gefunden werden. Die Anzahl der Patienten mit mehr als fünf Therapielinien war allerdings auch sehr gering.

4.5 Fazit

Für Patienten mit Multiplen Myelom mit Rezidiv stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT eine Alternative darstellt, die ähnlich sicher und effektiv ist, wie eine Therapie mit den immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid oder Lenalidomid sowie dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib. Allerdings gilt dies nur für Patienten, die eine Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT erreicht haben und zudem weiterhin für eine Hochdosistherapie geeignet sind. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie sollte daher, auch bei fehlenden Daten von Phase III Studien, eine erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT im Rezidivfall bei diesen Patienten diskutiert werden.

5 Zusammenfassung

Für Patienten mit einem rezidierten oder refraktären Multiplen Myelom gibt es mehrere Behandlungsmöglichkeiten. In dieser Arbeit wurden die Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer erneuten Hochdosistherapie und autologen PBSZT im Rezidiv untersucht und prädiktive Faktoren für das Ansprechen dieser Therapie ermittelt.

Retrospektiv wurden 55 Patienten, die eine erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT erhalten haben, untersucht. Das mediane Alter lag bei der erneuten Hochdosistherapie bei 56 Jahren und es wurden vorher im Median zwei Therapielinien verabreicht. Die Rate an kompletten und partiellen Remissionen betrug 75%, bei einer therapieassoziierten Mortalität von 5%. Nach einem medianen Follow-up von 19 Monaten wurden ein medianes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben von 14 und 52 Monaten beobachtet. Diese Ansprechdaten sind anderen Therapieoptionen überlegen. Die Nebenwirkungen zeigten, wie erwartet, eine mediane Neutropeniedauer ($<0,5 \times 10^9/L$) und Thrombozytopeniedauer ($<50 \times 10^9/L$) von 9 und 14 Tagen sowie eine befriedigende nicht-hämatologische Toxizität. Drei unterschiedliche Konditionierungsregime und unterschiedliche Induktions- und Erhaltungstherapien zeigten keinen statistischen Unterschied in Effektivität und Nebenwirkungsprofil. In der multivariaten Analyse war eine Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT der einzige signifikante, prädiktive Parameter für ein verlängertes progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die erneute Hochdosistherapie und autologe PBSZT für Patienten mit einem refraktären oder rezidierten Multiplen Myelom, trotz fehlender Phase III Daten, als eine sichere und verträgliche Therapiealternative bei Patienten, die eine mindestens 12 Monate andauernde Remission nach der ersten Hochdosistherapie und autologen PBSZT erreichten und weiterhin für eine Hochdosistherapie und autologe PBSZT geeignet sind, in Erwägung zu ziehen.

6 Literaturverzeichnis

1. Alvares, C. L., Davies, F. E., Horton, C., Patel, G., Powles, R. & Morgan, G. J. 2006. The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica*, 91, 141-142.
2. Anderson, K. C. 2005. Lenalidomide and thalidomide: Mechanisms of action--similarities and differences. *Semin Hematol*, 42, 3-8.
3. Attal, M., Harousseau, J. L., Leyvraz, S., Doyen, C., Hulin, C., Benboubker, L., Yakoub Agha, I., Bourhis, J. H., Garderet, L., Pegourie, B., Dumontet, C., Renaud, M., Voillat, L., Berthou, C., Marit, G., Monconduit, M., Caillot, D., Grobois, B., Avet-Loiseau, H., Moreau, P. & Facon, T. 2006. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 108, 3289-3294.
4. Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M., Sotto, J. J., Fuzibet, J. G., Rossi, J. F., Casassus, P., Maisonneuve, H., Facon, T., Ifrah, N., Payen, C. & Bataille, R. 1996. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe francais du myelome. *N Engl J Med*, 335, 91-97.
5. Barlogie, B., Van Rhee, F., Shaughnessy, J. D., Jr., Epstein, J., Yaccoby, S., Pineda-Roman, M., Hollmig, K., Alsayed, Y., Hoering, A., Szymonifka, J., Anaissie, E., Petty, N., Kumar, N. S., Srivastava, G., Jenkins, B., Crowley, J. & Zeldis, J. B. 2008. Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: Partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood*, 112, 3122-3125.
6. Bashir, Q., Thall, P., Hosing, C., Mendoza, F., Han, E., Wang, M., Shah, J., Alousi, A., Anderlini, P., Kebriaei, P., Khouri, I., Popat, U., De Lima, M., Champlin, R., Giralt, S. & Qazilbash, M. 2009. Salvage autologous or allogeneic stem cell transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Blood (ASH Annu Meeting Abstr)*, 114 (22), Abstract 1186.
7. Bensinger, W. I. 2009. Role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in myeloma. *Leukemia*, 23, 442-448.

8. Blade, J., Samson, D., Reece, D., Apperley, J., Bjorkstrand, B., Gahrton, G., Gertz, M., Giralt, S., Jagannath, S. & Vesole, D. 1998. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma subcommittee of the ebmt. European group for blood and marrow transplant. *Br J Haematol*, 102, 1115-1123.
9. Bommert, K., Bargou, R. C. & Stuhmer, T. 2006. Signalling and survival pathways in multiple myeloma. *Eur J Cancer*, 42, 1574-1580.
10. Burzynski, J. A., Toro, J. J., Patel, R. C., Lee, S., Greene, R. E., Ochoa-Bayona, J. L., Frei, C. R. & Freytes, C. O. 2009. Toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed or recurrent multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 50, 1442-1447.
11. Camp, N. J., Werner, T. L. & Cannon-Albright, L. A. 2008. Familial myeloma. *N Engl J Med*, 359, 1734-1735; author reply 1735.
12. Cavo, M., Zamagni, E., Tosi, P., Tacchetti, P., Cellini, C., Cangini, D., De Vivo, A., Testoni, N., Nicci, C., Terragna, C., Grafone, T., Perrone, G., Ceccolini, M., Tura, S. & Baccarani, M. 2005. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (vad) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 106, 35-39.
13. Chaidos, A., Giles, C., Auner, H. W., Bua, M., Pavlu, J., Smith, E., Kanfer, E., Macdonald, D., Apperley, J. F. & Rahemtulla, A. 2009. Second autologous stem cell transplantation is effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *ASH Annu Meeting Abstr*, 114 (22), 1229.
14. Child, J. A., Morgan, G. J., Davies, F. E., Owen, R. G., Bell, S. E., Hawkins, K., Brown, J., Drayson, M. T. & Selby, P. J. 2003. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 348, 1875-1883.
15. Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M., Prince, H. M., Harousseau, J. L., Dmoszynska, A., San Miguel, J., Hellmann, A., Facon, T., Foa, R., Corso, A., Masliak, Z., Olesnyckyj, M., Yu, Z., Patin, J., Zeldis, J. B. & Knight, R. D. 2007.

- Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 357, 2123-2132.
16. Dimopoulos, M. A. & Anagnostopoulos, A. 2003. Thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: Pivotal trials conducted outside the united states. *Semin Hematol*, 40, 8-16.
17. Dimopoulos, M. A. & Terpos, E. 2009. Hematology: First-line bortezomib benefits patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*, 6, 683-685.
18. Durie, B. G., Harousseau, J. L., Miguel, J. S., Blade, J., Barlogie, B., Anderson, K., Gertz, M., Dimopoulos, M., Westin, J., Sonneveld, P., Ludwig, H., Gahrton, G., Beksac, M., Crowley, J., Belch, A., Boccadaro, M., Cavo, M., Turesson, I., Joshua, D., Vesole, D., Kyle, R., Alexanian, R., Tricot, G., Attal, M., Merlini, G., Powles, R., Richardson, P., Shimizu, K., Tosi, P., Morgan, G. & Rajkumar, S. V. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 1467-1473.
19. Durie, B. G. & Salmon, S. E. 1975. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36, 842-854.
20. Elice, F., Raimondi, R., Tosetto, A., D'emilio, A., Di Bona, E., Piccin, A. & Rodeghiero, F. 2006. Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. *American Journal of Hematology*, 81, 426-431.
21. Facon, T., Mary, J. Y., Hulin, C., Benboubker, L., Attal, M., Pegourie, B., Renaud, M., Harousseau, J. L., Guillerme, G., Chateix, C., Dib, M., Voillat, L., Maisonneuve, H., Troncy, J., Dorvaux, V., Monconduit, M., Martin, C., Casassus, P., Jaubert, J., Jardel, H., Doyen, C., Kolb, B., Anglaret, B., Grosbois, B., Yakoub-Agha, I., Mathiot, C. & Avet-Loiseau, H. 2007. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (ifm 99-06): A randomised trial. *Lancet*, 370, 1209-1218.
22. Fein, D. E., Hassoun, H., Comenzo, R., Lesokhin, A., Lendvai, N., Chung, D., Cohen, A., Rosenzweig, M. A., Chimento, D., Jia, X., Nimer, S., Giral, S. & Landau, H.

2010. Outcomes following salvage autologous stem cell transplant for multiple myeloma. *Blood (ASH Annu Meeting Abstr)*, 116 (21), Abstract 1353.
23. Fenk, R., Ak, M., Kobbe, G., Steidl, U., Arnold, C., Korthals, M., Hunerliturkoglu, A., Rohr, U. P., Kliszewski, S., Bernhardt, A., Haas, R. & Kronenwett, R. 2004. Levels of minimal residual disease detected by quantitative molecular monitoring herald relapse in patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 89, 557-566.
24. Fenk, R., Hieronimus, N., Steidl, U., Bruns, I., Graef, T., Zohren, F., Ruf, L., Haas, R. & Kobbe, G. 2006. Sustained g-csf plasma levels following administration of pegfilgrastim fasten neutrophil reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Exp Hematol*, 34, 1296-1302.
25. Fenk, R., Liese, V., Neubauer, F., Bruns, I., Kondakci, M., Balleisen, S., Saure, C., Schröder, T., Haas, R. & Kobbe, G. 2011. Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, 52, 1455-1462.
26. Fenk, R., Michael, M., Zohren, F., Graef, T., Czibere, A., Bruns, I., Neumann, F., Fenk, B., Haas, R. & Kobbe, G. 2007. Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 48, 2345-2351.
27. Gertz, M. A. 2011. Stem cell transplant: An effective salvage therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 52, 1413-1414.
28. Glasmacher, A., Hahn, C., Hoffmann, F., Naumann, R., Goldschmidt, H., Von Lilienfeld-Toal, M., Orlopp, K., Schmidt-Wolf, I. & Gorschlüter, M. 2006. A systematic review of phase-ii trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 132, 584-593.
29. Glasmacher, A. & Von Lilienfeld-Toal, M. 2005. The current status of thalidomide in the management of multiple myeloma. *Acta Haematol*, 114 Suppl 1, 3-7.
30. Goldschmidt, H., Cremer, F. W., Möhler, T. M. & Ho, A. D. 2003. Multiple myeloma. Diagnosis and therapy. *Der Internist*, 44, 599-600, 603-616.

31. Greipp, P. R., San Miguel, J., Durie, B. G., Crowley, J. J., Barlogie, B., Blade, J., Boccadoro, M., Child, J. A., Avet-Loiseau, H., Kyle, R. A., Lahuerta, J. J., Ludwig, H., Morgan, G., Powles, R., Shimizu, K., Shustik, C., Sonneveld, P., Tosi, P., Turesson, I. & Westin, J. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23, 3412-3420.
32. Harousseau, J. L., Attal, M., Avet-Loiseau, H., Marit, G., Caillot, D., Mohty, M., Lenain, P., Hulin, C., Facon, T., Casassus, P., Michallet, M., Maisonneuve, H., Benboubker, L., Maloisel, F., Petillon, M. O., Webb, I., Mathiot, C. & Moreau, P. 2010. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the ifm 2005-01 phase iii trial. *J Clin Oncol*, 28(30), 4621-4629.
33. International myeloma working group criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the international myeloma working group 2003. *Br J Haematol*, 121, 749-757.
34. Iwanaga, M., Tagawa, M., Tsukasaki, K., Matsuo, T., Yokota, K., Miyazaki, Y., Fukushima, T., Hata, T., Imaizumi, Y., Imanishi, D., Taguchi, J., Momita, S., Kamihira, S. & Tomonaga, M. 2009. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in nagasaki atomic bomb survivors. *Blood*, 113, 1639-1650.
35. Kobbe, G., Bruns, I., Schroeder, T., Czibere, A., Warnecke, J., Hieronimus, N., Safaian, N., Kondakci, M., Saure, C., Germing, U., Haas, R. & Fenk, R. 2010. A 3-day short course of palifermin before hdt reduces toxicity and need for supportive care after autologous blood stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Ann Oncol*, 21, 1898-1904.
36. Krivanova, A., Hajek, R., Krejci, M., Scudla, V., Indrak, K., Bacovsky, J., Buchler, T., Svobodnik, A., Adam, Z., Mayer, J. & Vorlicek, J. 2004. Second autologous transplantation for multiple myeloma patients relapsing after the first autograft -- a pilot study for the evaluation of experimental maintenance therapies. Report of the prospective non-randomized pilot study of the czech myeloma group. *Onkologie*, 27, 275-279.

37. Kuehl, W. M. & Bergsagel, P. L. 2002. Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*, 2, 175-187.
38. Kumar, S. K., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Buadi, F. K., Zeldenrust, S. R., Dingli, D., Russell, S. J., Lust, J. A., Greipp, P. R., Kyle, R. A. & Gertz, M. A. 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111, 2516-2520.
39. Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M. & Greipp, P. R. 2003. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78, 21-33.
40. Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. 2004. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 351, 1860-1873.
41. Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. 2007. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*, 20, 637-664.
42. Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. F. & Melton, L. J., 3rd 2002. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 346, 564-569.
43. Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Gertz, M. A., Dispenzieri, A., Buadi, F., Kumar, S., Greipp, P. R., Lust, J. A., Russell, S. J., Dingli, D., Kyle, R. A., Fonseca, R., Bergsagel, P. L., Roy, V., Mikhael, J. R., Stewart, A. K., Laumann, K., Allred, J. B., Mandrekar, S. J. & Rajkumar, S. V. 2009. Pomalidomide (cc4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 27, 5008-5014.
44. Landgren, O., Kristinsson, S. Y., Goldin, L. R., Caporaso, N. E., Blimark, C., Mellqvist, U. H., Wahlin, A., Bjorkholm, M. & Turesson, I. 2009. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in sweden. *Blood*, 114, 791-795.
45. Lewis, D. R., Pottern, L. M., Brown, L. M., Silverman, D. T., Haves, R. B., Schoenberg, J. B., Greenberg, R. S., Swanson, G. M., Schwartz, A. G., Liff, J. M. & Hoover, R. N. 1994. Multiple myeloma among blacks and whites in the united states: The

- role of chronic antigenic stimulation. *Cancer Causes and Control*, 5, 529-539-539.
46. Lynch, H. T., Sanger, W. G., Pirruccello, S., Quinn-Laquer, B. & Weisenburger, D. D. 2001. Familial multiple myeloma: A family study and review of the literature. *Journal of the National Cancer Institute*, 93, 1479-1483 .
47. Mateos, M. V., Hernandez, J. M., Hernandez, M. T., Gutierrez, N. C., Palomera, L., Fuertes, M., Diaz-Mediavilla, J., Lahuerta, J. J., De La Rubia, J., Terol, M. J., Sureda, A., Bargay, J., Ribas, P., De Arriba, F., Alegre, A., Oriol, A., Carrera, D., Garcia-Larana, J., Garcia-Sanz, R., Blade, J., Prosper, F., Mateo, G., Esseltine, D. L., Van De Velde, H. & San Miguel, J. F. 2006. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: Results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood*, 108, 2165-2172.
48. Matsue, K., Fujiwara, H., Iwama, K., Kimura, S., Yamakura, M. & Takeuchi, M. 2010. Reversal of dialysis-dependent renal failure in patients with advanced multiple myeloma: Single institutional experiences over 8 years. *Ann Hematol*, 89, 291-297.
49. Michael, M., Bruns, I., Bolke, E., Zohren, F., Czibere, A., Safaian, N. N., Neumann, F., Haas, R., Kobbe, G. & Fenk, R. 2010. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Med Res*, 15, 13-19.
50. Mikhael, J. R., Zadeh, S., Stewart, A. K., Chen, C., Trudel, S., Kukreti, V., Winter, A., Franke, N. & Reece, D. E. 2009. Second autologous stem cell transplant (asct) as salvage therapy in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood (ASH Annu Meeting Abstr)*, 114 (22), Abstract 1217.
51. Morgan, G. J., Davies, F. E. & Linet, M. 2002. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother*, 56, 223-234.
52. Niesvizky, R., Richardson, P. G., Rajkumar, S. V., Coleman, M., Rosinol, L., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmauer, E. A., Facon, T., Harousseau, J. L., Boral, A. L., Esseltine, D. L., Anderson, K. C. & Blade, J. 2008. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 apex trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 143, 46-53.

53. Olin, R. L., Vogl, D. T., Porter, D. L., Luger, S. M., Schuster, S. J., Tsai, D. E., Siegel, D. L., Cook, R. J., Mangan, P. A., Cunningham, K. & Stadtmauer, E. A. 2009. Second auto-sct is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 43, 417-422.
54. Orłowski, R. Z., Nagler, A., Sonneveld, P., Blade, J., Hajek, R., Spencer, A., San Miguel, J., Robak, T., Dmoszynska, A., Horvath, N., Spicka, I., Sutherland, H. J., Suvorov, A. N., Zhuang, S. H., Parekh, T., Xiu, L., Yuan, Z., Rackoff, W. & Harousseau, J. L. 2007. Randomized phase iii study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: Combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*, 25, 3892-3901.
55. Preston, D. L., Kusumi, S., Tomonaga, M., Izumi, S., Ron, E., Kuramoto, A., Kamada, N., Dohy, H., Matsuo, T., Matsui, T. & Et Al. 1994. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part iii. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*, 137, 68-97.
56. Qazilbash, M. H., Saliba, R., De Lima, M., Hosing, C., Couriel, D., Aleman, A., Roden, L., Champlin, R. & Giralt, S. A. 2006. Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Cancer*, 106, 1084-1089.
57. Rajkumar, S. V. 2009. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clinical Cancer Research*, 15, 5606 -5608.
58. Rajkumar, S. V., Blood, E., Vesole, D., Fonseca, R. & Greipp, P. R. 2006. Phase iii clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol*, 24, 431-436.
59. Rajkumar, S. V., Hayman, S. R., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Geyer, S. M., Kabat, B., Zeldenrust, S. R., Kumar, S., Greipp, P. R., Fonseca, R., Lust, J. A., Russell, S. J., Kyle, R. A., Witzig, T. E. & Gertz, M. A. 2005. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (rev/dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*, 106, 4050-4053.

60. Rajkumar, S. V. & Kyle, R. A. 2005. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 80, 1371 -1382.
61. Rajkumar, S. V., Kyle, R. A. & Connor, R. F. 2010. *Clinical features, laboratory manifestations and diagnosis of multiple myeloma* [Online]. Uptodate version 18.2 (www.uptodate.com).
62. Richardson, P. G., Blood, E., Mitsiades, C. S., Jagannath, S., Zeldenrust, S. R., Alsina, M., Schlossman, R. L., Rajkumar, S. V., Desikan, K. R., Hideshima, T., Munshi, N. C., Kelly-Colson, K., Doss, D., Mckenney, M. L., Gorelik, S., Warren, D., Freeman, A., Rich, R., Wu, A., Olesnyckyj, M., Wride, K., Dalton, W. S., Zeldis, J., Knight, R., Weller, E. & Anderson, K. C. 2006. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 108, 3458-3464.
63. Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M., Irwin, D., Stadtmauer, E., Facon, T., Harousseau, J. L., Ben-Yehuda, D., Lonial, S., Goldschmidt, H., Reece, D., Miguel, J. S., Blade, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J., Alsina, M., Rajkumar, S. V., Lacy, M., Jakubowiak, A., Dalton, W., Boral, A., Esseltine, D. L., Schenkein, D. & Anderson, K. C. 2007. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the apex trial. *Blood*, 110, 3557-3560.
64. Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmauer, E. A., Facon, T., Harousseau, J.-L., Ben-Yehuda, D., Lonial, S., Goldschmidt, H., Reece, D., San-Miguel, J. F., Bladé, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J., Dalton, W. S., Boral, A. L., Esseltine, D. L., Porter, J. B., Schenkein, D. & Anderson, K. C. 2005. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 352, 2487-2498.
65. Riedel, D. A. & Pottern, L. M. 1992. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 6, 225-247.
66. Roussel, M., Moreau, P., Huynh, A., Mary, J. Y., Danho, C., Caillot, D., Hulin, C., Fruchart, C., Marit, G., Pegourie, B., Lenain, P., Araujo, C., Kolb, B., Randriamalala, E., Royer, B., Stoppa, A. M., Dib, M., Dorvaux, V., Garderet, L., Mathiot, C., Avet-Loiseau, H., Harousseau, J. L. & Attal, M. 2010. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell

- transplantation in patients with de novo multiple myeloma: A phase 2 study of the intergroupe francophone du myelome (ifm). *Blood*, 115, 32-37.
67. Sellner, L., Teodorov, S., Heiss, C., Benner, A., Egerer, G., Dreger, P., Ho, A. D., Goldschmidt, H. & Neben, K. 2010. Reapplication of high-dose chemotherapy with melphalan followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation as salvage therapy for patients with relapsed multiple myeloma *Blood (ASH Annu Meeting Abstr)*, 116 (21), Abstract 3568.
68. Simpson, L., Verma, R., Kumar, S., Lacy, M., Disipenzieri, A., Hayman, S., Rajkumar, S. V., Litzow, M. R. & Gertz, M. 2007. Outcome after second stem cell transplantation for relapsed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 25, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 8118 .
69. Spencer, A., Prince, H. M., Roberts, A. W., Prosser, I. W., Bradstock, K. F., Coyle, L., Gill, D. S., Horvath, N., Reynolds, J. & Kennedy, N. 2009. 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, 1788-1793.
70. Spielberger, R., Stiff, P., Bensinger, W., Gentile, T., Weisdorf, D., Kewalramani, T., Shea, T., Yanovich, S., Hansen, K., Noga, S., Mccarty, J., Lemaistre, C. F., Sung, E. C., Blazar, B. R., Elhardt, D., Chen, M. G. & Emmanouilides, C. 2004. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*, 351, 2590-2598.
71. Vacca, A. & Ribatti, D. 2006. Bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 193-199.
72. Vachon, C. M., Kyle, R. A., Therneau, T. M., Foreman, B. J., Larson, D. R., Colby, C. L., Phelps, T. K., Dispenzieri, A., Kumar, S. K., Katzmann, J. A. & Rajkumar, S. V. 2009. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 114, 785-790.
73. Wang, L., Siegel, D., Kaufman, J., Stewart, A. K., Jakubowiak, A., Alsina, M., Kukreti, V., Bahlis, N., Mcdonagh, K. T., Belch, A., Sebag, M., Gabrail, N., Le, M. H., Bennet, M. K., Kunkel, L., Kauffman, M., Orlowski, M. & Vij, R. 2009. Updated

results of bortezomib-naïve patients in px-171-004, an ongoing open-label, phase ii study of single-agent carfilzomib (cfz) in patients with relapsed or refractory myeloma (mm) [abstract]. *Blood*, 114, abstract 302.

74. Weber, D. M., Chen, C., Niesvizky, R., Wang, M., Belch, A., Stadtmauer, E. A., Siegel, D., Borrello, I., Rajkumar, S. V., Chanan-Khan, A. A., Lonial, S., Yu, Z., Patin, J., Olesnyckyj, M., Zeldis, J. B. & Knight, R. D. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in north america. *N Engl J Med*, 357, 2133-2142.
75. Weiss, B. M., Abadie, J., Verma, P., Howard, R. S. & Kuehl, W. M. 2009. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 113, 5418-5422.

7 Publikationen im Zusammenhang mit der Arbeit

Wissenschaftliche Publikation

“Predictive Factors for Successful Salvage High-dose Therapy in Patients with Multiple Myeloma Relapsing after Autologous Blood Stem Cell Transplantation”

Roland Fenk, Vanessa Liese, Florian Neubauer, Ingmar Bruns, Mustafa Kondakci, Sebastian Balleisen, Christian Saure, Thomas Schröder, Rainer Haas und Guido Kobbe

Veröffentlicht in *Leukemia & Lymphoma*, 2011, Vol. 52, Nr. 8, 1455-1462

Kongressbeiträge

1. Freier Vortrag beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2009 in Mannheim

“Second high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation for salvage treatment of patients with relapsed or refractory Multiple Myeloma – a single center experience”

Autoren: R. Fenk, V. Liese, I. Bruns, M. Kondakci, S. Balleisen, R. Haas, G. Kobbe

2. Posterpräsentation beim Kongress der American Society of Hematology (ASH) 2009 in New Orleans

“Second high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation for salvage treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma”

Autoren: R. Fenk, V. Liese, I. Bruns, M. Kondakci, S. Balleisen, C. Saure, T. Schröder, R. Haas, G. Kobbe

3. Posterpräsentation beim Kongress der European Group for Blood and Marrow Transplantation 2010 in Wien

“Comparison of 3 different conditioning regimens for a second, salvage high-dose-therapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplant in patients with relapsed and refractory multiple myeloma”

Autoren: R. Fenk, V. Liese, I. Bruns, M. Kondakci, S. Balleisen, C. Saure, T. Schröder, R. Haas, G. Kobbe

8 Danksagung

Ich möchte mich recht herzlich bei Herrn Privatdozent Dr. Roland Fenk bedanken, der mir das Thema überlassen hat und mich mit Geduld und Zeit bei der wissenschaftlichen Arbeit unterstützte. Ebenfalls danke ich Professor Dr. Rainer Haas für die Möglichkeit der Promotion an seiner Klinik und die Unterstützung während der Arbeit und den Kolleginnen und Kollegen aus der KMT Ambulanz und dem Archiv für die Hilfe bei der Aktensuche. Ein großer Dank geht auch an meine Familie, die mir dieses Studium ermöglicht und in schweren Phasen gut zugeredet hat. Abschließend möchte ich mich bei meinem Freund Dennis bedanken, der mich immer wieder aufmuntert und motiviert hat.

9 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Vanessa Liese

Geboren am 10.03.1986 in Leverkusen

SCHULBILDUNG

1992-1996 Gemeinschaftsgrundschule Leverkusen

1996-2005 Lise-Meitner-Gymnasium, Leverkusen

Juni 2005 Abitur

STUDIUM

WS 2005/2006-
SS 2011 Humanmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

August 2007 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

November 2011 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

FAMULATUREN

März 2008 Viszeral- und Thoraxchirurgie, Charité Berlin, Campus
Benjamin Franklin

August 2008 Internal Medicine General, Mater Dei Hospital, Msida, Malta

März 2009 Internistische Praxis Dr. Brigitte Brandt, Leverkusen

August 2009 Pulmonary Care, Mount Sinai Medical Center, New York, USA

September 2009 Hematology, Mount Sinai Medical Center, New York, USA

PRAKTISCHES JAHR

August- Dez. 2010 Medizinische Klinik

Dez. 2010- Apr. 2011 Klinik für Anästhesiologie

Apr. – Jul. 2011 Chirurgische Klinik, Petrus-Krankenhaus, Wuppertal

Wuppertal, 02.12.2011