

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Langzeit-Nachbeobachtung von Patienten aus einer Phase III-Studie zum  
Vergleich zweier Hochdosismotherapie-Protokolle bei  
Patienten mit multiplem Myelom im Stadium II/III („DSMM I“-Studie)**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Katja Bauer

aus Stuttgart

**Würzburg, Juli 2013**



Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Knop

Koreferent: Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2014

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1 DEFINITION</b>	<b>1</b>
<b>1.2 EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>1</b>
<b>1.3 ÄTIOLOGIE</b>	<b>2</b>
<b>1.4 PATHOGENESE</b>	<b>3</b>
<b>1.4.1 NORMALE PLASMAZELLENTWICKLUNG</b>	<b>3</b>
<b>1.4.2 MULTIPLES MYELOM</b>	<b>4</b>
<b>1.5 KLINIK</b>	<b>6</b>
<b>1.6 DIAGNOSTIK</b>	<b>7</b>
<b>1.7 STADIENEINTEILUNG UND PROGNOSE</b>	<b>9</b>
<b>1.8 THERAPIE</b>	<b>12</b>
<b>1.8.1 KONVENTIONELLE CHEMOTHERAPIE</b>	<b>12</b>
<b>1.8.2 AUTOLOGE STAMMZELLTRANSPLANTATION</b>	<b>13</b>
<b>1.8.2.1 Hochdosistherapie mit Melphalan</b>	<b>14</b>
<b>1.8.2.2 Hochdosistherapie mit Bestrahlung</b>	<b>15</b>
<b>1.8.3 ALLOGENE STAMMZELLTRANSPLANTATION</b>	<b>16</b>
<b>1.8.4 ERHALTUNGSTHERAPIE</b>	<b>17</b>
<b>1.8.5 SUPPORTIVTHERAPIE</b>	<b>17</b>
<b>1.9 ZIELSETZUNG DER DISSERTATION</b>	<b>18</b>
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>19</b>
<b>2.1 PATIENTENKOLLEKTIV</b>	<b>19</b>
<b>2.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN</b>	<b>19</b>
<b>2.2.1 PATIENTENAUFKLÄRUNG UND MELDUNG</b>	<b>21</b>
<b>2.2.2 INITIALE DIAGNOSTIK (STAGING) VOR INDUKTIONS-CHEMOTHERAPIE</b>	<b>21</b>
<b>2.2.3 INDUKTIONSTHERAPIE</b>	<b>22</b>
<b>2.2.4 STAMMZELLMOBILISATION</b>	<b>22</b>

<b>2.2.5 HOCHDOSISTHERAPIE</b>	<b>23</b>
<b>2.2.5.1 Studienarm A: Doppelhochdosis-Chemotherapie mit Melphalan („Mel“)</b>	<b>24</b>
<b>2.2.5.2 Studienarm B: Einfachhochdosis-Chemotherapie mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid („TMI“)</b>	<b>25</b>
<b>2.2.6 ERHALTUNGSTHERAPIE</b>	<b>26</b>
<b>2.3 EINSCHÄTZUNG DES ANSPRECHENS AUF DIE THERAPIE UND BEURTEILUNG DER TOXIZITÄT</b>	<b>26</b>
<b>2.4 DOKUMENTATION UND STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>30</b>
<b>2.4.1 PRIMÄRE ZIELGRÖßE</b>	<b>31</b>
<b>2.4.2 SEKUNDÄRE ZIELGRÖßEN</b>	<b>32</b>
<b>2.4.3 AUSZUWERTENDE POPULATIONEN</b>	<b>32</b>
<b>2.4.3.1 Intention-to-treat-Population</b>	<b>32</b>
<b>2.4.3.2 Safety-Population</b>	<b>32</b>
<b>2.4.3.4 As-Treated-Population</b>	<b>33</b>
<b>2.4.4 STATISTISCHE TESTS</b>	<b>34</b>
<b>2.4.4.1 Fishers exakter Test</b>	<b>34</b>
<b>2.4.4.2 Hazard-Ratio</b>	<b>34</b>
<b>2.4.4.3 Kaplan-Meier</b>	<b>34</b>
<b>2.4.4.4 Logrank-Test</b>	<b>35</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
<hr/>	
<b>3.1 EREIGNISFREIES ÜBERLEBEN („EFS“)</b>	<b>39</b>
<b>3.2 GESAMTÜBERLEBEN</b>	<b>42</b>
<b>3.3 GESAMTÜBERLEBEN DER PATIENTEN IN „CR“/“VGPR“ („ITT“)</b>	<b>44</b>
<b>3.4 EREIGNISFREIES UND THERAPIEFREIES ÜBERLEBEN („EFTS“)</b>	<b>45</b>
<b>3.5 ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE</b>	<b>46</b>
<b>3.6 TOXIZITÄT DER HOCHDOSISTHERAPIEN UND DAUER BIS ZUR KNOCHENMARKREKONSTITUTION</b>	<b>46</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>48</b>
<hr/>	

<b>4.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE</b>	<b>48</b>
<b>4.2 EREIGNISFREIES ÜBERLEBEN</b>	<b>50</b>
<b>4.3 GESAMTÜBERLEBEN (OS)</b>	<b>52</b>
<b>4.4 GESAMTÜBERLEBEN DER PATIENTEN IN „CR“/“VGPR“</b>	<b>53</b>
<b>4.5 EREIGNISFREIES UND THERAPIEFREIES ÜBERLEBEN („EFTS“)</b>	<b>53</b>
<b>4.6 MAXIMALES ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE</b>	<b>54</b>
<b>4.7 TOXIZITÄTEN DER THERAPIEARME UND KNOCHENMARKREKONSTITUTION</b>	<b>55</b>
<b>4.8 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK</b>	<b>56</b>
<b>4.9 FEHLERMÖGLICHKEITEN</b>	<b>57</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>58</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
<b>7. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>75</b>
<b>8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>76</b>
<b>9. ANHANG</b>	<b>77</b>
<b>9.1 ALLGEMEINE UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN VON ZYTOSTATIKA</b>	<b>77</b>
<b>9.2 WIRKUNG UND SPEZIELLE NEBENWIRKUNGEN DER VERWENDETEN CHEMOTHERAPEUTIKA</b>	<b>77</b>
<b>9.2.1 ALKYLIERENDE SUBSTANZEN</b>	<b>77</b>
<b>9.2.2 ANTHRAZYKLINE</b>	<b>78</b>
<b>9.2.3 ETOPOSID</b>	<b>79</b>
<b>9.3 DEXAMETHASON</b>	<b>79</b>
<b>9.4 G-CSF</b>	<b>80</b>
<b>9.5 INTERFERON</b>	<b>80</b>
<b>9.6 WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN DER BESTRAHLUNGSTHERAPIE</b>	<b>80</b>

## **DANKSAGUNG**

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition

Der Begriff „multiples Myelom“ wurde 1873 bei einer Fallbeschreibung eines Patienten durch den Arzt von Rustizky geprägt (Dispenzieri, Lacy et al. 2004). Es handelt sich um eine bisher unheilbare maligne Erkrankung, die nach den WHO-Kriterien als plasmazelluläre Neoplasie zu den reifen B-Zell-Neoplasien gezählt wird (Swerdlow, Campo et al. 2008).

Plasmazellen sind vornehmlich im Knochenmark zu finden. Es handelt sich um differenzierte B-Zellen, die in der Infektionsabwehr eine wichtige Rolle spielen, da sie die verschiedenartigen Antikörper (polyklonale Immunglobuline) produzieren. Im Gegensatz dazu ist das multiple Myelom gekennzeichnet durch die Proliferation eines Plasmazellklons mit der Produktion von identischen (monoklonalen) Immunglobulinen oder deren Teilen (freie Leichtketten) und assoziierten Endorganschäden (Palumbo und Anderson 2011). Die monoklonalen Immunglobuline werden auch als „Paraproteine“, das Auftreten dieser „Paraproteine“ als monoklonale Gammopathie oder Paraproteinämie bezeichnet. Diese „Paraproteine“ sind als M-Gradient in der Serumproteinelektrophorese und meist auch im Urin nachweisbar (Jaffe, Harris et al. 2001). Es erfolgt die Einteilung nach den schweren Ketten in die Klassen IgG, IgA, IgD sowie nach den Leichtketten in Kappa und Lambda.

Lassen sich im Knochenmark mehrere Herde des Plasmazellklons nachweisen, so spricht man vom multiplen Myelom. Als Plasmozytom wird eine einzelne Lokalisation der Neoplasie innerhalb oder außerhalb des Knochens bezeichnet (Jaffe, Harris et al. 2001).

## 1.2 Epidemiologie

Das multiple Myelom macht ca. 1 % aller neoplastischen Erkrankungen und ca. 13 % der hämatologischen Malignome aus (Palumbo und Anderson 2011). Es ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. In den USA und Europa liegt die

(altersangepasste) Inzidenz bei 5,7 bis 6/100.000 und das mediane Alter bei Diagnosestellung zwischen 63 und 70 Jahren (Harousseau und Dreyling 2010; SEER Program of the National Cancer Institute 2011a). Generell sind mehr Männer als Frauen betroffen. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt ungefähr 1,5 zu 1 (SEER Program of the National Cancer Institute 2011b). Die altersangepasste Mortalität in den Industrienationen liegt bei ca. 1,9/100.000 für Männer und ungefähr 1,2/100.000 bei Frauen (Jemal, Bray et al. 2011). Die Inzidenz der schwarzen Bevölkerung in den USA liegt zudem zwei bis drei Mal höher im Vergleich zur weißen (Waxman, Mink et al. 2010; SEER Program of the National Cancer Institute 2011b). Das multiple Myelom tritt am häufigsten in Nordeuropa, Nordamerika, Australien und Neuseeland auf. In Japan, Jugoslawien und Griechenland ist die Erkrankungsrate am niedrigsten (Dispenzieri, Lacy et al. 2004). Familiäre Häufungen sind beschrieben (Gerkes, de Jong et al. 2007; Lynch, Ferrara et al. 2008; Landgren und Weiss 2009).

### **1.3 Ätiologie**

Die genaue Ätiologie des multiplen Myeloms ist bis heute ungeklärt (Alexander, Mink et al. 2007). Es sind lediglich Risikofaktoren bekannt, von denen als wichtigste ionisierende Strahlen gelten (Dempke 2006). Zudem wird die Exposition gegenüber Schadstoffen als Ursache diskutiert (Dempke 2006), zum Beispiel durch eine Tätigkeit in der Metallverarbeitung (Dispenzieri, Lacy et al. 2004) oder als Landwirt (Khuder und Mutgi 1997). Möglicherweise besteht auch eine Assoziation mit ultravioletter Strahlung (Boffetta, van der Hel et al. 2008). Die „monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz“ (MGUS) wird als prämaligne Vorstufe angesehen. Das Risiko einer Progression der MGUS zum multiplen Myelom oder einer anderen Plasmazellerkrankung beträgt ungefähr ein Prozent pro Jahr (Rajkumar, Kyle et al. 2010). Es gibt Hinweise für eine gewisse genetische Komponente. Diese zeigt sich unter anderen durch die Assoziation zu HLA-B5 (Ludwig und Mayr 1982). Erstgradige Verwandte der betroffenen Patienten haben zudem ein erhöhtes Risiko selbst am multiplen Myelom zu erkranken (Ogmundsdottir, Haraldsdottir et al. 2005; Kristinsson,

Bjorkholm et al. 2009). Eventuell besteht auch ein Zusammenhang mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen (Dempke 2006) wie zum Beispiel einer Hepatitis C-Infektion (Dal Maso und Franceschi 2006). AIDS-Patienten haben ein vier- bis fünffach erhöhtes Risiko an einem multiplen Myelom zu erkranken (Goedert, Cote et al. 1998).

## **1.4 Pathogenese**

Die Entwicklung des multiplen Myeloms ist ein mehrstufiger Prozess. Es spielen frühe und späte genetische Veränderungen sowie das Mikromilieu im Knochenmark eine Rolle (Podar, Chauhan et al. 2009). Um diese Entwicklung zu veranschaulichen, wird im Folgenden zunächst die physiologische Plasmazellentwicklung beschrieben.

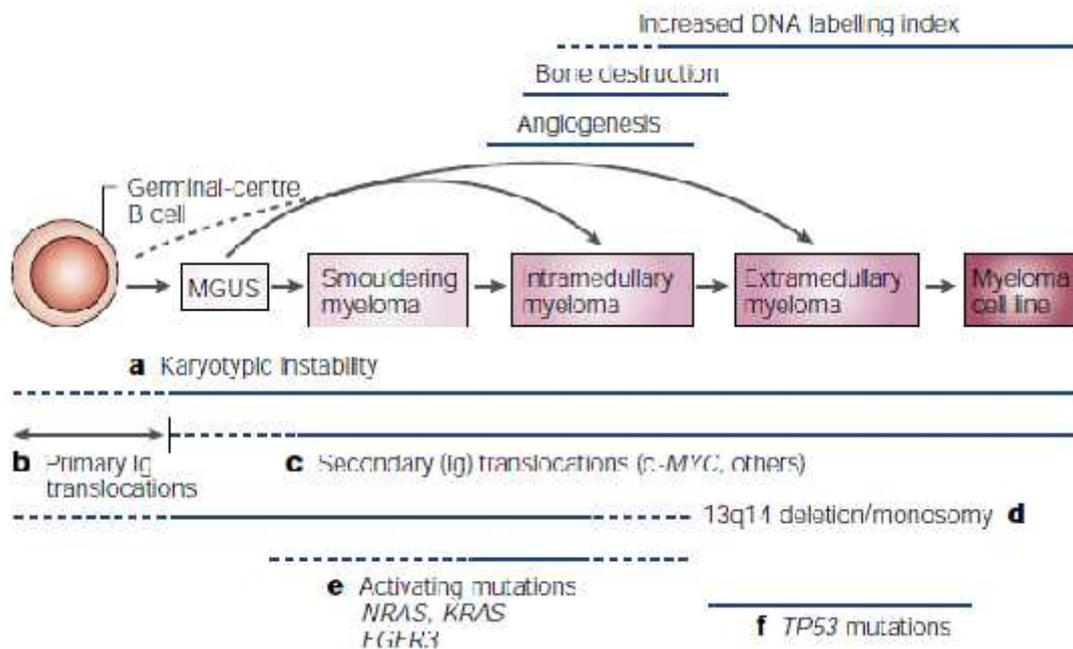
### **1.4.1 Normale Plasmazellentwicklung**

Plasmazellen sind terminal differenzierte B-Zellen, die Antikörper produzieren und nicht mehr teilungsfähig sind (Shapiro-Shelef und Calame 2005). Antikörper bestehen aus je zwei identischen schweren und leichten Ketten. Der variable Teil je einer schweren und leichten Kette bildet die Antigenbindungsstelle (Küppers, Klein et al. 1999). B-Zellen entwickeln sich im Knochenmark aus hämatopoetischen Stammzellen, woran eine Vielzahl an Transkriptionsfaktoren beteiligt ist (Shapiro-Shelef und Calame 2005). Diese Entwicklung beginnt mit dem Rearrangement von Gensegmenten (V(D)J-Rekombination), welche die schweren und leichten Ketten des Immunglobulins kodieren. Dazwischen liegende Genabschnitte werden eliminiert. Auf diese Weise generiert jeder B-Zellvorläufer einen einzigartigen Antikörper. Fehler bei der V(D)J-Rekombination führen zur Apoptose der Zelle (Küppers, Klein et al. 1999). Während der weiteren Differenzierung präsentieren die B-Zellvorläufer ihren Antikörper als IgM-Subtyp auf der Zelloberfläche (Shapiro-Shelef und Calame 2005). Ist dieser Antikörper, der als B-Zell-Rezeptor fungiert, autoreaktiv, so wird dieser mittels sekundärer Rekombination abgeändert, die Zelle wird anergisch oder stirbt durch Apoptose (Edry und Melamed 2004).

Nach weiterer Reifung zirkulieren die B-Zellen in der Milz, den Lymphknoten und dem Knochenmark (Shapiro-Shelef und Calame 2005). Treffen naive B-Zellen in einem Lymphknoten auf das zu ihnen passende Antigen, so werden sie mit Hilfe von T-Zellen aktiviert und bilden das Keimzentrum (Shapiro-Shelef und Calame 2005; Fairfax, Kallies et al. 2008). Durch den Prozess der somatischen Hypermutation (meist Punktmutationen) werden die codierenden Gensegmente der variablen Regionen des Antikörpers verändert. Die B-Zellen mit erhöhter Affinität zu diesem speziellen Antigen erfahren eine positive Selektion (Küppers, Klein et al. 1999; Klein, Seckinger et al. 2011). Manche B-Zellen ändern zudem die Klasse des exprimierten Antikörpers („class switching“). Dies führt zu einer veränderten Effektorfunktion des Antikörpers, die variable Region bleibt jedoch identisch (Küppers, Klein et al. 1999). Über die Zwischenstufe Plasmablasten (noch teilungsfähig) entwickeln sich die Zellen weiter zu Plasmazellen und verlassen den Lymphknoten (Shapiro-Shelef und Calame 2005). Plasmazellen können in sogenannten Nischen, die sich zum Beispiel im Knochenmark befinden, lange überleben (Fairfax, Kallies et al. 2008).

#### **1.4.2 Multiples Myelom**

Das multiple Myelom entsteht aus B-Zellen, die das Keimzentrum durchlaufen haben (Bergsagel und Kuehl 2001; Matsui, Huff et al. 2004). Über die oben beschriebenen Reifungsprozesse entstehen Plasmablasten, die sich an vielen Stellen im Knochenmark ansiedeln und sich durch die dortigen Stromazellen zu langlebigen Plasmazellen weiterentwickeln (Küppers, Klein et al. 1999; Kuehl und Bergsagel 2002). Man geht davon aus, dass das multiple Myelom (meist) aus einer prä-malignen Vorstufe wie der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) entsteht (Landgren, Kyle et al. 2009; Weiss, Abadie et al. 2009). Mit zunehmender Aggressivität der Erkrankung ist eine Progression über das symptomatische multiple Myelom bis hin zur Plasmazelleukämie möglich (Kuehl und Bergsagel 2002). Abbildung 1 gibt einen Überblick über die schrittweise Entwicklung der Erkrankung.



**Abbildung 1: Molekulare Pathogenese des multiplen Myeloms (Kuehl und Bergsagel 2002)**

Die Instabilität des Karyotyps bedingt die molekulare Heterogenität der Myelomzellen auch innerhalb eines Myeloms (Kuehl und Bergsagel 2002). Man unterscheidet dabei zwei Hauptgruppen, die ungefähr gleich häufig vorkommen: das hyperdiploide und das nonhyperdiploide Myelom. Das hyperdiploide Myelom (47-75 Chromosomen) ist gekennzeichnet durch den Hinzugewinn von Chromosomen mit multiplen Trisomien (Smadja, Bastard et al. 2001). Das nonhyperdiploide Myelom besteht aus hypodiploiden, pseudodiploiden oder fast tetraploiden Varianten (Debes-Marun, Dewald et al. 2003). Bei der nonhyperdiploiden Form treten gehäuft Translokationen im Immunglobulin-Schwerkettenbereich auf (Fonseca, Debes-Marun et al. 2003). Fehler während des Reifungsprozesses der B-Zellen führen zu chromosomalen Translokationen im Bereich der Genloci der Immunglobuline und anderen Regionen. Speziell die somatische Hypermutation kann zu Punktmutationen in Onkogenen, Deletionen und Duplikationen führen (Küppers, Klein et al. 1999). Diese genetischen Veränderungen werden als „primär“ bezeichnet, da sie frühe und möglicherweise initiiierende Ereignisse darstellen. Sie resultieren in einer

Dysregulation oder vermehrten Expression eines Onkogenes (Bergsagel und Kuehl 2005), welches an der Proliferation und Differenzierung einer Zelle beteiligt ist. Die sekundären Translokationen stellen Progressionsfaktoren dar (Bergsagel und Kuehl 2001). Eine große Rolle spielt das Mikromilieu im Knochenmark. Die Zellen des Knochenmarks und die Myelomzellen selbst sezernieren Wachstumsfaktoren und Zytokine, welche die Myelomzellen zur Proliferation anregen und der direkte Kontakt zu Stromazellen und der extrazellulären Matrix führt zur Hochregulation von antiapoptotischen Proteinen in den Myelomzellen (Hideshima, Bergsagel et al. 2004; van de Donk, Lokhorst et al. 2005). Dennoch ist eine niedrige Proliferationsrate typisch (Rawstron, Barrans et al. 2001; Schilling, Dierlamm et al. 2005). Die Angiogenese wird zum Beispiel durch den „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und den „hepatocyte growth factor“ (HGF) angeregt (Iwasaki und Sano 2003; Otjacques, Binsfeld et al. 2011). Die durch die Myelomzellen vermehrte Aktivität der Osteoklasten führt durch Knochenabbau zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren, welche zusammen mit den von Stromazellen und Osteoblasten synthetisierten Wachstumsfaktoren und Zytokinen das Tumorwachstum anregen (Roodman 2010). Zudem wird die Osteoblastentätigkeit unterdrückt und es fehlt eine ausreichende Knochenneubildung (Giuliani und Rizzoli 2007; Roodman 2009). Dieses Ungleichgewicht führt zu den typischen Osteolysen.

## 1.5 Klinik

Die typischen Zeichen der Endorganschäden des multiplen Myeloms werden im englischen Akronym „CRAB“ zusammengefasst: Hyperkalzämie („increased calcium“), renale Insuffizienz, **A**nämie und Knochenläsionen („bone lesions“). Die Endorganschäden können sich jedoch auch als symptomatische Hyperviskosität (Mehta und Singhal 2003), Amyloidose und häufige bakterielle Infekte (> 2 Episoden in 12 Monaten) präsentieren (The International Myeloma Working Group 2003). Jedoch beginnt die Erkrankung oft mit unspezifischen Symptomen wie Gewichtsverlust (bei 24 %) und Müdigkeit (bei 32 % der

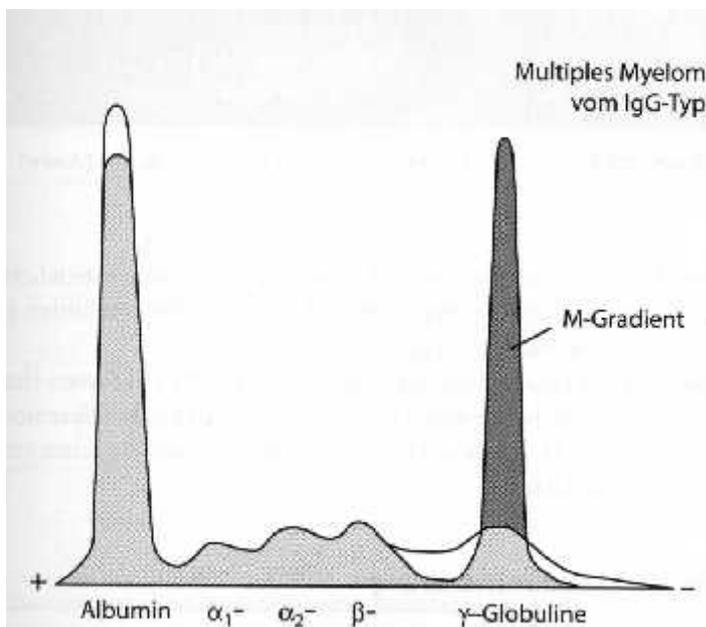
Patienten) (Kyle, Gertz et al. 2003). Ungefähr 60 bis 70 % der Patienten klagen bei Diagnosestellung über Knochenschmerzen (Kyle, Gertz et al. 2003; Kariyawasan, Hughes et al. 2007), am häufigsten in der Wirbelsäule oder den Rippen (The International Myeloma Working Group 2003). Durch die Vermehrung der Osteoklasten bzw. deren erhöhte Aktivität mit resultierender Knochenresorption (Bataille, Chappard et al. 1991; Terpos und Dimopoulos 2005; Roodman 2010) entwickeln viele Patienten eine Hyperkalzämie und fast 70 % erleiden pathologische Frakturen (Melton, Kyle et al. 2005), meist der Wirbelkörper. Bei weit fortgeschrittenen Stadien ist in diesem Rahmen eine Rückenmarkskompression möglich. Die Infiltration des Knochenmarks mit Myelom-Zellen verdrängt die normale Hämatopoese und führt bei ca. 70 % der Erkrankten zu einer Anämie (Hb  $\leq$  12 g/dl) (Kyle, Gertz et al. 2003), oft in Verbindung mit einer Thrombozytopenie. Eine Panzytopenie ist ebenfalls möglich. Die von den Patienten häufig berichtete vermehrte Infektanfälligkeit hat ihren Ursprung in der ausbleibenden Produktion von „normalen“ polyklonalen Immunglobulinen. Die Entstehung der Nierenschädigung ist multifaktoriell und geht mit einer schlechten Prognose einher (Kleber, Ihorst et al. 2009). Sie kann durch verminderte Erythropoetin-Produktion ebenfalls zu einer Anämie führen.

## **1.6 Diagnostik**

Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung erfolgt die Diagnose durch Laborparameter, Knochenmarkuntersuchungen und Bildgebung. Folgende diagnostische Schritte werden empfohlen: großes Blutbild, peripherer Blutausschlag, Parameter der klinischen Chemie inklusive Kalzium und Kreatinin, Proteinelektrophorese und Immunfixation aus Serum und Urin, Quantifizierung der freien Leichtketten, Bestimmung von  $\kappa$ -2-Mikroglobulin, CRP und Laktatdehydrogenase, Gewinnung eines Knochenmarkaspirats und einer – biopsie mit zytogenetischer Untersuchung und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung sowie Bildgebung mittels konventioneller Radiographie und gegebenenfalls Magnetresonanztomographie (The International Myeloma Working Group 2003; Palumbo und Anderson 2011).



**Abbildung 2: Schrotschussschädel (Terpos, Mouloupoulos et al. 2011)**  
 Die Osteolysen sind als „Ausstanzungen“ im konventionellen Radiogramm sichtbar.



**Abbildung 3: Serumelektrophorese (Goldschmidt 2010)**  
 Das M-Protein ist als Erhöhung in der  $\gamma$ -Region erkennbar.

Differenzialdiagnostisch sind zunächst die reaktiven polyklonalen Gammopathien abzugrenzen (The International Myeloma Working Group

2003). Wichtige Differenzialdiagnosen sind auch die oft erst im Verlauf unterscheidbaren Vorstufen sowie monoklonale Gammopathien im Rahmen eines anderen B-Zell-Lymphoms, beispielsweise des Morbus Waldenström (Goldschmidt 2010).

## **1.7 Stadieneinteilung und Prognose**

1975 veröffentlichten Durie und Salmon eine Einteilung des multiplen Myeloms in drei Stadien anhand von Hämoglobinwert, Serumkalzium, Skelettbeteiligung und Konzentration der monoklonalen Immunglobuline. Zusätzlich erfolgte die Unterteilung in zwei Untergruppen nach der Nierenfunktion (siehe Tabelle 1, S. 10). In ihrer Publikation zeigten sie, dass diese Parameter eng mit der Tumorzellmasse korrelieren und die Tumorzellmasse wiederum prognostisch bedeutsam für das Überleben ist (Durie und Salmon 1975).

2005 publizierte die International Myeloma Working Group das International Staging System (ISS) (siehe Tabelle 2, S. 11). Dieses basiert auf der einfachen klinischen Messung von  $\gamma_2$ -Mikroglobulin und Albumin. Das  $\gamma_2$ -Mikroglobulin spiegelt die Tumorzellmasse, die Nierenfunktion und die Funktion des Immunsystems wider, das Albumin zeigt den Effekt von Interleukin-6 auf die Lebersynthese (Greipp, San Miguel et al. 2005). In der Entwicklung des ISS erwiesen sich in der univariaten Analyse zusätzlich die Parameter Hyperkreatininämie, Thrombozytopenie, hohes Patientenalter, erniedrigtes Hämoglobin, Hyperkalzämie, erhöhte Laktatdehydrogenase und eine hohe Infiltration des Knochenmarks mit Myelomzellen als signifikante negative Prognoseparameter für das Überleben. In der multivariaten Analyse blieben jedoch neben dem erhöhten  $\gamma_2$ -Mikroglobulin und der Hypalbuminämie nur die Hyperkreatininämie, die Thrombozytopenie und die Hyperkalzämie bestehen (Greipp, San Miguel et al. 2005).

**Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon 1975**

<b>Stadium</b> (Tumorzellmasse)	<b>Kriterium</b>
<b>I</b>  (< $0,6 \times 10^{12}/m^2$ , niedrig)	<b>Erfüllung aller 4 Kriterien:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hb-Wert &gt; 10 g/dl</li> <li>2. normales Serumkalzium ( &lt; 12 mg/dl)</li> <li>3. röntgenologisch normales Skelett oder nur ein solitäres ossäres Plasmozytom</li> <li>4. geringe Konzentration an monoklonalen Immunglobulinen               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) IgG &lt; 5 g/dl</li> <li>b) IgA &lt; 3 g/dl</li> <li>c) Leichtketten im Urin &lt; 4 g/24 h</li> </ol> </li> </ol>
<b>II</b>  (0,6 – $1,2 \times 10^{12}/m^2$ , intermediär)	weder Stadium I noch Stadium II
<b>III</b>  (> $1,2 \times 10^{12}/m^2$ , hoch)	<b>mindestens 1 der folgenden Kriterien:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hb-Wert &lt; 8,5 g/dl</li> <li>2. Serumkalzium &gt; 12 mg/dl</li> <li>3. fortgeschrittene osteolytische Knochenveränderungen</li> <li>4. hohe Konzentration an monoklonalen Immunglobulinen               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) IgG &gt; 7 g/dl</li> <li>b) IgA &gt; 5 g/dl</li> <li>c) Leichtketten im Urin &gt; 12 g/24 h</li> </ol> </li> </ol>
Subklassifizierung anhand der Nierenfunktion: <ol style="list-style-type: none"> <li>A) Serumkreatinin &lt; 2,0 mg/dl</li> <li>B) Serumkreatinin 2,0 mg/dl</li> </ol>	

**Tabelle 2: International Staging System (ISS) nach Greipp et al 2005**

<b>Stadium</b>	<b>Kriterium (im Serum)</b>	<b>Medianes Überleben</b>
<b>I</b>	$\gamma_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l Albumin 3,5 g/dl	62 Monate
<b>II</b>	weder Stadium I noch Stadium II*	44 Monate
<b>III</b>	$\gamma_2$ -Mikroglobulin 5,5 mg/l	29 Monate
*Unterscheidung von 2 Kategorien: $\gamma_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 3,5 g/dl oder $\gamma_2$ -Mikroglobulin 3,5 mg/l bis < 5,5 mg/l unabhängig vom Albumin		

Das multiple Myelom ist bezüglich der vorliegenden genetischen Veränderungen in den Plasmazellen eine heterogene Erkrankung. Dies spiegelt sich auch im Gesamtüberleben wider. Das mediane Überleben betrug für Patienten, die mit einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, vor Einführung der Immunmodulatoren in die Erstlinientherapie ungefähr vier bis fünf Jahre (Attal, Harousseau et al. 2003; Bruno, Rotta et al. 2007; Cavo, Tosi et al. 2007). Jedoch liegt die Spanne zwischen weniger als sechs Monaten bis hin zu mehr als zehn Jahren (Greipp, San Miguel et al. 2005).

Im Gegensatz zur klassischen Zytogenetik mit ca. 40 % (Tricot, Sawyer et al. 1997), zeigen sich bei der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung in der Interphase bei mindestens 90 % der Patienten genetische Veränderungen (Avet-Loiseau, Attal et al. 2007). Dabei haben Patienten mit hyperdiploidem Karyotyp (47-75 Chromosome) tendenziell eine bessere Prognose als mit hypodiploidem (30-45 Chromosome) (Smadja, Bastard et al. 2001). Zudem gehen bestimmte chromosomale Anomalien mit einer schlechten Prognose einher, wie zum Beispiel die Translokation  $t(4;14)(p16;q32)$  (Keats, Reiman et al. 2003; Gertz, Lacy et al. 2005), die Deletion des kurzen Armes von Chromosom 17 (Avet-Loiseau, Attal et al. 2007; Neben, Jauch et al. 2010) oder Chromosom 13-Deletionen (Tricot, Barlogie et al. 1995; Fassas, Spencer et al. 2002).

## **1.8 Therapie**

Bei der Vorstufe MGUS oder dem asymptomatischen multiplen Myelom ist eine – je nach Risikoprofil engmaschige – Kontrolle notwendig, jedoch noch keine Behandlung (Harousseau und Dreyling 2010; Kyle, Durie et al. 2010). Im Gegensatz dazu besteht beim symptomatischen multiplen Myelom eine Therapieindikation (The International Myeloma Working Group 2003; Harousseau und Dreyling 2010). Je nach (biologischem) Alter des Patienten, den Komorbiditäten und dem allgemeinen Gesundheitszustand kann eine konventionelle Chemotherapie oder eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation gewählt werden. Zudem je nach Bedarf eine supportive Therapie.

### **1.8.1 Konventionelle Chemotherapie**

Über 65 Jahre alte Patienten, die nicht die Voraussetzungen für eine autologe Stammzelltransplantation erfüllen, sollten eine normal dosierte konventionelle Chemotherapie erhalten. Bei Patienten über 75 Jahre sowie jüngeren Patienten mit relevanten Komorbiditäten ist zudem eine reduzierte Dosis sinnvoll (Palumbo, Sezer et al. 2009). Jahrzehnte lang galt die Kombination von Melphalan und Prednison als die Standardtherapie für das multiple Myelom (Alexanian, Haut et al. 1969; Myeloma Trialists' Collaborative Group 1998; San Miguel, Blade Creixenti et al. 1999). Andere Chemotherapie-Schemata zeigten eine ähnliche Wirksamkeit insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Gregory, Richards et al. 1992; Myeloma Trialists' Collaborative Group 1998). Die Verfügbarkeit der neuen Substanzen wie des Proteasominhibitors Bortezomib und den Immunmodulatoren Lenalidomid und Thalidomid eröffnete neue Möglichkeiten. Beispielsweise Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison verlängert das progressionsfreie und das Gesamtüberleben und gilt heute als einer der Standards in der Behandlung älterer Patienten (Palumbo, Sezer et al. 2009; Fayers, Palumbo et al. 2011).

Die konventionelle Chemotherapie dient jedoch auch als Startherapie im Rahmen der Stammzelltransplantationsregime. In diesem Rahmen haben die Immunmodulatoren Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid die klassischen Chemotherapie-Regime wegen ihrer höheren Wirksamkeit verdrängt (Barlogie, Pineda-Roman et al. 2008; Lokhorst, Schmidt-Wolf et al. 2008; Popat, Oakervee et al. 2008; Harousseau, Attal et al. 2010; Zonder, Crowley et al. 2010).

### **1.8.2 Autologe Stammzelltransplantation**

Zunächst erhalten die Patienten einige Zyklen konventioneller Chemotherapie zur Tumorreduktion. Es erfolgt, ebenfalls mittels Chemotherapie und dem Wachstumsfaktor G-CSF, eine Mobilisation der Stammzellen ins periphere Blut mit anschließender Sammlung und Kryokonservierung. Früher wurden die Stammzellen teilweise auch direkt aus dem Knochenmark gewonnen. Nach einer myeloablativen Konditionierung mit hoch dosierten Chemotherapeutika, teilweise mit Ganzkörperbestrahlung, erfolgt die Reinfundierung der Stammzellen.

Für neu diagnostizierte Patienten, die keine relevanten Komorbiditäten haben und unter 65 Jahre alt sind, ist die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation aus mehreren Gründen der Goldstandard der Therapie (Dimopoulos und Terpos 2010; Roussel, Facon et al. 2011): Sie zeigt eine geringe therapiebedingte Mortalität von in der Regel unter fünf Prozent (Moreau, Facon et al. 2002; Child, Morgan et al. 2003; Goldschmidt 2010) bei einer 20-50 %igen Rate an kompletten Remissionen (Attal, Harousseau et al. 1996; Child, Morgan et al. 2003; Blade, Rosinol et al. 2005). Das Erreichen einer kompletten Remission („CR“) oder sehr guten partiellen Remission („VGPR“) ist insofern von Bedeutung, als es in der Regel mit einem längeren progressions- oder ereignisfreien Überleben und meist auch einem längeren Gesamtüberleben einhergeht (van de Velde, Liu et al. 2007; Harousseau, Attal et al. 2009). Im Vergleich mit konventionellen Chemotherapie-Regimen ist die Hochdosistherapie hinsichtlich des progressionsfreien bzw. des ereignisfreien Überlebens und Gesamtüberlebens überlegen (Attal, Harousseau et al. 1996;

Child, Morgan et al. 2003; Palumbo, Brinchen et al. 2004). Ein längeres Gesamtüberleben unter Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ließ sich nicht in allen randomisierten Studien bestätigen, jedoch fand sich ein Trend zu längerem ereignisfreien oder progressionsfreien Überleben (Ferland, Ravaud et al. 1998; Fermand, Katsahian et al. 2005). Die Signifikanz des verlängerten ereignisfreien Überlebens wurde in einer Metaanalyse bestätigt (Koreth, Cutler et al. 2007). Zudem zeigte sich eine längere Zeit ohne Krankheitssymptome oder Toxizität der Therapie („TWiST“) (Levy, Katsahian et al. 2005).

### **1.8.2.1 Hochdosistherapie mit Melphalan**

Nach seiner Synthese im Jahre 1953 wurde das Alkylanz Melphalan bereits früh als Chemotherapeutikum für das multiple Myelom eingesetzt (Alexanian, Bergsagel et al. 1968). Um das Ansprechen auf die Therapie zu erhöhen, behandelten McElwain und Kollegen 1983 erstmals neun Patienten mit multiplem Myelom bzw. Plasmazellenleukämie mit hoch dosiertem Melphalan von 100-140 mg/m<sup>2</sup> (McElwain und Powles 1983). Dieses Regime zeigte jedoch eine erhebliche Knochenmarksuppression mit langen Neutropenie- und Thrombopeniephasen (Selby, McElwain et al. 1987; Lokhorst, Meuwissen et al. 1992). Diese hämatologische Toxizität lässt sich durch die Reinfusion von körpereigenen Stammzellen senken (Barlogie, Hall et al. 1986). Um das Ansprechen auf die Hochdosistherapie zu erhöhen, wurden viele Modifikationen getestet. Ein Ansatz bestand in der Erhöhung der Dosierung auf 200-220 mg/m<sup>2</sup> (Gore, Selby et al. 1989; Moreau, Milpied et al. 1999; Child, Morgan et al. 2003). In einigen Protokollen wurde mit unterschiedlichem Erfolg eine Ganzkörperbestrahlung hinzugefügt (Alexanian, Dimopoulos et al. 1994; Attal, Harousseau et al. 1996; Moreau, Facon et al. 2002; Sonneveld, van der Holt et al. 2007). Die Doppelhochdosis-Therapie mit zweifacher Stammzelltransplantation (teilweise mit Ganzkörperbestrahlung) erwies sich als effektiv (Attal, Harousseau et al. 2003; Cavo, Tosi et al. 2007). Eine Kombination mit anderen Substanzen wird weiterhin erprobt (Comenzo, Hassoun et al. 2006; Kazmi, Saliba et al. 2011). Busulfan in der Kombination mit Melphalan erwies

sich als effektiv, jedoch auf Kosten einer hohen Rate an Lebervenenverschlusskrankheit (Mansi, da Costa et al. 1992; Lahuerta, Mateos et al. 2010). Möglicherweise werden auch hier in Zukunft die Immunmodulatoren eingesetzt. Die Kombination von Melphalan mit Bortezomib ist in der Erprobung (Lonial, Kaufman et al. 2010; Roussel, Moreau et al. 2010). Aufgrund von bisher mangelnder Überlegenheit von anderen intensivierten Schemata gilt Melphalan in der Dosierung 200 mg/m<sup>2</sup> als Standardtherapie (Goldschmidt 2010; Haas, Bruns et al. 2011) und ist als Konditionierungstherapeutikum im Therapiearm Doppelhochdosis-Therapie Bestandteil dieser Studie.

### **1.8.2.2 Hochdosistherapie mit Bestrahlung**

Bis in die 1950er Jahre war die Bestrahlung die einzige effektive Therapiemethode (Bosch und Frias 1988; Dispenzieri, Lacy et al. 2004). Bereits 1942 erschien der erste Report über eine Ganzkörperbestrahlung (Dispenzieri, Lacy et al. 2004). Durch den zunehmenden Einsatz wirksamer konventioneller Chemotherapeutika geriet die Strahlentherapie jedoch zunehmend in den Hintergrund und wurde hauptsächlich zur Palliation eingesetzt (Leigh, Kurtts et al. 1993; Dispenzieri, Lacy et al. 2004). Dies änderte sich nach der Veröffentlichung einer Pilotstudie, in der gezeigt wurde, dass eine Therapieintensivierung des Hochdosis-Melphalan-Regimes mittels Ganzkörperbestrahlung bei anschließender Knochenmarktransplantation sicher durchzuführen ist (Barlogie, Alexanian et al. 1987). Die Ganzkörperbestrahlung zeigte in mehreren Therapieprotokollen mit Melphalan eine gute Wirksamkeit (Gianni, Tarella et al. 1994; Attal, Harousseau et al. 1996; Alegre, Diaz-Mediavilla et al. 1998). Aufgrund erhöhter Organtoxizitäten im Vergleich zu hoch dosiertem Melphalan alleine wurde dieses Schema jedoch wieder verlassen (Goldschmidt, Hegenbart et al. 1997; Moreau, Facon et al. 2002). Die Kombination von Busulfan und Cyclophosphamid mit allogener Transplantation bewies ihre Effektivität bei verschiedenen hämatologischen Neoplasien (Tutschka, Copelan et al. 1987; Copelan und Deeg 1992; Santos 1993). Sie wurde daraufhin auch beim multiplen Myelom eingesetzt (Bensinger, Buckner et

al. 1992; Cavo, Bandini et al. 1998). Zur weiteren Intensivierung der Therapie entwickelten Bensinger und Kollegen den Ansatz einer Konditionierung mit Busulfan, Cyclophosphamid und modifizierter Ganzkörperbestrahlung. Dabei bedienten sie sich Lungen- und Leberblenden, um diese Organe vor der Strahlung zu schützen. Sie wendeten diese Konditionierung erfolgreich in der allogenen und autologen Transplantation beim multiplen Myelom an. Es zeigte sich jedoch eine hohe transplantationsbedingte Mortalität (Bensinger, Rowley et al. 1996a; Bensinger, Buckner et al. 1996b). Daran anknüpfend erstellten Einsele und Kollegen ein Konditionierungsregime mit reduzierter Dosierung von Busulfan. Dieses erwies sich als gut verträglich mit einer therapiebedingten Mortalität von 2 % bei hoher Remissionsqualität (Rate an kompletten Remissionen 44 %). Jedoch zeigte sich eine hohe Rate (76 %) an dritt- und viertgradiger Mukositis der teilweise vorbehandelten Patienten (Einsele, Bamberg et al. 2003). Die Vorergebnisse dieser Studie dienten zur Entwicklung des Studienprotokolls für die hier analysierte Studie mit weiter reduzierter Busulfandosis. Eine Weiterentwicklung der Bestrahlungstechniken zur Ganzkörperbestrahlung wird mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie und helikaler Tomotherapie versucht (Somlo, Spielberger et al. 2011; Yeginer, Roeske et al. 2011).

### **1.8.3 Allogene Stammzelltransplantation**

Das Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation besteht in einer möglichst hohen Reduktion der Tumorzell-dichte (Induktionstherapie), gefolgt von einer myeloablativen oder dosisreduzierten nicht-myeloablativen Konditionierungstherapie mit anschließender Rekonstitution des Knochenmarks durch Stammzellen von Fremdspendern. Der Vorteil besteht in einer potentiellen Heilung der Erkrankung, unter anderem durch eine Immunreaktion der Spenderzellen gegen die Myelomzellen (Graft-versus-myeloma-Effekt) (Gahrton 2011). Allerdings ist diese Therapieform mit einer hohen therapiebedingten Mortalitätsrate verbunden, welche hauptsächlich auf Infektionen, der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-host disease, GVHD) und den Toxizitäten der Therapie-Regime beruht. Unter der intensitätsreduzierten

Konditionierungstherapie konnte die therapiebedingte Mortalität zwar gesenkt werden, jedoch fehlen eindeutige Beweise für eine Verlängerung des Überlebens unter dieser Therapie im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation (Lokhorst, Einsele et al. 2010).

#### **1.8.4 Erhaltungstherapie**

Die ideale Erhaltungstherapie soll die Zeit bis zur Erkrankungsprogression verzögern, ohne gravierende Nebenwirkungen zu haben und bestenfalls das Überleben verlängern (Roussel, Facon et al. 2011). Erfahrungen bestehen bereits für Glukokortikoide (wie Prednison) und Interferon . Diese gehen jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen einher, so dass die Behandlung oft abgebrochen wird (Goldschmidt 2010). Auch in diesem Gebiet werden die neuen Substanzen – wie Bortezomib – erprobt. Thalidomid kann das ereignisfreie und eventuell auch das Gesamtüberleben verlängern (Attal, Harousseau et al. 2006; Barlogie, Tricot et al. 2006; Spencer, Prince et al. 2009). Es ist jedoch stark neurotoxisch und eignet sich somit nicht als Dauertherapie (Roussel, Facon et al. 2011). Lenalidomid kann das progressionsfreie Überleben verlängern und scheint ein guter Kandidat für das Mittel der Wahl bei der Erhaltungstherapie zu sein (Attal, Lauwers et al. 2010; McCarthy, Owzar et al. 2011).

#### **1.8.5 Supportivtherapie**

Die begleitenden Therapiemaßnahmen sollen die Lebensqualität des Patienten verbessern, helfen, Komplikationen zu vermeiden oder zu lindern und die Sicherheit bei der Verabreichung von Therapeutika gegen das multiple Myelom zu erhöhen (Ludwig und Zojer 2011). Dazu gehören beispielsweise eine adäquate Antiemese, eine potente Schmerzmedikation, aber auch Transfusionen oder die Verabreichung von Bisphosphonaten.

## 1.9 Zielsetzung der Dissertation

Zum Zeitpunkt des Beginns der Phase III-Studie zum Vergleich zweier Hochdosis-Chemotherapieprotokolle mit anschließender autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit multiplem Myelom („DSMM I“) war die autologe Einfachtransplantation mit hoch dosiertem Melphalan in der Konditionierung etabliert (Cunningham, Paz-Ares et al. 1994; Attal, Harousseau et al. 1996). Das „Total Therapy“-Programm der Forschergruppe um Dr. Barlogie aus Little Rock, Arkansas, zeigte für die Tandemtransplantation mit Melphalan eine hohe Rate an kompletten Remissionen bei niedriger therapieassoziierter Mortalität (Barlogie, Jagannath et al. 1997). Die Einfachtransplantation mittels modifizierter Ganzkörperbestrahlung kombiniert mit Busulfan und Cyclophosphamid („TMI“) als Konditionierungsverfahren zeigte ebenfalls eine gute Verträglichkeit und Effektivität (Einsele, Bamberg et al. 2003).

Beide Therapieschemata wurden in dieser prospektiven, randomisierten Studie erstmalig miteinander verglichen. Die Zielsetzung dieser Dissertation bestand in der Beantwortung der Frage, ob sich die beiden Protokolle hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens unterschieden. Zudem erfolgte die Analyse bezüglich einer möglichen Überlegenheit einer der beiden Therapien bezogen auf das Gesamtüberleben, das ereignis- und therapiefreie Überleben, die Wirksamkeit (Ansprechraten und Remissionsqualität) und die Toxizität.

## **2. Patienten und Methoden**

An dieser internationalen prospektiven randomisierten Phase III-Studie zum Vergleich zweier Hochdosis-Chemotherapieprotokolle mit anschließender autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit multiplen Myelom der Stadien II und III nach Durie und Salmon (Durie und Salmon 1975, siehe Kapitel 1.7) nahmen 294 Patienten aus 47 Zentren in Deutschland und Italien teil.

Die Induktionstherapie bestand aus 4 Zyklen „ID“ (Idarubicin und Dexamethason). Vier Wochen später erfolgte die „IEV“-Therapie (Ifosfamid, Epirubicin und Etoposid) mit G-CSF zur Stammzellsammlung. Nach erfolgreicher Leukapherese fand die Randomisierung der Patienten in die beiden Gruppen der Hochdosistherapie statt: Doppelhochdosis-Chemotherapie mit Melphalan und zweimaliger autologer Stammzelltransplantation (Studienarm A) oder einmaliger Radiochemotherapie mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung und anschließender hoch dosierter Chemotherapie mit Busulfan und Cyclophosphamid sowie der Stammzelltransplantation (Studienarm B). Als Primärziel wurde die ereignisfreie Überlebenszeit definiert. Die Sekundärziele waren Gesamtüberlebenszeit, Remissionsrate und Remissionsqualität sowie die Evaluation der Toxizität in Abhängigkeit der Art der durchgeführten Therapie.

### **2.1 Patientenkollektiv**

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Die Voraussetzung zur Teilnahme an dieser multizentrischen Studie war ein Patientenalter zwischen 18 und 60 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung, ein histologisch gesichertes multiples Myelom im Stadium II oder III (je A oder B) nach Salmon und Durie (Durie und Salmon 1975) und eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme. Zum Studienbeginn musste zudem eine messbare Paraproteinkonzentration vorhanden sein, zum Beispiel mindestens 0,5 g/dl im Serum oder 0,2 g im 24h-Sammelurin.

### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einem nicht kurativ behandelten Malignom innerhalb der letzten fünf Jahre oder einem Tumor, der chemotherapeutisch nachbehandelt werden musste, einer Vorbehandlung mit mehr als sechs Zyklen melphalanhaltiger konventioneller Chemotherapie und einem melphalanhaltigen Chemotherapiezyklus innerhalb der letzten vier Wochen vor Studienbeginn. Patienten mit großflächiger Vorbestrahlung der Hals- oder Brustwirbelsäule mit mehr als 35 Gy oder der Lendenwirbelsäule mit mehr als 40 Gy konnten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen, um bei einer eventuellen Zuteilung zu Studienarm B eine zu hohe kumulative Organdosis zu vermeiden.

Als Ausschlusskriterium dienten auch Organ- bzw. Systemerkrankungen, welche die Lebenserwartung unabhängig vom multiplen Myelom deutlich einschränken. Hierzu gehörten Patienten mit Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, Herzrhythmusstörungen (Stadium Lown IVb), klinischem Verdacht auf kardiale Amyloidose, klinisch manifester Herzinsuffizienz (NYHA > II), schwerer restriktiver oder obstruktiver Lungenerkrankung (Diffusionskapazität < 60 % der Norm), einer Lebererkrankung mit Erhöhung der Transaminasen und des Bilirubins über das Dreifache der Norm, einer schwerwiegenden Infektion (HIV, floride Hepatitis B oder C oder Lues) und einem Karnofsky-Index kleiner als 70 %.

Patienten mit einer schweren psychischen Störung oder sonstigen Erkrankung, welche die Fähigkeit zur Abgabe einer gültigen Einverständniserklärung beeinträchtigen könnte, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Eine gleichzeitige Teilnahme an einer anderen experimentellen Studie war nicht möglich. Bei Frauen waren Schwangerschaft, Stillzeit oder fehlende Kontrazeption Ausschlusskriterien.

## **2.2 Studiendurchführung**

### **2.2.1 Patientenaufklärung und Meldung**

Vor Beginn der Behandlung wurden die Patienten umfassend über die Therapiemöglichkeiten, Nebenwirkungen und eventuellen Risiken einer Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation aufgeklärt. Die Registrierung mittels eines Meldebogens erfolgte erst, nachdem eine schriftliche Zustimmung des jeweiligen Patienten zur Studie vorlag. Die Studie wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und der Guideline for Good Clinical Practice der International Conference on Harmonisation (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 1996) nach Prüfung durch die zuständige Ethikkommission durchgeführt. Die Randomisierung fand erst nach Abschluss der Stammzellmobilisierung statt.

### **2.2.2 Initiale Diagnostik (Staging) vor Induktionschemotherapie**

Die Untersuchungen vor Beginn der Induktionstherapie wurden durchgeführt, um beurteilen zu können, ob bei einem Patienten die Voraussetzungen zur Durchführung der Hochdosis-Therapie erfüllt waren. Außerdem dienten sie als Ausgangswert, um nach der konventionellen Chemotherapie (Induktionstherapie) das Ansprechen des multiplen Myeloms beurteilen zu können. Die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte durch Untersuchung des klinischen Status, einer Röntgen-Thoraxaufnahme sowie durch EKG, Echokardiographie, Belastungs-EKG, Prüfung der Lungenfunktion und Infektionsserologie (HIV, HBV, HCV, TPHA). Zu den studienbedingten Laboruntersuchungen gehörten die Bestimmung der Werte von Calcium, Kreatinin, Hämoglobin,  $\beta$ 2-Mikroglobulin, CRP, LDH und Albumin. Die behandelnden Ärzte hielten den Skelettstatus vor Therapie durch Projektionsradiographie („Pariser Schema“) fest. Es erfolgte zudem durch die Serumelektrophorese und Immunfixation die Bestimmung des Paraprotein-Typs (IgG, IgA, IgD oder Leichtketten), gekoppelt mit einer Untersuchung des Urins auf freie Leichtketten sowie allgemein auf Proteine im Urin. Der

Plasmazelllabelling-Index wurde nicht standardmäßig dokumentiert. Die Bestimmung der Zytogenetik geschah nur in Einzelfällen. Zudem erfolgte die Erfassung der Therapie vor Registrierung.

### **2.2.3 Induktionstherapie**

Zur Tumorreduktion wurde eine Chemotherapie mit vier Zyklen nach dem „ID“-Protokoll durchgeführt:

Die Patienten erhielten innerhalb eines Zyklus' 10 mg/m<sup>2</sup> Idarubicin peroral von Tag 1 bis 4 und 40 mg Dexamethason peroral an Tag 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20. Dieser Zyklus wurde alle drei Wochen wiederholt mit dem Unterschied, dass Dexamethason ab dem zweiten Zyklus nur von Tag 1 bis 4 appliziert wurde.

Die notwendige Urinalkalisierung erfolgte nach lokalem Schema. Die Patienten erhielten zur Verhinderung einer Hyperurikämie täglich 300 mg Allopurinol. Zur Ulkusprophylaxe wurden 150 mg Ranitidin peroral jeden Abend bis zur Beendigung der Dexamethasongabe verabreicht. Infektionen sollte mit Cotrimoxazol® vorgebeugt werden. Um die Verschlimmerung einer Osteoporose zu unterbinden oder Osteolysen zu behandeln, wurde mit Beginn der „ID“-Therapie eine regelmäßige Bisphosphonattherapie begonnen. Die Patienten erhielten alle vier Wochen eine Infusion mit 90 mg Pamidronat (Aredia®).

Bei einem Progress kam eine Chemotherapie nach einem Salvage-Protokoll, zum Beispiel nach dem CAD-Schema (Szelenyi, Kreuser et al. 2001), zum Einsatz. Bei einem Ansprechen auf dieses Therapie-Schema konnte ebenfalls eine Stammzellmobilisation mit anschließender Hochdosis-Chemotherapie durchgeführt werden.

### **2.2.4 Stammzellmobilisation**

Wenn die Patienten auf die „ID“-Therapie ansprachen oder die Erkrankung zumindest nicht progredient verlief, erfolgte vier bis fünf Wochen nach der „ID“-Therapie die „IEV“-Chemotherapie zur Stammzellmobilisation:

Es wurden 2500 mg/m<sup>2</sup> Ifosfamid an Tag 1 bis 3 (Infusion über 18 Stunden), 100 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin am ersten Tag und 150 mg/m<sup>2</sup> Etoposid an Tag 1 bis 3 jeweils intravenös bzw. über einen zentralen Venenkatheter verabreicht.

Ab Tag 5 bis zum Ende der Stammzellapherese injizierten die behandelnden Ärzte täglich 5 µg/kg G-CSF subkutan. Der Zielwert der gesammelten autologen Stammzellen lag bei mindestens 4 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg. Das Erreichen des Zielwerts war Voraussetzung für die Randomisierung und das Zuweisen zu einer Hochdosistherapie. Die Sammlung erfolgte in der Phase des schnellen Leukozytenanstiegs. Nach der Kontrolle der Qualität des Leukaphereseprodukts wurde dieses in autologem Plasma mit 10 % Dimethylsulfoxid kryokonserviert.

Als supportive Therapie erhielten die Patienten zur Cystitis-Prophylaxe Mesna an Tag 1 bis 3 mit jeweils 25 % der Ifosfamid-Dosis null, vier und acht Stunden nach Ifosfamid-Gabe. Die Antiemese-Therapie bestand in der intravenösen Verabreichung von Tropisetron oder Granisetron 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie; bei Bedarf war die zusätzliche Gabe von Dexamethason möglich. Zur Hydrierung mit insgesamt zwei Litern täglich wurden von Tag 1 bis 3 im Wechsel eine 0,9 %ige Natriumchloridlösung und eine 5 %ige Glukoselösung eingesetzt. Als Medikamente zur Infektprophylaxe dienten 200 mg Ofloxacin peroral morgens und abends und Amphotericin B (4 x 5 ml pro Tag). Beide Antiinfektiva kamen zum Einsatz bis die Neutrophilenzahl wieder über 500/µl lag. Wie unter 2.2.3 bereits beschrieben wurden während der Chemotherapie eine Urinalkalisierung und eine Ulkusprophylaxe durchgeführt sowie Allopurinol verabreicht.

### **2.2.5 Hochdosistherapie**

Sechs bis acht Wochen nach erfolgreicher Stammzellsammlung und Randomisierung mittels Fax-Kommunikation mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung begann dann die Hochdosistherapie.

Die Zahlenwerte der angegebenen Tage beziehen sich in nachfolgender Beschreibung der beiden Chemotherapie-Protokolle auf den Tag der

Stammzelltransplantation, der mit 0 bezeichnet wird. Davor liegende Tage erhalten ein Minus, nachfolgende Tage ein Plus.

### **2.2.5.1 Studienarm A: Doppelhochdosis-Chemotherapie mit Melphalan („Mel“)**

Mit einem Abstand von drei Monaten erhielten die Patienten zwei Zyklen Melphalan à 200 mg/m<sup>2</sup>. Jeder Zyklus wurde unter Begleitmedikation ab Tag -4 durchgeführt:

Die tägliche intravenöse Flüssigkeitsgabe bestand aus insgesamt 2000 ml/m<sup>2</sup> einer Lösung mit 0,9 % Natriumchlorid und 5 % Glukose sowie insgesamt 100 mVal/m<sup>2</sup> Kaliumchlorid und Natriumbikarbonat. Zur Verhinderung einer Hyperurikämie wurden täglich 2 x 300 mg Allopurinol ab Tag -3 verabreicht. Die Antiemese-Therapie an Tag -3 und -2 erfolgte ebenfalls durch eine Ampulle Tropisetron oder Granisetron 30 Minuten vor der Chemotherapie-Gabe sowie Dexamethason bei Bedarf. Zur antiinfektiven Prophylaxe wurden 2 x 500 mg Aciclovir intravenös (alternativ: 4 x 400 mg peroral), 200 mg Ofloxacin morgens und abends peroral sowie das Antimykotikum Fluconazol (100 mg/Tag) eingesetzt. Zur Pflege der Mundschleimhaut führten die Patienten sechs Mal täglich eine Mundspülung z. B. mit Salviathymol® durch. Am Tag -3 erfolgte eine einmalige Immunglobulin-Substitution mit 15 g polyvalentem Immunglobulin (z. B. Polyglobin N). Zur Prophylaxe einer Pneumocystis jirovecii-Pneumonie kamen Cotrimoxazol-Tabletten (z. B. Bactrim forte®) 2-0-0 am Tag -3 und jeweils an zwei aufeinander folgenden Tagen der Woche zum Einsatz, ab Anstieg der Leukozytenzahl über 1000/µl an drei aufeinander folgenden Tagen. Alternativ zu Cotrimoxazol war eine alle drei Wochen durchgeführte Pentamidin-Inhalation möglich bis Tag + 60 nach Stammzelltransplantation.

Prämenopausale Frauen erhielten zusätzlich 2 bis 3 x 5 mg Norethisteron pro Tag (bis Thrombozyten ohne Substitution > 50000/µl) ab Tag -3. An Tag -1 wurde nur noch Flüssigkeit substituiert und die Patienten erhielten bei Bedarf Medikamente gegen Übelkeit.

Die eigentliche Konditionierungstherapie erfolgte an Tag -3 und -2 mit je 100 mg/m<sup>2</sup> Melphalan, das in 250 ml 5 %iger Glukoselösung innerhalb von 30

Minuten mit einem Perfusor verabreicht wurde. An Tag -1 erhielten die Patienten nur Begleitmedikation (siehe oben). An Tag 0 wurde die Stammzelltransplantation mit mindestens  $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg Körpergewicht nach lokalem Protokoll durchgeführt. Nach Auftauen der kryokonservierten Progenitorzellen im Warmwasserbad erfolgte die Reinfusion ohne weitere Aufbereitung über den zentralvenösen Zugang in langsamer Bolusgabe. An Tag +1 begann die abendliche subkutane Gabe von 5 µg/kg des Wachstumsfaktors G-CSF. Bei Überschreiten der Grenze von  $1 \times 10^9$  Leukozyten pro Liter konnte G-CSF abgesetzt werden.

War eine ausreichende Nahrungszufuhr oral nicht möglich, wurde eine parenterale Ernährung nach lokalem Standard mit 40-50 % Glukose, Aminosäuren, Vitamin-, Magnesium- und Kalziumersatz sowie Fettzufuhr durchgeführt.

Der zweite Zyklus der Melphalan-Hochdosistherapie erfolgte nur dann, wenn die Patienten mindestens eine partielle Remission erreicht hatten.

#### **2.2.5.2 Studienarm B: Einfachhochdosis-Chemotherapie mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid („TMI“)**

Zur Durchführung dieser Therapie benötigten die Patienten einen zentralen Venenkatheter. Die Begleitmedikation wurde analog zu der unter 2.2.5.1 beschriebenen Melphalan-Therapie durchgeführt, jedoch bereits ab Tag -9.

Am Beginn der Einfachhochdosis-Chemotherapie stand die modifizierte Ganzkörperbestrahlung (TMI = total marrow irradiation) von Tag -9 bis -7. Bei der TMI wurden beide Lungen und der rechte Leberlappen durch Individualblenden vor der Strahlung geschützt, um die Nebenwirkungen wie Lungenfibrose und hepatische Venenverschlusskrankheit zu verringern. Die Bestrahlung mit ultraharter Röntgenstrahlung erfolgte mittels eines Linearbeschleunigers in zwei Fraktionen à 1,5 Gy pro Tag im Abstand von mindestens sechs Stunden. Somit lag die Ganzkörperdosis bei 9 Gy. Bei jeder Fraktion wurden durch Elektronenstrahlung geeigneter Energie die unter den Individualblenden liegenden Thoraxwandanteile ebenfalls auf die Gesamtdosis von 9 Gy aufgesättigt. Von Tag -6 bis -4 erhielten die Patienten 1 mg/kg

Busulfan (Myleran®) per os alle acht Stunden, also 3 mg täglich mit einer Gesamtdosis von 9mg/kg Körpergewicht. Da Busulfan Krampfanfälle auslösen kann, wurde parallel ein Benzodiazepin (z. B. Valium® 5-5-10 mg/Tag) verabreicht. An den Tagen -3 und -2 folgte die Infusion von 60 mg/kg Cyclophosphamid in 500 ml in 5 %iger Glukoselösung über ein bis zwei Stunden. Wegen der Gefahr einer hämorrhagischen Zystitis war eine ausreichende Hydrierung (3 l/m<sup>2</sup>) sicherzustellen und ist 0,5 g/m<sup>2</sup> Mesna 30 Minuten vor, direkt nach und dann alle drei Stunden bis 24 Stunden nach Cyclophosphamid-Infusion verabreicht worden. An Tag 0 erfolgte die Stammzellreinfusion mit mindestens 2,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg Körpergewicht mit Prämedikation nach lokalem Protokoll.

Ab Tag +1 wurde G-CSF (Neupogen®) in einer Dosis von 5 µg/kg bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von über 1000/µl appliziert.

### **2.2.6 Erhaltungstherapie**

Nach Abschluss der Hochdosistherapie und Erholung der Blutbildung wurde eine Erhaltungstherapie mit Interferon in einer Dosierung von 3 x 3 Mio. IE/m<sup>2</sup> pro Woche durchgeführt. Die Bezeichnung „nach Hochdosistherapie“ bezieht sich somit auf die erfolgte Stammzelltransplantation nach dem zweiten Zyklus Melphalan bzw. nach TMI/Busulfan/Cyclophosphamid.

### **2.3 Einschätzung des Ansprechens auf die Therapie und Beurteilung der Toxizität**

Das Ansprechen auf die Therapie wurde nach den Kriterien der „EBMT“, „ABMTR“ und „IBMTR“ bewertet, wobei das Kriterium **Plateau** unter **no change** subsumiert wurde. Somit waren die Kriterien **komplette Remission („CR“)**, **partielle Remission („PR“)**, **minimales Ansprechen („MR“)**, **no change („NC“)** und **progressive disease („PD“)** zu unterscheiden (Blade, Samson et al. 1998):

Die **komplette Remission („CR“)** erforderte alle folgenden Kriterien:

- Das initial dokumentierte monoklonale Paraprotein ist für mindestens sechs Wochen weder im Serum noch im Urin durch die Routineelektrophorese oder die Immunfixation nachweisbar. Die Anwesenheit von oligoklonalen Banden, welche einer oligoklonalen Immunrestitution der B-Zellen entsprechen könnte, schließt eine komplette Remission nicht aus.
- Weniger als 5 % Plasmazellen sind in der Knochenmarkaspiration und auch in der Knochenmarkbiopsie auffindbar, sofern eine Biopsie durchgeführt wird. Wenn das monoklonale Protein über mehr als 6 Wochen nicht mehr nachweisbar ist, ist eine Wiederholung der Knochenmarkuntersuchung nicht erforderlich.
- Es zeigt sich keine Zunahme in der Größe oder Zahl von Osteolysen in der konventionellen radiologischen Diagnostik. Das Auftreten einer Kompressionsfraktur schließt ein Ansprechen nicht aus.
- Die Weichteilmanifestation des bekannten multiplen Myeloms bildet sich komplett zurück.

Patienten, bei denen einige, aber nicht alle Kriterien der „CR“ erfüllt waren, wurden als „PR“ klassifiziert, sofern die unten aufgeführten Kriterien zutrafen.

Die „PR“ schließt auch diejenigen Patienten mit ein, deren Routineelektrophorese unauffällig war, bei denen aber eine Immunfixation noch nicht vorgenommen wurde.

Für eine **partielle Remission („PR“)** waren alle folgenden Kriterien vorgeschrieben:

- Eine mindestens 50 %ige Reduktion des monoklonalen Paraproteins im Serumspiegel wird für wenigstens sechs Wochen dokumentiert.
- Die Leichtketten-Exkretion im 24h-Sammelurin nimmt entweder um mehr als 90 % ab oder sinkt auf weniger als 200 mg/24h; dies gilt wiederum für mindestens sechs Wochen.

- Eine mindestens 50 %ige Reduktion der Größe der Weichteilmanifestation des multiplen Myeloms wird entweder in der klinischen oder radiologischen Untersuchung festgestellt.
- Die Größe oder Zahl von Osteolysen in der konventionellen radiologischen Diagnostik nimmt nicht zu. Das Auftreten einer Kompressionsfraktur schließt jedoch eine partielle Remission nicht aus.

Patienten, bei denen einige, aber nicht alle Merkmale der „PR“ erfüllt sind, wurden dann als MR klassifiziert, wenn die unten aufgeführten Kriterien dokumentiert wurden.

Die Einteilung in **Minimales Ansprechen („MR“)** erforderte alle folgenden Voraussetzungen:

- Der Serumspiegel des monoklonalen Paraproteins ist um 25-49 % reduziert. Diese Reduktion muss für mindestens sechs Wochen dokumentiert sein.
- Eine Reduktion in der 24h-Urin-Leichtketten-Exkretion um 50-89 % ist für mindestens sechs Wochen nachgewiesen. Die Ausscheidung der Leichtketten übersteigt dabei immer noch 200 mg/24h.
- Es findet sich eine 25-49 %ige Reduktion in der Größe der Weichteilmanifestation des multiplen Myeloms, die klinisch oder radiologisch belegt ist.
- Die Größe oder Zahl der Osteolysen nimmt nicht zu. Das Auftreten einer Kompressionsfraktur schließt eine MR nicht aus.

Für die Kategorie **No change („NC“)** waren folgende Kriterien relevant:

- Die Voraussetzungen für „MR“ oder „PD“ sind nicht erfüllt.
- Es liegen Plateau-stabile Werte vor, d. h. innerhalb von 25 % Abweichung nach oben oder unten in Relation zu dem Wert, der zum Zeitpunkt des Ansprechens dokumentiert wurde. Sie müssen zudem für mindestens drei Monate dokumentiert sein.

Die letzte Klassifizierung **Progressive disease („PD“)** erforderte eines der folgenden Kennzeichen:

- Der Serumspiegel des monoklonalen Paraproteins steigt um mehr als 25 % an. Dabei muss die absolute Zunahme mindestens 5 g/l betragen und diese zumindest in einer wiederholten Untersuchung erneut dokumentiert sein.
- Eine mehr als 25 %ige Zunahme in der Leichtketten-Ausscheidung im 24h-Urin ist notwendig. Eine absolute Zunahme von wenigstens 200 mg/24h muss festgestellt werden und beides durch mindestens eine weitere Untersuchung bestätigt sein.
- Es tritt eine mehr als 25 %ige Zunahme der Plasmazellen in einem Knochenmarkspirat oder einer Knochenmarkbiopsie auf, welche einer absoluten Zunahme von wenigstens 10 % entspricht.
- Eine definitive Zunahme der Größe von Osteolysen oder Weichteilmanifestationen des bekannten multiplen Myeloms wird beobachtet.
- Es entwickeln sich neue Osteolysen oder Weichteilmanifestationen des multiplen Myeloms. Das Auftreten einer Kompressionsfraktur allein schließt hierbei ein weitergehendes Ansprechen auf die Therapie nicht aus und reicht somit für die Diagnose einer progressiven Erkrankung nicht aus.
- Einer Hyperkalzämie mit einem Serumkalzium von mehr als 11,5 mg/dl oder mehr als 2,8 mmol/l tritt auf, welche nicht durch eine andere Ursache erklärt werden kann.

Lehnte ein Patient eine Knochenmark-Punktion ab, so wurde das Ansprechen nach Paraproteinverlauf angegeben.

Die Klassifizierung in **sehr gute partielle Remission („VGPR“)** basierte auf den „international uniform response criteria for multiple myeloma“ (Durie, Harousseau et al. 2006):

Entweder ist das monoklonale Protein aus Serum und Urin in der Immunfixation feststellbar, nicht jedoch in der Elektrophorese, *oder* es findet sich eine mindestens 90 %ige Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum und es werden weniger als 100 mg Paraprotein pro 24 Stunden im Urin ausgeschieden.

Zur allgemeinen Beurteilung der **Toxizitätsgrade** bei akuten und subakuten Effekten diente das im Handbuch der WHO vorgeschlagene 5-Stufen-System (World Health Organization 1979).

## **2.4 Dokumentation und statistische Auswertung**

294 Patienten wurden von August 1998 bis Januar 2002 für die Studie rekrutiert. Die Dokumentation erfolgte durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen (IMI), welches heute Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie heißt. Die Daten wurden mittels Dokumentationsbögen für Registrierung, „ID“-Therapie, „IEV“-Therapie, Randomisation, Hochdosistherapie in Studienarm A bzw. B, die Nachuntersuchungen und einen Abschlussbogen mit Angabe des Datums, der Ursache und der Remissionsqualität zum Zeitpunkt des Abschlusses erhoben.

Die Nachuntersuchungen fanden im Abstand von drei, sechs, neun, zwölf, 24, 36 und 48 Monaten nach Abschluss der Hochdosis-Therapie statt, daran anschließend nach Ermessen des behandelnden Arztes.

Es fehlten jedoch zur statistischen Auswertung noch Daten (Abschlussbögen, nicht verbesserte Fehlerprotokolle, Dokumentationsbögen der Nachsorgeuntersuchungen) von 71 Patienten. Im Rahmen der hier vorgelegten Dissertation erfolgte daraufhin die Kontaktaufnahme mit den entsprechenden Zentren und, falls sich die Patienten dort nicht mehr vorgestellt hatten, mit ihnen selbst. Zusätzlich wurde bei der Beurteilung des Ansprechens die Subklassifizierung

„VGPR“ eingeführt, um die Ergebnisse der Remissionsqualität besser mit denen mittlerweile vorgelegten anderen Studien vergleichen zu können. Zu diesem Zweck wurde im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit mit den Zentren, bei denen für Patienten eine „PR“ nach Hochdosis-Therapie dokumentiert war, Kontakt aufgenommen. Basierend auf den erhaltenen Unterlagen erfolgte die erneute Beurteilung des Ansprechens der 132 ursprünglich als „PR“ klassifizierten Patienten.

Ursprünglich sollte die Nachbeobachtungszeit nach 48 Monaten abgeschlossen sein und die Daten der Patienten ohne Therapieversagen zensiert werden. Um den Langzeitverlauf besser beurteilen zu können, erfolgte im Rahmen des Langzeit-Follow Up eine Abfrage aller Patienten, die bei letzter Nachuntersuchung am Leben waren.

Die Daten wurden dann in einer vom IMI erstellten Datenbank (OrgDB, [www.koordobas.de](http://www.koordobas.de)) erfasst und zur endgültigen Analyse in SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary NC, USA) transferiert. Stichtag für das Langzeit-Follow Up und damit endgültiger Datenbankschluss war der 06.12.2011.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit 5 % (einseitig) vorgegeben. Nach Abschluss der Studie sollte mit Hilfe des Logrank-Tests geprüft werden, ob die Hochdosistherapie mit „TMI“ der Therapie mit Melphalan überlegen ist. Unter der Annahme, dass höchstens 10 % der Patienten während der Nachbeobachtungszeit ausfallen würden (Loss to follow-up), musste jeder Therapiearm mindestens 97 Patienten enthalten um eine 80 %ige Power des Logrank-Tests zu gewährleisten.

#### **2.4.1 Primäre Zielgröße**

Die primäre Zielgröße der Studie war das **ereignisfreie Überleben**. Dieses ist definiert als Intervall zwischen dem Tag des Beginns der Induktionstherapie bis zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Als Therapieversagen galt progressive disease, Abbruch der Hochdosistherapie aufgrund von intolerablen Toxizitäten vor dem geplanten Ende der Hochdosistherapie (Datum des Therapieversagens = Ende der Hochdosistherapie) und Tod unabhängig von der Todesursache.

## 2.4.2 Sekundäre Zielgrößen

Die **Gesamtüberlebenszeit** wurde definiert als Zeit (in Monaten) vom Beginn der Induktionstherapie bis zum Todesdatum, unabhängig von der Todesursache.

Das **maximale Ansprechen auf die Therapie** entsprach dem besten Erkrankungs-Status des Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Abschluss der Hochdosistherapie.

Zudem erfolgte die Bestimmung der **Toxizität** bei beiden Therapieprotokollen.

Das **ereignisfreie und therapiefreie Überleben** kennzeichnete die Lebensspanne, in der die Patienten keine Chemotherapie oder Bestrahlung erhielten. Sie wurde ab dem Ende der Hochdosistherapie (bei Melphalan ab der zweiten Stammzelltransplantation) bis zum Eintreten eines Ereignisses berechnet.

## 2.4.3 Auszuwertende Populationen

### 2.4.3.1 Intention-to-treat-Population

Die Basis für die Berechnung des ereignisfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit stellte die Intention-to-treat-Population („ITT“) dar. Sie wurde aus den registrierten Patienten gebildet, die man zu behandeln gedachte. Alle Patienten mussten so in der Auswertung berücksichtigt werden, wie vom Protokoll ursprünglich vorgesehen – egal ob das Protokoll eingehalten wurde oder nicht (Bortz und Lienert 2008).

Von der „ITT“ ausgeschlossen wurden nicht randomisierte Patienten, randomisierte Patienten ohne Hochdosistherapie und Patienten, die nach Beginn der Studie ihre Einwilligung zurückgezogen hatten.

### 2.4.3.2 Safety-Population

Die Safety-Population wurde zur Beurteilung der Toxizität und des Ansprechens auf Therapie herangezogen. Die Vorgaben waren identisch wie bei der „ITT“, jedoch wurde die tatsächlich verabreichte Hochdosistherapie berücksichtigt.

#### **2.4.3.3 Per-Protocol-Population**

Die Per-Protocol-Population enthielt die Patienten der „ITT“, welche die Studienmedikation ohne größere Protokollverstöße erhielten. Sie diene als sekundäre Bezugspopulation für die statistische Auswertung des ereignisfreien und Gesamtüberlebens.

Als Protokollverstöße galten:

- Randomisation ohne Bestätigung aller Einschluss- und Ausschlusskriterien
- fehlende „ID“-Therapie vor der Randomisation
- fehlende Dokumentation des Ansprechens nach „ID“-Therapie
- „IEV“-Therapie ohne Ansprechen auf die „ID“-Therapie
- fehlende „IEV“-Therapie vor der Randomisation
- mehr als ein Zyklus „IEV“-Therapie vor der Randomisation
- Abweichung der „IEV“-Dosis um mehr als 25 %
- fehlende Dokumentation des Ansprechens nach der „IEV“-Therapie
- Randomisation während einer Progression der Erkrankung
- Wechseln des Therapiearmes nach Randomisation
- Patient vor Hochdosistherapie über 61 Jahre alt
- Abweichung von der geplanten Dosis bei der Hochdosis-Therapie um mehr als 25 %
- Applikation nur eines Zyklus des hoch dosierten Melphalans
- Applikation des zweiten Zyklus Melphalans ohne Ansprechen auf den ersten Zyklus
- abweichende Bestrahlungsdosis bei Patienten im Studienarm B.

#### **2.4.3.4 As-Treated-Population**

Hierbei werden die Daten der Patienten nach der Therapie ausgewertet, die sie (zum Beispiel nach Therapiewechsel) tatsächlich erhielten (Schumacher und Schulgen/Kristiansen 2009). Die As-Treated-Population diene als Berechnungsgrundlage für den Wirksamkeitsvergleich der Hochdosistherapie-Arme.

#### **2.4.4 Statistische Tests**

Neben den statistischen Maßzahlen wie Median, Mittelwert, 95 %-Konfidenzintervall und Standardabweichung, wurden für die Auswertung der Daten vor allem folgende Tests verwendet:

##### **2.4.4.1 Fishers exakter Test**

Zum Vergleich des Ansprechens auf die Therapie und der Toxizitätsrate in beiden Studienarmen diente Fishers exakter Test (Fisher 1922). Dieser kommt bei kleinen Häufigkeiten statt des Vierfelder-Tests zum Einsatz. Falls die Summe der Einzelwahrscheinlichkeiten, die Ausgangssituation oder eine extremere Situation zu erhalten, kleiner ist als  $\alpha$ , so schneidet eine Therapie besser ab als die andere und die Nullhypothese ist abzulehnen (Weiß 2002).

##### **2.4.4.2 Hazard-Ratio**

Das Wort Hazard steht für das Risiko, zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Ereignis zu erleiden. Die zugehörige Funktion wird oft als momentane Sterberate bezeichnet.

Das Hazard-Ratio ist der Quotient der Hazardfunktionen der zu vergleichenden Gruppen. Es gibt die Größe des Ereignisrisikos einer Gruppe im Verhältnis zur anderen an (Zwiener, Blettner et al. 2011).

##### **2.4.4.3 Kaplan-Meier**

Die Schätzung der Überlebensfunktionen in den einzelnen Therapiearmen für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben erfolgte mit Hilfe der Methode nach Kaplan und Meier (Kaplan und Meier 1958). Für einen bestimmten Zeitpunkt wird jeweils die geschätzte Wahrscheinlichkeit berechnet, diesen Zeitpunkt zu überleben. Die eigentliche Überlebensfunktion ergibt sich aus dem Produkt der einzelnen Wahrscheinlichkeiten (Hüsler und Zimmermann 2010).

#### **2.4.4.4 Logrank-Test**

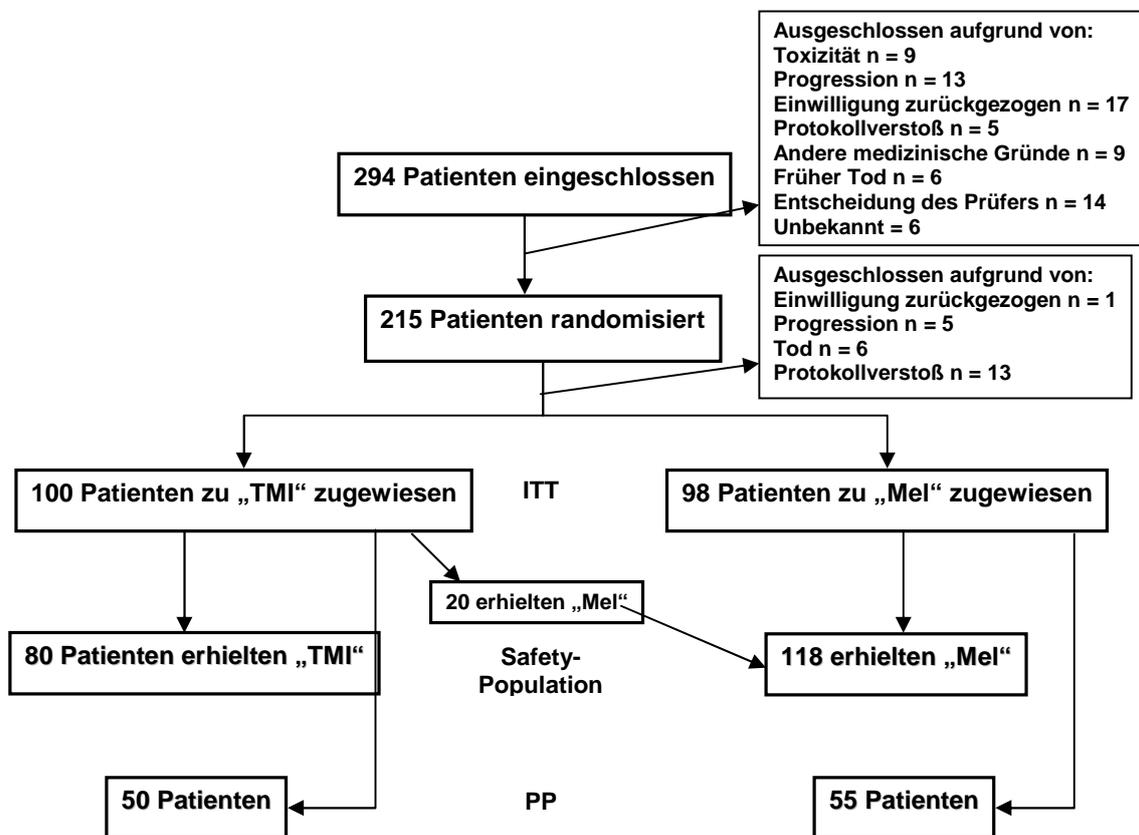
Der Logrank-Test gehört zu den  $\text{Chi}^2$ -Tests. Er eignet sich zum Vergleich von Überlebenszeiten zweier unverbundener Stichproben und lässt auch zensierte Daten zu (Weiß 2002). Er wurde eingesetzt, um die Wahrscheinlichkeiten für das Therapieversagen in den beiden Hochdosis-Therapiearmen zu vergleichen.

### 3. Ergebnisse

Die Registrierung der 294 in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte von August 1998 bis Januar 2002. Die Daten wurden bis zum endgültigen Datenbankschluss am 06.12.2011 erfasst und es ergab sich nun eine mediane Nachbeobachtungszeit von 81 Monaten (Spannbreite 5-149). Der Altersmedian lag bei 54 Jahren, mit einer Bandbreite von 30 bis 61 Jahren. 190 (64,6 %) der 294 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Registrierung im Stadium III nach Durie und Salmon, 88 (30 %) im Stadium II, 1 Patient im Stadium I und bei 5 % fehlte die Angabe (siehe Kapitel 1.7, Durie und Salmon 1975). Bei 248 Patienten konnten genug Stammzellen für die Hochdosistherapie gesammelt werden. Aufgrund von Toxizitäten der bisherigen Therapie, Progression der Erkrankung, Protokollverstößen und anderen Ausscheidungsgründen erfolgte die Randomisierung nur bei 215/294 Patienten (siehe Abbildung 4). 108 Patienten sollten die Ganzkörperbestrahlung sowie Busulfan und Cyclophosphamid erhalten („TMI“, Studienarm B), 107 zwei Mal Melphalan („Mel“, Studienarm A). Die Intention-to-treat-Population („ITT“) umfasste letztendlich 198/294 Patienten: 98 im „TMI“- und 100 im „Mel“-Arm. Von den 198 Patienten der „ITT“ befanden sich 133 (67,2 %) in Stadium III, 64 (32,3 %) in Stadium II und 1 Patient in Stadium I (0,5 %). Die Wahrscheinlichkeit, eine Transplantation zu erhalten, lag bei 67 %. Beeinflusst von vorläufigen Ergebnissen der randomisierten 9502-Studie der „Intergroupe Francophone du Myélome“, worin sich eine hohe Toxizitätsrate unter Ganzkörperbestrahlung plus 140 mg/m<sup>2</sup> Melphalan zeigte (Facon, Moreau et al. 1999), lehnten neun Patienten die Bestrahlungstherapie ab und erhielten stattdessen „Mel“. Medizinische Gründe und technische Probleme in den beteiligten Kliniken waren die Ursache für einen Wechsel von weiteren 12 Patienten von Studienarm B nach Studienarm A. Ein Patient, der ursprünglich zur „Mel“-Gruppe gehörte, wechselte aufgrund einer Myelom-Cast-Nephropathie in den Bestrahlungsarm. So bestand die Safety-Population, die zur Beurteilung der

Toxizität der schlussendlich durchgeführten Therapien verwendet wurde, aus 80 Patienten in Studienarm B und 118 in Studienarm A. Die Per-Protocol-Population („PP“) umfasste 55 Patienten im „Mel“- und 50 im „TMI“-Arm, da 93 Patienten aufgrund von Protokollverstößen nicht eingeschlossen werden konnten. In Abbildung 4 ist der Patientenfluss dargestellt. Die häufigsten Gründe für einen Ausschluss aus der „PP“ waren eine Abweichung im Zeitabstand zwischen der „IEV“-Chemotherapie zur Stammzellmobilisation und der Hochdosistherapie ohne Infektion, der Wechsel des Therapiearms und Abweichungen in der Dosierung der Chemotherapeutika (siehe Tabelle 3, S.38).

**Abbildung 4: Patientenfluss**



„Mel“ = Studienarm A mit zweimaligem hoch dosierten Melphalan, „TMI“ = Studienarm B mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid, „ITT“ = intention to treat-Population, „PP“ = Per-Protocol-Population

**Tabelle 3: Gründe für den Ausschluss aus der „PP“**

<b>Ausschlussgrund</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
Verstöße gegen Ein-/Ausschlusskriterien	7
„ID“ fehlt	3
Angabe zum maximalen Ansprechen auf „ID“ fehlt	5
„IEV“, obwohl nach Salvage-Therapie kein Ansprechen	2
Kein „IEV“ oder mehr als ein Zyklus	4
Körpergröße/Körpergewicht vor „IEV“ fehlt	1
Abweichung „IEV“-Solldosis um mehr als 25 %	17
Angabe zum maximalen Ansprechen auf „IEV“ fehlt	5
Randomisation, obwohl „PD“ nach „IEV“	8
Patient hat den Therapiearm gewechselt	22
• von „TMI“ zu „Mel“	21
• von „Mel“ zu „TMI“	1
Abweichung Zeitabstand „IEV“ und HD ohne Infektion	22
Körpergröße/Körpergewicht vor HD fehlt	2
Abweichung der HD-Chemo-Solldosis um mehr als 25 %	13
2. Zyklus Melphalan fehlt, obwohl Patient in PR und kein Abbruch aufgrund von Toxizitäten	3
2. Zyklus Melphalan, obwohl nach 1. Kurs in < PR	7
Abweichung Zeitabstand zwischen 1. und 2. mal Melphalan	10
Abweichung in Bestrahlung	8
Mehrere Ausschlussgründe	22

„ID“ = Therapie mit Idarubicin und Dexamethason, „IEV“ = Therapie mit Ifosfamid, Epirubicin und Etoposid, PD = Progressive disease, HD = Hochdosistherapie

Es fand sich kein signifikanter Unterschied der beiden Hochdosisgruppen in Bezug auf folgende Faktoren: medianes Alter, Geschlecht, Erkrankungsstadium, Art des monoklonalen Proteins, Anzahl der Osteolysen und LDH-Aktivität:

**Tabelle 4: Patientencharakteristika („ITT“)**

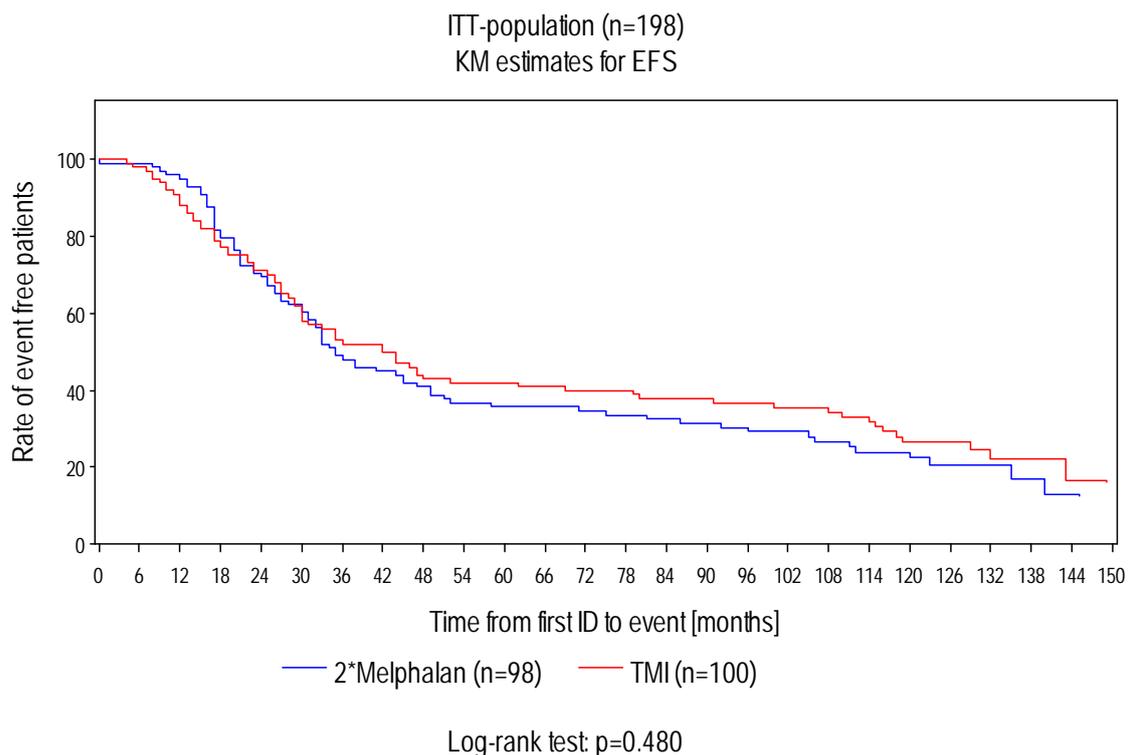
	<b>„TMI“ n = 100</b>	<b>„Mel“ n = 98</b>	<b>p</b>
Medianes Alter in Jahren, (Bandbreite)	54.4 (34 – 61)	53.8 (30 – 60)	0,94
Geschlecht			0,31
Männlich, n, (%)	62 (62)	53 (54)	
Weiblich, n, (%)	38 (38)	45 (46)	
Stadium (Durie u. Salmon), n, (%)			0,10
I	0 (0)	1 (1)	
II	38 (38)	26 (27)	
III	62 (62)	71 (72)	
Monoklonales Protein, n, (%)			0,46
IgG	61 (61)	60 (61)	
IgA	16 (16)	22 (22)	
Leichtkette	19 (19)	12 (12)	
andere	4 (4)	4 (4)	
Osteolysen, n, (%)	85 (85)	74 (75.5)	0,11
Kreatinin > 2,0 mg/dl, n, (%)	22 (22)	19 (19.4)	0,79
$\gamma_2$ -Mikroglobulin im Serum 3,5 mg/l, n, (%)	29 (29)	29 (29)	0,28
LDH-Level erhöht, n, (%)	6 (6)	9 (9.2)	0,68

### 3.1 Ereignisfreies Überleben („EFS“)

Grundlage der Berechnungen war die Intention-to-treat-Population („ITT“). Bei 115/198 Patienten (58 %) (58 aus Studienarm A [29,3 %] und 57 aus Studienarm B [28,8 %]) trat das Therapieversagen innerhalb von 48 Monaten

nach der Stammzelltransplantation auf. Die Wahrscheinlichkeit für ein vierjähriges „EFS“ betrug 43 % (95 %iges Konfidenzintervall [KI]: 33,2 bis 52,4) nach „TMI“ und 40,8 % (KI: 31,1-50,3) nach „Mel“ (siehe Abbildung 5). Die Wahrscheinlichkeit, 5 bzw. 10 Jahre ereignisfrei zu überleben lag bei 35,7 % (KI 26,3-45,1) bzw. 22,4 % (KI 14,4-31,5) für die Patienten der „Mel“-Gruppe und bei 42 % (KI 32,3-51,4) bzw. 26,6 % (KI 18,0-36,0) unter „TMI“. Das mediane ereignisfreie Überleben lag bei 43 Monaten nach „TMI“ (KI: 30-69) und bei 35 Monaten (KI: 31-49) nach „Mel“ ( $p = 0,480$ ), entsprechend eines Hazard Ratio von 0,891 (KI: 0,647-1,227, siehe S.44). Es bestand somit bezüglich des primären Zielkriteriums, „EFS“, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Hochdosis-Therapiearmen.

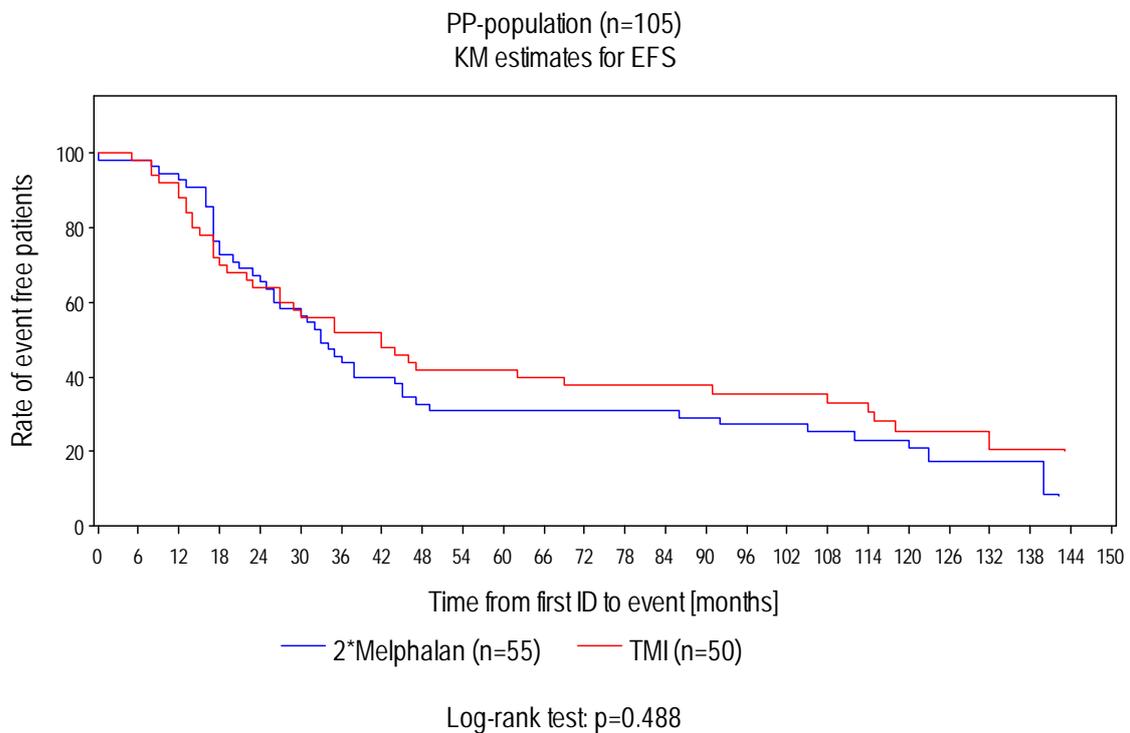
**Abbildung 5: Ereignisfreies Überleben („ITT“, n = 198)**



Serviceeinrichtung Studien und Biometrie - Datenstand 06.12.2011

Abszisse: Zeit von der Induktionstherapie bis zum Ereignis (in Monaten), Ordinate: Prozentzahl der Patienten, bei denen kein Ereignis eingetreten ist, „Mel“ = Studienarm A mit zweimaligem hoch dosiertem Melphalan, TMI = Studienarm B mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid

### Abbildung 6: Ereignisfreies Überleben („PP“, n = 105)



Serviceeinrichtung Studien und Biometrie - Datenstand 06.12.2011

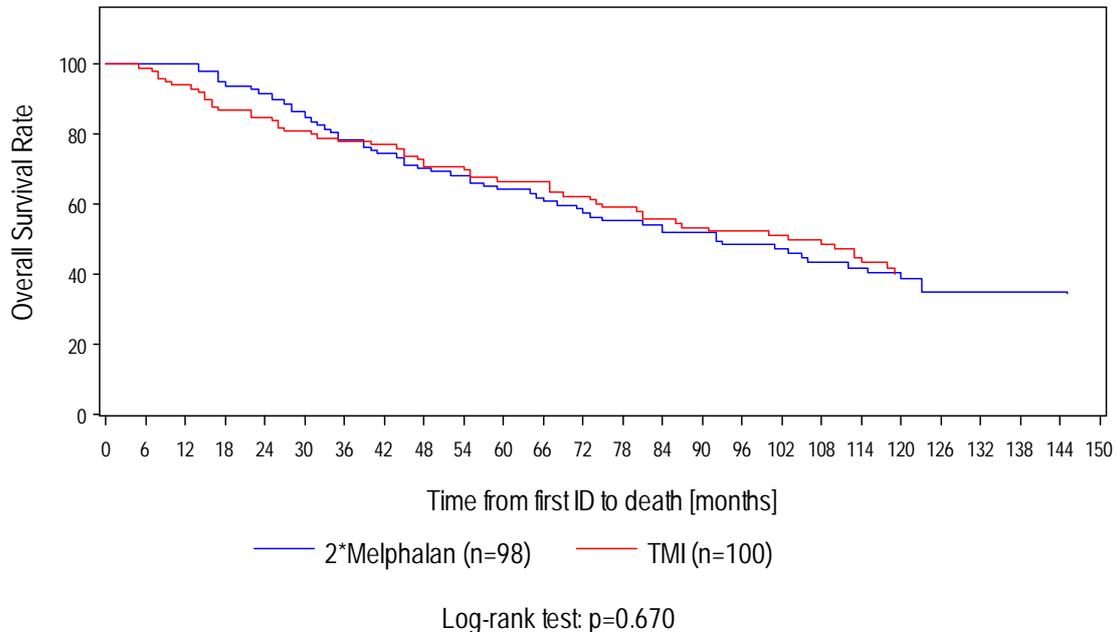
Abszisse: Zeit von der Induktionstherapie bis zum Ereignis (in Monaten), Ordinate: Prozentzahl der Patienten, bei denen kein Ereignis eingetreten ist, „Mel“ = Studienarm A mit zweimaligem hoch dosierten Melphalan, „TMI“ = Studienarm B mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid

Die Ergebnisse der „ITT“ wurden durch die „PP“ bestätigt. Das mediane ereignisfreie Überleben betrug 42 Monate nach „TMI“ (KI: 27-91) und 33 Monate (KI: 26-45) nach „Mel“ (siehe Abbildung 6). Die ereignisfreie Überlebenszeit der beiden Patientengruppen war damit nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,488$ ).

### 3.2 Gesamtüberleben

**Abbildung 7: Gesamtüberleben („ITT“, n = 198)**

ITT-population (n=198)  
KM estimates for OS



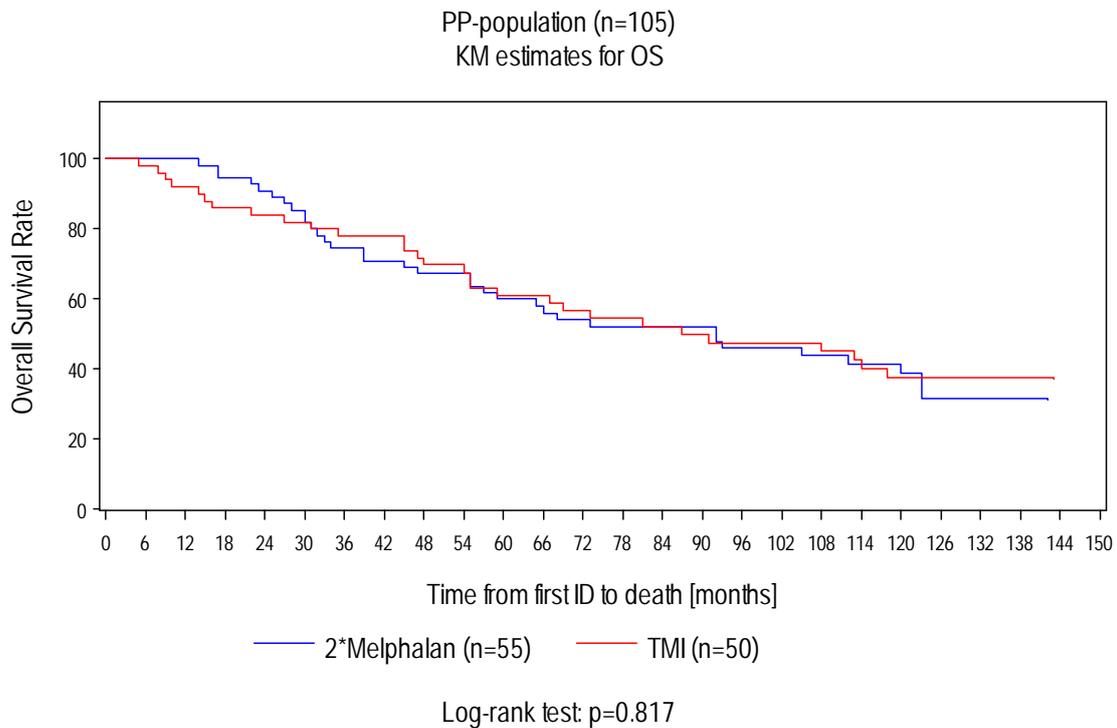
Serviceeinrichtung Studien und Biometrie - Datenstand 06.12.2011

Abszisse: Zeit von der Induktionstherapie bis zum Tod (in Monaten), Ordinate: Prozentzahl der noch lebenden Patienten, „Mel“ = Studienarm A mit zweimaligem hoch dosiertem Melphalan, TMI = Studienarm B mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid

Nach vierjähriger Nachbeobachtungszeit lebten noch 140 Patienten (70,7 %). 58 Patienten (je 29 in den beiden Studienarmen) starben innerhalb von 48 Monaten nach der Stammzelltransplantation. Entsprechend betrug die Wahrscheinlichkeit vier Jahre nach Stammzelltransplantation noch am Leben zu sein 70,9 % (95 %iges Konfidenzintervall [KI]: 60,9 bis 78,8) nach „TMI“ und 70,4 % (KI: 60,3-78,4) nach „Mel“ (siehe Abbildung 7). Die Wahrscheinlichkeit, 5 bzw. 10 Jahre zu überleben lag bei 64,2 % (KI 53,9-72,8) bzw. 39 % (KI 28,6-49,1) für die Patienten der „Mel“-Gruppe und bei 66,7 % (KI 56,5-75,9) bzw. 40,5 % (KI 30,2-50,6) unter „TMI“. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 92 Monate unter „Mel“ (KI: 71-120). Sie unterschied sich nicht signifikant von

der unter „TMI“ erreichten mit 103 Monaten (KI: 75-nicht bestimmbar) ( $p = 0,670$ ). Das Hazard Ratio für „TMI“ im Vergleich zu „Mel“ betrug 0,923 (KI: 0,638 bis 1,335), siehe, S. 44).

**Abbildung 8: Gesamtüberleben („PP“, n = 105)**



Serviceeinrichtung Studien und Biometrie - Datenstand 06.12.2011

Abszisse: Zeit von der Induktionstherapie bis zum Tod (in Monaten), Ordinate: Prozentzahl der noch lebenden Patienten, „Mel“ = Studienarm A mit zweimaligem hoch dosierten Melphalan, „TMI“ = Studienarm B mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid

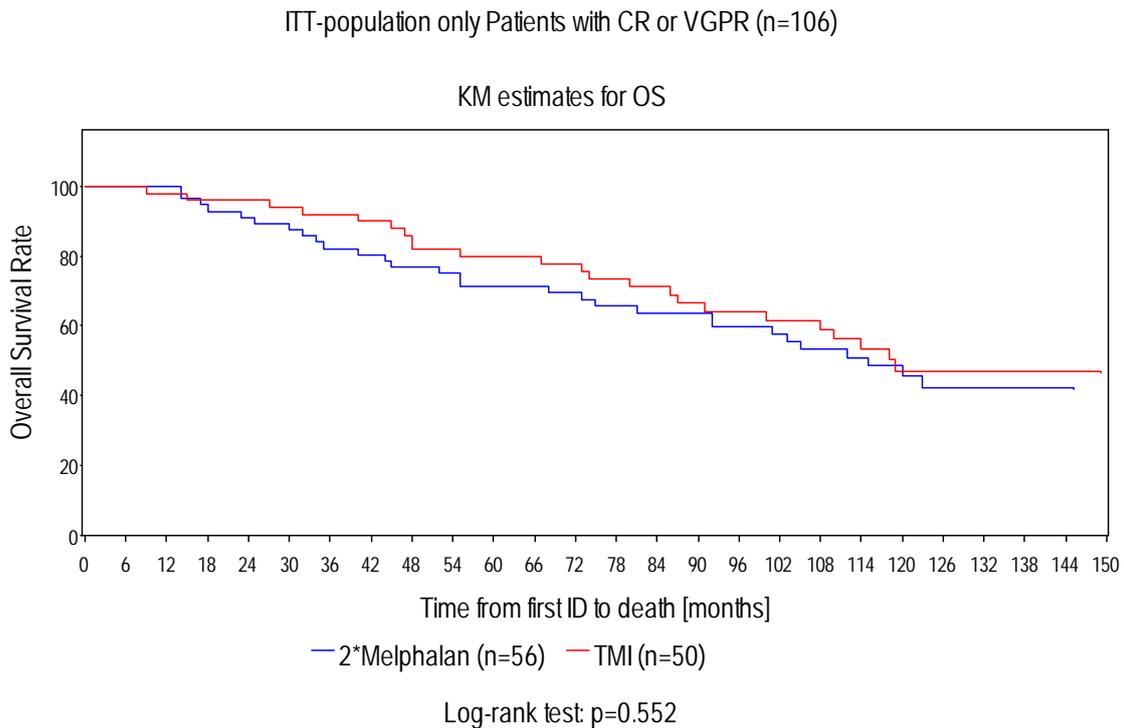
Auch in der „PP“ fand sich kein signifikanter Unterschied der Gesamtüberlebenszeit in den beiden Behandlungsgruppen ( $p = 0,817$ ). Das mediane Gesamtüberleben im „Mel“-Arm lag bei 92 Monaten (KI: 57-123) im Vergleich zu 87 Monaten (KI 55- nicht bestimmbar) bei „TMI“.

**Tabelle 5: Hazard Ratios für ereignisfreies und Gesamtüberleben („ITT“)**

	Hazard Ratio	95 %iges Konfidenzintervall	p
Ereignisfreies Überleben	0,891	0,65-1,23	0,480
Gesamtüberleben	0,923	0,64 bis 1,34	0,670

### 3.3 Gesamtüberleben der Patienten in „CR“/„VGPR“ („ITT“)

**Abbildung 9: Gesamtüberleben der Patienten in „CR“/„VGPR“ („ITT“, n = 106)**



Serviceeinrichtung Studien und Biometrie - Datenstand 06.12.2011

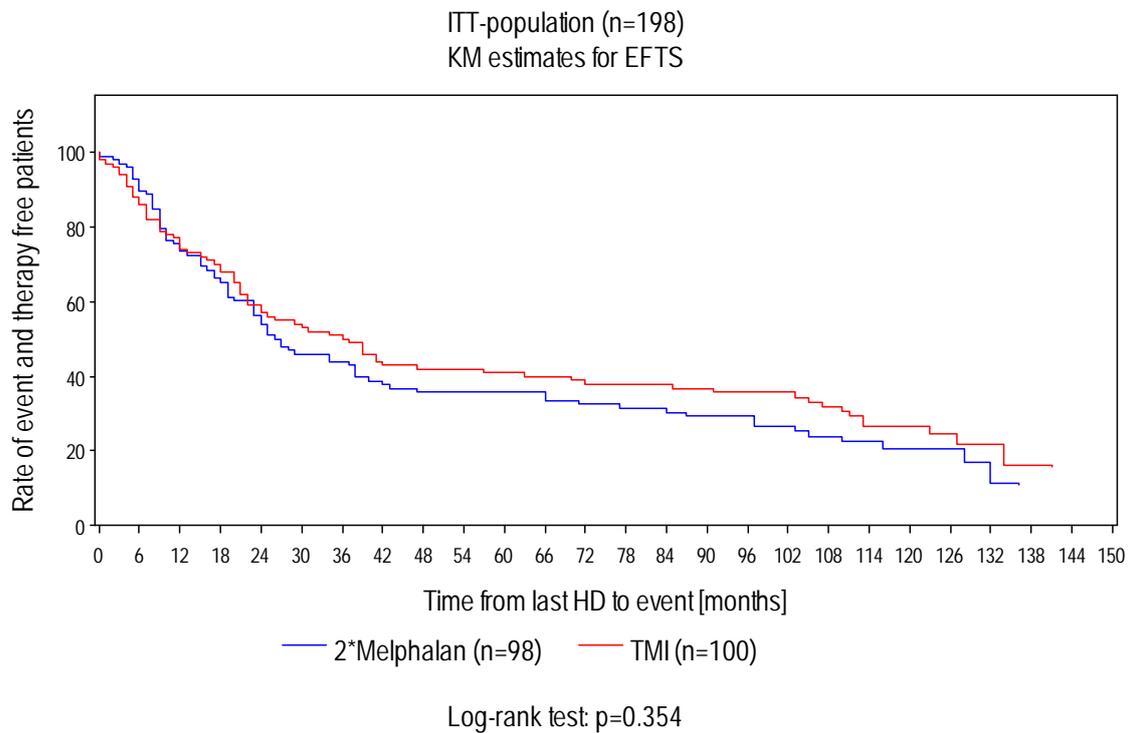
Abszisse: Zeit von der Induktionstherapie bis zum Tod (in Monaten), Ordinate: Prozentzahl der noch lebenden Patienten, „Mel“ = Studienarm A mit zweimaligem hoch dosiertem Melphalan, „TMI“ = Studienarm B mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid

In der Patientengruppe, die durch Erreichen einer kompletten Remission („CR“) oder einer sehr guten partiellen Remission („VGPR“) die höchste Wahrscheinlichkeit für ein langes Überleben hat, unterschieden sich die beiden Therapien nicht signifikant ( $p = 0,552$ , vergleiche Abbildung 9). Nach 48 Monaten Beobachtung lebten noch 43 (76,8 %, 95 %iges Konfidenzintervall

[KI]: 63,4-85,8) der mit „Mel“ therapierten Patienten und 41 (82,0 %, KI: 68,3-90,2) nach „TMI“. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten lag nach „Mel“ bei 115 Monaten (KI: 92-nicht bestimmbar) und nach „TMI“ bei 119 Monaten (KI: 100-nicht bestimmbar). Das Hazard Ratio von 0,846 (KI = 0,489-1,463) zeigte ein ungefähr gleich großes Sterberisiko in den beiden Gruppen.

### 3.4 Ereignisfreies und therapiefreies Überleben („EFTS“)

**Abbildung 10: Ereignisfreies und therapiefreies Überleben („ITT“, n = 198)**



Serviceeinrichtung Studien und Biometrie - Datenstand 06.12.2011

Abszisse: Zeit von der Hochdosistherapie bis zum Ereignis (in Monaten), Ordinate: Prozentzahl der Patienten, bei denen kein Ereignis eingetreten ist und die zum jeweiligen Zeitpunkt keine Chemo- oder Strahlentherapie erhalten, „Mel“ = Studienarm A mit zweimaligem hoch dosierten Melphalan, „TMI“ = Studienarm B mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid

Die Lebensspanne der Patienten, in der keine studienbedingte chemotherapeutische Behandlung oder Strahlentherapie mehr erfolgte und noch kein Ereignis eingetreten war („EFTS“), unterschied sich in den beiden

Therapiearmen nicht signifikant ( $p = 0,354$ , siehe Abbildung 10). Das Hazard Ratio für „TMI“ im Vergleich zu „Mel“ ergab 0,859 (95 %iges Konfidenzintervall [KI]: 0,624-1,183). Das mediane „EFTS“ der mit „Mel“ behandelten Patienten lag bei 26,5 Monaten (KI 23-38) und für die Patienten im TMI-Arm bei 36,5 Monaten (KI 22-63). Die Wahrscheinlichkeit, vier Jahre ohne ein Ereignis zu überleben betrug 35,7% (KI 26,4-45,1) für die mit „Mel“ behandelten Patienten und 42,0 % (KI 32,3-51,4) nach „TMI“.

### **3.5 Ansprechen auf die Therapie**

Die Berechnung erfolgte auf Basis der As-treated-Analyse. Das Ansprechen auf die Therapie war unter Melphalan etwas besser als unter „TMI“ ( $p = 0,036$ ). Insgesamt erzielten 96,6 % der Patienten unter „Mel“ und 88,8 % unter „TMI“ als maximales Ansprechen mindestens eine partielle Remission (Ansprechrate). Dies beruht hauptsächlich auf der erhöhten Rate an kompletten Remissionen („CR“-Rate) in der „Mel“-Gruppe von 49,2 % im Vergleich zu 32,5 % im „TMI“-Arm. Unter „TMI“ erzielten mehr Patienten eine „VGPR“, jedoch war die Gesamtrate von „CR“ und „VGPR“ unter „Mel“ mit 57,6 % höher als unter „TMI“ (47,5 %). Nach der Induktionsbehandlung unterschieden sich die „CR“-Raten der beiden Therapiearme nicht signifikant: 6,8 % im „Mel“- und 3,8 % im „TMI“-Arm ( $p = 0,530$ ).

### **3.6 Toxizität der Hochdosistherapien und Dauer bis zur Knochenmarkrekonstitution**

Die meisten Patienten, bei denen eine dritt- oder viertgradige („schwere“) Nebenwirkung auftrat, litten unter Mucositis. Die Inzidenz war unter „TMI“ leicht erhöht (55/80, 68,8 %) verglichen mit der „Mel“-Gruppe (56/118, 47,5 %;  $p = 0,003$ ) (vgl. Tabelle 6). Auch starke Schmerzen traten in der „TMI“-Gruppe häufiger auf (28/80 versus 18/118 unter „Mel“;  $p = 0,002$ ), hauptsächlich aufgrund einer schweren Entzündung der Mundschleimhaut. Es zeigte sich eine höhere Inzidenz für pulmonale Nebenwirkungen (meist Pneumonitis) unter „TMI“ im Vergleich zu „Mel“: 7/80 unter „TMI“ und 2/118 unter „Mel“ ( $p = 0,032$ ).

Ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf Kardio- und Hepatotoxizität konnte jedoch nicht gefunden werden. Schwere Infektionen entwickelten sich in 20 % (16/80 unter „TMI“) und 14,4 % (17/118 unter „Mel“) ( $p = 0,334$ ). Die therapiebedingte Mortalität lag bei 2,5 % (2/80) im „TMI“-Arm, wobei ein Patient an einer transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz an Tag 28 verstarb, der andere aufgrund einer Infektion an Tag 38 (siehe Tabelle 6). In der „Mel“-Gruppe trat kein Todesfall auf ( $p = 0,162$ ).

**Tabelle 6: Nebenwirkungen WHO-Grad 3-5 abhängig von der Hochdosistherapie (Safety-Population)**

	<b>„TMI“ (n = 80)</b>	<b>„Mel“ (n = 118)</b>	<b>p</b>
Allergien	0	2 (1,7 %)	0,516
Hepatotoxizität	6 (7,5 %)	3 (2,5 %)	0,162
Infektionen	16 (20,0 %)	17 (14,4 %)	0,334
Kardiotoxizität	4 (5,0 %)	3 (2,5 %)	0,444
Mukositis	55 (68,8 %)	56 (47,5 %)	0,003
Nephrotoxizität	1 (1,3 %)	1 (0,9 %)	1,00
Neurotoxizität	2 (2,5 %)	0	0,162
Pulmonale Toxizität	7 (8,8 %)	2 (1,7 %)	0,032
Schmerz	23 (35,0 %)	18 (15,3 %)	0,002
Tod	2 (2,5 %)	0	0,162

Die mediane Zeit bis zur Rekonstitution des Knochenmarks (Tabelle 7) lag in beiden Therapiearmen bei 10 Tagen. Jedoch zeigt sich eine etwas größere Spannweite in der Erholung der Thrombozytenzahl unter „TMI“.

**Tabelle 7: Daten der Rekonstitution des Knochenmarks**

Tage (Spannweite) bis	<b>„TMI“ (n = 80)</b>	<b>1. Zyklus „Mel“ (n = 118)</b>	<b>2. Zyklus „Mel“ (n = 118)</b>
Neutrophilenzahl > 0,5/nl	10 (5-21)	10 (2-21)	10 (0-16)
Thrombozytenzahl > 20/nl	10 (0-70)	10 (0-53)	10 (0-37)

## **4. Diskussion**

Trotz intensiver Forschung ist das multiple Myelom zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine unheilbare Erkrankung. Insofern lag das Bestreben seit jeher darin, die Lebensspanne und die Lebensqualität der Erkrankten zu erhöhen. Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann das Gesamtüberleben verlängern (Attal, Harousseau et al. 1996; Child, Morgan et al. 2003; Palumbo, Bringhen et al. 2004) bei hoher Rate an kompletten Remissionen (Attal, Harousseau et al. 1996; Child, Morgan et al. 2003; Blade, Rosinol et al. 2005). Zudem zeigt sie eine geringe therapiebedingte Mortalität (Moreau, Facon et al. 2002; Child, Morgan et al. 2003; Goldschmidt 2010). Sie gilt darum als Standardtherapie für Patienten, welche die Voraussetzungen für eine hoch dosierte Therapie erfüllen (Dimopoulos und Terpos 2010; Roussel, Facon et al. 2011). Eine Vielzahl an Medikamenten wurde in Therapieschemata erprobt. Melphalan erwies sich sowohl in der einfachen als auch der zweifachen autologen Stammzelltransplantation als sehr effektiv (Barlogie, Jagannath et al. 1997; Child, Morgan et al. 2003). Eine Pilotstudie stellte die Wirksamkeit der Einfachtransplantation mittels modifizierter Ganzkörperbestrahlung kombiniert mit Busulfan und Cyclophosphamid („TMI“) als Konditionierungsverfahren unter Beweis (Einsele, Bamberg et al. 2003). In dieser prospektiven, randomisierten Phase III-Multicenterstudie wurden erstmalig die autologe Tandemtransplantation mit hochdosiertem Melphalan („Mel“) mit „TMI“ bezüglich ihrer Effektivität und Toxizität miteinander verglichen.

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Für den primären Endpunkt ereignisfreies Überleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Intention-to-treat-Population (vergleiche Kapitel 3.1, S.39). Das mediane ereignisfreie Überleben lag bei 43 Monaten für „TMI“ und mit 35 Monaten für „Mel“ deutlich länger als geschätzt. Das Risiko für das Auftreten eines Todesfalles in den beiden Therapiearmen war ungefähr gleich.

Diese Ergebnisse wurden in der Per-Protocol-Population bestätigt. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied in der ereignisfreien Überlebenszeit. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten der Intention-to-treat-Population betrug 92 Monate unter „Mel“ und 103 Monate unter „TMI“ (siehe Kapitel 3.2, S. 42). Die Differenz erreichte jedoch weder für die Intention-to-treat-Population noch die Per-Protocol-Population eine statistische Signifikanz. Auch in der Patientengruppe mit einem maximalen Ansprechen auf die Therapie von mindestens „VGPR“ (sehr guter partieller Remission), konnte keine Überlegenheit hinsichtlich des Überlebens für „TMI“ nachgewiesen werden (siehe Kapitel 3.3, S. 44). Sowohl in der Intention-to-treat-Population, der Protocol-Population und der „CR“/„VGPR“-Subgruppe zeigte sich bei der Analyse des Gesamtüberlebens ein praktisch identisches Sterberisiko in den beiden Therapiearmen. Auch für die Lebensspanne ohne Therapie oder Ereignis von 26,5 Monaten („Mel“) bzw. 36,5 Monaten („TMI“) fand sich kein signifikanter Unterschied (vergleiche Kapitel 3.4, S. 45). Das Hazard Ratio zeigte ein praktisch identisches Ereignisrisiko der beiden Gruppen. Vor der Hochdosistherapie unterschied sich die Rate an kompletten Remissionen („CR“s) in den beiden Therapiearmen nicht signifikant. Das Ansprechen auf die Therapie war unter „Mel“ besser als unter „TMI“ ( $p = 0,036$ ). Die Ansprechrate im ersten Jahr nach der Hochdosistherapie betrug 96,6 % unter „Mel“ und 88,8 % unter „TMI“. Dieser Unterschied ist hauptsächlich auf die höhere Rate an kompletten Remissionen nach „Mel“ zurückzuführen (49,2 % versus 32,5 %) (siehe Kapitel 3.5, S.46). Unter „TMI“ litten die Patienten signifikant häufiger unter einer mindestens drittgradigen Mukositis sowie unter hochgradigen Schmerzen und es fand sich eine signifikant erhöhte pulmonale Toxizität im Vergleich zu „Mel“ (vergleiche Kapitel 3.6, S.47). Bezüglich der Anzahl der Schädigungen anderer Organe, der Infektionen und der Allergien unterschieden sich die beiden Therapiearme nicht signifikant. Die therapiebedingte Mortalität lag bei 2,5 % (2 von 80) im „TMI“-Arm (siehe Kapitel 3.6, S.47). In der „Mel“-Gruppe trat kein Todesfall auf. Die mediane Zeit für die Rekonstitution des Knochenmarks betrug unter beiden Therapieschemata zehn Tage sowohl für

die Granulopoese als auch für die Thrombopoese, jedoch zeigte die Zeit bis zur gewünschten Thrombozytenzahl eine größere Spannweite unter „TMI“.

## **4.2 Ereignisfreies Überleben**

Die beiden Therapiearme zeigten bezüglich des ereignisfreien Überlebens („EFS“) keinen signifikanten Unterschied (vergleiche Kapitel 3.1, S.39). Die Berechnung des medianen „EFS“ erfolgte jeweils ab der Induktionstherapie.

Das unter modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid („TMI“) erreichte mediane „EFS“ lag bei 43 Monaten. Es ist somit vergleichbar mit dem in der Pilotstudie von neu diagnostizierten Patienten erreichten medianen „EFS“ von 36 Monaten, welches ab Hochdosistherapie bestimmt wurde (Einsele, Bamberg et al. 2003). Jedoch gehört es zu den am längsten erreichten „EFS“ der Studien mit einmaliger Stammzelltransplantation und Bestrahlung. Die Patienten im Hochdosisarm der „IFM 90“-Studie erreichten ein medianes „EFS“ von 27 Monaten und im Einmal-Transplantationsarm der „IFM 94“-Studie 25 Monate. Das „EFS“ wurde hier jeweils ab der Randomisierung berechnet (Attal, Harousseau et al. 1996; Attal, Harousseau et al. 2003). Im Bestrahlungs-Therapiearm der „IFM 9502“-Studie lag das mediane „EFS“ nur bei 21 Monaten. Allerdings erfolgte die Berechnung des „EFS“ erst ab der Hochdosistherapie (Moreau, Facon et al. 2002). Auch im Vergleich zum medianen „EFS“ von Patienten, die eine mittels Melphalan konditionierte einmalige autologe Stammzelltransplantation erhielten, ist das mediane „EFS“ unter „TMI“ deutlich länger: 23 Monate (ab Start der Therapie berechnet) in der „Bologna 96“-Studie (Cavo, Tosi et al. 2007) und 20,5 Monate in der „IFM 9502“-Studie (Moreau, Facon et al. 2002). Im Langzeitverlauf war die Wahrscheinlichkeit, 10 Jahre ereignisfrei zu überleben im Studienarm B der „DSMM I“-Studie mit 26,6 % deutlich höher als in der „IFM 90“-Studie (9 %) und dem Einfach-Transplantations-Arm der „IFM 94“-Studie (6 %) (Barlogie, Attal et al. 2010).

Das unter zweimaligem hoch dosierten Melphalan („Mel“) erreichte mediane „EFS“ von 35 Monaten war höher als aufgrund der bisherigen Studienlage

erwartet und damit als Annahme für die Statistik im Studienprotokoll zugrunde gelegt (Vesole, Tricot et al. 1996). Ähnliche zeitliche Ergebnisse wie in dieser Studie zeigten sich auch im Arm A der „IFM 99-04“-Studie (35 Monate) (Moreau, Hullin et al. 2006), im autologen Tandem-Arm der Vergleichsstudie autologe-allogene versus autologe-autologe Stammzelltransplantation (29 Monate) (Bruno, Rotta et al. 2007), in der „Bologna 96“-Studie (Cavo, Tosi et al. 2007) und dem Tandem-Therapiearm der von Attal und Kollegen veröffentlichten „IFM 94“-Studie (30 Monate) (Attal, Harousseau et al. 2003). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass sich die genannten Studien bezüglich der Definition des „EFS“ und des Konditionierungsprotokolls unterscheiden. In der hier analysierten „DSMM I“-Studie diente alleine Melphalan in der Dosierung  $200 \text{ mg/m}^2$  als Chemotherapeutikum für die beiden Transplantationen. In der „IFM 99-04“-Studie handelte es sich um Hochrisikopatienten und Moreau und Kollegen verwendeten im zweiten Zyklus höher dosiertes Melphalan und Dexamethason. Zudem wurde das „EFS“ ab dem Zeitpunkt der Diagnose bestimmt (Moreau, Hullin et al. 2006). Die Berechnung des „EFS“ im autologen Tandem-Arm der italienischen Studie erfolgte bereits ab der Diagnose (Bruno, Rotta et al. 2007). Die „IFM 94“-Studie verfügte ebenfalls über einen Tandem-Transplantationsarm, jedoch kombinierten Attal und Kollegen  $140 \text{ mg/m}^2$  Melphalan mit 8 Gy-Ganzkörperbestrahlung (Attal, Harousseau et al. 2003). In der Bologna-Studie wurde das „EFS“ ebenfalls ab Start der Therapie berechnet, aber zusätzlich zum zweiten Zyklus Melphalan Busulfan hinzugefügt (Cavo, Tosi et al. 2007). Im Langzeitverlauf zeigte sich eine höhere ereignisfreie 5-Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeit im Studienarm A der „DSMM I“-Studie (35,7 %) als in der „IFM 99-04“-Studie (13 %, Hochrisikopatienten). Die ereignisfreie 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter Melphalan mit 22,4 % war im Vergleich zum Tandem-Arm der „IFM 94“-Studie (13 %) ebenfalls deutlich erhöht (Barlogie, Attal et al. 2010).

### 4.3 Gesamtüberleben (OS)

Das ab Induktionstherapie berechnete mediane Gesamtüberleben („OS“) betrug 103 Monate unter „TMI“ und 92 Monate unter „Mel“ („ITT“). Dieser Unterschied in den Therapiearmen war jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Kapitel 3.2, S.42). In der Pilotstudie betrug das mediane „OS“ der teilweise lange vorbehandelten Patienten ab Hochdosistherapie 61 Monate (Einsele, Bamberg et al. 2003). Auch im Vergleich zu anderen Studien mit Ganzkörperbestrahlung und autologer Einfachtransplantation war das absolute Überleben im Studienarm B der „DSMM I-Studie“ deutlich verlängert. In der „IFM 94“-Studie betrug das ab Randomisation berechnete mediane „OS“ 48 Monate. Im Vergleich zur DSMM I-Studie befanden sich mehr Patienten im Stadium I nach Durie und Salmon und hatten somit eine niedrigere Tumormasse (Attal, Harousseau et al. 2003). Die Patienten in der „IFM 9502“-Studie erzielten 43 Monate, wobei die Berechnung des absoluten „OS“ ab der Transplantation erfolgte (Moreau, Facon et al. 2002). In der „HOVON24“-Studie wurde das mediane „OS“ ab Randomisierung berechnet und betrug 50 Monate. Allerdings hatten in dieser Studie 45 % der Patienten ein  $\gamma_2$ -Mikroglobulin über 3,0 mg/l (Sonneveld, van der Holt et al. 2007). Das erzielte mediane „OS“ des Therapiearms B ist auch vergleichbar mit autologen Einfachtransplantationen ohne Ganzkörper-bestrahlung (Child, Morgan et al. 2003; Cavo, Tosi et al. 2007). Hinsichtlich des Langzeit-Überlebens zeigte sich unter „TMI“ eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 40,5 %. Dies übersteigt die in der „IFM 90“-Studie (30 %) und der „IFM 94“-Studie (21 %) erzielten Wahrscheinlichkeiten (Barlogie, Attal et al. 2010).

Im Vergleich zu anderen Studien mit hoch dosiertem Melphalan und zweifacher autologer Stammzelltransplantation gehörte das in dieser Studie erreichte mediane „OS“ zu den längsten. Das ab Randomisation berechnete absolute „OS“ der „IFM 94“-Studie betrug 58 Monate. Allerdings befanden sich in der „IFM“-Studie mehr Patienten im Stadium I nach Durie und Salmon (Attal, Harousseau et al. 2003). Im Tandem-Transplantationsarm der Forschergruppe um Dr. Bruno erzielten die Patienten 58 Monate ab Diagnose (Bruno, Rotta et

al. 2007). In der „Bologna 96-Studie“, in der die Berechnung ebenfalls ab Therapiebeginn berechnet wurde, lag das mediane „OS“ bei 65 Monaten. Hier befanden sich 20 % der Patienten in Stadium I nach Durie und Salmon und hatten somit eine geringere Tumormasse (Cavo, Tosi et al. 2007). Im Vergleich zur 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in der „IFM 99-04“-Studie mit 42 %, lag die unter „Mel“ erzielte in der DSMM I-Studie mit 60,2 % deutlich höher. Die Patienten der „Mel“-Gruppe der „DSMM I“-Studie (39 %) hatten im Vergleich mit dem Tandem-Arm der „IFM 94“-Studie (31 %) eine vergleichbare Chance 10 Jahre zu überleben.

#### **4.4 Gesamtüberleben der Patienten in „CR“/„VGPR“**

Es besteht ein signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen dem maximalen Ansprechen auf eine Therapie und dem entsprechenden Behandlungsergebnis. Das Erreichen einer kompletten Remission („CR“) oder sehr guten partiellen Remission („VGPR“) geht in der Regel mit einem längeren progressions- oder ereignisfreien Überleben und meist auch einem längeren Gesamtüberleben einher (van de Velde, Liu et al. 2007; Harousseau, Attal et al. 2009). Das mediane Überleben von Patienten in „CR“/„VGPR“ lag bei 115 Monaten für die Patienten, die mit „Mel“ behandelt wurden und bei 119 Monaten für „TMI“. Auch in dieser speziellen Patientengruppe zeigte sich keine Überlegenheit einer Behandlung, obwohl in der „Mel“-Gruppe eine höhere Ansprechrate und mehr komplette Remissionen erreicht wurden (siehe Kapitel 3.3, S. 44 und Kapitel 3.5, S.46).

#### **4.5 Ereignisfreies und therapiefreies Überleben („EFTS“)**

Die Dauer des medianen „EFTS“ unterschied sich in den beiden Therapiearmen nicht signifikant (siehe Abbildung 10, S.45): 26,5 Monate nach „Mel“ und 36,5 Monate nach „TMI“. Die Wahrscheinlichkeit, vier Jahre ohne ein Ereignis zu überleben betrug somit 35,7% für die mit „Mel“ behandelten Patienten und 41,0 % nach „TMI“. Auch das Hazard Ratio zeigte mit der ungefähr gleichen

Ereignishäufigkeit in den beiden Therapiearmen keine Überlegenheit einer Therapieform.

#### **4.6 Maximales Ansprechen auf die Therapie**

In der Pilotstudie zum Regime „TMI“ lag die „CR“-Rate für alle Patienten bei 44 % und bei neu diagnostizierten Patienten nach Stammzelltransplantation sogar bei 48 % (Einsele, Bamberg et al. 2003). In der „DSMM I“-Studie zeigte ein signifikant besseres Gesamtansprechen auf die „Mel“-Therapie (96,6 % versus 88,8 %). Verglichen mit der „TMI“-Gruppe erzielten die mit „Mel“ behandelten Patienten eine höhere Rate an „CR“s (49,2 % versus 32,5 %). Obwohl mehr Patienten unter „TMI“ eine „VGPR“ erzielten, lag die „CR“/„VGPR“-Rate bei 57,6 % für „Mel“ und 47,5 % für „TMI“ (siehe Kapitel 3.5, S. 46). Dass der Unterschied in der „CR“-Rate auf die Konditionierungstherapie zurückzuführen ist, zeigt sich in praktisch identischen „CR“-Raten in den beiden Therapiearmen nach der Induktionstherapie (vergleiche Kapitel 3.5). Andere Studien, die im Rahmen der einmaligen Transplantation eine Ganzkörperbestrahlung beinhalteten, zeigten ähnliche „CR“-Raten: 22 % in der „IFM 90“-Studie (Attal, Harousseau et al. 1996), 34 % in der „HOVON24“-Studie (Sonneveld, van der Holt et al. 2007) und 29 % in der „IFM 9502“-Studie (Moreau, Facon et al. 2002). Im Einfachtransplantations-Therapiearm der „IFM 94“-Studie und dem Bestrahlungsarm der „IFM 9502“-Studie erzielten die Patienten eine ähnliche „CR“/„VGPR“-Rate von 42 % bzw. 48 % (Moreau, Facon et al. 2002; Attal, Harousseau et al. 2003). Mit 88,8 % zeigte sich die Gesamtansprechrate unter „TMI“ vergleichbar mit der in den oben genannten Studien von 81-100 % (Attal, Harousseau et al. 1996; Moreau, Facon et al. 2002; Attal, Harousseau et al. 2003; Einsele, Bamberg et al. 2003; Sonneveld, van der Holt et al. 2007).

Die unter Melphalan erreichte Gesamtansprechrate (96,6 %) ähnelt denen anderer Tandem-Transplantationsstudien mit bis zu 95,3 % (Attal, Harousseau et al. 2003; Moreau, Hullin et al. 2006; Bruno, Rotta et al. 2007). Obwohl in der „IFM 94“-Studie auch im Tandem-Arm eine Bestrahlung eingesetzt wurde, ist die „CR“/„VGPR“-Rate des „Mel“-Arms der „DSMM I“-Studie (57,6 %) mit den

ungefähr 50 % in den „IFM“-Studien vergleichbar (Attal, Harousseau et al. 2003; Attal, Harousseau et al. 2006) Jedoch gehört die Rate an kompletten Remissionen mit zu den höchsten, die bei einer Tandem-Transplantation vor der Kombination mit den Immunmodulatoren erreicht wurden. In der „Bologna 96“-Studie lag die „CR“/„nCR“-Rate der „ITT“ bei 47 % (Cavo, Tosi et al. 2007) und im Arm A der „IFM 99-04“-Studie bei 30,6 % (Moreau, Hullin et al. 2006). Im autologen Tandem-Arm der italienischen Studie von Bruno und Kollegen „CR“-Rate erzielten die Patienten eine „CR“-Rate von nur 26 %, jedoch waren die Kriterien für die Eingruppierung in die komplette Remission strikter als die in dieser Studie beschriebenen (Bruno, Rotta et al. 2007).

#### **4.7 Toxizitäten der Therapiearme und Knochenmarkrekonstitution**

Bezüglich der dritt- und viertgradigen Nebenwirkungen war unter „TMI“ eine signifikant höhere Rate an pulmonaler Toxizität, Mukositis und Schmerz zu verzeichnen (vgl. Tabelle 6, S.47). Der Therapiearm B beinhaltet mit Busulfan, Cyclophosphamid und der TMI drei Komponenten, in deren Nebenwirkungsprofil eine Lungenschädigung enthalten ist, wodurch eine gewisse Rate an pulmonaler Toxizität zu erwarten ist. Obwohl die Dosis von Busulfan gegenüber der Pilotstudie um 3 mg/kg Körpergewicht gesenkt wurde (Einsele, Bamberg et al. 2003), zeigte sich eine höhere Lungenschädigung im Vergleich zu Melphalan (8,8 % versus 1,7 %,  $p = 0,032$ ). Obwohl die mediane Zeit bis zur Rekonstitution des Knochenmarks (Tabelle 7, S.47) in beiden Therapiearmen bei 10 Tagen lag, war eine Tendenz zu langsamerer Erholung der Thrombozytenzahl unter „TMI“ zu verzeichnen. Dies entspricht den Daten in der Pilotstudie und ist zudem vergleichbar mit dem Bestrahlungsarm der „IFM 9502“-Studie (Moreau, Facon et al. 2002; Einsele, Bamberg et al. 2003). Trotz der vermehrten Nebenwirkungen lag die therapiebedingte Mortalität bei 2,5 % (2 von 80) im „TMI“-Arm. Diese gleicht der Pilotstudie mit 2 % (Einsele, Bamberg et al. 2003) und ist niedriger als im Bestrahlungsarm der „IFM 9502“-Studie (3,6 %) (Moreau, Facon et al. 2002). In der „Mel“-Gruppe trat kein Todesfall auf ( $p = 0,162$ ). Die absolute therapiebedingte Mortalität von 1 % liegt

deutlich unter der anderer randomisierter Studien mit ähnlichen Therapieprotokollen (Attal, Harousseau et al. 2003; Moreau, Hullin et al. 2006; Cavo, Tosi et al. 2007; Sonneveld, van der Holt et al. 2007).

#### **4.8 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die beiden untersuchten Konditionierungsarten mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des ereignisfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens oder des ereignis- und therapiefreien Überlebens. Auch für das maximale Ansprechen auf die Therapie ließ sich keine Überlegenheit für „TMI“ nachweisen. Unter Melphalan ließ sich zwar eine signifikant höhere Rate an kompletten Remissionen verzeichnen, jedoch glich sich die Summe der Patienten in kompletter und sehr guter partieller Remission in beiden Therapie-Armen. Da unter „TMI“ eine deutlich höhere Rate an dritt- und viertgradigen Toxizitäten verzeichnet wurde, ist im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten der Doppelhochdosis-Therapie mit Melphalan der Vorzug zu geben.

Dennoch sind weitere Verfahren der modifizierten Ganzkörperbestrahlung gerade in der Erprobung. Für die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) gibt es erste Hinweise auf eine mögliche Verwendung in der Therapie des multiplen Myeloms (Yeginer, Roeske et al. 2011). In einer Phase I/II-Studie zeigte die helikale Tomotherapie als Bestandteil einer autologen Tandemtransplantation eine mit Melphalan vergleichbare Organtoxizität (Somlo, Spielberger et al. 2011).

Die Immunmodulatoren Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid erzielten in der Induktionstherapie hohe Raten an kompletten Remissionen und verdrängten die klassischen Induktions-Regime (Barlogie, Pineda-Roman et al. 2008; Lokhorst, Schmidt-Wolf et al. 2008; Popat, Oakervee et al. 2008; Harousseau, Attal et al. 2010). Der Einsatz von Thalidomid in der Erhaltungstherapie kann das Überleben verlängern (Attal, Harousseau et al. 2006; Spencer, Prince et al. 2009). Lenalidomid scheint ein guter Kandidat für das Mittel der Wahl bei der Erhaltungstherapie zu sein, da es das

progressionsfreie Überleben verlängern kann und weniger neurotoxisch ist als Thalidomid (Attal, Lauwers et al. 2010; McCarthy, Owzar et al. 2011; Roussel, Facon et al. 2011). Bortezomib wird bereits sehr erfolgreich (teilweise in Kombination mit Melphalan) in der Konditionierung eingesetzt (Harousseau, Attal et al. 2010; Lonial, Kaufman et al. 2010; Roussel, Moreau et al. 2010).

#### **4.9 Fehlermöglichkeiten**

Die Subklassifizierung „sehr gute partielle Remission“ war nicht im ursprünglichen Studienprotokoll enthalten, sondern wurde nachträglich eingeführt. Auf diese Weise erfolgte die Beurteilung nur mittels der Dokumentation der bereits stattgefundenen Untersuchungen, ohne die Möglichkeit weitere Untersuchungen anzuordnen.

Die in Tabelle 4 (S. 39) aufgeführten Patientencharakteristika unterscheiden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Da allerdings die Zytogenetik nicht standardmäßig dokumentiert wurde (frühe Phase chronologisch betrachtet), lässt sich eine Heterogenität der Patienten bezüglich dieses wichtigen Prognosefaktors in den beiden Gruppen nicht ausschließen.

Es erfolgte keine Dokumentation der Rezidivtherapie. Insofern lässt sich nicht beurteilen, inwieweit Immunmodulatoren oder andere neue Therapieansätze das Langzeitüberleben beeinflusst haben.

## 5. Zusammenfassung

Das multiple Myelom ist trotz intensiver Forschung eine bisher unheilbare maligne Plasmazellerkrankung. Für jüngere Patienten ohne relevante Komorbiditäten ist die Behandlung mit einer Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation der Goldstandard. Bei einer geringen Rate an therapiebedingter Mortalität erzielt diese eine hohe Rate an kompletten Remissionen und damit die Wahrscheinlichkeit für ein längeres Überleben. Um die optimale Konditionierungstherapie zu finden, wurde eine Vielzahl von Chemotherapeutika, teilweise gekoppelt mit Ganzkörperbestrahlung, getestet.

In dem in dieser Dissertation schwerpunktmäßig analysierten Langzeit-Datensatzes der „DSMM I“-Studie erfolgte der prospektive Vergleich einer Doppelhochdosis-Chemotherapie mit Melphalan und zweimaliger autologer Stammzelltransplantation und einer Einfachhochdosis-Therapie mit modifizierter Ganzkörperbestrahlung, Busulfan und Cyclophosphamid und einfacher autologer Stammzelltransplantation. Es wurde untersucht, ob sich eines der beiden Konditionierungsschemata hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens, des maximalen Ansprechens auf die Therapie oder der Toxizität überlegen zeigte. Bisher publizierte Studien wiesen einen Vorteil der Tandem-Hochdosistherapie gegenüber der Einfachhochdosis-Therapie nach. In dieser Studie hatten beide Therapiegruppen ein exzellentes Gesamtüberleben. Es zeigte sich jedoch keine Überlegenheit einer der Therapien für das ereignisfreie und Gesamtüberleben, trotz signifikant höherer Ansprechrate unter Melphalan. Nach modifizierter Ganzkörperbestrahlung war, wie bereits in anderen Studien beschrieben, die Rate an Nebenwirkungen signifikant erhöht. Die Patienten litten vor allem unter Mukositis, Schmerzen und Pneumonitis. Somit ist die Doppelhochdosistherapie mit Melphalan Therapie der Wahl.

Die mediane Nachbeobachtungszeit von knapp 7 Jahren ist im Gegensatz zu vielen anderen Publikationen sehr viel länger als das mediane ereignisfreie Überleben. Dies spricht für die Validität der Daten.

## 6. Literaturverzeichnis

- Aktories, K., U. Förstermann, et al. (2009). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München, Urban & Fischer: S. 937f; S. 940-943; S. 958-960; S. 973f
- Albarracin, F. und R. Fonseca (2011). "Plasma cell leukemia." Blood Rev **25**(3): 107-112.
- Alegre, A., J. Diaz-Mediavilla, et al. (1998). "Autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a report of 259 cases from the Spanish Registry. Spanish Registry for Transplant in MM (Grupo Espanol de Trasplante Hematopoyetico-GETH) and PETHEMA." Bone Marrow Transplant **21**(2): 133-140.
- Alexander, D. D., P. J. Mink, et al. (2007). "Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature." Int J Cancer **120 Suppl 12**: 40-61.
- Alexanian, R., D. E. Bergsagel, et al. (1968). "Melphalan therapy for plasma cell myeloma." Blood **31**(1): 1-10.
- Alexanian, R., A. Haut, et al. (1969). "Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens." JAMA : the journal of the American Medical Association **208**(9): 1680-1685.
- Alexanian, R., M. A. Dimopoulos, et al. (1994). "Early myeloablative therapy for multiple myeloma." Blood **84**(12): 4278-4282.
- Attal, M., J. L. Harousseau, et al. (1996). "A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome." N Engl J Med **335**(2): 91-97.
- Attal, M., J. L. Harousseau, et al. (2003). "Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma." N Engl J Med **349**(26): 2495-2502.

- Attal, M., J. L. Harousseau, et al. (2006). "Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma." Blood **108**(10): 3289-3294.
- Attal, M., V. c. Lauwers, et al. (2010). "Maintenance Treatment with Lenalidomide After Transplantation for MYELOMA: Final Analysis of the IFM 2005-02." ASH Annual Meeting Abstracts **116**(21): S. 310.
- Avet-Loiseau, H., M. Attal, et al. (2007). "Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome." Blood **109**(8): 3489-3495.
- Barlogie, B., R. Hall, et al. (1986). "High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma." Blood **67**(5): 1298-1301.
- Barlogie, B., R. Alexanian, et al. (1987). "High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma." Blood **70**(3): 869-872.
- Barlogie, B., S. Jagannath, et al. (1997). "Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma." Blood **89**(3): 789-793.
- Barlogie, B., G. Tricot, et al. (2006). "Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma." N Engl J Med **354**(10): 1021-1030.
- Barlogie, B., M. Pineda-Roman, et al. (2008). "Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities." Blood **112**(8): 3115-3121.
- Barlogie, B., M. Attal, et al. (2010). "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." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **28**(7): 1209-1214.
- Bataille, R., D. Chappard, et al. (1991). "Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma." J Clin Invest **88**(1): 62-66.

- Bensinger, W. I., C. D. Buckner, et al. (1992). "Phase I study of busulfan and cyclophosphamide in preparation for allogeneic marrow transplant for patients with multiple myeloma." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **10**(9): 1492-1497.
- Bensinger, W. I., S. D. Rowley, et al. (1996a). "High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **14**(5): 1447-1456.
- Bensinger, W. I., C. D. Buckner, et al. (1996b). "Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome." Blood **88**(7): 2787-2793.
- Bergsagel, P. L. und W. M. Kuehl (2001). "Chromosome translocations in multiple myeloma." Oncogene **20**(40): 5611-5622.
- Bergsagel, P. L. und W. M. Kuehl (2005). "Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **23**(26): 6333-6338.
- Blade, J., D. Samson, et al. (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." British journal of haematology **102**(5): 1115-1123.
- Blade, J., L. Rosinol, et al. (2005). "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.
- Boffetta, P., O. van der Hel, et al. (2008). "Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma--a multicentre European case-control study." Int J Epidemiol **37**(5): 1080-1094.

- Bortz, J. und G. A. Lienert (2008). Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben. Heidelberg, Springer: S. 19.
- Bosch, A. und Z. Frias (1988). "Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **15**(6): 1363-1369.
- Bruno, B., M. Rotta, et al. (2007). "A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma." N Engl J Med **356**(11): 1110-1120.
- Cavo, M., G. Bandini, et al. (1998). "High-dose busulfan and cyclophosphamide are an effective conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in chemosensitive multiple myeloma." Bone Marrow Transplant **22**(1): 27-32.
- Cavo, M., P. Tosi, et al. (2007). "Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **25**(17): 2434-2441.
- Child, J. A., G. J. Morgan, et al. (2003). "High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma." N Engl J Med **348**(19): 1875-1883.
- Comenzo, R. L., H. Hassoun, et al. (2006). "Results of a phase I/II trial adding carmustine (300 mg/m<sup>2</sup>) to melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation." Leukemia **20**(2): 345-349.
- Copelan, E. A. und H. J. Deeg (1992). "Conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with lymphohematopoietic malignancies without the use of total body irradiation." Blood **80**(7): 1648-1658.
- Cunningham, D., L. Paz-Ares, et al. (1994). "High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **12**(4): 759-763.
- Dal Maso, L. und S. Franceschi (2006). "Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **15**(11): 2078-2085.

- Debes-Marun, C. S., G. W. Dewald, et al. (2003). "Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma." Leukemia **17**(2): 427-436.
- Dempke, W. (2006). Lehrbuch Hämato-Onkologie. Hämatologie - Onkologie - Hämostaseologie. Bern, Huber: S. 557.
- Dimopoulos, M. A. und E. Terpos (2010). "Multiple myeloma." Ann Oncol **21 Suppl 7**: vii143-150.
- Dispenzieri, A., M. Q. Lacy, et al. (2004). Multiple Myeloma. Multiple myeloma and related plasma cell disorders. M. A. Gertz and P. R. Greipp. Berlin, Heidelberg, Springer: 53-118.
- Durie, B. G. und S. E. Salmon (1975). "A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival." Cancer **36**(3): 842-854.
- Durie, B. G., J. L. Harousseau, et al. (2006). "International uniform response criteria for multiple myeloma." Leukemia **20**(9): 1467-1473.
- Edry, E. und D. Melamed (2004). "Receptor editing in positive and negative selection of B lymphopoiesis." J Immunol **173**(7): 4265-4271.
- Einsele, H., M. Bamberg, et al. (2003). "A new conditioning regimen involving total marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide followed by autologous PBSCT in patients with advanced multiple myeloma." Bone Marrow Transplant **32**(6): 593-599.
- Facon, T., P. Moreau, et al. (1999). "Comparison of high-dose melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> plus total body irradiation and high-dose melphalan 200mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimen for peripheral blood progenitor cell autotransplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Preliminary results of the IFM 9502 randomized trial." Blood **94**(10): 713a (Abstract 3150).
- Fairfax, K. A., A. Kallies, et al. (2008). "Plasma cell development: from B-cell subsets to long-term survival niches." Semin Immunol **20**(1): 49-58.

- Fassas, A. B., T. Spencer, et al. (2002). "Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma." British journal of haematology **118**(4): 1041-1047.
- Fayers, P. M., A. Palumbo, et al. (2011). "Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials." Blood **118**(5): 1239-1247.
- Ferland, J. P., P. Ravaud, et al. (1998). "High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial." Blood **92**(9): 3131-3136.
- Ferland, J. P., S. Katsahian, et al. (2005). "High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **23**(36): 9227-9233.
- Fisher, R. A. (1922). "On the Interpretation of  $\chi^2$  from Contingency Tables, and the Calculation of P." J Royal Stat Soc **85**(1): 87-94.
- Fonseca, R., C. S. Debes-Marun, et al. (2003). "The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma." Blood **102**(7): 2562-2567.
- Gahrton, G. (2011). Allogeneic Transplantation in Multiple Myeloma. Multiple Myeloma. T. Moehler and H. Goldschmidt, Springer Berlin Heidelberg. **183**: 273-284.
- Gerkes, E. H., M. M. de Jong, et al. (2007). "Familial multiple myeloma: report on two families and discussion of screening options." Hered Cancer Clin Pract **5**(2): 72-78.
- Gertz, M. A., M. Q. Lacy, et al. (2005). "Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy." Blood **106**(8): 2837-2840.
- Gianni, A. M., C. Tarella, et al. (1994). "High-dose sequential chemoradiotherapy, a widely applicable regimen, confers survival benefit

- to patients with high-risk multiple myeloma." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **12**(3): 503-509.
- Giuliani, N. und V. Rizzoli (2007). "Myeloma cells and bone marrow osteoblast interactions: role in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma." Leuk Lymphoma **48**(12): 2323-2329.
- Goedert, J. J., T. R. Cote, et al. (1998). "Spectrum of AIDS-associated malignant disorders." Lancet **351**(9119): 1833-1839.
- Goldschmidt, H., U. Hegenbart, et al. (1997). "High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma." Ann Oncol **8**(3): 243-246.
- Goldschmidt, H. (2010). Multiples Myelom. Die Onkologie. Teil 2. Solide Tumoren, Lymphome, Leukämien. W. Hiddemann and C. Bartram. Heidelberg, Springer Verlag: 1591-1607.
- Gore, M. E., P. J. Selby, et al. (1989). "Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission." Lancet **2**(8668): 879-882.
- Gregory, W. M., M. A. Richards, et al. (1992). "Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **10**(2): 334-342.
- Greipp, P. R., J. San Miguel, et al. (2005). "International staging system for multiple myeloma." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **23**(15): 3412-3420.
- Haas, R., I. Bruns, et al. (2011). High-Dose Therapy and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma. Multiple Myeloma. T. Moehler and H. Goldschmidt, Springer Berlin Heidelberg. **183**: 207-238.
- Harousseau, J. L., M. Attal, et al. (2009). "The role of complete response in multiple myeloma." Blood **114**(15): 3139-3146.
- Harousseau, J. L., M. Attal, et al. (2010). "Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction

- treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **28**(30): 4621-4629.
- Harousseau, J. L. und M. Dreyling (2010). "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **21 Suppl 5**: v155-157.
- Hideshima, T., P. L. Bergsagel, et al. (2004). "Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications." Blood **104**(3): 607-618.
- Hüsler, J. und H. Zimmermann (2010). Statistische Prinzipien für medizinische Projekte. Bern, Hans Huber: S. 257.
- Iwasaki, T. und H. Sano (2003). "Predicting treatment responses and disease progression in myeloma using serum vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels." Leuk Lymphoma **44**(8): 1347-1351.
- Jaffe, E. S., N. L. Harris, et al. (2001). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press: 142-156.
- Jemal, A., F. Bray, et al. (2011). "Global cancer statistics." CA Cancer J Clin **61**(2): 69-90.
- Kamprad, F. (2002). Strahlentherapeutische Aspekte der Ganzkörperbestrahlung zur Vorbereitung der Knochenmarktransplantation. Ganzkörperbestrahlung, Strahlenschutzsubstanzen, Strahlenexposition in der Diagnostik. 42. Jahrestagung der Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte eV. D. Gottschild and C. Reiners. München, Jena, Urban & Fischer: 23-32.
- Kaplan, E. L. und P. Meier (1958). "Nonparametric Estimation from Incomplete Observations." J Am Stat Assoc. **53**(282): 457-481.
- Kariyawan, C. C., D. A. Hughes, et al. (2007). "Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis." QJM **100**(10): 635-640.
- Kazmi, S. M., R. M. Saliba, et al. (2011). "Phase II trial of high-dose topotecan, melphalan and CY with autologous stem cell support for multiple myeloma." Bone Marrow Transplant **46**(4): 510-515.

- Keats, J. J., T. Reiman, et al. (2003). "In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression." Blood **101**(4): 1520-1529.
- Khuder, S. A. und A. B. Mutgi (1997). "Meta-analyses of multiple myeloma and farming." Am J Ind Med **32**(5): 510-516.
- Kleber, M., G. Ihorst, et al. (2009). "Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients." Eur J Haematol **83**(6): 519-527.
- Klein, B., A. Seckinger, et al. (2011). Molecular Pathogenesis of Multiple Myeloma: Chromosomal Aberrations, Changes in Gene Expression, Cytokine Networks, and the Bone Marrow Microenvironment Multiple Myeloma. T. Moehler and H. Goldschmidt, Springer Berlin Heidelberg. **183**: 39-86.
- Koreth, J., C. S. Cutler, et al. (2007). "High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Biol Blood Marrow Transplant **13**(2): 183-196.
- Kristinsson, S. Y., M. Bjorkholm, et al. (2009). "Patterns of hematologic malignancies and solid tumors among 37,838 first-degree relatives of 13,896 patients with multiple myeloma in Sweden." Int J Cancer **125**(9): 2147-2150.
- Kuehl, W. M. und P. L. Bergsagel (2002). "Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions." Nat Rev Cancer **2**(3): 175-187.
- Küppers, R., U. Klein, et al. (1999). "Cellular origin of human B-cell lymphomas." N Engl J Med **341**(20): 1520-1529.
- Kyle, R. A., M. A. Gertz, et al. (2003). "Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma." Mayo Clin Proc **78**(1): 21-33.
- Kyle, R. A., B. G. Durie, et al. (2010). "Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management." Leukemia **24**(6): 1121-1127.

- Lahuerta, J. J., M. V. Mateos, et al. (2010). "Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study." Haematologica **95**(11): 1913-1920.
- Landgren, O., R. A. Kyle, et al. (2009). "Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study." Blood **113**(22): 5412-5417.
- Landgren, O. und B. M. Weiss (2009). "Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis." Leukemia **23**(10): 1691-1697.
- Leigh, B. R., T. A. Kurtts, et al. (1993). "Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **25**(5): 801-804.
- Levy, V., S. Katsahian, et al. (2005). "A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy." Medicine (Baltimore) **84**(4): 250-260.
- Lohr, F. und F. Wenz (2007). *Strahlentherapie kompakt*. München, Urban & Fischer: S. 308.
- Lokhorst, H. M., O. J. Meuwissen, et al. (1992). "High-risk multiple myeloma treated with high-dose melphalan." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **10**(1): 47-51.
- Lokhorst, H. M., I. Schmidt-Wolf, et al. (2008). "Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma." Haematologica **93**(1): 124-127.
- Lokhorst, H., H. Einsele, et al. (2010). "International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **28**(29): 4521-4530.

- Lonial, S., J. Kaufman, et al. (2010). "A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: a dose- and schedule-finding study." Clin Cancer Res **16**(20): 5079-5086.
- Ludwig, H. und W. Mayr (1982). "Genetic aspects of susceptibility to multiple myeloma." Blood **59**(6): 1286-1291.
- Ludwig, H. und N. Zojer (2011). Supportive Therapy in Multiple Myeloma. Multiple Myeloma. T. Moehler and H. Goldschmidt, Springer Berlin Heidelberg. **183**: 307-333.
- Lynch, H. T., K. Ferrara, et al. (2008). "Familial myeloma." N Engl J Med **359**(2): 152-157.
- Mansi, J., F. da Costa, et al. (1992). "High-dose busulfan in patients with myeloma." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **10**(10): 1569-1573.
- Matsui, W., C. A. Huff, et al. (2004). "Characterization of clonogenic multiple myeloma cells." Blood **103**(6): 2332-2336.
- McCarthy, P., K. Owzar, et al. (2011). "Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB ECOG BMT-CTN 100104. 13th International Myeloma Workshop, Paris, France, May 3–6, 2011." Haematologica **96**(supplement 1): S. 23. Abstract.
- McElwain, T. J. und R. L. Powles (1983). "High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma." Lancet **2**(8354): 822-824.
- Mehta, J. und S. Singhal (2003). "Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias." Semin Thromb Hemost **29**(5): 467-471.
- Melton, L. J., 3rd, R. A. Kyle, et al. (2005). "Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study." J Bone Miner Res **20**(3): 487-493.
- Moreau, P., N. Milpied, et al. (1999). "Melphalan 220 mg/m<sup>2</sup> followed by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients with advanced multiple myeloma." Bone Marrow Transplant **23**(10): 1003-1006.

- Moreau, P., T. Facon, et al. (2002). "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 Myelome 9502 randomized trial." Blood **99**(3): 731-735.
- Moreau, P., C. Hullin, et al. (2006). "Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol." Blood **107**(1): 397-403.
- Mutschler, E., G. Geisslinger, et al. (2008). Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: S. 435; S. 925; S. 929-931; S. 933f; S.940.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group (1998). "Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **16**(12): 3832-3842.
- Neben, K., A. Jauch, et al. (2010). "Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation." Haematologica **95**(7): 1150-1157.
- Ogmundsdottir, H. M., V. Haraldsdottir, et al. (2005). "Familiality of benign and malignant paraproteinemias. A population-based cancer-registry study of multiple myeloma families." Haematologica **90**(1): 66-71.
- Otjacques, E., M. Binsfeld, et al. (2011). "Biological aspects of angiogenesis in multiple myeloma." Int J Hematol **94**(6): 505-518.
- Palumbo, A., S. Bringhen, et al. (2004). "Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial." Blood **104**(10): 3052-3057.
- Palumbo, A., O. Sezer, et al. (2009). "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.
- Palumbo, A. und K. Anderson (2011). "Multiple myeloma." N Engl J Med **364**(11): 1046-1060.
- Podar, K., D. Chauhan, et al. (2009). "Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy." Leukemia **23**(1): 10-24.
- Popat, R., H. E. Oakervee, et al. (2008). "Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up." British journal of haematology **141**(4): 512-516.
- Rajkumar, S. V., R. A. Kyle, et al. (2010). "Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence." Mayo Clin Proc **85**(10): 945-948.
- Rawstron, A. C., S. L. Barrans, et al. (2001). "In multiple myeloma, only a single stage of neoplastic plasma cell differentiation can be identified by VLA-5 and CD45 expression." British journal of haematology **113**(3): 794-802.
- Roodman, G. D. (2009). "Pathogenesis of myeloma bone disease." Leukemia **23**(3): 435-441.
- Roodman, G. D. (2010). "Pathogenesis of myeloma bone disease." J Cell Biochem **109**(2): 283-291.
- Roussel, M., P. Moreau, et al. (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**(1): 32-37.
- Roussel, M., T. Facon, et al. (2011). Firstline Treatment and Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. Multiple Myeloma. T. Moehler and H. Goldschmidt, Springer Berlin Heidelberg. **183**: 189-206.
- San Miguel, J. F., J. Blade Creixenti, et al. (1999). "Treatment of multiple myeloma." Haematologica **84**(1): 36-58.

- Santos, G. W. (1993). "Busulfan and cyclophosphamide versus cyclophosphamide and total body irradiation for marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia--a review." Leuk Lymphoma **11 Suppl 1**: 201-204.
- Schilling, G., J. Dierlamm, et al. (2005). "Prognostic impact of cytogenetic aberrations in patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of unknown significance." Hematol Oncol **23**(3-4): 102-107.
- Schumacher, M. und G. Schulgen/Kristiansen (2009). Intention-to-Treat Analyse. Methodik klinischer Studien, Springer Berlin Heidelberg: 161-169.
- SEER Program of the National Cancer Institute. (2011a, 10. November ). "SEER Cancer Statistics Review 1975-2008." Zugriff am 01.12.2011, von [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/results\\_single/sect\\_01\\_table.11\\_2\\_pgs.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/results_single/sect_01_table.11_2_pgs.pdf).
- SEER Program of the National Cancer Institute. (2011b, 10. November). "SEER Stat Fact Sheets: Myeloma." Zugriff am 01.12.2011, von <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
- Selby, P. J., T. J. McElwain, et al. (1987). "Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan." British journal of haematology **66**(1): 55-62.
- Shapiro-Shelef, M. und K. Calame (2005). "Regulation of plasma-cell development." Nat Rev Immunol **5**(3): 230-242.
- Smadja, N. V., C. Bastard, et al. (2001). "Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma." Blood **98**(7): 2229-2238.
- Somlo, G., R. Spielberger, et al. (2011). "Total marrow irradiation: a new ablative regimen as part of tandem autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma." Clin Cancer Res **17**(1): 174-182.
- Sonneveld, P., B. van der Holt, et al. (2007). "Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial." Haematologica **92**(7): 928-935.

- Spencer, A., H. M. Prince, et al. (2009). "Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **27**(11): 1788-1793.
- Swerdlow, S. H., E. Campo, et al. (2008). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC: 200-213.
- Szelenyi, H., E. D. Kreuser, et al. (2001). "Cyclophosphamide, adriamycin and dexamethasone (CAD) is a highly effective therapy for patients with advanced multiple myeloma." Ann Oncol **12**(1): 105-108.
- Terpos, E. und M. A. Dimopoulos (2005). "Myeloma bone disease: pathophysiology and management." Ann Oncol **16**(8): 1223-1231.
- Terpos, E., L. A. Moulopoulos, et al. (2011). "Advances in imaging and the management of myeloma bone disease." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **29**(14): 1907-1915.
- The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (1996). "ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)." Zugriff am 15.20.2011, von [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf).
- The International Myeloma Working Group (2003). "Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group." British journal of haematology **121**(5): 749-757.
- Tricot, G., B. Barlogie, et al. (1995). "Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities." Blood **86**(11): 4250-4256.
- Tricot, G., J. R. Sawyer, et al. (1997). "Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and

- autotransplants." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **15**(7): 2659-2666.
- Tutschka, P. J., E. A. Copelan, et al. (1987). "Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen." Blood **70**(5): 1382-1388.
- van de Donk, N. W., H. M. Lokhorst, et al. (2005). "Growth factors and antiapoptotic signaling pathways in multiple myeloma." Leukemia **19**(12): 2177-2185.
- van de Velde, H. J., X. Liu, et al. (2007). "Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma." Haematologica **92**(10): 1399-1406.
- Vesole, D. H., G. Tricot, et al. (1996). "Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned?" Blood **88**(3): 838-847.
- Waxman, A. J., P. J. Mink, et al. (2010). "Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study." Blood **116**(25): 5501-5506.
- Weiss, B. M., J. Abadie, et al. (2009). "A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients." Blood **113**(22): 5418-5422.
- Weiß, C. (2002). Basiswissen medizinische Statistik. Berlin, Springer: S. 247f; S.253.
- World Health Organization. (1979). "WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Offset Publication No. 48." Zugriff am 17.02.2011, von [http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO\\_OFFSET\\_48.pdf](http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_48.pdf).
- Yeginer, M., J. C. Roeske, et al. (2011). "Linear accelerator-based intensity-modulated total marrow irradiation technique for treatment of hematologic malignancies: a dosimetric feasibility study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **79**(4): 1256-1265.
- Zonder, J. A., J. Crowley, et al. (2010). "Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232)." Blood **116**(26): 5838-5841.

Zwiener, I., M. Blettner, et al. (2011). "Survival analysis—part 15 of a series on evaluation of scientific publications." Dtsch Arztebl Int **108**(10): 163–169.

## 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Molekulare Pathogenese des multiplen Myeloms.....	5
Abbildung 2: Schrotschussschädel (Terpos, Moulopoulos et al. 2011) .....	8
Abbildung 3: Serumelektrophorese (Goldschmidt 2010).....	8
Abbildung 4: Patientenfluss.....	37
Abbildung 5: Ereignisfreies Überleben („ITT“, n = 198) .....	40
Abbildung 6: Ereignisfreies Überleben („PP“, n = 105).....	41
Abbildung 7: Gesamtüberleben („ITT“, n = 198) .....	42
Abbildung 8: Gesamtüberleben („PP“, n = 105).....	43
Abbildung 9: Gesamtüberleben der Patienten in „CR“/“VGPR“ („ITT“, n = 106) 44	
Abbildung 10: Ereignisfreies und therapiefreies Überleben („ITT“, n = 198).....	45
Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon 1975	10
Tabelle 2: International Staging System (ISS) nach Greipp et al 2005.....	11
Tabelle 3: Gründe für den Ausschluss aus der „PP“ .....	38
Tabelle 4: Patientencharakteristika („ITT“) .....	39
Tabelle 5: Hazard Ratios für ereignisfreies und Gesamtüberleben („ITT“) .....	44
Tabelle 6: Nebenwirkungen WHO-Grad 3-5 abhängig von der Hochdosistherapie (Safety-Population) .....	47
Tabelle 7: Daten der Rekonstitution des Knochenmarks.....	47
Tabelle 8: Akutreaktionen an Normalgeweben während und nach Ganzkörperbestrahlung.....	81
Tabelle 9: Typische Spätfolgen an Normalgeweben nach Ganzkörperbestrahlung.....	82

## 8. Abkürzungsverzeichnis

ABMTR	Autologous Blood and Bone Marrow Registry
CR	Komplette Remission
DSMM	Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EFS	„Event-free survival“, ereignisfreies Überleben
EFTS	„event and treatment free survival“, ereignis- und therapiefreies Überleben
G-CSF	„granulocyte colony-stimulating factor“, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
Hb	Hämoglobin
HD	Hochdosistherapie
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
ID	Idarubicin + Dexamethason
IEV	Ifosfamid + Epirubicin + Etoposid
IFM	Intergroupe Francophone du Myelome
Ig	Immunglobulin
ITT	Intention-to-treat-Population
KI	95 %iges Konfidenzintervall
Mel	Melphalan
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
n	Patientenanzahl
nCR	n = near, fast komplette Remission
PP	Per-Protocol-Population, Patienten wurden protokoll-gemäß behandelt
PR	Partielle Remission
TMI	„Total marrow irradiation“, modifizierte Ganzkörperbestrahlung
VGPR	„Very good partial remission“, sehr gute partielle Remission

## 9. Anhang

### 9.1 Allgemeine unerwünschte Wirkungen von Zytostatika

Zytostatika wirken nicht spezifisch auf Tumorzellen, sondern auf alle sich schnell teilenden Zellen. Aus diesem Grund sind typischerweise betroffene Gewebe das Knochenmark, das gastrointestinale Epithel und die Haarfollikel. Die entsprechenden Nebenwirkungen äußern sich in Zeichen der Myelosuppression (beispielsweise Thrombo- und Leukopenie), Mucositis/Stomatitis und Haarausfall. Zudem kommen als häufigste Nebenwirkungen noch Übelkeit und Erbrechen hinzu. Eine besondere Bedeutung hat hierbei die chemorezeptive Triggerzone der Area postrema. Aufgrund der fehlenden Blut-Hirn-Schranke in diesem Bereich können die Medikamente hier direkt emetogen einwirken. Auch Reize aus dem Gastrointestinaltrakt spielen beim Erbrechen eine Rolle (Aktories, Förstermann et al. 2009).

### 9.2 Wirkung und spezielle Nebenwirkungen der verwendeten Chemotherapeutika

#### 9.2.1 Alkylierende Substanzen

Alkylanzien übertragen Alkylgruppen auf die Nukleinsäuren. Zudem führen sie zu Quervernetzungen innerhalb eines DNA-Strangs oder beider Stränge der Doppelhelix. So wird die Replikation und damit die Möglichkeit der Zellteilung beeinträchtigt. Als langfristige unerwünschte Wirkungen können aufgrund der Kanzerogenität Sekundärmalignome entstehen. Eine häufige Nebenwirkung ist auch die Oligo-/Azoospermie, die eine Sterilität zur Folge haben kann. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan und Busulfan gehören zu den alkylierenden Substanzen (Aktories, Förstermann et al. 2009).

**Cyclophosphamid** kann durch seine urotoxische Wirkung eine hämorrhagische Zystitis mit Hämaturie auslösen, weshalb es in Kombination mit

Mesna verabreicht wird. Die Myelosuppression ist jedoch die dosislimitierende Komponente. Bei hoher Dosierung wirkt Cyclophosphamid zudem kardiotoxisch. Eine fulminante Herzinsuffizienz mit hämorrhagischen Myocardnekrosen ist möglich. Zudem sind Lungenschäden in Form einer interstitiellen Pneumonie oder pulmonalen Fibrose möglich. In seltenen Fällen tritt auch eine Enzephalopathie auf (Aktories, Förstermann et al. 2009).

**Ifosfamid** hat die gleichen Nebenwirkungen wie Cyclophosphamid und erfordert aufgrund des Risikos einer hämorrhagischen Zystitis ebenfalls die Mesna-Prophylaxe. Bei 10-30 % der Patienten zeigt sich eine reversible Enzephalopathie in Form von Somnolenz, Verwirrtheit und Krampfanfällen bis hin zum Koma (Aktories, Förstermann et al. 2009).

**Melphalan** ist vor allem durch die dosislimitierende Myelosuppression gekennzeichnet (Aktories, Förstermann et al. 2009).

**Busulfan** verursacht eine starke Myelosuppression mit langen Neutropeniephasen. Die Bildung einer interstitiellen Lungenfibrose („Busulfan-Lunge“) ist möglich. Es wirkt neurotoxisch und kann Leberfunktionsstörungen verursachen (Aktories, Förstermann et al. 2009). Hierbei ist vor allem die venöse Verschlusskrankheit der Leber (VOD) zu nennen, deren Pathomechanismus noch nicht abschließend geklärt ist (Mutschler, Geisslinger et al. 2008). In 5-10% der Fälle tritt eine Hyperpigmentierung der Haut auf (Aktories, Förstermann et al. 2009).

### 9.2.2 Anthrazykline

Diese Antibiotika wurden ursprünglich aus Streptomyces-Arten isoliert. Ihre Wirkung beruht auf der Interkalation in die DNA, welche zur Hemmung der Nukleinsäure-Synthese führt. Durch die Hemmung der Topoisomerase-II und die Bildung von Radikalen werden DNA-Strangbrüche induziert (Mutschler, Geisslinger et al. 2008). Dosislimitierend ist die Myelosuppression. Jedoch sind die Anthrazykline vor allem durch ihre Kardiotoxizität gekennzeichnet. Die Frühform zeigt sich meist durch Herzrhythmusstörungen, wohingegen die Kumulation zur irreversiblen Kardiomyopathie führen kann. Die Ursache der Kardiotoxizität ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch wird eine große

Bedeutung der Radikalbildung zugeschrieben. Bei paravasaler Injektion können Gewebeerkrankungen entstehen (Aktories, Förstermann et al. 2009).

**Idarubicin** ist stark lipophil und kann darum gut in die Zellen eindringen. Es wirkt stärker als die anderen Anthrazykline (Mutschler, Geisslinger et al. 2008).

Bei **Epirubicin** ist die kumulative Kardiotoxizität niedriger als bei anderen Vertretern dieser Gruppe (Mutschler, Geisslinger et al. 2008).

### **9.2.3 Etoposid**

Etoposid gehört zur Gruppe der Topoisomerase-II-Inhibitoren. Durch die Blockade der Dissoziation der Topoisomerase-II von der DNA entstehen Strangbrüche, die den Zelltod initiieren. Das Risiko von Zweitmalignomen ist unter Verwendung dieser Zytostatika erhöht. Dosislimitierend ist die Myelosuppression. Auf eine langsame Applikation ist zu beachten, da eine rasche Gabe eine Hypotension auslösen kann (Mutschler, Geisslinger et al. 2008).

### **9.3 Dexamethason**

Als Vertreter der Glukokortikoide wird Dexamethason aufgrund seiner antiproliferativen Wirkung in Kombination mit anderen Substanzen zur Tumortherapie eingesetzt. Zahlreiche Nebenwirkungen sind möglich. Es soll hier nur auf die wichtigsten eingegangen werden. Die Gefahr einer Infektion oder der Reaktivierung von latenten Infekten ist durch die Immunsuppression erhöht. Zudem ist die Wundheilung verzögert. Durch den katabolen Effekt sind Atrophien von Muskulatur, Haut und Fettgewebe möglich. Aufgrund der Hemmung der Knochenneubildung kann eine Osteoporose entstehen. Eingriffe in den Glukose- und Fettstoffwechsel verursachen eine diabetogene Wirkung und die charakteristische Umverteilung des Fettgewebes. Auch das Thromboserisiko ist unter Therapie mit Glukokortikoiden erhöht. Es besteht zudem die Gefahr einer psychischen Veränderung. (Mutschler, Geisslinger et al. 2008).

#### **9.4 G-CSF**

G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“) ist ein Glykoprotein, welches die Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen der Granulozyten anregt. Zudem erfolgt eine vermehrte Freisetzung von neutrophilen Granulozyten ins periphere Blut. Auch die Wirkung der Neutrophilen soll angekurbelt werden.

G-CSF ist indiziert für die Mobilisation der Stammzellen vor Leukapherese und zur Verkürzung der zytostatikabedingten Neutropenie. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Knochenschmerzen, Kopf- und Rückenschmerzen, grippeähnliche Symptome und der Anstieg der Leberenzyme (Aktories, Förstermann et al. 2009).

#### **9.5 Interferon**

Interferon ist ein Glykoprotein, das in verschiedenen Isoformen vorkommt. Es zeigt eine antiproliferative Wirkung, die unter anderem auf die Suppression von Protoonkogenen zurückgeführt wird. Zelluläre Komponenten des Immunsystems wie die natürlichen Killerzellen und Monozyten werden aktiviert. Typische Nebenwirkungen sind grippeartige Symptome, Blutdruckabfall und Ödemneigung. Gelegentlich treten kardiovaskuläre Störungen, Depressionen und Verwirrtheit auf. Auch eine Myelosuppression ist möglich (Aktories, Förstermann et al. 2009).

#### **9.6 Wirkung und Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie**

In der molekularen Radiobiologie wird vermutet, dass der Mechanismus der Zellabtötung der Bestrahlung hauptsächlich auf der Schädigung der DNA beruht. DNA-Doppelstrangbrüche, die Bildung von Mikronuklei und Chromosomenaberrationen stehen mit dem Zelltod in Zusammenhang. Die Toxizität wird jedoch auch über Veränderungen anderer Zellbestandteile, beispielsweise der Zellmembran oder den Mikrotubuli und damit entstehenden veränderten zellulären Reaktionen vermittelt (Lohr und Wenz 2007). Bei einer Ganzkörperbestrahlung ist selbst bei optimaler räumlicher Dosisverteilung eine

gewisse Normalgewebstoxizität nicht vermeidbar. Jedoch sind fraktionierte Bestrahlungen einer hoch dosierten Einzeitbestrahlung überlegen. Nach der zeitlichen Komponente werden Frühreaktionen und Spätfolgen unterschieden. Bei den Akutreaktionen erfolgt zudem die Unterteilung in morphologische Reaktionen und funktionelle Reaktionen, die durch entsprechende supportive Maßnahmen weitgehend vermeidbar sind (Kamprad 2002). Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die typischen Akutreaktionen.

**Tabelle 8: Akutreaktionen an Normalgeweben während und nach Ganzkörperbestrahlung (Kamprad 2002)**

<b>Funktionelle Reaktionen</b>	<b>Morphologische Reaktionen</b>
Temperaturanstieg	Parotitis
Schüttelfrost	Xerostemie
Tachykardie	Mukositis
Übelkeit	Dermatitis
Erbrechen	
Kopfschmerz	
Bauchschmerz	
Diarrhoe	

Zudem sind Symptomüberlappungen durch Zytostatikatoxizität und Immunsuppression möglich.

Die radiogenen Spätfolgen sind praktisch nicht beeinflussbar. Zu den geschädigten Organen gehören vor allem Lunge, Augen, Leber, Nieren, Gonaden und endokrine Organe. Der Manifestationszeitpunkt ist hierbei variabel (Kamprad 2002).

**Tabelle 9: Typische Spätfolgen an Normalgeweben nach Ganzkörperbestrahlung (Kamprad 2002)**

Interstitielle Pneumonitis
Strahlenkatarakt
Nierenfunktionsstörung
Veno-occlusive Erkrankung (VOD)
Gonadale Insuffizienz
Endokrine Dysfunktion
Neurologische Defizite
Zweitumoren

## Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit entscheidend beigetragen haben.

Allen voran danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Prodekan der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg und Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg, für die Ermöglichung dieser Dissertation, die mit ihrer präzisen Analyse des Langzeitdatensatzes der „DSMM I“-Studie zur Wahl einer optimalen Therapie beim multiplen Myelom beitragen soll.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Stefan Knop, Oberarzt an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg für die hervorragende Betreuung. Mit großem Engagement stand er mir bei organisatorischen und fachlichen Fragen mit seinem Wissen und seiner umfassenden Erfahrung stets zur Seite.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen. Allen voran Herrn Dr .biol. hum. Christoph Meisner, ohne dessen Hilfe die statistische Auswertung der Daten nicht möglich gewesen wäre und Frau Birgit Baumann, die mir in unzähligen Telefongesprächen bei der Vervollständigung der Dokumentationsbögen geholfen hat.