

**Aus der Medizinische Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg**

Direktor: Prof. Dr. H. Einsele

**Klinische Parameter und deren Einfluss auf den Verlauf der primären
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beim
Multiplen Myelom**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Torsten Winterberg

aus Essen

Würzburg, August 2011

Referent: Prof. Dr. P. Reimer

Koreferent: Prof. Dr. M. Böck

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

4. Juni 2012

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1. Einleitung	1
1.1. Multiples Myelom	1
1.1.1. Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.2. Klinik und Diagnostik	8
1.1.3. Therapie	14
1.1.3.1 Allgemeines therapeutisches Konzept.....	14
1.1.3.2 Induktionstherapie bei transplantationsfähigen Patienten	17
1.1.3.3 Stammzellgewinnung	17
1.1.3.4 Hochdosischemotherapie und autologe Stammzell- transplantation.....	18
1.1.3.5 Erhaltungstherapie	19
1.1.3.6 Supportive Therapie	20
1.2. Fragestellung der Arbeit	22
2. Patienten und Methoden	25
2.1. Patientenkollektiv	25
2.2. Induktions-Chemotherapie.....	27
2.3. Mobilisierung von Stammzellen, Zeitpunkt und Durchführung der Stammzellapherese	27
2.4. Qualitätskontrolle	28
2.5. Vorbereitungsuntersuchungen vor Hochdosistherapie	28
2.6. Hochdosischemotherapie (Konditionierung)	29
2.7. Transplantation	29
2.8. Regeneration des Blutbildes	30
2.9. Begleitende Maßnahmen.....	31
2.10. Laborkontrollen / apparative Untersuchungen	32
2.11. Mukositis.....	33
2.12. Untersuchungen 60 Tage nach Transplantation	34
2.13. Komorbiditäts-Score	35
2.14. Dokumentation und statistische Auswertung	37
3. Ergebnisse	38
3.1. Patientenkollektiv.....	38

3.2.	Komorbiditätsscore	39
3.3.	Induktionstherapie	40
3.4.	Stammzellmobilisation	41
3.5.	Transplantations-Vorbereitung	42
3.6.	Transplantation	43
3.6.1.	Kinetik einzelner Laborwerte während der Transplantationsphase .	44
3.6.1.1	Leukozyten	44
3.6.1.2	Thrombozyten	44
3.6.1.3	C-reaktives Protein (CRP)	45
3.6.2.	Mukositis, parenterale Ernährung.....	45
3.6.3.	Fiebertage, Antibiotikage, Antimykotikage	46
3.6.3.1	Oral applizierte Antibiotika	47
3.6.3.2	Intravenös applizierte Antibiotika	48
3.6.3.3	Oral applizierte Antimykotika	48
3.6.3.4	Intravenös applizierte Antimykotika	48
3.6.3.5	Antivirale Therapie	49
3.6.4.	Blutprodukte	49
3.7.	Untersuchungen an Tag 60 nach Transplantation	49
3.8.	Hypothesen	51
3.8.1.	Fragestellung 1.....	51
3.8.2.	Fragestellung 2.....	54
3.8.3.	Fragestellung 3.....	54
3.8.4.	Fragestellung 4.....	55
3.8.5.	Fragestellung 5.....	58
3.8.6.	Fragestellung 6.....	60
3.9.	Ergebnisübersicht	62
4.	Diskussion.....	63
4.1.	Schlussfolgerung	78
5.	Zusammenfassung.....	79
6.	Literaturverzeichnis	80
7.	Abkürzungsverzeichnis	91
8.	Abbildungsverzeichnis.....	95
9.	Danksagung	98
10.	Lebenslauf	99

1. Einleitung

1.1. Multiples Myelom

1.1.1. Ätiologie und Pathogenese

Das Multiple Myelom ist eine maligne lymphoproliferative Erkrankung, die sich von entarteten B-Lymphozyten ableitet. Es gehört nosologisch zur Gruppe der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Die Erkrankung zeichnet sich durch die Akkumulation spezieller B-Zellen, den sogenannten Plasmazellen, im Knochenmark aus (1). Diese produzieren und sezernieren meist monoklonale Paraproteine bestimmter Antikörperklassen (→Tabelle 2).

Früher wurden im deutschsprachigen Raum die Begriffe Plasmozytom, M. Kahler und Multiples Myelom oft synonym gebraucht. Heute wird – auch in Anlehnung an die anglo-amerikanische Literatur – bei der generalisierten Verlaufsform der Erkrankung nur noch vom Multiplen Myelom gesprochen. Das Plasmozytom bezeichnet einen relativ seltenen, solitären extramedullären Plasmazelltumor.

Abgegrenzt vom Multiplen Myelom werden die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) und das „smouldering“ Multiple Myelom. Diese zeichnen sich durch fehlende Endorganschäden aus. Tabelle 1 gibt die aktuelle Klassifikation der Plasmazellneoplasien durch die World Health Organisation (WHO) wieder (2).

Beim MGUS ist definitionsgemäß die Knochenmarkinfiltration durch Plasmazellen kleiner als 10% und das monoklonale Paraprotein beträgt weniger als 3 g/dl. Wie das smouldering Multiple Myelom ist die Erkrankung meist über einen längeren Zeitraum stabil. Mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1% pro Jahr muss bei obigen Erkrankungen mit einem Übergang in ein symptomatisches Multiples Myelom oder eine Amyloidose gerechnet werden (3).

Unter einer Amyloidose versteht man eine Erkrankung, die mit Ablagerungen abnormaler Proteine, den sogenannten Amyloidfibrillen, in verschiedenen Geweben einhergeht. Da das Amyloid aus monoklonalen Leichtketten besteht, wird es mit „AL“ bezeichnet. Eine AL-Amyloidose geht häufig mit einem irreversiblen Funktionsverlust der betroffenen Gewebe einher. Bevorzugt betroffene Organe sind die Nieren, das Herz, das periphere Nervensystem, die Zunge sowie der Magen-Darm-Trakt (4).

Zudem sind Sonderformen des symptomatischen Multiplem Myeloms definiert. Beim asekretorischen Multiplen Myelom sind keine monoklonalen Paraproteine in Urin und/oder Serum nachzuweisen. Die Plasmazelleukämie zeichnet sich durch mindestens 20% Plasmazellen im peripheren Blutausschuss aus.

Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)	
Multiples Plasmazellmyelom	<ul style="list-style-type: none"> - Symptomatisches Multiples Myelom - Asymptomatisches („smouldering“) Myelom - Asekretorisches Myelom - Plasmazelleukämie
Plasmozytom	<ul style="list-style-type: none"> - Solitäres Plasmozytom des Skeletts - Solitäres extramedulläres Plasmozytom
Immunglobulin-Ablagerungskrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> - Primäre Amyloidose - Systemische Leicht- und Schwerkettenablagerungskrankheit - Osteosklerotisches Myelom (POEMS)

Tabelle 1, Plasmazellneoplasien (2)

Subtyp	Häufigkeit
IgG Kappa	34%
IgG Lambda	18%
IgA Kappa	13%
IgA Lambda	8%
IgD (Kappa und Lambda)	ca. 1%
IgM (Kappa und Lambda)	ca. 0,5%
Kappa Leichtketten	9%
Lambda Leichtketten	7%
Biklonale Myelome	2%
Asekretorisches Myelom	7%

Tabelle 2, Häufigkeiten der verschiedenen Subtypen (5)

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, nur selten (<5% aller Fälle) tritt es vor dem 40. Lebensjahr auf. Meist wird die Erkrankung zwischen dem 63. und dem 70. Lebensjahr diagnostiziert (6). In Europa beträgt die Neuerkrankungsrate etwa 6 Fälle auf 100.000 Einwohner, Afroamerikaner haben eine etwa doppelt so hohe Inzidenz wie Europäer (3, 7). Männer erkranken 1,4fach häufiger als Frauen (8). Insgesamt macht das Multiple Myelom ca. 10% aller hämatologischen Neoplasien und ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus (6).

Knochenfunde aus dem 2. Jahrhundert n. Chr. belegen die lange Existenz dieser Erkrankung (9). Der erste gut dokumentierte Fall der Neuzeit stammt aus dem Jahre 1844 (10). 1850 veröffentlichte Macintyre die Krankengeschichte des Gemüsewarenhändlers Thomas A. McBean, der über mehrere zum Teil ungewöhnliche Symptome klagte (körperliche Schwäche, Auffälligkeiten im Urin, Knochenbeschwerden). In seinem Urin konnte eine hohe Konzentration an Proteinen festgestellt werden, die im Verlauf nach seinem Entdecker, dem Chemiker Bence Jones, benannt wurden. Nach dem Tode McBeans wurden bei

mikroskopischen Untersuchungen seines Knochenmarkes die ersten Myelomzellen beschrieben (11, 12).

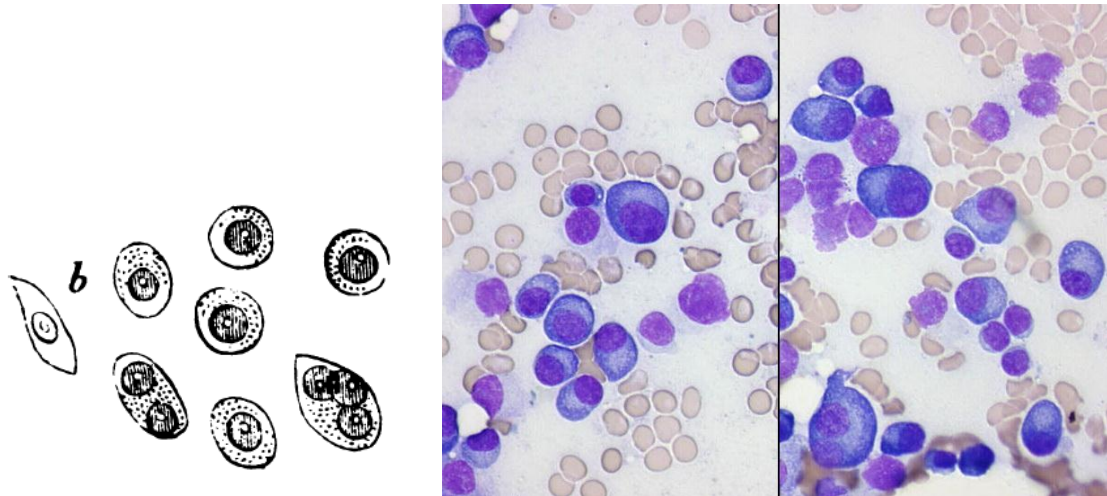


Abbildung 1 (links), historischer Holzschnitt von Myelomzellen (11)
Abbildung 2 (rechts), zytomorphologischer Befund bei Knochenmarkinfiltration durch Myelomzellen

Die Ätiologie der Erkrankung ist bis heute nicht vollständig geklärt. Eine wesentliche Rolle spielen möglicherweise Umweltfaktoren. Auch die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung erhöht das Risiko an einem Multiplen Myelom zu erkranken. So konnte bei Überlebenden der Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki eine 4,7fach höhere Erkrankungshäufigkeit nachgewiesen werden (13). Pestizide und andere kanzerogene Stoffe wurden früh als Risikofaktoren beschrieben. Bei Landwirten, die häufigen Kontakt zu Asbest oder Petroleum hatten, konnte ebenfalls eine Häufung der Krankheit beobachtet werden (14). Zu diskutieren ist auch eine genetische Disposition, da bei der schwarzen Bevölkerung Nordamerikas eine erhöhte Inzidenz besteht.

Die maligne Ursprungszelle des Multiplen Myeloms ist die Plasmazelle. Diese besitzt im Vergleich zu anderen hämatologischen Erkrankungen eine niedrige Proliferationsrate. Damit finden sich relativ selten maligne Zellen in der Metaphase, welche für klassische zytogenetische Untersuchungen notwendig sind (z.B. die Chromosomen-Bänderungsanalyse). Nur bei etwa 30-40% der Fälle können mit dieser Methode reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden, bei den übrigen Patienten findet sich keine ausreichende Anzahl von Metaphasen aus Myelomzellen (15–17).

Aus anderen molekularbasierten Methoden wie der vergleichenden genomischen Hybridisierung (CGH) oder der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), welche den Nachweis genomischer Veränderungen in sich nicht-teilenden Zellen ermöglichen, konnten komplexe Chromosomenaberrationen in nahezu 100% der untersuchten Fällen mit Multiplem Myelom oder MGUS nachgewiesen werden. Es finden sich vor allem zwei Tumor-Subgruppen: das hyperdiploide Myelom und das non-hyperdiploide Myelom. Letztgenanntes zeigt eine signifikante Häufung der Translokationen t(11;14), t(4;14) und t(14;16), sowie einen Verlust des Chromosoms 13 (del(13)) (18, 19).

Im Laufe der Entwicklung der B-Lymphozyten kommt es im Knochenmark und später im Keimzentrum der Lymphknoten zu genetischen Veränderungen der Immunglobulin-Gene. Zunächst werden die unterschiedlichen Genabschnitte zur Kodierung der Leicht- und Schwereketten der Immunglobuline zufällig miteinander kombiniert (VDJ-Rekombination). Im Verlauf der weiteren Reifung der B-Zellen wird die DNA mittels somatischer Hypermutation und Isotypenwechsel weiter modifiziert. Dies sorgt für die Variabilität der Antikörper und ist entscheidend für ein suffizientes adaptives Immunsystem. Die Zellen, deren Antikörper keine ausreichende Affinität zum jeweiligen Antigen besitzen, werden apoptotisch, während Lymphozyten mit hoher Affinität zum Antigen als langlebige Plasmazellen jahrelang im Knochenmark überleben (15, 20, 21). Abbildung 3 zeigt die Entwicklung der Vorläufer-B-Zellen zur Plasmazelle.

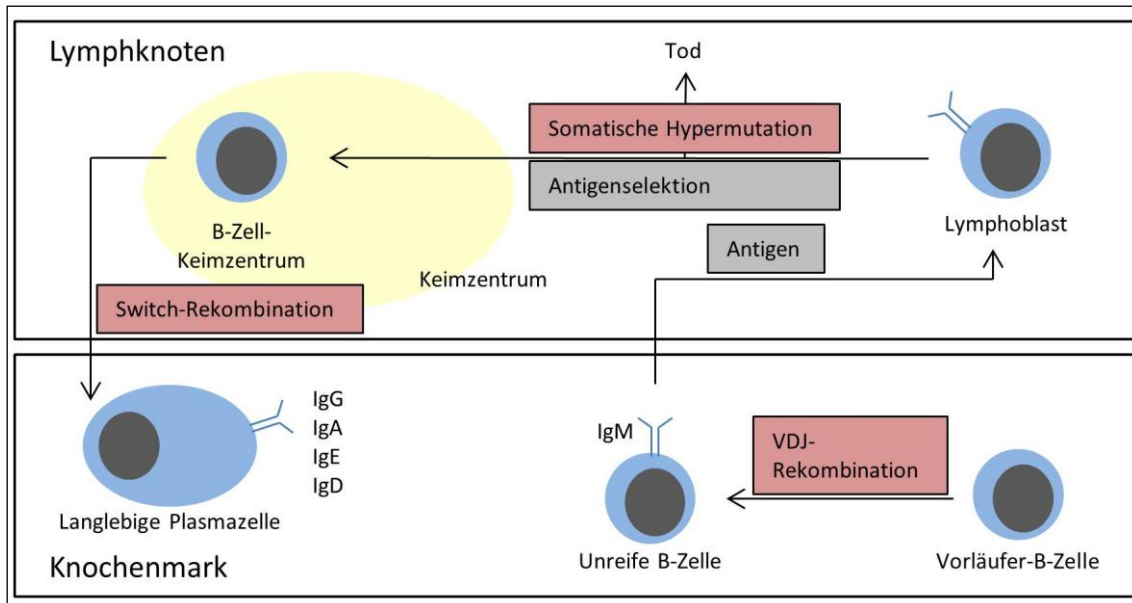


Abbildung 3, Plasmazell-Entwicklung, modifiziert nach Kuehl und Bergsagel (15, 21)

Auch bei etwa der Hälfte der Patienten mit MGUS oder Multiplem Myelom sind Veränderungen in dieser Region der DNA (Schwerkettenlocus, IgH, Bande 14q32) nachweisbar, weshalb ein Zusammenhang mit der Myelomgenese wahrscheinlich ist.

Insgesamt geht man bei der Entwicklung des malignen Myelomklons von einem Mehrschrittmmodell, ähnlich der Adenom-Karzinom-Sequenz bei der Entstehung des kolorektalen Karzinoms, aus (22). Dieses ist in Abbildung 4 dargestellt.

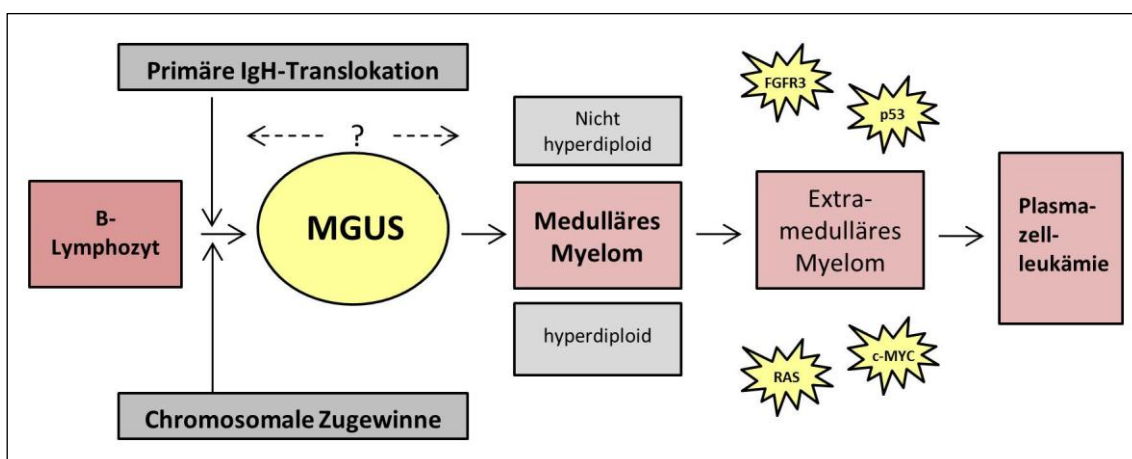


Abbildung 4, Genetisches Modell der Myelomentstehung, modifiziert nach Kuehl und Bergsagel (15, 21)

Durch fehlerhafte Modifikation im Bereich des Schwerkettenlocus und chromosomale Zugewinne der DNA entstehen aus gesunden B-Lymphozyten Myelomzellen. Die Zunahme aktivierender Mutationen verschiedener Onkogene (wie N-Ras, K-Ras oder FGFR3) bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (wie p53 oder c-myc) führen zu einem Progress der Erkrankung mit Übergang in ein symptomatisches Multiples Myelom oder seltener in eine Plasmazelleukämie.

Der Plasmazellklon produziert ein monoklonales Protein oder Immunglobulinfragment, welche der in Tabelle 2 aufgeführten Subklassen zugeordnet werden können. Da es sich um monoklonale Antikörper handelt, sind diese nur gegen ein Antigen gerichtet, so dass ein funktioneller Immundefekt auf humoraler Ebene entsteht.

Die Bindung der Myelomzellen an Stromazellen des Knochenmarks induziert die Bildung von Zytokinen und inflammatorischen Proteinen, von denen einige Osteoklasten aktivieren und analog OAF (Osteoklasten-aktivierende Faktoren) genannt werden. Hierzu zählen z.B. Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin-11 (IL-11), Hepatocyte Growth Factor (HGF), Macrophage Inflammatory Protein-1 (MIP-1) und Parathyroid Hormon-related Peptide (PTHrP). Durch die OAF wird die Expression des RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B) Liganden gesteigert und eine Aktivierung von Osteoklasten hervorgerufen (23–25).

So wird durch Interaktionen der Plasmazellen mit den Stromazellen ein „supportives Knochenmark-Mikroenvironment mit einem Netzwerk von Zytokinen“ geschaffen, welches die „Proliferation und Expansion“ der Myelomzellen fördert und zu einem „Verlust der Apoptose“ und damit zur „Immortalisierung der Plasmazellen“ führt (26).

1.1.2. Klinik und Diagnostik

Die Symptome des Multiplen Myeloms sind vor allem auf die Verdrängung der physiologischen Hämatopoese, die Interaktionen der Plasmazellen mit dem Knochenmark-Mikromilieu und den resultierenden Antikörpermangel zurückzuführen. Fünfundzwanzig Prozent der Patienten sind bei der Diagnosestellung asymptomatisch, die Erkrankung wird zufällig festgestellt. Bei der Mehrzahl der Patienten besteht jedoch eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit allgemeiner Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit sowie eine erhöhte Infektneigung oder Knochenschmerzen. Die klassische Kahler-Trias mit Knochenschmerzen, Kachexie und Proteinurie kommt bei fortgeschrittener Erkrankung vor und wird heute bei Erstdiagnose nur noch selten beobachtet.

Aufgrund der uncharakteristischen Symptome wird die Erkrankung häufig verzögert diagnostiziert. Durchschnittlich vergeht mehr als ein halbes Jahr, bis die definitive Diagnose gestellt werden kann (27).

Durch die erhöhte Synthese monoklonaler Antikörper, den Paraproteinen, kommt es zu einer für das Multiple Myelom charakteristischen Verteilung der Serumproteine in der Elektrophorese (Abbildung 5). Im Bereich der Gammaglobulinfraktion fällt ein hoher, schmaler Zacken, der sogenannte M-Gradient, auf. Mittels Immunfixationselektrophorese kann durch Zugabe markierter Antikörper und nachfolgender Elektrophorese der Subtyp des Paraproteins bestimmt werden.

Im Verlauf der Erkrankung entsteht durch den Mangel an polyklonalen Antikörpern typischerweise ein humoraler Immundefekt, welcher mit gehäuften Infekten einhergeht.

Durch die Produktion von OAF kommt es zu einer Aktivierung der Osteoklasten bei gleichzeitiger Verminderung der Osteoblasten. Dieses resultiert in einer Verschiebung des physiologischen Gleichgewichtes von Knochenauf- und -abbau (23) mit Bildung von Osteolysen und/oder einer diffusen Osteoporose, die bei bis zu 60% der Patienten zu pathologischen Knochenfrakturen führen (28, 29). Radiologisch finden sich aufgrund der fehlenden reaktiven

Knochenneubildung wie ausgestanzt wirkende Defekte des Skelettsystems. Diese lassen sich häufig besonders gut an der Wirbelsäule oder am Schädel (Abbildung 6) nachweisen. Die Häufigkeit der zu beobachtenden radiologischen Knochenveränderungen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Befund	% der Myelompatienten
Osteolysen	66
Pathologische Frakturen	26
Kompressionsfrakturen	22
Osteoporose	23
Osteosklerose	0,5
Unauffällig	21

Tabelle 3, Häufigkeit radiologischer Knochenveränderungen bei Erstdiagnose (30)

Wegen des gesteigerten Knochenumbaus kommt es bei ca. 15% der Erkrankten zur Entwicklung einer Hyperkalzämie. Klinisch imponieren Polyurie, Übelkeit mit Erbrechen, Herzrhythmusstörungen und neurologische Symptome bis zur Somnolenz (31).

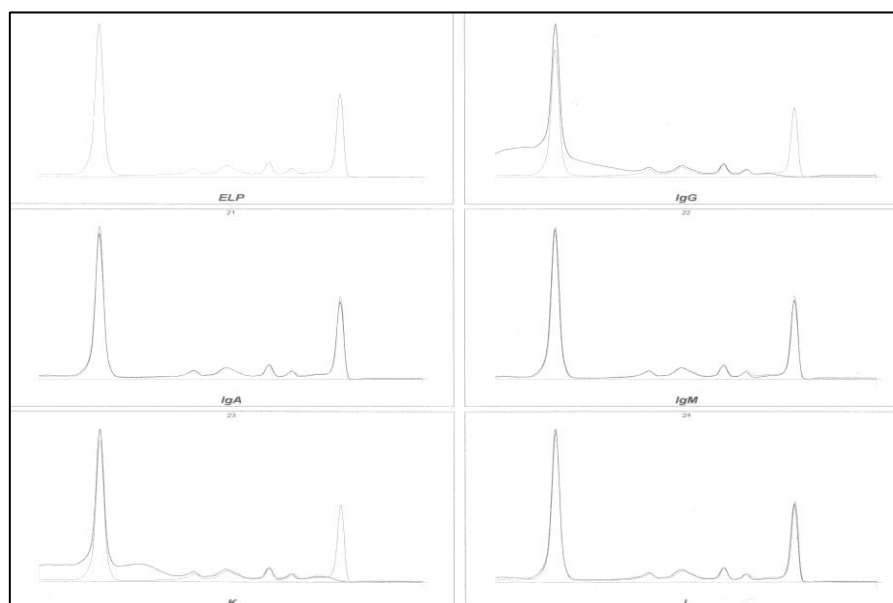


Abbildung 5, Immunfixationselektrophorese (hier: monoklonales IgG Kappa)



Abbildung 6, Osteolysen: oben links Oberarm; oben rechts LWK3+4, unten links Beckenschaufel, unten rechts Massa lateralis

Anämie, Leukozytopenie und Thrombopenie sind Folgen der Knochenmarkinsuffizienz durch die verdrängte physiologische Hämatopoese.

Sekundäre Nierenerkrankungen sind beim Multiplen Myelom relativ häufig (ca. 20-30% bei Diagnosestellung, im Verlauf bis ca. 50%) (32). Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Im Vordergrund stehen die toxischen Effekte der Leichtketten, aber auch Volumenmangel, rezidivierende Infektionen, Hyperkalzämie oder Medikamente im Rahmen der Myelom-Behandlung, die zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen können (33).

Relativ häufig findet sich eine Polyneuropathie, die als Folge der Interaktion der pathologischen Antikörper mit neuronalen Strukturen angesehen wird (34).

Tabelle 4 gibt die klinischen Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wieder.

Symptom	% der Patienten
Knochenschmerzen, inkl. Frakturen	65
Anämie	48
Frakturen, chirurgische Therapie erforderlich	10
Schwere bakterielle Infektion	5
Zentralnervöse Symptome	3
Periphere Neuropathie	3
Urämie	3
Blutungsneigung	3
Herpes zoster	2
Fieber als B-Symptom	1
Ödeme	1
Symptomfrei	25

Tabelle 4, Häufigkeit klinischer Symptome bei Erstdiagnose (35)

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms, wird eine Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt. Die empfohlene Labordiagnostik ist in Tabelle 5 zusammengefasst. Zur Detektion radiologischer Knochenveränderungen wurde früher ein radiografischer Skelettstatus, bekannt als das sogenannte „Pariser Schema“, durchgeführt. Heute kommen meist moderne Schnittbildverfahren zum Einsatz (Computertomographie (CT) als Ganzkörperknochen-CT und Kernspintomographie (MRT)), da hier vor allem kleinere Osteolysen im Bereich der Wirbelkörper besser erkannt werden können. Die Knochenmarkdiagnostik sollte zytogenetische Untersuchungen auf prognostisch relevante Veränderungen wie die Translokationen t(4;14) und t(14;16), sowie die Deletionen del(17p-) und del(13-) beinhalten.

Empfohlene Labordiagnostik bei Verdacht auf Multiples Myelom

Routinelabor mit Blutbild, Nierenretentionsparametern, Elektrolyten (inkl. Ca^{2+}), Lactatdehydrogenase (LDH), C-reaktivem Protein (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Gesamteiweiß, Albumin, Serumelektrophorese

β_2 -Mikroglobulin im Serum

Blutausstrich (Plasmazelleukämie)

Quantitative Immunglobuline, Immunfixationselektrophorese im Serum, freie Leichtketten

Urinelektrophorese und Immunfixationselektrophorese im Spontanurin

Gesamteiweiß und Leichtkettenausscheidung im 24 h Sammelurin

Tabelle 5, Empfohlene Labordiagnostik (31)

Um das symptomatische Myelom von den asymptomatischen Vorstufen (MGUS und smouldering Myelom) abzugrenzen, bedient man sich der sogenannten CRAB-Kriterien. Mithilfe dieser, erstmals von Durie beschriebenen Kriterien, werden die durch das Multiple Myelom verursachten Endorganschäden erfasst (Tabelle 6) (36).

Seit 2003 werden zur Diagnosesicherung die Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) angewendet (37). Die Diagnose eines symptomatischen Multiplen Myeloms setzt den Nachweis einer monoklonalen Gammopathie in Serum und/oder Urin, klonale Plasmazellen im Knochenmark und Endorganschäden nach den CRAB-Kriterien voraus. Die 1986 von Durie veröffentlichten Major- und Minorkriterien spielen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (38).

Die von Durie und Salmon 1975 entwickelte Stadieneinteilung (Tabelle 8) hat dagegen bis heute Bestand (39).

[C] Erhöhung des Serumcalciums	>2,75 mmol/l
[R] Niereninsuffizienz	>2 mg/dl
[A] Anämie	<10 g/dl
[B] Osteolysen / Osteoporose	

Tabelle 6, CRAB-Kriterien

Zur besseren Erfassung der Prognose des Multiplen Myeloms wurde das Internationale Staging System (ISS) etabliert. In multivariaten Rechenmodellen konnten bei über 10.000 Patienten zwei unabhängige Faktoren (β 2-Mikroglobulin und Albumin) ermittelt werden (Tabelle 7) (40).

Auch verschiedene chromosomale Defekte korrelieren mit einer signifikant schlechteren Prognose. Zu erwähnen sind hier vor allem die Deletionen del(13-) und del(17p-), sowie die Translokationen an Chromosom 14 (t(4;14), t(14;16), t(11;14)) (41).

Stadium	Kriterium		Medianes Überleben (Monate)
	β 2-Mikroglobulin (mg/dl)	Albumin (g/l)	
Stadium I	<3,5	>3,5	62
Stadium II	Weder I noch III		44
Stadium III	>5,5		29

Tabelle 7, International Staging System (ISS)

Stadium I Tumormasse $<0,6 \times 10^{12}/m^2$	Alle Kriterien müssen erfüllt sein: Hb >10 g/dl Serumcalcium normal Keine oder nur eine Osteolyse Geringe Konzentration monoklonaler Immunglobuline IgG <5 g/dl IgA <3 g/dl Leichtketten im Urin <4 g/24 h
Stadium II	Weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III Tumormasse $>1,2 \times 10^{12}/m^2$	Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein: Hb $<8,5$ g/dl Serumcalcium erhöht Mehr als eine Osteolyse Hohe Konzentration monoklonaler Immunglobuline IgG >7 g/dl IgA >5 g/dl Leichtketten im Urin >12 g/24 h
A) Kreatinin <2 mg/dl B) Kreatinin ≥ 2 mg/dl	

Tabelle 8, Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon (39)

1.1.3. Therapie

1.1.3.1 Allgemeines therapeutisches Konzept

Die Systemtherapie des Multiplen Myeloms hat sich durch zahlreiche neue Entwicklungen in den letzten Jahren stark gewandelt und befindet sich weiterhin im Umbruch (42).

Die Indikation zur Behandlung besteht beim symptomatischen Multiplen Myelom, das heißt wenn mindestens eins der oben aufgeführten CRAB-Kriterien erfüllt ist. Weitere Behandlungsindikationen sind der Nachweis einer Amyloidose, ein Hyperviskositäts-Syndrom oder rezidivierende Infekte (37).

Generell gilt das Multiple Myelom als nicht heilbare Erkrankung, so dass die Therapie palliativen Charakter, d.h. lebensverlängernd, krankheitsverzögernd und symptomlindernd, hat.

Nach einer ersten zytoreduktiven Therapie, der Induktionstherapie, wird bei Myelompatienten in gutem Allgemeinzustand eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation empfohlen (43). Eine absolute Altersobergrenze für diese Therapieform existiert nicht, vielmehr sollten in erster Linie klinische Gesichtspunkte berücksichtigt werden (44). In großen Zentren werden Patienten bis zum 70. – 75. Lebensjahr mit einer Hochdosischemotherapie behandelt. Voraussetzung für diesen Therapieansatz ist eine vorherige autologe Blutstammzellgewinnung. Diese sollte frühzeitig im Krankheitsverlauf erfolgen, um nicht durch die Gabe potentiell stammzelltoxischer Substanzen gefährdet zu werden.

Mit einer konventionellen Chemotherapie (z.B. Melphalan/Prednisolon) beträgt die mittlere Lebensdauer nach Diagnosestellung ca. 3 Jahre (45, 46). Durch den Einsatz einer Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellsupport konnte das mediane Gesamtüberleben von Myelompatienten auf ca. 5 Jahre gesteigert werden.

Bei ausgewählten Patienten (z.B. jungen Patienten mit Hochrisikokonstellation) wird der Einsatz einer – potentiell kurativen – allogenen Stammzelltransplantation in Studien untersucht. Die transplantierten T-Lymphozyten des Spenders können sich gegen die Myelomzellen des Empfängers (Graft-versus-Myeloma-Effekt, GvM Effekt) richten. Dem im Vergleich zur autologen Transplantation niedrigeren Rate an Rezidiven steht eine deutlich erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) gegenüber (47). Die zytoreduktiven Effekte einer Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport und der GvM-Reaktion einer allogenen Transplantation wurden in einem „Auto-Allo-Konzept“ kombiniert. Dieses Prozedere wurde in vier prospektiven Studien überprüft, ein Überlebensvorteil konnte nur in einer Arbeit gezeigt werden (48–51). Hauptprobleme waren ausgeprägte Graft-versus-Host Erkrankungen (GvHD) und die schlechte Langzeitkontrolle des

Multiplen Myeloms. Bis zum Vorliegen weiterer zum Teil bereits abgeschlossener randomisierter Arbeiten sollten allogene Transplantationen beim Multiplen Myelom aufgrund der hohen TRM und dem nicht gesicherten kurativen Potential weiterhin zunächst nur in kontrollierten Studien durchgeführt werden.

Bei Patienten, die wegen ihres Alters oder klinischen Zustandes nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kommen oder nach einer solchen einen Rückfall der Erkrankung erleiden, bietet sich eine große Auswahl an Therapieprotokollen an. Mehrere Studien konnten belegen, dass durch die Kombination mit einer „neuen Substanz“ die Ergebnisse verbessert werden konnten (52–54). Als neue Substanzen werden der Proteasom-Inhibitor Bortezomib und die Immunmodulatoren Lenalidomid und Thalidomid verstanden, die sich von der Wirkungsweise klassischer Chemotherapeutika unterscheiden.

Das Therapieansprechen wird durch die zuerst von Durie beschriebenen EBMT-Kriterien beurteilt (36). Hauptparameter des Therapieansprechens ist die Reduktion des Myelomproteins, welche mit der Reduktion der Tumormasse korreliert. Tabelle 9 gibt die Subkategorien der Remission wieder.

Subkategorie	Kriterien
CR (komplette Remission)	Negative Immundefixationselektrophorese, Plasmazellinfiltrate im KM <5%
VGPR (sehr gute partielle Remission)	Positive Immundefixationselektrophorese, Plasmazellinfiltrate im KM <5%
PR (partielle Remission)	>50% Reduktion des Paraproteins
SD (stabile Erkrankung)	Keine CR, VGPR, Progress
PD (Progress)	Steigerung um 25% im Vergleich zum Besten Ansprechen bezüglich: KM, Serumprotein, Osteolysen

Tabelle 9, Modifiziertes Therapieansprechen nach den EBMT-Kriterien (36)

1.1.3.2 Induktionstherapie bei transplantationsfähigen Patienten

Die Induktionstherapie soll eine zügige Krankheitskontrolle ermöglichen. Zudem muss bei der Auswahl der zytotoxischen Therapie eine geplante Stammzellgewinnung berücksichtigt werden. Die Verwendung potentiell stammzelltoxischer Substanzen wie der alkylierenden Substanz Melphalan sollte daher vermieden werden (55).

In den letzten Jahren hat durch die Entwicklung der „neuen Substanzen“ ein Wechsel der bevorzugten Behandlungsregime stattgefunden (56). Vincristin-haltige und Anthrazyklin-basierte Protokolle (z.B. VID, VAD) (57) werden heute weitgehend von Bortezomib-haltigen Induktionsprotokollen aufgrund besserer Ansprechraten ersetzt (58, 59).

1.1.3.3 Stammzellgewinnung

Bei Patienten mit Multiplem Myelom hat sich die periphere Apherese von hämatopoetischen Stammzellen im Gegensatz zur Entnahme von Knochenmarksblut aufgrund der einfachen Durchführbarkeit, der möglicherweise geringeren Kontamination des Präparates durch Myelomzellen und der schnelleren Regeneration nach einer Transplantation durchgesetzt (60–62). Normalerweise zirkulieren nur wenige Vorläuferzellen der Granulopoese im peripheren Blut. Durch die Gabe einer Chemotherapie und anschließender Stimulation der Granulopoese mit Wachstumsfaktoren, wie dem Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF), werden vermehrt Stammzellen in die Blutbahn ausgeschwemmt. Die zirkulierenden hämatopoetischen Stammzellen werden mittels Durchflusszytometrie anhand des Oberflächenmarkers CD (Cluster of Differentiation) 34 bestimmt. Als zytostatische Therapie, hier als Mobilisationstherapie bezeichnet, werden Cyclophosphamid- oder Ifosfamid-haltige Regime bevorzugt. Können ausreichend CD34-positive Stammzellen im peripheren Blut nachgewiesen werden, folgt eine Apherese, die gegebenenfalls am Folgetag wiederholt wird (63, 64). Dieses Vorgehen resultiert in einem signifikant höheren Ertrag an Stammzellen als eine alleiniger Stimulation mit G-CSF (65, 66).

Sollte keine erfolgreiche Stammzellmobilisation mit obigem Vorgehen gelingen, kann mit Hilfe der relativ neuen Substanz Mozobil in Kombination mit G-CSF ein erneuter Versuch der Stammzellapherese erfolgen (67). Mozobil wirkt über eine Hemmung der Verankerung von Stammzellen im Knochenmark.

1.1.3.4 Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation

In London wurden Anfang der 1980er Jahre erste Erfahrungen mit einer hochdosierten Melphalantherapie gesammelt. Melphalan wurde in einer Dosierung von 100 bis 140 mg/m² ohne autologen Stammzellsupport appliziert. Zwar fand sich eine sehr gute Wirksamkeit der Therapie, allerdings ergab sich durch die Chemotherapie-induzierte Granulozytopenie (<500 /µl) von ca. 4 Wochen eine therapieassoziierte Mortalität von 10-17% (68, 69). Die Einführung der autologen Knochenmarktransplantation Mitte der 1980er Jahre durch Barlogie et al. verkürzte die Leukopeniezeit auf ca. zwei bis drei Wochen (70). Dies führte zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität (43, 71, 72). Im Weiteren konnten positive Erfahrungen mit durch Chemotherapie und GM-CSF mobilisierte Stammzellen aus dem peripheren Blut in Verbindung mit einer Hochdosistherapie gemacht werden. Ein Vorteil im Vergleich zu aus dem Knochenmark gewonnenen Stammzellen war die raschere hämatopoetische Regeneration (meist innerhalb von 14 Tagen) (73). Der klinische Nutzen dieses Therapiekonzeptes wurde erstmals durch die Untersuchungen von Attal et al. 1996 gezeigt. Es fand sich eine deutliche Überlegenheit der Patienten in der Hochdosistherapiegruppe bei der Primärtherapie des Multiplen Myeloms im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie (43). Sieben Jahre später kam die britische Forschungsgruppe um Child zu ähnlich guten Ergebnissen (74). Weitere randomisierte Studien bestätigten die Überlegenheit einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms (75–78). Seitdem gilt die Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation in

der Primärbehandlung geeigneter Patienten mit Multiplen Myelom als Therapie der ersten Wahl.

Die oben genannten großen prospektiven Studien (43, 74–78) sind darauf ausgelegt, die Überlegenheit der Hochdosistherapie im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie zu zeigen. Hierzu werten diese Analysen vor allem Parameter wie das Gesamtüberleben oder das ereignisfreie Überleben aus. Die prospektive Beobachtung klinischer Einflussgrößen (Dauer der G-CSF Gabe, Menge der transfundierten Stammzellen) auf den Verlauf einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation unter standardisierten Bedingungen sind dagegen selten. Auch ergeben sich durch teilweise strenge Ein- und Ausschlusskriterien im Vergleich zum nicht selektierten Patientenkollektiv bessere Ergebnisse.

Bislang gibt es keine dem Melphalan überlegene Substanz im Hochdosiskonzept. Trotz der Strahlensensibilität der Myelomzellen brachte die Kombination der Chemotherapie mit einer Ganzkörperbestrahlung keinen Vorteil im Vergleich zur alleinigen Melphalangabe (79).

Heute werden meist 140 bis 200 mg/m² Melphalan an einem oder verteilt auf zwei aufeinanderfolgende Tage appliziert. Nach zweitägigem Abstand zur Chemotherapie werden mindestens $2,0 \times 10^6$ CD34-positive Stammzellen pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) intravenös transfundiert.

Im weiteren Verlauf der Transplantation kommt es durch die Myelotoxizität des Melphalans zu einer Trizytopenie. Der Zeitraum, in dem die Leukozyten unter 1.000 / μ l liegen, wird als Aplasiephase bezeichnet und ist durch eine erhöhte Gefahr für infektiöse Komplikationen gekennzeichnet.

1.1.3.5 Erhaltungstherapie

Da es sich beim Multiplen Myelom um eine prinzipiell unheilbare Erkrankung handelt, wurde schon früh nach Möglichkeiten der Remissionserhaltung gesucht. Erste Versuche mit Alkylanzien schlugen allerdings fehl, da sie das Risiko für Infektionen stark erhöhten (80). Für das Zytokin Interferon- α konnte

ein geringer Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur alleinigen Beobachtung gezeigt werden (81). Allerdings kam es unter Interferon regelmäßig zu Nebenwirkungen wie Leuko- oder Thrombozytopenie, Fieber oder Depressionen, die zu einer signifikanten Morbidität führen, sodass sich diese Substanz in der Erhaltungstherapie des Multiplen Myeloms nicht durchsetzen konnte. Einige Studien berichteten über gute Ergebnisse mit einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid (82), allerdings gibt es auch Berichte über die Wirkungslosigkeit einer derartigen Therapie bei Patienten nach Hochdosistherapie (83). Zudem ist bei einer längeren Erhaltungstherapie mit Thalidomid mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen wie z.B. Thrombosen oder Polyneuropathien zu rechnen.

Auch für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid oder Bortezomib gibt es erste Studien. Der Stellenwert dieser Substanzen, insbesondere unter Berücksichtigung der Dosis, Dauer und der Lebensqualität, muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings noch offen bleiben.

1.1.3.6 Supportive Therapie

Bei einer nicht kurativ behandelbaren Erkrankung wie dem Multiplen Myelom spielt die supportive Therapie eine große Rolle. So gilt es, durch die Erkrankung hervorgerufene Symptome effektiv zu lindern und eventuelle Nebenwirkungen durch die Therapie so weit wie möglich zu verhindern. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Radioonkologen, Orthopäden oder Chirurgen ist bei der Therapie des Multiplen Myeloms entscheidend. Es wurde gezeigt, dass die Lebensqualität durch eine adäquate Supportivtherapie signifikant verbessert werden konnte (84).

Ca. 70% aller Myelompatienten klagen im Verlauf ihrer Erkrankung über Knochenschmerzen (35). Deshalb ist eine frühzeitige und effektive Schmerztherapie unerlässlich. Empfohlen werden vor allem Opiode und deren Kombination mit peripheren Schmerzmitteln und Koanalgetika. Nichtsteroidale Antirheumatika sind aufgrund ihrer Nephrotoxizität häufig nicht geeignet.

Bei Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper besteht die Möglichkeit der Durchführung einer Vertebro- oder Kyphoplastie (85). Auch kann eine niedrig dosierte Bestrahlung bei Knochenschmerzen wirksam sein.

Zusätzlich wird bei allen Patienten mit symptomatischem Multiplen Myelom und ossärem Befall die Gabe von Bisphosphonaten empfohlen. Diese wirken hauptsächlich direkt am Knochen und führen durch Hemmung der Osteoklastentätigkeit zu einer Verringerung der Knochenresorption (86). Die positiven Effekte der Bisphosphonattherapie sind gut dokumentiert (87).

Bei rund 50% der Myelompatienten besteht bei Diagnosestellung eine Anämie (88), im weiteren Verlauf der Erkrankung leiden etwa zwei Drittel unter den Symptomen der Blutarmut. Gründe sind zum einen eine verdrängende Knochenmarkinfiltration durch Myelomzellen, zum anderen Nierenfunktionsstörungen mit Erythropoetinmangel. Zusätzlich verstärkt der myelosuppressive Effekt der eingesetzten Chemotherapeutika die Anämieneigung (1).

Als Behandlungsoptionen stehen die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten oder während einer Chemotherapie oder bei relevanter Niereninsuffizienz auch die Gabe rekombinanten humanen Erythropoetins (rhEPO) zur Verfügung. Die Transfusion von Erythrozyten führt zur schnellen Beseitigung der Anämiesymptome. Regelmäßige Gaben gehen jedoch mit einer Eisenüberladung einher. Mehrere Studien favorisieren daher die Langzeittherapie mit rhEPO; hier konnte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden (88, 89).

Durch rezidivierende Zytopenien, einen Antikörpermangel und die Behandlung mit Zytostatika und Steroiden sind Myelompatienten häufig infektgefährdet. Bei gesichertem IgG-Mangel und rezidivierenden antibiotikapflichtigen Infekten ist die wiederholte Gabe von rekombinanten Immunglobulinen sinnvoll (90).

1.2. Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht den Transplantationsverlauf von Patienten mit Multiplem Myelom, die primär eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erhalten haben. Hierzu wurden verschiedene klinische Parameter, die während der Transplantationsphase erfasst wurden, katalogisiert. Mit Hilfe deskriptiver Statistik konnte so der Verlauf der Transplantation beschrieben werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, Parameter zu detektieren, welche besonderen Einfluss auf den Verlauf der Transplantation haben, um so eine bessere Vorhersagbarkeit dieser Standardtherapie zu ermöglichen und ggf. Risikofaktoren für Nebenwirkungen zu ermitteln.

Hierfür wurden sechs Hypothesen formuliert und folgende Fragestellungen statistisch untersucht:

Hypothese 1:

Die Dauer der G-CSF Gabe hat Einfluss auf die Regenerationsdauer der Leukozyten und wirkt sich indirekt positiv auf den Grad der Mukositis, die Fiebertage und die Antibiotikatage aus.

Fragestellung 1:

Gibt es Unterschiede zwischen längerer und kürzerer G-CSF Gabe (G-CSF ab Tag „+3“ bzw. „+7“) in Bezug auf

- a. die Zeit bis zur Regeneration der Leukozyten
- b. die Zeit bis zur Regeneration der Thrombozyten
- c. den Grad der Mukositis
- d. die Fiebertage
- e. die Dauer der antibiotischen Therapie?

Hypothese 2:

Ältere und krankere Patienten verbleiben aufgrund von Komplikationen während der Transplantationsphase länger stationär im Krankenhaus.

Fragestellung 2:

Korreliert die Aufenthaltsdauer der Patienten mit

- a. dem Alter
- b. dem Komorbiditätsscore (HCT-CI-Index)?

Hypothese 3:

Patienten, die auf die Induktionstherapie gut angesprochen haben, haben auch ein gutes Ansprechen am Tag 60 nach der Transplantation und dieses ist abhängig von der Anzahl der transplantierten Stammzellen.

Fragestellung 3:

Korreliert der Remissionsstatus an Tag 60 nach Transplantation mit

- a. der Anzahl der übertragenen Stammzellen
- b. dem Remissionsstatus vor Hochdosistherapie (zum Zeitpunkt der Transplantations-Vorbereitung)?

Hypothese 4:

Die Zahl der übertragenen Stammzellen wirkt sich positiv auf verschiedene klinische Parameter aus. Je mehr Stammzellen übertragen werden, desto schneller ist die Regeneration von Leukozyten und Thrombozyten und desto weniger Komplikationen treten auf.

Fragestellung 4:

Korreliert die Anzahl der übertragenen Stammzellen mit

- a. der Aufenthaltsdauer
- b. der Dauer der antibiotischen Therapie

- c. den Fiebertagen
- d. dem Grad der Mukositis
- e. der Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate
- f. der Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate
- g. der Dauer der parenteralen Ernährung
- h. der Zeit bis zur Regeneration der Leukozyten
- i. der Zeit bis zur Regeneration der Thrombozyten?

Hypothese 5:

Die Art der letzten Induktionstherapie ist ein entscheidender Parameter für das Ansprechen der Hochdosistherapie.

Fragestellung 5:

Korreliert die Art der letzten Induktionstherapie mit

- a. dem Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantations-Vorbereitung
- b. dem Remissionsstatus an Tag 60 nach Transplantation
- c. der Knochenmarkinfiltration zum Zeitpunkt der Transplantations-Vorbereitung
- d. der Knochenmarkinfiltration an Tag 60 nach Transplantation?

Hypothese 6:

Patienten mit stärkerem Ausmaß an Myelom-assoziierten Endorganschäden sprechen schlechter auf die Hochdosistherapie an und sind länger während der Transplantation im Krankenhaus.

Fragestellung 6:

Korreliert die Anzahl der CRAB-Kriterien mit

- a. dem Remissionsstatus an Tag 60 nach Transplantation
- b. der Dauer des stationären Aufenthalts?

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Die Daten in dieser Arbeit stammen von 90 konsekutiven Patienten mit Multiplem Myelom, welche im Zeitraum vom 11.04.2005 bis zum 08.11.2010 mit einer Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation in den Kliniken Essen Süd (Abteilung für Hämatologie, Internistische Onkologie und Stammzelltransplantation) behandelt wurden. Erfasst wurden nur Transplantationen in der ersten Therapielinie. Bei Patienten, die eine zweite Transplantation erhielten, wurde nur die erste Behandlung ausgewertet. Als erste Therapielinie wurde die erste Transplantation nach Diagnosestellung und Durchführung einer Induktionschemotherapie definiert.

Nach Diagnosestellung und Induktionschemotherapie wurde zunächst eine Stammzellmobilisation mit anschließender Stammzellapherese durchgeführt. Nach Regeneration des Blutbildes folgten die Vorbereitungsuntersuchungen. Bei Dokumentation eines Ansprechens (mindestens im Sinne einer partiellen Remission (PR)) erfolgte die Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. Sechzig Tage nach diesem Prozedere wurde das Ansprechen der Therapie im Rahmen der „Tag 60 Untersuchungen“ kontrolliert.

Anhand der erhobenen Laborparameter, der Patientenakten und der Entlassungsbriefe wurden die in Tabelle 10 aufgeführten Parameter erfasst. Ebenfalls aufgenommen wurde der Zeitpunkt eines Rezidivs und die Wiederaufnahme einer erneuten Therapie („Time to progression“, „Time to next treatment“).

Für viele der im folgenden beschriebenen Arbeitsschritte (Stammzellapherese, Qualitätskontrolle) existieren in den Kliniken Essen Süd sogenannte Standardvorgehensweisen (standard operation procedure, SOP).

Patientendaten		Diagnosestellung	Induktion	PBSC-T	Tag 60
Name	MM-Typ	MM-Typ	Beginn	Datum	Remissionsstatus
Geburtsdatum	Stadium nach Salmon und Durie	Stadium nach Salmon und Durie	Art, Anzahl der Zyklen	Alter	KM-Infiltration an Tag 60
Geschlecht	Erstdiagnose	Erstdiagnose	Ansprechen nach Induktion	Aufenthaltsdauer (in Tagen)	
Komorbiditäts-Score (HCT-CI-Score)	Endorgan-Schäden (CRAB)	Endorgan-Schäden (CRAB)	Mobilisierungs- Protokoll	Melphalandois	
	ISS-Score	ISS-Score	Ausbeute an CD34-positiven Stammzellen (x10 ⁶ /kg KG)	Transfundierte CD34-positive Stammzellen (x10 ⁶ /kg KG)	
			Datum der Stammzellapherese	Leukozytopeniedauer (<1.000 /µl in Tagen)	
			Bisphosphonate	Thrombozytopeniedauer (<20.000 /µl in Tagen)	
			Bestrahlung	Antibiotika-Therapie (i.v.) (in Tagen)	
			KM-Infiltration vor Hochdosis-therapie	Antimykotika-Therapie (i.v.) (in Tagen)	
				Fieber > 38,5°C (in Tagen)	
				Sonstige antinfektiösen Therapien (p.o.)	
				Grad der Mukositis	
				Parenterale Ernährung (in Tagen)	
				Anzahl der transfundierten EKs	
				Anzahl der transfundierten TKs	

Tabelle 10, Erhobene Parameter

2.2. Induktions-Chemotherapie

Nach Diagnosestellung und einer eventuellen Bestrahlung frakturgefährdeter Osteolysen (n=16, 18%) folgte die Induktionschemotherapie. Die Anzahl der Zyklen und die Art der applizierten Therapien waren unterschiedlich. Die Art der letzten Induktionstherapie vor der Hochdosistherapie wurde in drei Gruppen eingeteilt. Es wurden Bortezomib-, Anthrazyklin- und Melphalan-haltige Chemotherapieregime unterschieden.

2.3. Mobilisierung von Stammzellen, Zeitpunkt und Durchführung der Stammzellapherese

Fünfundachtzig der 90 Patienten erhielten zur Mobilisierung eine Polychemotherapie nach dem CAD Protokoll (Cyclophosphamid 2.000 mg/m² Tag 1-2, Adriamycin 70 mg/m² Tag 1 und Dexamethason 40 mg absolut Tag 1-4). Bei fünf Patienten (6%) wurde aufgrund kardialer Vorerkrankungen auf das potentiell kardiotoxische Adriamycin verzichtet.

Während der Leukopeniephase wurde die Granulopoese mit G-CSF (s.c.) stimuliert und die Zahl der zirkulierenden CD34-positiven Zellen nach Durchschreiten des Nadirs täglich bestimmt.

Die Stammzellapherese wurde bei signifikantem Anstieg der zirkulierenden CD34-positiven Zellen in Abhängigkeit der Gesamtleukozytenzahl eingeleitet.

Dazu wurden großvolumige periphervenöse Zugänge bzw. ein großvolumiger zentralvenöser Katheter (V. jugularis interna) verwendet. Zur Apherese wurde ein COBE® Spectra Zellseparator (Version 6.1, CaridianBCT, Inc., Abbildung 8) eingesetzt. Konnte an einem Tag keine ausreichende Anzahl Stammzellen (Zielsetzung: 5,0 x 10⁶/kg KG CD34-positive Zellen) gesammelt werden, wurde die Prozedur an bis zu drei aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt.

2.4. Qualitätskontrolle

Das Apheresat wurde durchflusszytometrisch (Cytomics FC500, Beckman Coulter) untersucht. Mit Hilfe des CD34 Stem-Kit® (Beckman Coulter) erfolgte die Erfassung der Vitalität und die Messung des Anteils der CD34-positiven Zellen. Nach Zusatz der Gefrierschutzlösung (10% Hydroxyethylstärke (HAES), Patientenplasma und Dimethylsulfoxid (DMSO)) und Umfüllen in Kryobeutel (Baxter) wurden diese in einer Einfrierkammer (Bio Freeze BV50, CONSARCTIC) temperaturkontrolliert eingefroren. Diese Prozedur fand in einem speziellen Reinraum statt. Die Lagerung erfolgte in Gefrierbehältern bei ca. -178°C (BSF 350, CONSARCTIC). Ca. 3 Tage nach dem Einfrieren wurde eine weitere Vitalitätsmessung durchgeführt. Hierzu wurde der miteingefrorenen Testampulle Acridin-Orange zugegeben und diese fluoreszenzmikroskopisch ausgewertet. So konnte gewährleistet werden, dass die Stammzellen den Einfriervorgang unbeschadet überstehen.

2.5. Vorbereitungsuntersuchungen vor Hochdosistherapie

Nach erfolgter Stammzellapherese und Regeneration des Blutbildes wurde bei allen Patienten der Remissionsstatus reevaluiert (inkl. Knochenmarkinfiltration). Zusätzliche erfolgten Untersuchungen zur Einschätzung der Organfunktion und damit zur Abschätzung möglicher Therapienebenwirkungen. Die genauen Untersuchungen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Blutuntersuchungen	Apparative Untersuchungen	Hämatologische Untersuchungen
Virologie (CMV, VZV, HSV1,2, EBV, Hepatitis A,B,C, HIV 1,2); Bakteriologie (Mundspülflüssigkeit, Urin, Stuhl); Routinelabor (inkl. Hormone (Testosteron, Östrogene, Progesteron, FSH, LH); Immunglobuline; Kreatinin-Clearance; Immunfixations-elektrophorese; Blutgruppe;	Röntgen-Thorax; EKG; Echokardiographie; Spiroergometrie; Abdomensonographie; Lungenfunktion; Bronchoskopie (inkl. Bronchialspülflüssigkeit / bronchoalveolärer Lavage);	Knochenmarks-zytologie/-histologie; Lymphozyten-subpopulation;

Tabelle 11, Untersuchungen vor geplanter autologer Stammzelltransplantation

2.6. Hochdosischemotherapie (Konditionierung)

Nach Anlage eines zentralvenösen Katheters (ZVK) wurde bei allen Patienten vor der autologen Stammzelltransplantation Melphalan in einer Dosierung von 200 mg/m² am Tag -3 appliziert. Bei fünf Patienten (6%) wurde die Dosis aufgrund von Vorerkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz) auf 140-160 mg/m² reduziert. Neun Patienten (10%) erhielten die Konditionierung über zwei Tage (Tag -4 und -3).

2.7. Transplantation

Die Retransfusion der Blutstammzellen erfolgte drei Tage nach Konditionierung. Der Tag der Transplantation wurde als Tag 0 definiert.

Die kryokonservierten Stammzellen wurden in speziellen Behältern (CD-8, CONSARCTIC, gefüllt mit flüssigem Stickstoff) auf die KMT-Station gebracht. Hier erfolgte der kontrollierte Auftauvorgang in einem Heißluft-Gerät mit Adaptionsgelkissen (Sahara, Transmed®, Abbildung 7). Nach Erreichen von 0°C wurde die Viskosität des Präparates manuell überprüft und die Zellen über ein Standardtransfusionsgerät (Sangofix®, Braun, Porengröße 200 µm) nach aseptischer Verbindung zum ZVK transfundiert.

Während der gesamten Zeit der Transplantation wurden die Vitalparameter der Patienten automatisch überwacht.



Abbildung 7 (links), Sahara
Abbildung 8 (rechts), COBE® Spectra Zellseparator

2.8. Regeneration des Blutbildes

Bei 52 Patienten (58%) wurde ab dem Tag „+7“ zur Unterstützung der Granulopoese G-CSF s.c. appliziert. Bei den restlichen 38 Patienten (42%) wurde diese Therapie schon ab Tag „+3“ durchgeführt. Hierdurch wurden zwei Gruppen definiert (Gruppe „+3“ und Gruppe „+7“).

Der Tag, an dem die Leukozytenzahl stabil über 1.000 / μ l lag, wurde als Ende der Aplasiedauer definiert. Dieser Wert wurde im Rahmen der Auswertung erfasst. Bei den Thrombozyten wurde der Tag, an dem die Thrombozyten stabil über 20.000 / μ l lagen, als Ende der Thrombopeniephase festgelegt.

Nach Rückbildung eventueller Infektionsprobleme und Stabilisierung des Blutbildes konnten die Patienten aus der stationären Behandlung entlassen werden. Die gesamte Aufenthaltsdauer (d.h. Anzahl der vollen Tage zwischen Aufnahme und Entlassung) wurde dokumentiert.

2.9. Begleitende Maßnahmen

Während des Aufenthaltes waren die Patienten in speziellen KMT-Zimmern in Einzel- oder Doppelbelegung untergebracht. Jeder Raum bildet eine reinraumähnliche Funktionseinheit und ist durch Schleusen zu betreten.

Das medikamentöse Prozedere war weitgehend standardisiert. Alle Patienten erhielten zur hochdosierten Melphalantherapie eine antiemetische Therapie, bestehend aus Dexamethason (3 x 4 mg/d) und Ondansetron (2 x 8 mg/d). Bei unzureichender Wirksamkeit wurde die Therapie um Metoclopramid (3 x 10 mg/d) und/oder Dimenhydrinat (100 mg) erweitert. Hierunter konnte die Chemotherapie-assoziierte Übelkeit gut kontrolliert werden. Die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (Omeprazol 20 mg/d) war obligat.

Zusätzlich bekamen die Patienten eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (Enoxaparin 2000 IE/d). Diese Medikation wurde bei einer Thrombozytenzahl unter 30.000 / μ l beendet.

Ferner erfolgte eine antiepileptische Prophylaxe mit Phenobarbital (100 mg/d bis Tag -2).

Zur Vorbeugung einer Pneumocystis carinii Pneumonie (PCP) wurde bei allen Patienten eine prophylaktische Therapie mit Trimethoprim und Sulfamethoxazol (2 x 160/800 mg/d, dienstags und freitags) eingeleitet.

In der Aplasiephase wurde zunächst eine antibiotische Therapie mit Ofloxacin (2 x 500 mg/d) aufgenommen, bei Auftreten von Infektionszeichen (CRP-Erhöhung, Fieber) erfolgte die Eskalation der Therapie auf ein breiter wirksames, Pseudomonas-aktives Penicillinderivat (Piperacillin/Combactam bzw. Piperacillin/Tazobactam) sowie eine Focussuche (mikrobiologisches Screening (Stuhl, Urin, Blut, Sputum), Röntgenbild der Lunge). Bei Nichtansprechen wurde die Therapie auf Imipenem (4 x 0,5 g i.v./d) umgestellt. Kam es hierunter zu keiner Entfieberung binnen 72 h, wurde computertomografisch nach atypischen Lungeninfiltraten gefahndet und ggf. die Therapie um ein Antimykotikum ergänzt. Weitere Antibiotika wurden bei Bedarf eingesetzt (bei V.a. grampositive Erreger Vancomycin i.v., bei Nachweis oder dringendem V.a. Clostridien-Toxin-assoziierte Durchfälle Metronidazol p.o.).

Eine antimykotische Prophylaxe (z.B. mit Fluconazol, Posaconazol) wurde nur bei Risikopatienten (z.B. starken Rauchern, Patienten mit durchgemachter Pilzpneumonie) durchgeführt.

Im Rahmen der Auswertung wurden die Tage der Antibiotika-Therapie (gezählt wurden die vollen Tage, an denen intravenöse Antibiotika appliziert wurden), die Tage der Antimykotikatherapie (volle Tage mit intravenöser Antimykotika-Gabe) und die Fiebertage (als Fiebertag wurde ein Tag mit einer Temperatur von mehr als 38,5 °C definiert) erfasst.

Bei Abfall des Hämoglobinwertes unter 8,0 g/dl wurden zwei bestrahlte Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert. Sanken die Thrombozyten unter einen Wert von 10.000 / μ l oder traten Blutungszeichen auf, erfolgte die Transfusion eines bestrahlten Thrombozytenkonzentrates. Die Anzahl der transfundierten Blutprodukte wurde dokumentiert.

2.10. Laborkontrollen / apparative Untersuchungen

Bei allen Patienten wurde während des gesamten Aufenthaltes täglich eine Laboruntersuchung durchgeführt. Einmal wöchentlich wurden

Mundspülflüssigkeit, Urin und Stuhl mikrobiologisch untersucht. Ebenfalls wöchentlich fanden EKG und echokardiografische Verlaufskontrollen statt.

Die während des gesamten Aufenthaltes erhobenen Laborparameter wurden mit Hilfe unseres Laborprogramms (ixserv.[®], ixmid[®] Software Technologie GmbH) in Excel[®]-Datenblätter exportiert. Damit die Werte verglichen werden konnten, erfolgte mittels eines speziell programmierten VisualBasic[®] Macros die Zuordnung der einzelnen Laborparameter zu den jeweiligen Chemotherapie-tagen (auch hier wurde die Transplantation als Tag 0 definiert). Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte im Excel[®] Programm.

Röntgenbilder und/oder Computertomogramme der Lunge wurden, wie oben erwähnt, bei persistierendem Fieber ohne eruierbaren Focus veranlasst. Weitere Untersuchungen wurden nur bei strenger Indikationsstellung eingeleitet.

2.11. Mukositis

Die Mundschleimhaut wurde täglich inspiziert und der Grad der mukosalen Läsionen analog unten aufgeführter Tabelle (Tabelle 12) dokumentiert. Die Auswertung erfasst den maximalen Grad der Mukositis während des gesamten Aufenthaltes.

Zur Prophylaxe wurde mit der Gabe von 15 ml/d Amphotericin B-Suspension begonnen. Bei Nichtverträglichkeit erfolgte die Gabe von Salviathymol N[®] und/oder Kamillentee. Kam es zum Auftreten von Schleimhautläsionen, wurde Blutwurz-Lösung eingesetzt.

Bei Mukositis-assoziierten Beschwerden erfolgte die Einleitung einer analgetischen Therapie, vorzugsweise mit transdermalen Opiaten (Fentanyl). War die Nahrungsaufnahme erheblich eingeschränkt, wurde eine parenterale Ernährung eingeleitet. Im Rahmen der Auswertung wurden die Tage mit parenteraler Ernährung dokumentiert.

Bei zwei Patienten (2%) wurde Palifermin, ein humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor, eingesetzt.

Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Keine Nebenwirkung im Mundbereich vorhanden	Entzündungen und Rötungen	Entzündliche Rötungen, Geschwüre, Patient kann feste Nahrung schlucken	Geschwüre, ausgeweitete, entzündliche Rötungen, Patient kann keine feste Nahrung schlucken	Mukositis so ausgedehnt, dass eine Ernährung über den Mund nicht möglich ist

Tabelle 12, Einteilung der Mukositis-Schweregrade nach WHO (91)

2.12. Untersuchungen 60 Tage nach Transplantation

Sechzig Tage nach der Transplantation wurden alle Patienten untersucht. Ausgewertet wurde das Ansprechen nach EBMT-Kriterien (Tabelle 9) und die noch bestehende Knochenmarkinfiltration. Tabelle 14 gibt die gesamten diagnostischen Untersuchungen im Detail wieder.

Der Remissionsstatus (vor und Tag 60 nach Transplantation) wurde verschiedenen Zahlenwerte von eins bis fünf zugewiesen, dies wurde in Tabelle 13 veranschaulicht.

CR	VGPR	PR	SD	PD
1	2	3	4	5

Tabelle 13, Erfasster Remissionsstatus

Blutuntersuchungen	Apparative Untersuchungen	Hämatologische Untersuchungen
Routinelabor (inkl. Hormone (Testosteron, Östrogene, Progesteron, FSH, LH); Immunglobuline; Kreatinin-Clearance; Immunfixations-elektrophorese; Blutgruppe;	Röntgen-Thorax; EKG; Echokardiographie; Spiroergometrie; Lungenfunktion;	Knochenmarks-zytologie/-histologie; Lymphozyten-subpopulation;

Tabelle 14, Untersuchungen am Tag 60 nach autologer Stammzelltransplantation

2.13. Komorbiditäts-Score

Anhand der vorliegenden Daten der Patientenakten wurde für jeden Patienten ein Komorbiditäts-Index erhoben. Hierfür wurde ein für allogene transplantierte Patienten adaptierter sogenannter HCT-CI-Score benutzt. Die unten aufgeführte Tabelle 15 gibt einen Überblick über diesen Score. Die Addition der einzelnen Werte ergibt den HCT-CI-Score.

Komorbidität	Definition	HCT-CI Score
Arrhythmie	Vorhofflimmern, -flattern, Sick Sinus Syndrom, ventrikuläre Arrhythmien	1
Kardial	KHK	1
Entzündliche Darmerkrankungen	M. Crohn, C. ulcerosa	1
Diabetes mellitus	Behandlungspflichtig über Diät hinaus	1

Zerebrovaskuläre Erkrankungen	TIA oder Apoplex	1
Psychiatrische Probleme	Depression, Angstzustände	1
Leichte Lebererkrankung	Hepatitis, Bilirubin oder GPT/GOT $\leq 1,5$ x Norm erhöht	1
Adipositas	BMI >35 kg/m ²	1
Infektion	Dauernde antibiotische Therapie	1
Rheumatologische Erkrankung	SLE, RA, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica	2
Ulcera ventriculi/duodeni	Therapiebedürftig	2
Mäßig-schwere Nierenerkrankung	Kreatinin >2 mg/dl, Hämodialyse, Z.n. Transplantation	2
Mäßige Lungenerkrankung	FEV1 66-80%, Belastungsdyspnoe	2
Tumorerkrankung (MM nicht mit erfasst)	Jede Tumorbehandlung in der Vorgeschichte (bis auf Nicht-Melanom-Hautkrebs)	3
Herzklappenerkrankung	Außer Mitralklappenprolaps	3
Schwere Lungenerkrankung	FEV1 $<65\%$, O ₂ -Pflicht	3
Mäßig-schwere Lebererkrankung	Leberzirrhose, Bilirubin erhöht auf $>1,5$ x Norm oder GPT/GOT erhöht auf $>2,5$ x Norm	3

Tabelle 15, Modifizierter Charlson Score (92)

2.14. Dokumentation und statistische Auswertung

Die Daten unserer Arbeit stammen aus den erhobenen Laborparametern, der Patientenakten und der Entlassungsbriefe. Diese wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel[®] katalogisiert. Zur Erhebung der deskriptiven Statistik wurde ebenfalls Excel[®] verwendet.

Die statistischen Auswertungen wurden mit IBM SPSS[®] Statistics bearbeitet.

Zur Überprüfung der sechs Hypothesen wurden bivariate Analysen durchgeführt. Hierbei kamen je nach Art der Fragestellung verschiedene statistische Signifikanztests zur Anwendung.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Überprüfung der Unterschiede zweier Gruppen hinsichtlich ordinal skalierten Variablen angewendet. In dieser Arbeit kommt er beim Vergleich der G-CSF Gruppen „+3“ und „+7“ zum Einsatz. Sollten mehr als zwei Gruppen untersucht werden (z.B. bei drei Antibiotika-Gruppen), wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis benutzt.

Bei der Untersuchung auf Unabhängigkeit kategorisierter Daten wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Um den linearen Zusammenhang zweier Variablen zu bestimmen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Dieser ist ein dimensionsloses Maß mit Werten zwischen -1 und +1, wobei der Wert ± 1 eine vollständige (negative oder positive) lineare Abhängigkeit ausdrückt.

Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgesetzt.

Aufgrund der Durchführung mehrerer statistischer Tests aus den gleichen Daten, kommt es zu einer Kumulierung des Fehlers erster Art. Daher wurde aus statistischen Gründen das Signifikanzniveau durch die Bonferroni-Korrektur auf $p=0,0021$ (Signifikanzniveau α geteilt durch Anzahl der Tests (hier 24)) angepasst.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Von den 90 Patienten waren 43 (48%) Frauen und 47 (52%) Männer mit einem Durchschnittsalter (zum Zeitpunkt der Erstdiagnose) von 57,5 Jahren (38,8 – 70,0 Jahren). Die Transplantation wurde im Schnitt 368 Tage (145 – 2711 Tage) nach Diagnosestellung des Multiplen Myeloms durchgeführt.

Der Großteil der Patienten war bei Diagnosestellung im Stadium III A nach Salmon und Durie (n=57, 64%), die genaue Verteilung vermittelt Abbildung 9. Die Anzahl der Endorganschäden analog den CRAB-Kriterien ist in Abbildung 10 dargestellt.

Ein Patient (1%) verstarb nach Transplantation an Tag +6 im Rahmen einer Katecholamin-refraktären Sepsis.

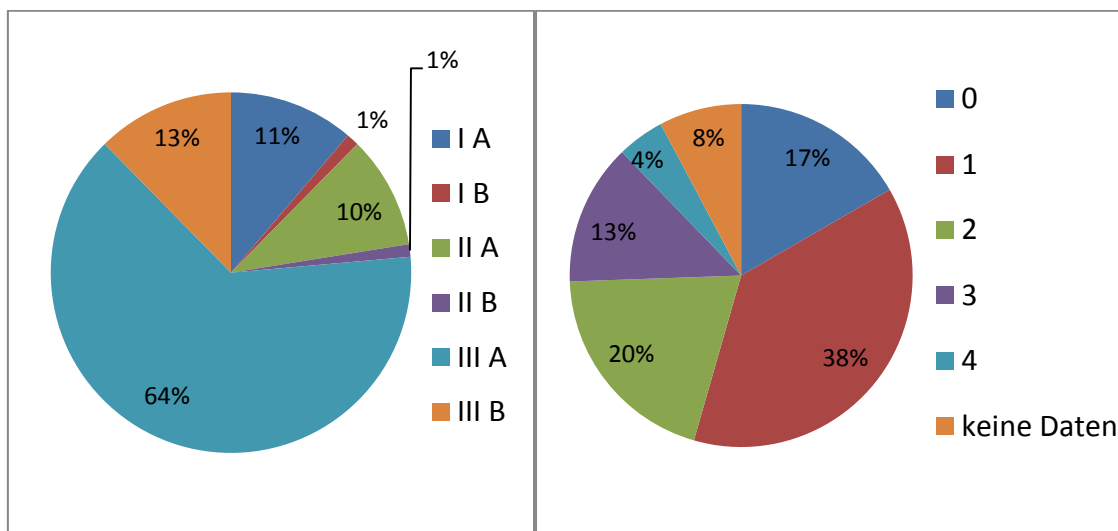


Abbildung 9 (links), Stadium bei Erstdiagnose

Abbildung 10 (rechts), Anzahl der CRAB-Kriterien bei Erstdiagnose

In Abbildung 11 ist die Verteilung der einzelnen Subtypen dargestellt.

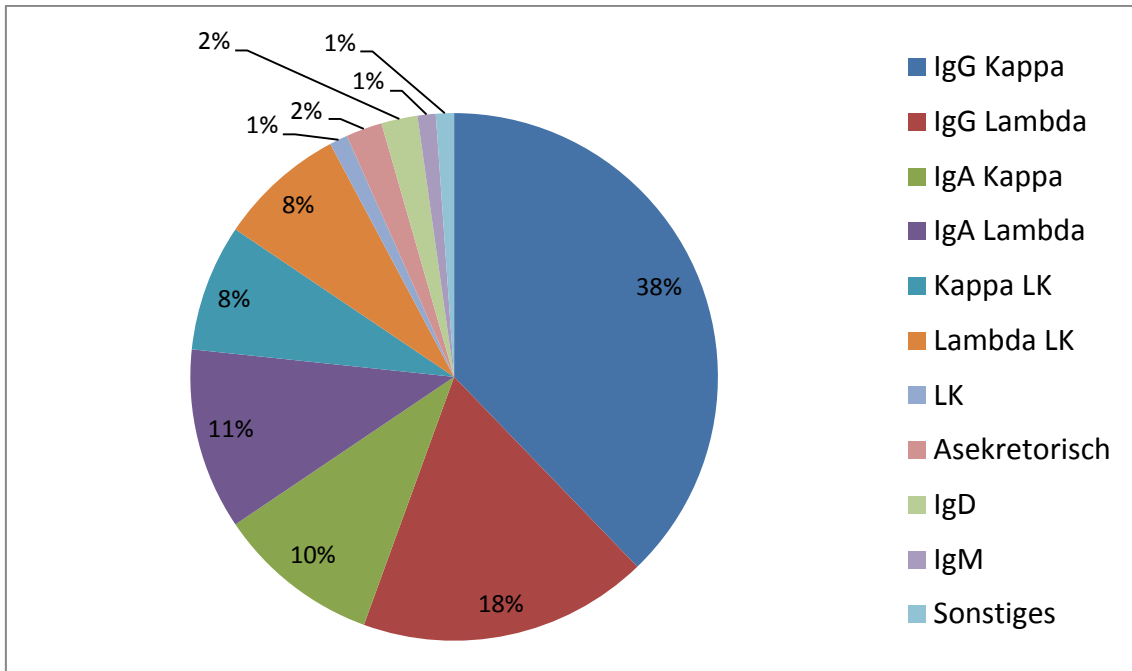


Abbildung 11, Myelomsubtypen im Patientenkollektiv

3.2. Komorbiditätsscore

Abbildung 12 gibt die Häufigkeitsverteilung des Komorbiditätsscores HCT-CI wieder. Siebzig Prozent (n=63) der Patienten hatten einen Index von 0 oder 1, 30% (n=27) erhielten einen Wert von über 1. Nur 8% (n=7) der Patienten konnte ein Score von über 3 zugewiesen werden.

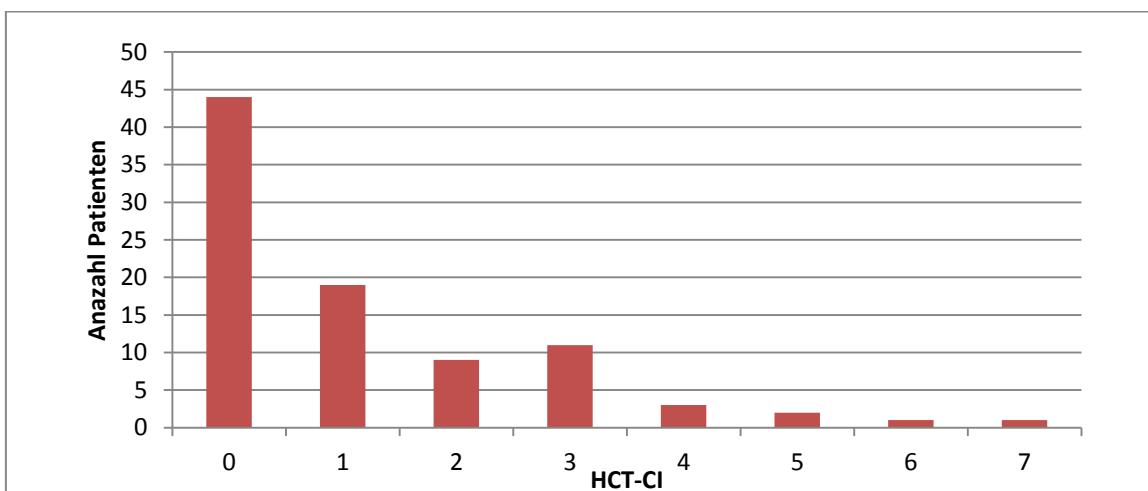


Abbildung 12, Komorbiditätsscore

3.3. Induktionstherapie

Im Median 31 Tage (0 – 2588 Tage) nach Diagnosestellung des Multiplen Myeloms wurde eine der unten aufgeführten Induktionstherapien eingeleitet. Diese bestand zu zwei Dritteln aus den Melphalan-haltigen oder Anthrazyklin-basierten Protokollen (Abbildung 13). Erst in jüngerer Vergangenheit wurde Bortezomib in der Erstlinienbehandlung bevorzugt. In unserem Patientenkollektiv erhielten 24% (n=22) diese Substanz in der Induktionsbehandlung.

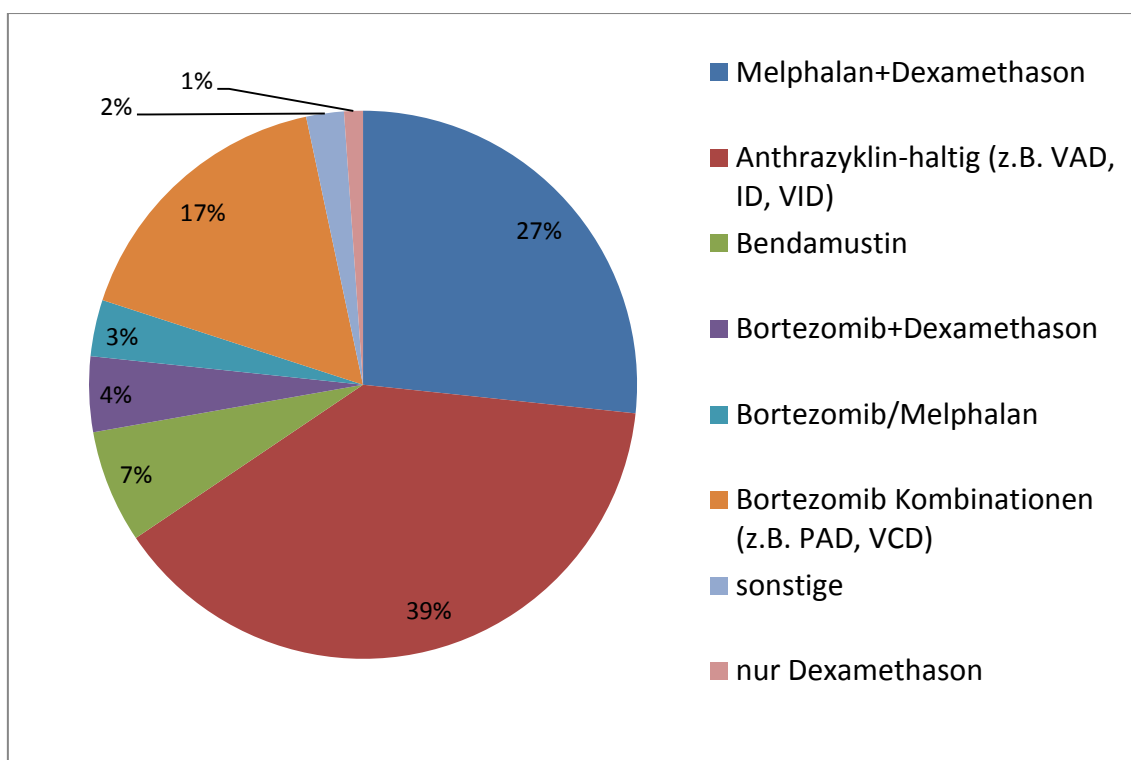


Abbildung 13, Art der Erstlinientherapie

In Abbildung 14 ist dargestellt, wie viele unterschiedliche Induktionsregime appliziert wurden. Erwartungsgemäß reichten bei 89% (n=80) der Patienten ein oder zwei Regime zur Einleitung mindestens einer PR aus. Bei 11% (n=10) kamen bis zu vier unterschiedliche Protokolle zum Einsatz.

Eine besondere Bedeutung hat die zuletzt (d.h. in der Regel vor der Stammzellmobilisation) applizierte Therapie, weil diese die vorausgesetzte PR (für die Hochdosistherapie) induzierte. Bemerkenswert ist hierbei (Abbildung

15), dass 48% (n=43) der Patienten als letzte Induktion ein Bortezomib-haltiges Protokoll erhielten.

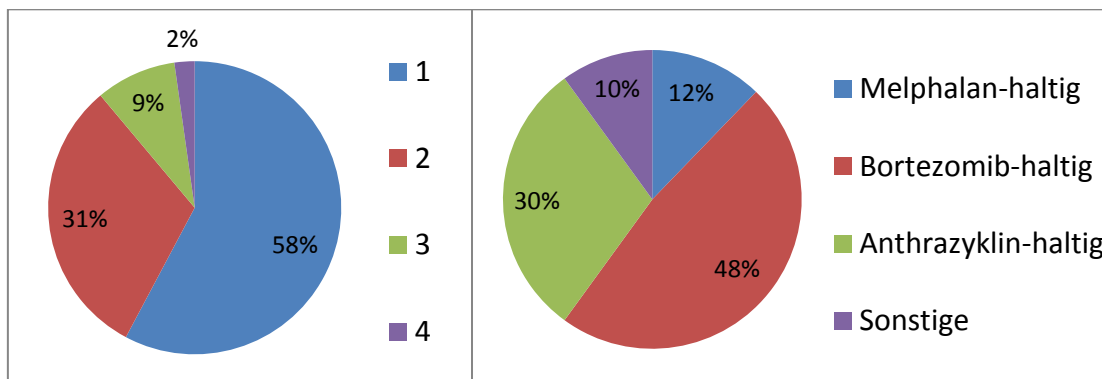


Abbildung 14 (links), Anzahl der unterschiedlichen Induktionsregime
Abbildung 15 (rechts), Art der letzten Induktionstherapie

3.4. Stammzellmobilisation

Im Durchschnitt wurden $14,34 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen ($2,82 - 55,96 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen) gesammelt. Abbildung 16 zeigt die Häufigkeitsverteilung der apheresierten Stammzellen.

Neunundzwanzig Patienten (32%) erhielten im Rahmen der Induktionstherapie(n) Melphalan-haltige Protokolle. Bei diesen Patienten konnten im Durchschnitt $9,86 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen ($3,02 - 38,01 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen) apheresiert werden. Mittels des Mann-Whitney-U-Test konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Melphalan während der Induktionstherapie zu einem signifikanten Rückgang der apheresierten Stammzellen führt ($p=0,0009$). Abbildung 17 veranschaulicht diesen Zusammenhang grafisch.

Fünfundzwanzig Patienten (28%) wurden mit einer Anthrazyklin-haltigen Induktionstherapie behandelt. Die durchschnittlich apheresierte Stammzellmenge betrug bei diesen Patienten $13,84 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen ($3,58 - 34,34 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen).

Bei 22% (n=20) der Patienten wurden im Rahmen der Induktionstherapie Bortezomib-haltige Regime appliziert. Hier konnten $17,66 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-

positive Zellen ($2,82 - 55,96 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen) gesammelt werden.

Die restlichen 16 Patienten (18%) erhielten Kombinationen aus den oben genannten Therapieregimen.

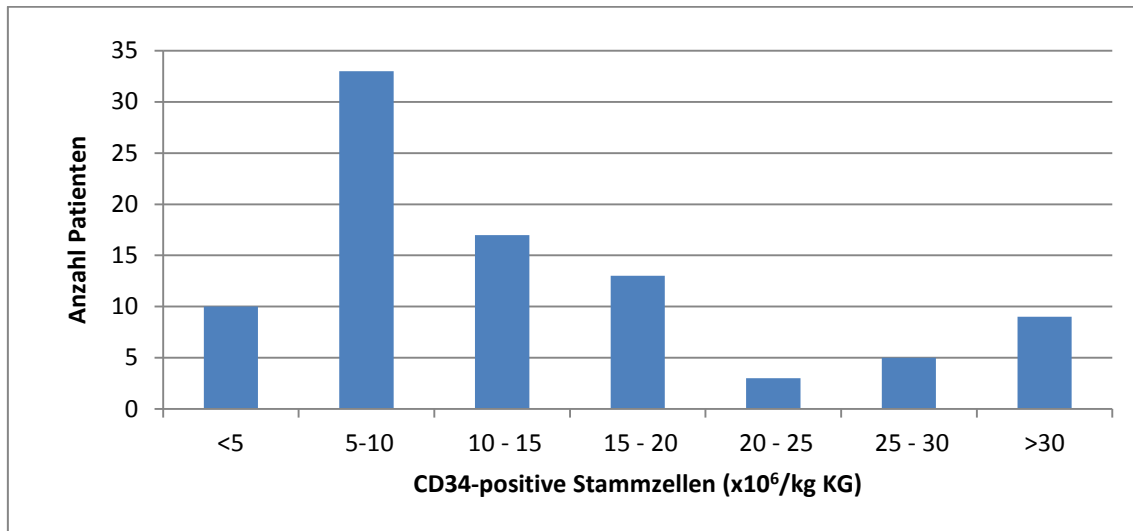


Abbildung 16, Häufigkeitsverteilung der apheresierten Stammzellen

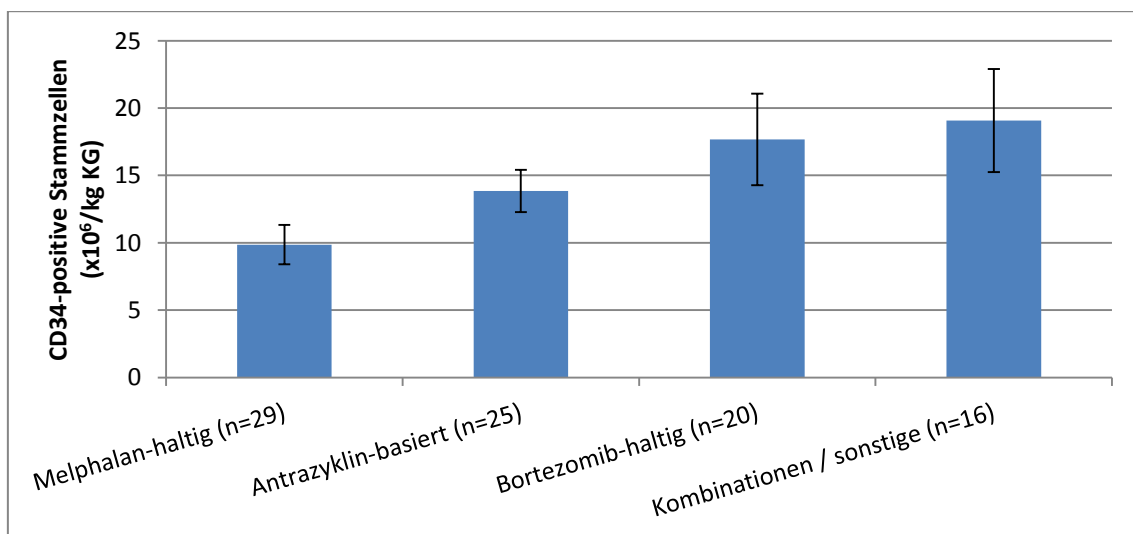


Abbildung 17, Einfluss der Induktionstherapie auf die Ausbeute der Stammzellapherese

3.5. Transplantations-Vorbereitung

Während der Vorbereitungsuntersuchungen wurde das Ansprechen der Induktionstherapie gemäß den oben erläuterten EBMT-Kriterien erfasst (Tabelle 9). Beim überwiegenden Teil der Patienten ($n=64$, 71%) bestand eine PR. Eine

CR oder VGPR konnte nur bei 28% (n=25) nachgewiesen werden (Abbildung 18).

Das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration durch Myelomzellen vor der Transplantation im Vergleich zur Infiltration nach der Hochdosistherapie ist in Abbildung 26 dargestellt.

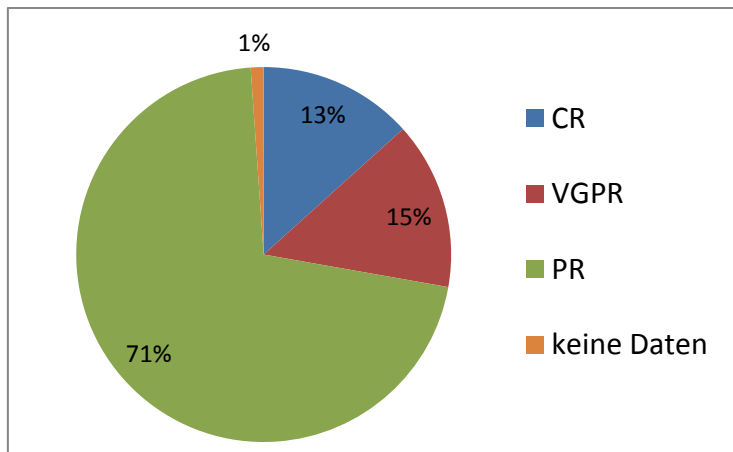


Abbildung 18, Remissionsstatus vor Transplantation

3.6. Transplantation

Im Median 249 Tage (145 – 2711 Tage) nach Erstdiagnose bzw. 203 Tage (43 – 1227 Tage) nach Erstlinientherapie erfolgte die primäre Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Durchschnittlich waren die Patienten dafür 20 Tage (15 – 33 Tage) stationär untergebracht.

Nach Gabe der Konditionierungstherapie mit Melphalan (→ 2.6) erhielten die Patienten an Tag 0 ihre Stammzellen zurück. Im Mittel wurden $6,17 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen ($2,45 - 17,17 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen) infundiert.

Zur Unterstützung der Granulopoese wurde G-CSF ab Tag „+3“ bzw. „+7“ eingesetzt (→2.8; 3.8.1).

3.6.1. Kinetik einzelner Laborwerte während der Transplantationsphase

3.6.1.1 Leukozyten

Abbildung 19 gibt die Kinetik der Leukozyten während der Transplantationsphase wieder. Danach zeigten die Patienten im Median 6 Tage eine relevante Leukopenie (Gesamtleukozyten unter 1.000 / μ l, Tag „+4“ bis Tag „+9“).

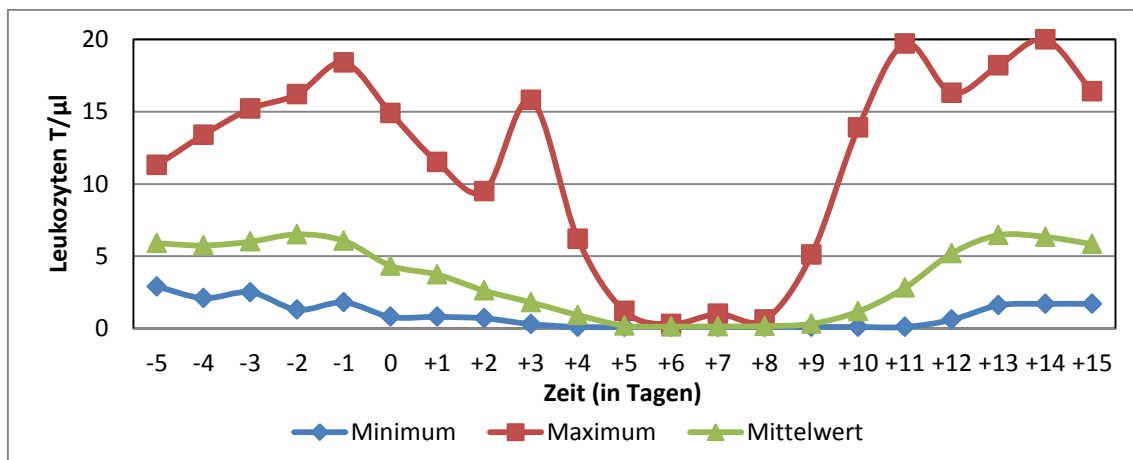


Abbildung 19, Leukozyten-Verlauf während der Transplantationsphase

3.6.1.2 Thrombozyten

In Abbildung 20 ist der Verlauf der Thrombozytenzahl wiedergegeben.

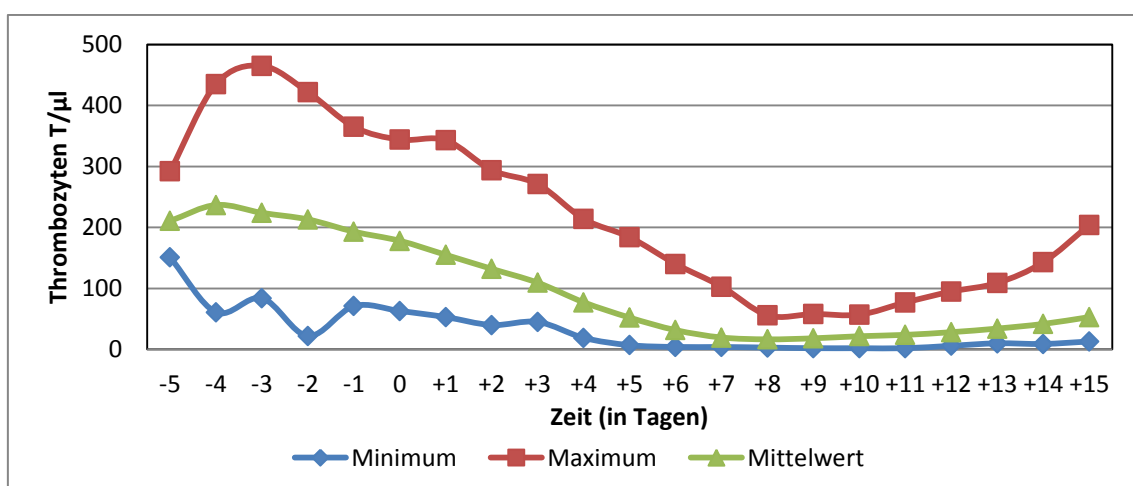


Abbildung 20, Thrombozyten-Verlauf während der Transplantationsphase

Es findet sich – im Vergleich zu den Leukozyten – eine langsamere Regeneration der Thrombozyten. Während die Leukozytenzahl an Tag „+15“ das Ausgangsniveau erreichte, waren die Thrombozyten zu diesem Zeitpunkt noch deutlich erniedrigt (durchschnittlich 53.000 / μ l (13.000 – 204.000 / μ l)).

3.6.1.3 C-reaktives Protein (CRP)

Auch der Entzündungsmarker CRP weist eine spezifische Kinetik auf. Mit andauernder Aplasiephase (Tag 4 bis Tag 9) kommt es üblicherweise zu einem steten Anstieg der Entzündungsaktivität, die nach Regeneration wieder abfällt (Abbildung 21).

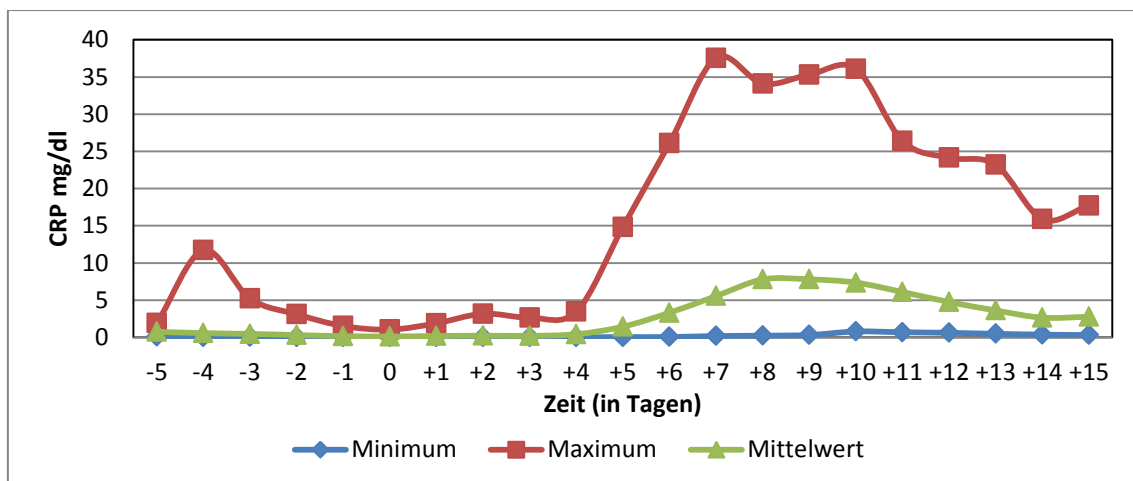


Abbildung 21, CRP-Verlauf während der Transplantationsphase

3.6.2. Mukositis, parenterale Ernährung

Bei 47% (n=42) der Patienten trat im Rahmen der Transplantation eine leichte Mukositis (Grad 1-2) auf, die übrigen Patienten (n=47, 52%) litten unter schwereren Verläufen (Grad 3-4). Abbildung 22 zeigt die Verteilung der einzelnen Mukositis Grade.

Zweiundvierzig Patienten (47%) benötigten eine parenterale Ernährung, die im Median 7 Tage (1 – 14 Tage) verabreicht wurde (Abbildung 23).

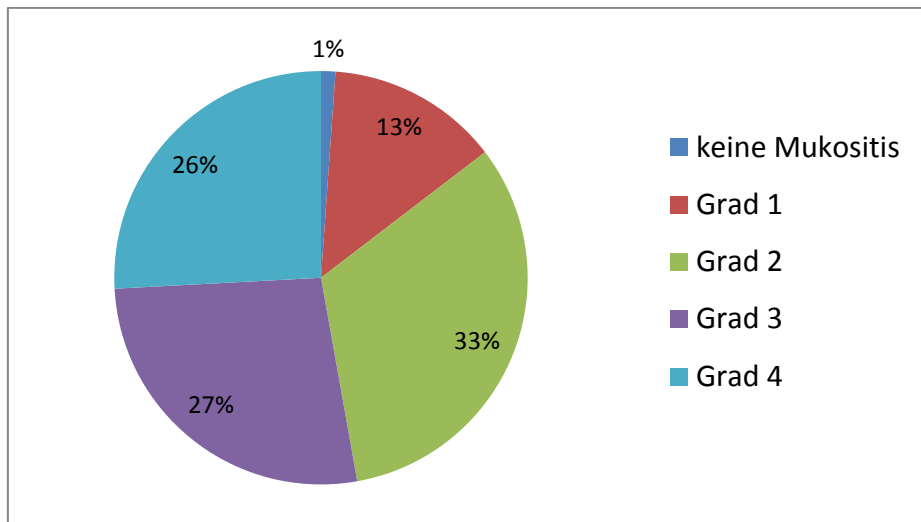


Abbildung 22, Mukositis während der Transplantation

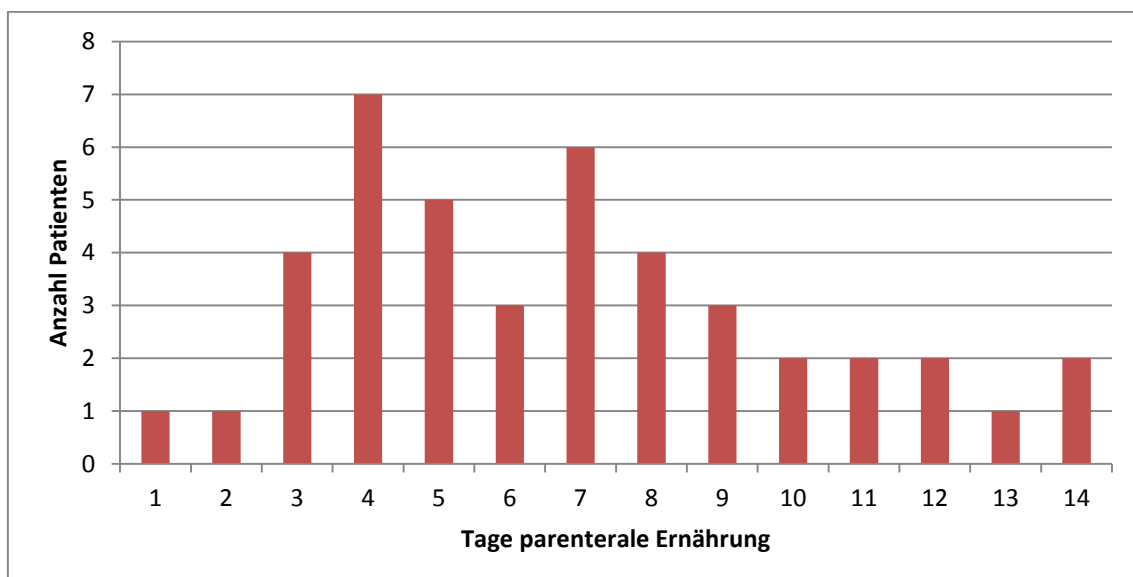


Abbildung 23, Parenterale Ernährung

3.6.3. Fiebertage, Antibiotikage, Antimykotikage

Bei 75 Patienten (83%) erfolgte während der Transplantation aufgrund von Fieber oder ansteigenden Entzündungsparametern die intravenöse Gabe von Antibiotika. Im Median wurden diese 7 Tage (3 – 20 Tage) lang gegeben.

Intravenös antimykotisch wurden nur 18 Patienten (20%) behandelt, im Median über 6 Tage (2 – 10 Tage). Hauptgrund für eine antimykotisch intravenöse Therapie war ein Soorbefall der Mundhöhle.

Dreiundvierzig Patienten (48%) hatten fieberhafte Temperaturen, welche im Median zwei Tage (1 – 7 Tage) anhielten.

Abbildung 24 stellt die Anzahl an Antibiotika-, Antimykotika und Fiebertagen dar.

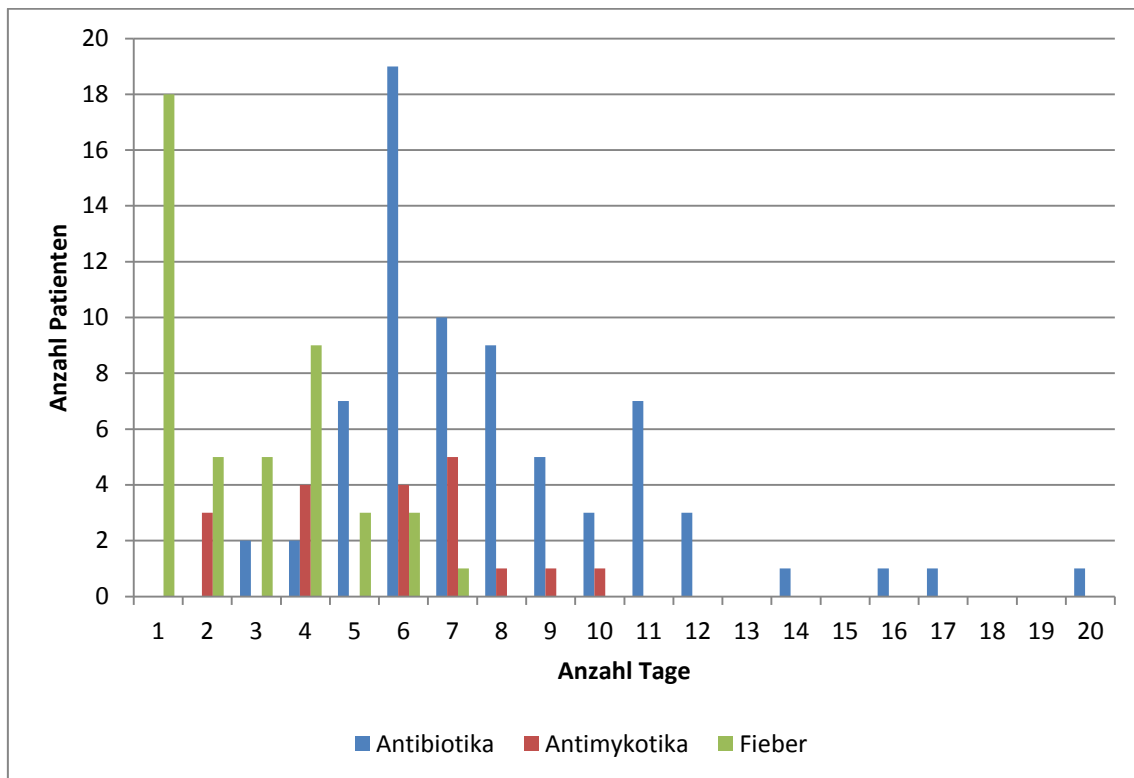


Abbildung 24, Antibiotika-, Antimykotika-, Fiebertage

3.6.3.1 Oral applizierte Antibiotika

Bei 90% (n=81) der Patienten wurde in Leukopenie eine orale Antibiotikaprophylaxe mit Ofloxacin (2 x 500 mg/d) (→2.9) begonnen. Die restlichen 9 Patienten (10%) erhielten entweder Ciprofloxacin (2 x 500 mg/d), Sultamicillin (2 x 750 mg/d) (je 2 Patienten, 2%), Trimethoprim und Sulfamethoxazol (2 x 160/800 mg/d) oder Moxifloxacin (1 x 400 mg/d) (je ein Patient, 1%). Bei drei Patienten (3%) wurde aufgrund infektiöser Probleme direkt mit einer intravenösen Antibiotika-Therapie begonnen.

Während der Transplantationsphase wurde wegen des Auftretens einer Diarrhoe bei insgesamt 41 Patienten (46%) orales Metronidazol (3 x 400 mg/d)

eingesetzt. Dieses wurde bei negativem Befund für Clostridien-Toxin im Verlauf wieder abgesetzt.

3.6.3.2 Intravenös applizierte Antibiotika

Bei 87% (n=78) der Transplantierten war aufgrund von Fieber und/oder einem Anstieg der Entzündungsparameter die Gabe intravenöser Antibiotika indiziert.

Bei 86% (n=67) dieser Patienten kam ein breit wirksames Penicillinderivat wie Piperacillin / Combactam oder Piperacillin / Tazobactam (3 x 4,5 g/d i.v.) zum Einsatz. Bei einer Penicillin-Unverträglichkeit wurde Ceftriaxon (1 x 2 g/d i.v.) eingesetzt, was bei 5 Patienten (6%) erforderlich war. Bei 5% der Patienten (n=4) wurde mit Imipenem (4 x 0,5 g/d i.v.) begonnen. Der Grund war meist der Nachweis von Penicillin-resistenten Keimen im mikrobiologischen Screening während der Vorbereitungsuntersuchungen.

Aufgrund des Versagens des ersten Antibiotikums (weiterer CRP-Anstieg, Fieberpersistenz) wurde bei 37% der Patienten (n=29) die intravenöse Antibiotika-Gabe eskaliert. Es wurden nahezu ausschließlich Carbapeneme (Imipenem oder Meropenem) mit oder ohne Vancomycin (2 x 1 g/d) eingesetzt. Zwei Patienten (2%) erhielten Ceftazidim (2 x 2 g/d i.v.).

Zusätzlich wurde bei insgesamt 12 Patienten (15%) aufgrund von Diarrhoen intravenös Metronidazol (2 x 500 mg/d i.v.) verabreicht.

3.6.3.3 Oral applizierte Antimykotika

Einundzwanzig Patienten (23%) erhielten – meist bei Soorbefall der Mundhöhle – oral Fluconazol (1 x 200 mg/d). Bei insgesamt zwei Patienten (2%) wurde Posaconazol (2 x 400 mg/d) eingesetzt.

3.6.3.4 Intravenös applizierte Antimykotika

Bei 19 Patienten (21%) war die Anwendung intravenöser Antimykotika indiziert. 16 Patienten (18%) erhielten Fluconazol (1 x 200 mg/d i.v.), zwei Patienten

(2%) Voriconazol (2 x 200 mg/d i.v.). Caspofungin wurde einmal (1%) eingesetzt.

3.6.3.5 Antivirale Therapie

Bei 49% (n=44) der Patienten wurde eine antivirale Prophylaxe oder Behandlung mit Aciclovir (3 x 800 mg/d p.o.) durchgeführt.

3.6.4. Blutprodukte

Die Patienten erhielten im Median zwei bestrahlte Erythrozytenkonzentrate (2 – 10 Erythrozytenkonzentrate) und ein bestrahltes Thrombozytenkonzentrat (1 – 10 Thrombozytenkonzentrate).

3.7. Untersuchungen an Tag 60 nach Transplantation

In den Abschlussuntersuchungen 60 Tage nach autologer Stammzelltransplantation wurde erneut der Remissionsstatus der Erkrankung gemäß der EBMT-Kriterien dokumentiert. Bei 70% (n=63) aller Patienten konnte zu diesem Zeitpunkt eine CR oder eine VGPR nachgewiesen werden. Bei zwei Patienten (2%) wurde ein Progress der Erkrankung festgestellt. Die genaue Verteilung ist in Abbildung 25 dargestellt.

Auch die Knochenmarkinfiltration durch das Multiple Myelom konnte deutlich gesenkt werden. Abbildung 26 veranschaulicht das Ausmaß der Infiltration vor und nach der durchgeführten Hochdosistherapie.

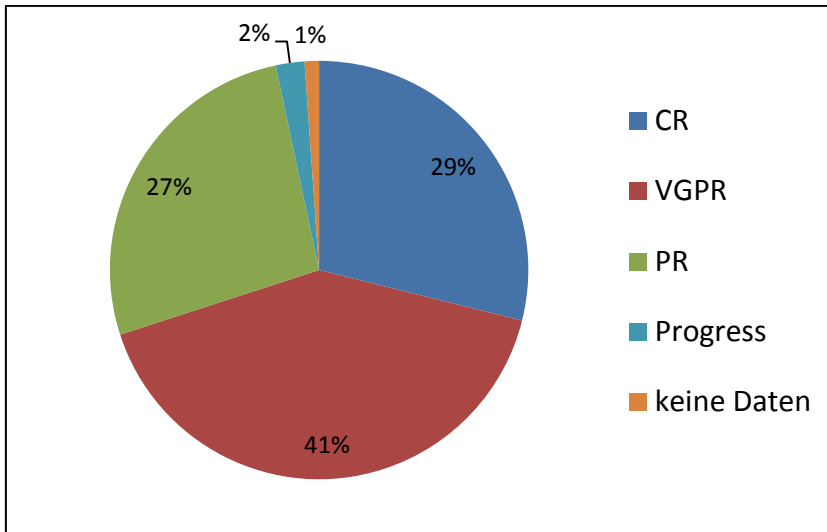


Abbildung 25, Status 60 Tage nach Transplantation

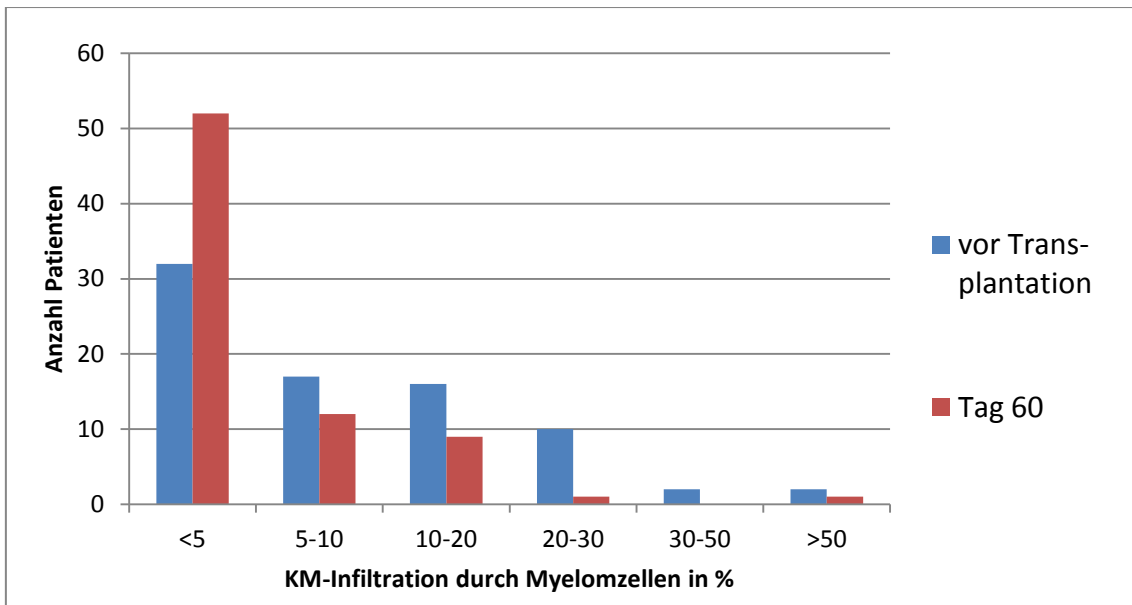


Abbildung 26, Knochenmarkinfiltration durch Myelomzellen vor und nach der Transplantation

3.8. Hypothesen

3.8.1. Fragestellung 1

Gibt es Unterschiede zwischen längerer und kürzerer G-CSF Gabe (G-CSF ab Tag „+3“ bzw. „+7“) in Bezug auf:

- die Zeit bis zur Regeneration der Leukozyten
- die Zeit bis zur Regeneration der Thrombozyten
- den Grad der Mukositis
- die Fiebertage
- die Dauer der antibiotischen Therapie?

Die Regeneration der Leukozyten, definiert als Anstieg der Gesamtleukozyten über 1.000 / μ l, trat im Median 11 Tage (9 – 13 Tage) nach Melphalantherapie ein. Die Thrombozyten benötigten für die Erholung im Mittel 12 Tage (8 – 27 Tage). Die Regeneration bezüglich der Leukozyten zeigt in der Gruppe „+3“ einen um einen Tag schnellere Erholung (Median 11 Tage (9 – 12 Tage)) als in der Gruppe „+7“ (Median 12 Tage (10 – 13 Tage)). Abbildung 27 gibt die Leukozytenregeneration in Abhängigkeit der verschiedenen G-CSF Gruppen wieder. Die Thrombozytenregeneration war in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied (Abbildung 28).

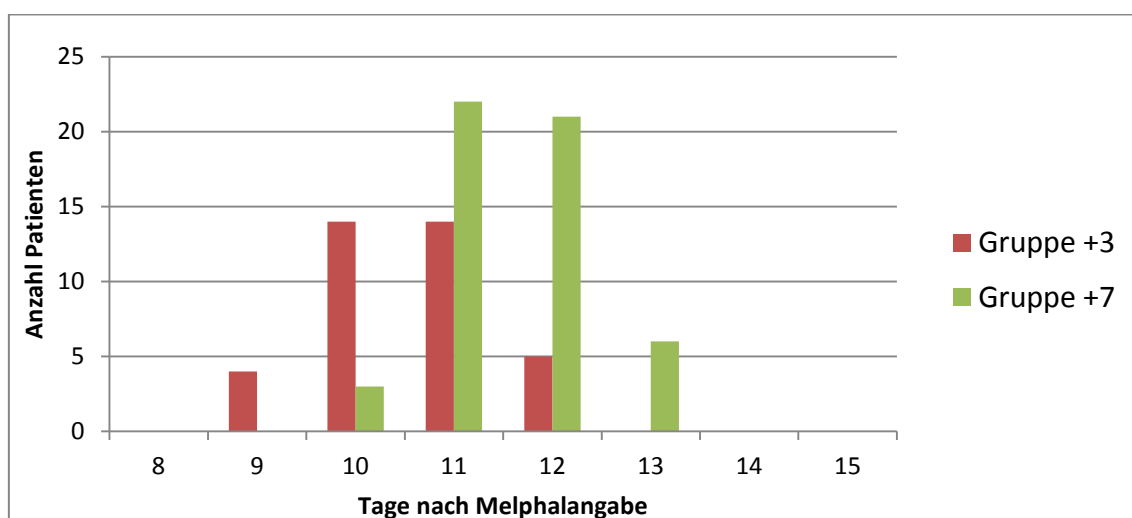


Abbildung 27, Leukozytenregeneration in Abhängigkeit der G-CSF Gruppen

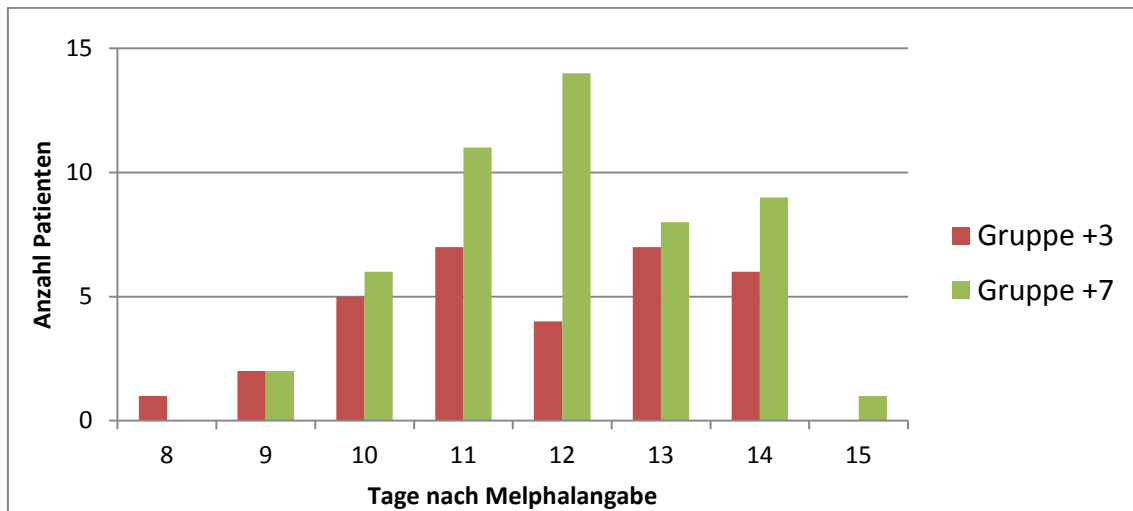


Abbildung 28, Thrombozytenregeneration in Abhängigkeit der G-CSF Gruppen

Zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Dauer der G-CSF Gabe (Gruppen „+3“ und „+7“) und der Leukozyten- bzw. Thrombozytenregeneration wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser ergab, dass die Verteilung der Leukozytenregeneration in den beiden Gruppen „+3“ und „+7“ signifikant unterschiedlich war ($p < 0,0001$). Für die Thrombozytenregeneration konnte dagegen kein Unterschied festgestellt werden ($p = 0,642$).

Die Fiebertage wurden für diese Fragestellung in drei Kategorien (Gruppe 1: kein Fieber, Gruppe 2: 1-2 Fiebertage, Gruppe 3: mindestens 3 Fiebertage) eingeteilt und mittels dem exakten Fisher-Test auf Unabhängigkeit in den beiden Gruppen untersucht. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Gruppen „+3“ und „+7“ bezüglich der Fiebertage festgestellt werden ($p = 0,591$).

Auch die Dauer der intravenösen Antibiotika-Gaben wurde in drei Gruppen unterteilt (Gruppe 1: keine intravenösen Antibiotika, Gruppe 2: 1-8 Tage Antibiotika, Gruppe 3: mindestens 9 Tage Antibiotika) und ebenfalls mit Hilfe des exakten Fisher-Tests untersucht. Auch hier fanden sich keine Unterschiede zwischen der Dauer der G-CSF-Gabe und der Dauer der intravenösen Antibiotika-Therapie ($p = 0,601$).

Der exakte Fisher-Test konnte auch bezüglich der Schweregrade der Mukositis keinen signifikanten Zusammenhang mit der G-CSF Dauer dokumentieren ($p = 0,405$).

Abbildung 29 gibt die Verteilung der beiden Gruppen wieder.

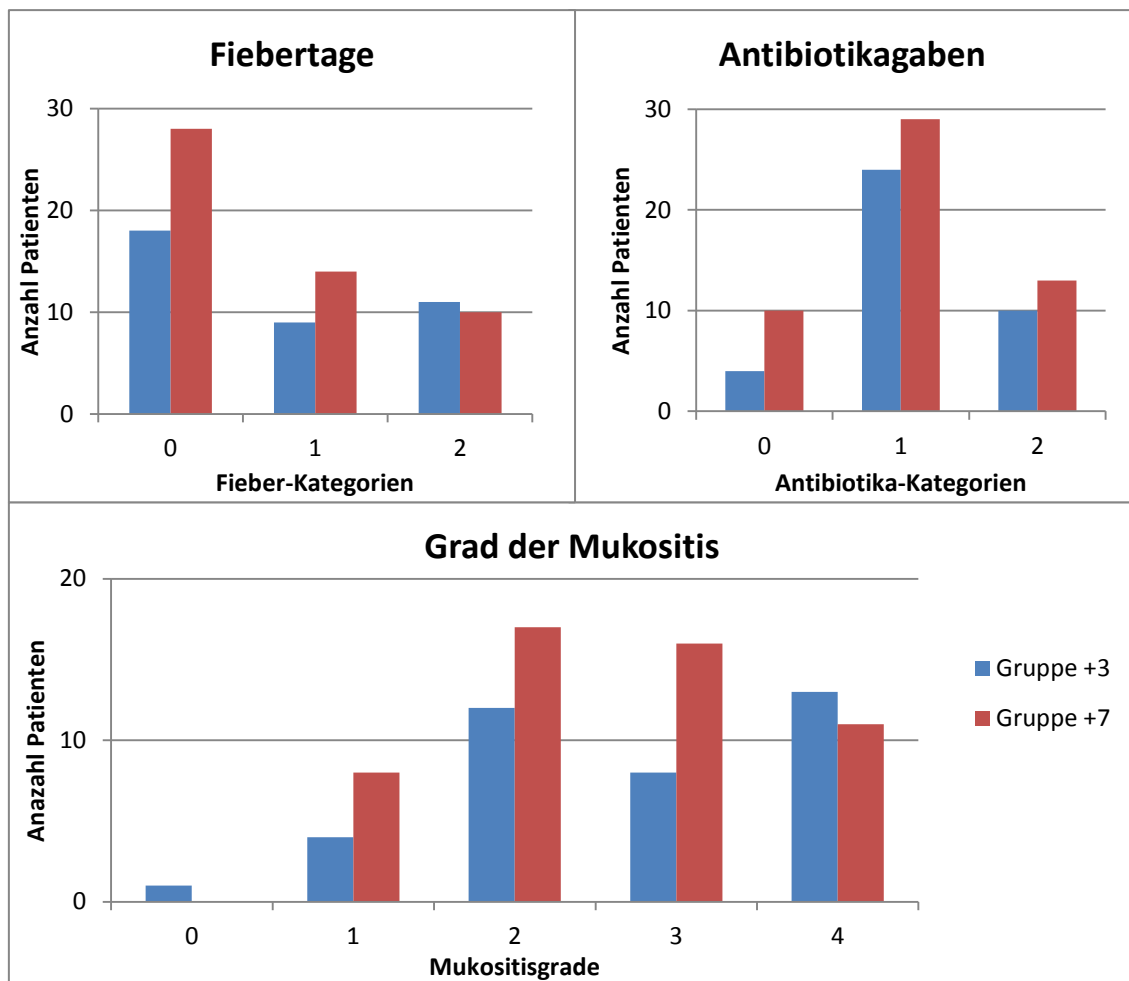


Abbildung 29, Verteilung der beiden Gruppen

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass die unterschiedlich lange G-CSF Gabe zu einer schnelleren Regeneration der Leukozyten führte, dieses jedoch keinen Einfluss auf die untersuchten klinischen Parameter Fieber, Dauer der intravenösen Antibiotika-Therapie und Ausmaß der Mukositis besaß.

3.8.2. Fragestellung 2

Korreliert die Aufenthaltsdauer der Patienten mit

- a. dem Alter
- b. dem Komorbiditätsscore (HCT-CI-Index)?

Die statistische Auswertung ergab Hinweise auf eine schwache Korrelation zwischen der Aufenthaltsdauer und dem Komorbiditätsscore. Eine Korrelation zwischen der Aufenthaltsdauer und dem Alter konnte dagegen nicht festgestellt werden. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der statistischen Tests.

		HCT-CI Index	Alter
Aufenthalts- dauer	Korrelation nach Pearson	,249*	,171
	Signifikanz (2-seitig)	,018	,108
	N	89	89
*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.			

Tabelle 16, Korrelation Fragestellung 2

3.8.3. Fragestellung 3

Korreliert der Remissionsstatus an Tag 60 nach Transplantation mit

- a. der Anzahl der übertragenen Stammzellen
- b. dem Remissionsstatus vor Hochdosistherapie (zum Zeitpunkt der Transplantations-Vorbereitung)?

Die statistische Auswertung ergab eine Korrelation zwischen dem Remissionsstatus vor der Hochdosischemotherapie und dem an Tag 60 nach Transplantation. Zwischen den übertragenen Stammzellen und dem Remissionsstatus vor oder nach der Therapie konnte dagegen keine Korrelation gefunden werden (Tabelle 17).

		Remission vor Transplantation	Übertragene Stammzellen
Remission Tag 60 nach Transplantation	Korrelation nach Pearson	,445**	-,027
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,799
	N	88	89

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 17, Korrelation Fragestellung 3

3.8.4. Fragestellung 4

Korreliert die Anzahl der übertragenen Stammzellen mit

- a. der Aufenthaltsdauer
- b. der Dauer der antibiotischen Therapie
- c. den Fiebertagen
- d. dem Grad der Mukositis
- e. der Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate
- f. der Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate
- g. der Dauer der parenteralen Ernährung
- h. der Zeit bis zur Regeneration der Leukozyten
- i. der Zeit bis zur Regeneration der Thrombozyten?

In den statistischen Tests konnte eine signifikante Korrelation zwischen den übertragenen Stammzellen und der Zeit bis zur Regeneration der Leukozyten und der Thrombozyten festgestellt werden. Tabelle 18 zeigt die statistischen Ergebnisse. In Abbildung 30 sind die Zusammenhänge zwischen übertragenen Stammzellen und der Regeneration der Leukozyten und Thrombozyten grafisch dargestellt.

		Zeit bis zur Regeneration der Leukozyten	Zeit bis zur Regeneration der Thrombozyten
Übertragene Stammzellen	Korrelation nach Pearson	-,378**	-,352**
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,001
	N	89	89

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 18, Korrelation Fragestellung 4, Teil I

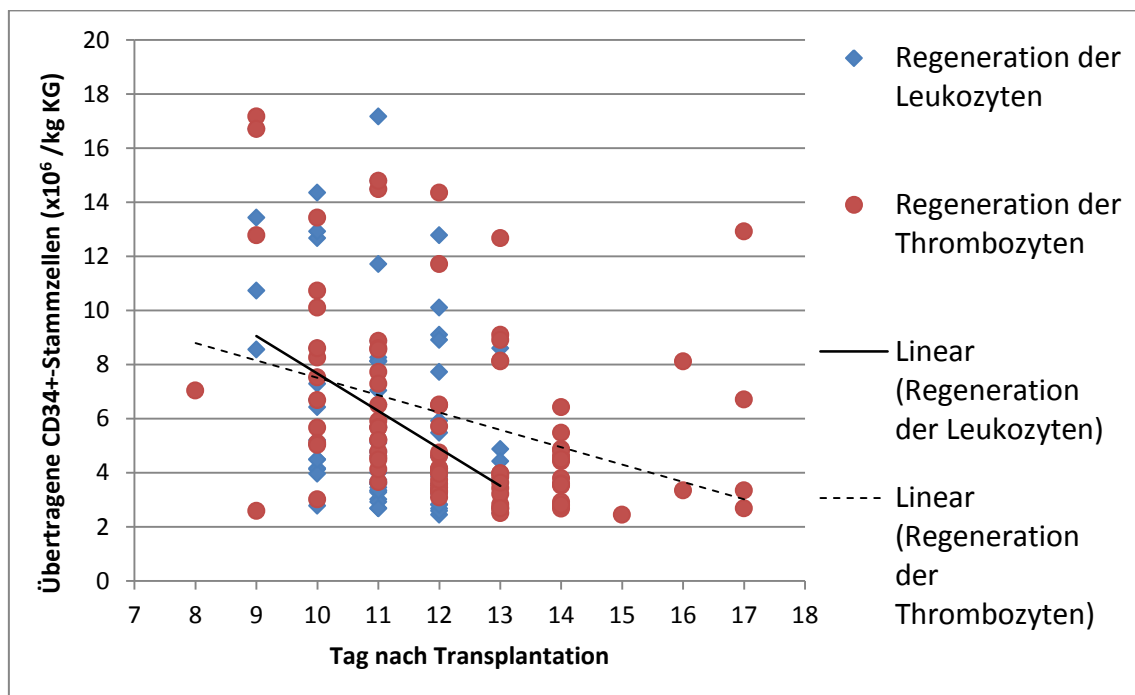


Abbildung 30, Zusammenhang zwischen übertragenen Stammzellen und Regeneration der Leukozyten und Thrombozyten

Bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den transfundierten Blutprodukten und der Menge der übertragenen Stammzellen konnte nur bezüglich der Anzahl der übertragenen Erythrozytenkonzentrate ein nicht-signifikanter Trend festgestellt werden. Die Anzahl der

Thrombozytenkonzentrate zeigte jedoch keine Korrelation zu der Anzahl übertragener Stammzellen. Diese Konstellation gibt Tabelle 19 wieder.

		Transfundierte EKs	Transfundierte TKs
Übertragene Stammzellen	Korrelation nach Pearson	-,299**	-,015
	Signifikanz (2-seitig)	,004	,886
	N	90	90

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 19, Korrelation Fragestellung 4, Teil II

Bezüglich der Aufenthaltsdauer und der Dauer der parenteralen Ernährung konnte kein Zusammenhang zur Anzahl der übertragenen Stammzellen festgestellt werden (Tabelle 20).

		Aufenthaltsdauer	Dauer der parenteralen Ernährung
Übertragene Stammzellen	Korrelation nach Pearson	-,087	-,067
	Signifikanz (2-seitig)	,418	,530
	N	89	90

Tabelle 20, Korrelation Fragestellung 4, Teil III

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Anzahl der übertragenen Stammzellen und der Dauer der intravenösen Antibiotika-Therapie wurden analog zum Vorgehen bei Fragestellung 1 drei Gruppen gebildet (Gruppe 1: keine intravenösen Antibiotika, Gruppe 2: 1-8 Tage Antibiotika, Gruppe 3: mindestens 9 Tage Antibiotika). Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests konnte eine

Korrelation gezeigt werden ($p=0,005$), welche aus statistischen Überlegungen ($\rightarrow 2.14$) aber als nicht-signifikant gewertet werden muss.

Die Anzahl der Fiebertage und der Grad der Mukositis verhielten sich in unserer Analyse unabhängig von der Anzahl der übertragenen Stammzellen.

Zusammenfassend korreliert die Anzahl der übertragenen Stammzellen signifikant mit der Regeneration von Leukozyten und Thrombozyten. Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Menge an übertragenen Stammzellen und der Dauer der intravenösen Antibiotika-Therapie bzw. der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate kann aus statistischen Gründen lediglich eine nicht-signifikante Korrelation vermutet werden.

3.8.5. Fragestellung 5

Korreliert die Art der letzten Induktionstherapie mit

- a. dem Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantations-Vorbereitung
- b. dem Remissionsstatus an Tag 60 nach Transplantation
- c. der Knochenmarkinfiltration zum Zeitpunkt der Transplantations-Vorbereitung
- d. der Knochenmarkinfiltration an Tag 60 nach Transplantation?

Um den Einfluss der letzten Induktionstherapie (Gruppe A: Melphalan-haltig, Gruppe B: Bortezomib-haltig, Gruppe C: Anthrazyklin-basiert, Gruppe D: Sonstige) auf den Remissionsstatus vor und nach Transplantation bzw. auf die Knochenmarkinfiltration vor und nach Transplantation zu überprüfen, wurden Kreuztabellen erstellt und mittels des exakten Fisher-Tests auf Korrelationen untersucht. Es konnte jedoch in allen vier statistischen Untersuchungen keine signifikante Korrelation festgestellt werden. Lediglich der Zusammenhang zwischen der Knochenmarkinfiltration vor Transplantation und der letzten Induktionstherapie zeigte einen nicht-signifikanten Trend ($p=0,065$). Aus diesem Grunde wurde auf eine weitere Subgruppenanalyse verzichtet. In Abbildung 31, Abbildung 32, Abbildung 33 und Abbildung 34 sind die Kreuztabellen der Fragestellung grafisch dargestellt.

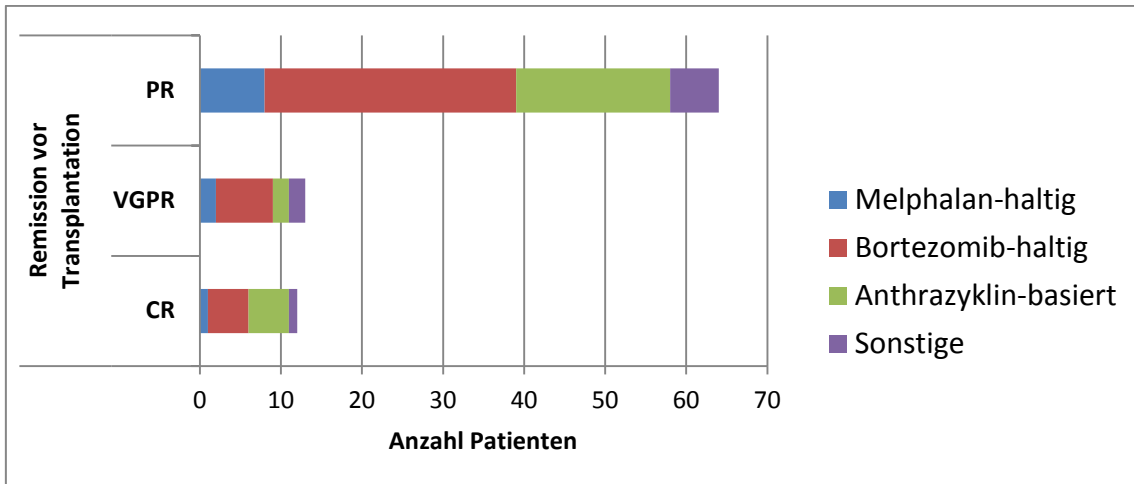


Abbildung 31, Einfluss der letzten Induktionstherapie auf den Remissionsstatus vor Transplantation

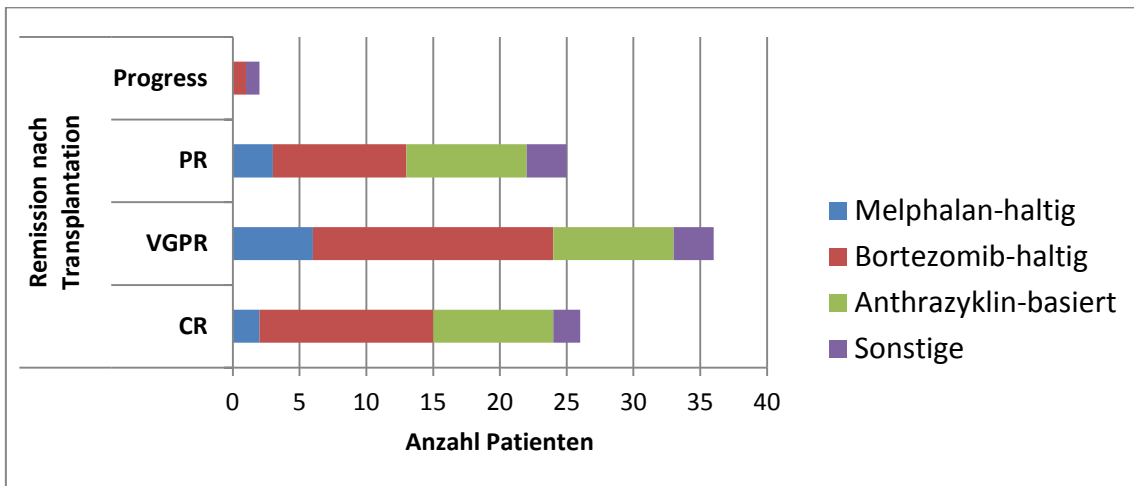


Abbildung 32, Einfluss der letzten Induktionstherapie auf den Remissionsstatus nach Transplantation

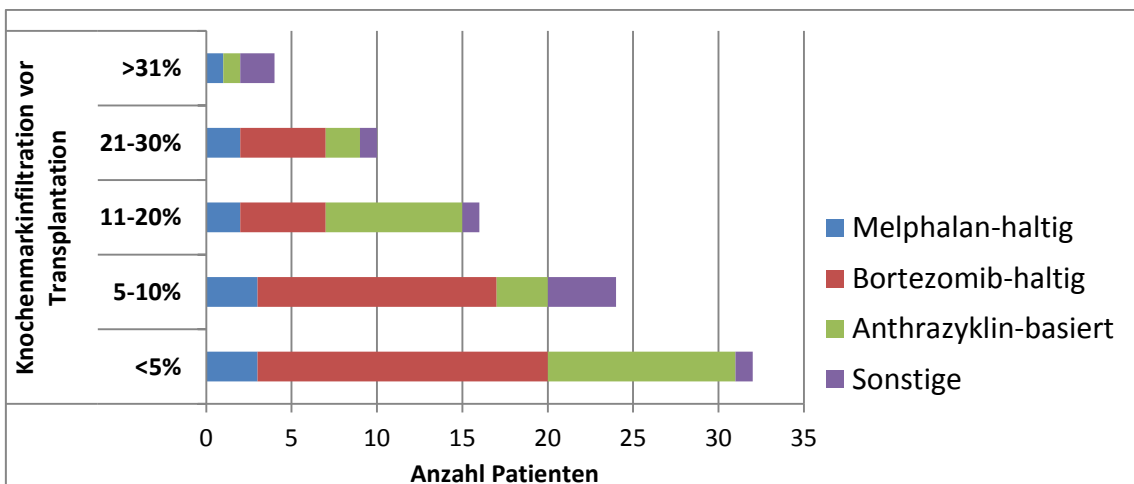


Abbildung 33, Einfluss der letzten Induktionstherapie auf die Knochenmarkinfiltration vor Transplantation

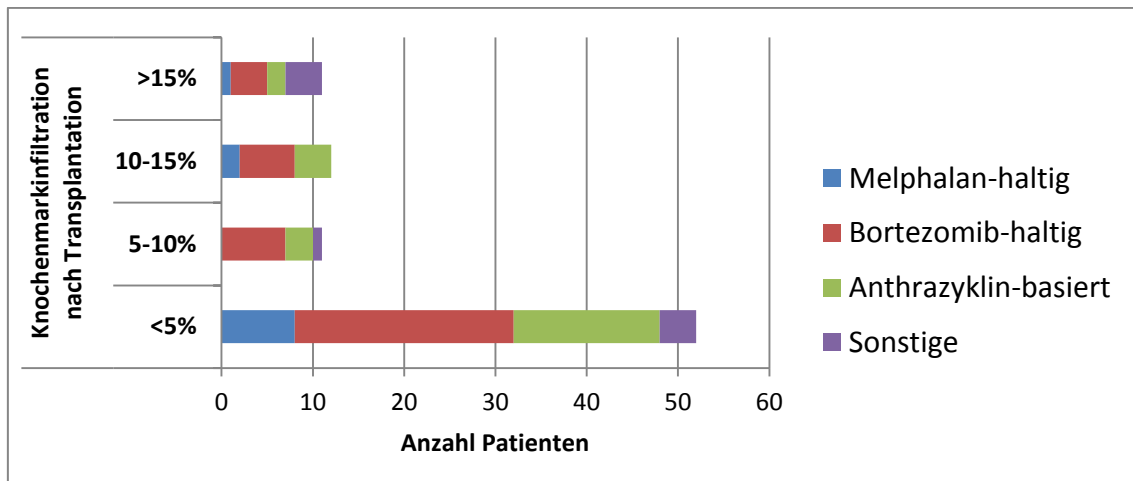


Abbildung 34, Einfluss der letzten Induktionstherapie auf die Knochenmarkinfiltration vor Transplantation

3.8.6. Fragestellung 6

Korreliert die Anzahl der CRAB-Kriterien mit

- dem Remissionsstatus an Tag 60 nach Transplantation
- der Dauer des stationären Aufenthalts?

Weder bezüglich des Remissionsstatus an Tag 60 nach Transplantation ($p=0,281$, exakter Test nach Fisher) noch in Hinblick auf die stationäre Aufenthaltsdauer ($p=0,932$) konnte eine signifikante Korrelation mit der Anzahl der CRAB-Kriterien eruiert werden. Abbildung 35 stellt den fehlenden Zusammenhang zwischen der Anzahl der CRAB-Kriterien und dem Remissionsstatus grafisch dar. Abbildung 36 verdeutlicht die Unabhängigkeit der Anzahl der CRAB-Kriterien von der stationären Aufenthaltsdauer.

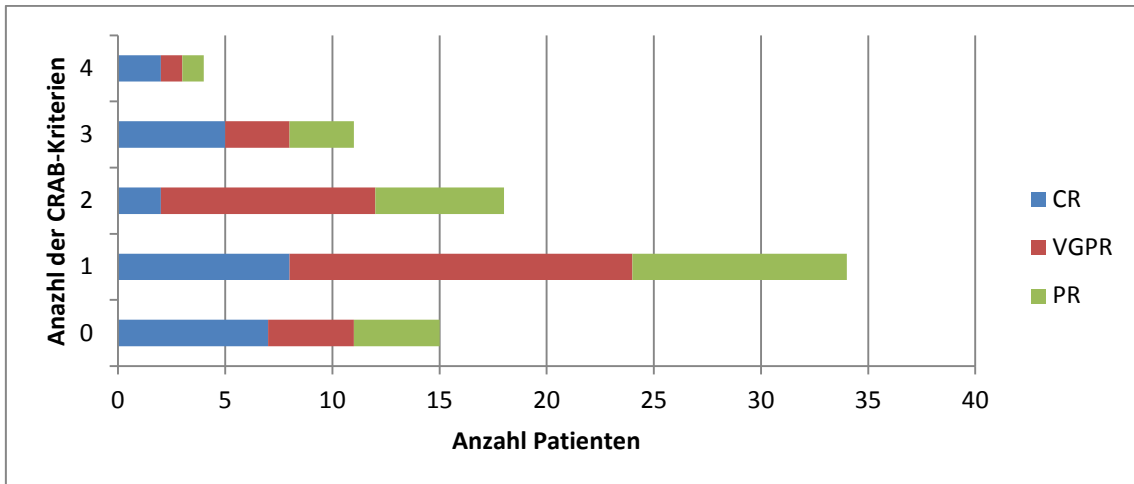


Abbildung 35, Einfluss der CRAB-Kriterien auf den Remissionsstatus an Tag 60 nach Transplantation

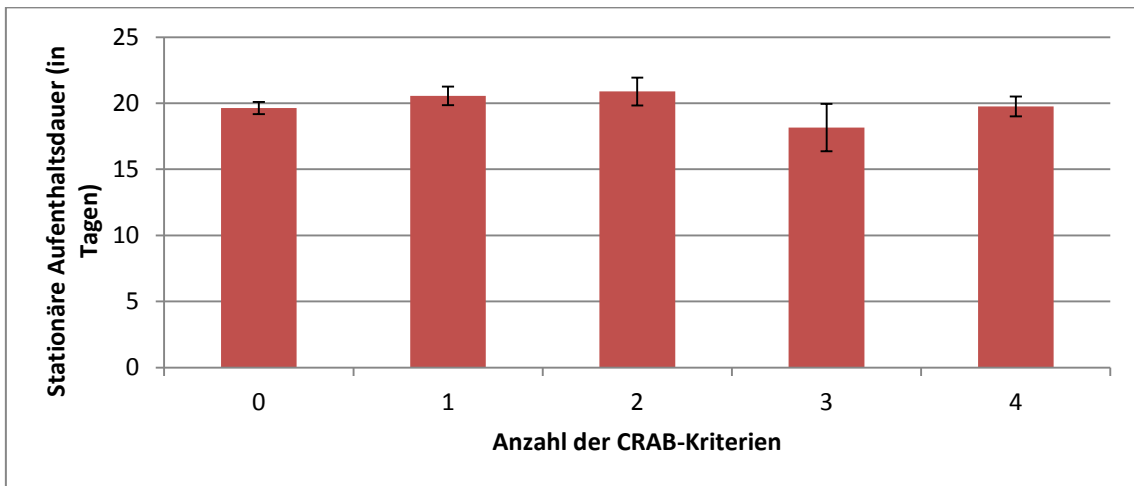


Abbildung 36, Einfluss der CRAB-Kriterien auf die stationäre Aufenthaltsdauer während der Transplantationsphase

3.9. Ergebnisübersicht

Parameter	Wert	Range
Alter in Jahren	58,7	39,5 – 71,0
Männlich	47 (52%)	
Weiblich	43 (48%)	
Aufenthaltsdauer in Tagen (Median)	20	15 - 33
Keine intravenös applizierten Antibiotika	15 (17%)	
Dauer intravenös applizierter Antibiotikatherapie in Tagen (Median)	7	3 - 20
Kein Fieber	47 (52%)	
Fiebertage (Median)	2	1 – 7
Keine intravenös applizierten Antimykotika	72 (80%)	
Dauer intravenös applizierter Antimykotikatherapie in Tagen (Median)	6	2 - 10
Keine parenterale Ernährung	48 (53%)	
Dauer parenteraler Ernährung in Tagen (Median)	7	1 - 14
Leichte Mukositis (Grad 0-2)	42 (47%)	
Schwere Mukositis (Grad 3-4)	47 (52%)	
Transfundierte EKs (Median)	2	2 – 10
Transfundierte TKs (Median)	1	1 – 10
Transfundierte CD34-positive Stammzellen (x10 ⁶ kg/KG) (Mittelwert)	6,17	2,45 – 17,17
Apheresierte CD34-positive Stammzellen (x10 ⁶ kg/KG) (Mittelwert)	14,34	2,82 – 55,96

Tabelle 21, Tabellarischer Überblick über die erfassten Parameter

4. Diskussion

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und macht mit ca. 10% einen relevanten Anteil aller hämatologischen Neoplasien aus. Es gilt nach derzeitigem Wissensstand als nicht heilbar, lässt sich aber durch vielfältige Therapieoptionen positiv beeinflussen. Die Systemtherapie des Multiplen Myeloms hat sich durch zahlreiche neue Entwicklungen in den letzten Jahren stark gewandelt. Vor allem die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation hat die Behandlung revolutioniert, da es mit dieser Methode zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose kam (93). Aber auch die „neuen Substanzen“ führten zu einer deutlichen Verbesserung der Ansprechraten (58, 59, 94). Trotz Etablierung dieser Substanzen hat die konsolidierende Hochdosistherapie bislang nicht an Bedeutung verloren und ist weiterhin fester Bestandteil der Therapie bei Patienten mit Multiplen Myelom. Aus diesem Grund ist eine genaue Untersuchung beeinflussender Faktoren während einer autologen Transplantation von hohem klinischen und wissenschaftlichen Interesse.

Die Daten dieser Arbeit stammen von 90 konsekutiven Patienten mit einem Multiplen Myelom, welche im Zeitraum vom 11.04.2005 bis zum 08.11.2010 mit einer primären Hochdosischemotherapie und peripherer autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, welche der analysierten Parameter Einfluss auf den Verlauf der Transplantation haben, um eine bessere Vorhersagbarkeit dieser Therapie zu ermöglichen und Risikofaktoren für Nebenwirkungen zu detektieren und diese zu minimieren.

Die Patienten im hier untersuchten Kollektiv waren bei Erstdiagnose im Durchschnitt 58 Jahre (39 – 70 Jahre) alt. Drei (3%) der 90 untersuchten Patienten waren jünger als 40 Jahre alt. Drei Viertel der untersuchten Patienten befanden sich bei der Diagnosestellung im Stadium III nach Salmon und Durie. Die Stadien I und II machten jeweils nur ca. 10% aus. Das Verhältnis erkrankter Männer und Frauen war mit 1,1:1 leicht zugunsten der Männer verschoben.

Die Charakteristika des von uns untersuchten Patientenkollektivs stimmen gut mit vergleichbaren Studien überein (43, 95, 96).

Samaras et al. veröffentlichten kürzlich eine retrospektive Untersuchung zur Validierung prognostischer Faktoren bei Schweizer Patienten mit Multiplem Myelom. Ähnlich unserer Vorgehensweise wurden Patientendaten retrospektiv erfasst. Einziges Einschlusskriterium war die Durchführung einer primären Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Auch hier wurde eine natürliche, d.h. konsekutive, Patientenfolge ausgewertet und keine Selektion vorgenommen. Das mediane Alter der Patienten und die Verteilung der Subtypen des Multipen Myeloms verhielten sich im Vergleich zu unseren Daten fast deckungsgleich (96).

Eine kanadische Studie untersuchte retrospektiv 126 Patienten, die in den Jahren 2000 – 2005 in Ottawa behandelt wurden. Alter und Stadien bei Erstdiagnose waren ebenfalls vergleichbar mit den hier untersuchten Daten (95).

Auch die Merkmale der Patienten der Hochdosisgruppe der prospektiven Studie von Attal et al. (43) waren ähnlich mit den hier erhobenen. Diese Studie belegte erstmals die Überlegenheit einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konservativen Chemotherapie.

Tabelle 22 gibt einen vergleichenden Überblick der Patientencharakteristika in den oben genannten Studien.

Patienten- charakteristika	Unsere Patienten	Samaras et al. (2011)	Labonté et al. (2008)	Attal et al. (1996)
Studiendesign	Retrospektiv	Retrospektiv	Retrospektiv	Prospektiv
Durchschnittliches Alter (Jahre)	58	56	56	57
Anzahl Patienten	90	120	126	100
Männlich (%)	52	62	57	57
Weiblich (%)	48	38	43	43
Stadium bei ED				
I (%)	13	13	7	0
II (%)	11	23	29	28
III (%)	76	62	60	72
Subtyp				
IgG (%)	56	53	Keine Daten	56
IgA (%)	21	21		31
Leichtketten (%)	17	21		11
Sonstige (%)	6	5		2

Tabelle 22, Vergleich ausgewählter Patientenkollektive

Die Induktionstherapie als wichtiger Baustein in der Therapie des Multiplen Myeloms kann entscheidend auch den weiteren Verlauf der Erkrankung beeinflussen. In unserem Patientenkollektiv kam es im Untersuchungsintervall bezüglich der Wahl der Induktionstherapie zu einem Wechsel des bevorzugten Behandlungsprotokolls. Wurden in den Jahren 2005 bis 2008 fast ausschließlich Melphalan-haltige oder Anthrazyklin-basierte Induktionstherapien durchgeführt, setzten sich in den letzten drei Jahren zunehmend Bortezomib-haltige Protokolle durch. Mehrere Studien konnten die Überlegenheit dieser Substanz im Vergleich zur damaligen Standardtherapie mit Anthrazyklinen oder Melphalan zeigen (58, 59, 94).

So zeigte zum Beispiel die prospektive Studie von Harousseau et al. aus dem Jahre 2005 bei zu transplantierenden Myelompatienten eine Überlegenheit einer Bortezomib-haltigen Induktionstherapie im Vergleich zu einem Anthrazyklin-basierten Standardprotokoll. Die Remissionsraten nach Induktionstherapie und das mediane ereignisfreie Überleben (progression-free survival; PFS) waren in der Bortezomib-Gruppe signifikant besser als in der Vergleichsgruppe (CR/VGPR nach Induktionstherapie 58,1% vs. 22,9%, PFS 36,0 Monate vs. 29,7 Monate) (58).

Auch andere Studiengruppen bestätigten die Überlegenheit einer Induktionstherapie mit einer „neuen Substanz“ vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation (59, 94).

So konnte die Studiengruppe um Cavo in einer prospektiven italienischen Analyse bessere Ansprechraten für eine Induktionstherapie mit Thalidomid und Dexamethason im Vergleich zum VAD-Standardprotokoll herausarbeiten (CR/VGPR 19% vs. 14%; mindestens PR 76% vs. 52%) (94).

Auch Eom et al. konnten die Überlegenheit einer Bortezomib-haltigen Induktionstherapie vor autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur Standardtherapie mit dem VAD-Protokoll belegen (CR/VGPR 66,7% vs. 34,2%) (59).

In mehreren Studien ergaben sich zudem Hinweise darauf, dass das Erreichen einer kompletten Remission nach Induktions- und Hochdosistherapie ein wichtiger prognostischer Faktor ist (96–98).

Samaras et al. zeigten in der oben genannten retrospektiven Analyse von 120 Patienten, dass sowohl eine komplette Remission nach den Induktionstherapien als auch eine komplette Remission nach der Hochdosistherapie signifikant mit einer Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (event-free survival; EFS) und einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (overall survival; OS) einhergeht. Weitere prognostische Parameter waren ein niedriger Paraproteinspiegel bei Erstdiagnose, ein ISS kleiner als III und eine Zeit von 6-12 Monaten zwischen Erstdiagnose und Transplantation (96).

Auch eine retrospektive Langzeitstudie aus Spanien, welche 344 mit einer Hochdosistherapie behandelte Patienten mit Multiplem Myelom auswertete, konnte das Erreichen einer kompletten Remission nach Hochdosistherapie als „zentralen Prognosefaktor“ für ein langes Gesamtüberleben ausmachen (97).

In einer uni- und multivariaten Auswertung von insgesamt 21 Studien (10 prospektive und 11 retrospektive Studien, welche die Ergebnisse bei Patienten mit Multiplem Myelom und Behandlung mit einer Hochdosistherapie untersuchten) konnte die Gruppe um van de Velde einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und dem Erreichen einer kompletten Remission nach Hochdosistherapie feststellen (98).

Rajkumar et al. hingegen fanden, dass biologische Parameter wie der „plasma cell labeling index“ (PCLI) oder eine ungünstige genetische Konstellation den positiven Effekt einer kompletten Remission bei Patienten mit Multiplem Myelom und Hochdosistherapie als Prognosemarker aufheben (99).

Zusammengefasst sprechen die aktuellen Daten retrospektiver und prospektiver Studien dafür, dass das Erreichen einer kompletten Remission nach Hochdosistherapie ein entscheidender prognostischer Faktor ist. Aufgrund der Beobachtung der Transplantationsphase und den Nachuntersuchungen an Tag 60 war bei unseren Daten eine Auswertung des ereignisfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens nicht möglich. Zur Überprüfung des obigen Zusammenhangs wäre eine weitere Beobachtung und Auswertung unseres Patientenkollektivs sinnvoll.

In diesem Zusammenhang überprüften wir im Rahmen dieser Arbeit den Stellenwert des initialen Ausmaßes der Endorganschäden (CRAB-Kriterien) als Prognosemarker. Die CRAB-Kriterien beschreiben das Ausmaß der Endorganschäden beim Multiplen Myelom. Es wäre daher gut vorstellbar, dass Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung signifikant schlechter auf eine Therapie ansprechen würden.

In den großen prospektiven und retrospektiven Studien zur Überprüfung der Überlegenheit einer Hochdosistherapie bei der Behandlung des Multiplen Myeloms werden die CRAB-Kriterien meist nicht in die Analysen mit

eingebunden, so dass es zu dieser Fragestellung in der Literatur nur wenig entscheidende Hinweise gibt (43, 74–78). In der retrospektiven Analyse von Greipp et al., die zur Etablierung des ISS führte, wurden die einzelnen Korrelate der CRAB-Kriterien mit untersucht. Es fand sich eine gewisse Korrelation zwischen drei der vier Kriterien (Hypercalciämie, Anämie und Niereninsuffizienz) mit dem Gesamtüberleben der Patienten (40).

In unseren Daten konnte jedoch keine Korrelation zwischen der Anzahl der CRAB-Kriterien und dem Remissionsstatus an Tag 60 festgestellt werden. Einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der CRAB-Kriterien auf die Aufenthaltsdauer bei Hochdosistherapie fand sich ebenfalls nicht.

Es ist davon auszugehen, dass sich die CRAB-Kriterien weder für eine Prognoseeinschätzung des Therapieansprechens noch für eine Abschätzung der Nebenwirkungen einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation eignen. Eine Korrelation zwischen den einzelnen Kriterien und dem Gesamtüberleben erscheint jedoch möglich.

Wir halten aus diesem Grund eine erneute prospektive Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Anzahl der Endorganschäden und dem Gesamtüberleben für sinnvoll und erfolgversprechend.

Unser Patientenkollektiv war bezüglich der Induktionstherapien sehr heterogen. Eine besondere Bedeutung dürften die zuletzt (d.h. in der Regel vor der Stammzellmobilisation) applizierte Therapie besitzen, da diese das Ausmaß der Remission wesentlich mitbestimmt. Fast 50% der letzten Induktionsbehandlungen waren Bortezomib-haltig.

In unseren Daten ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der letzten Induktionstherapie und dem Remissionsstatus vor bzw. nach der Hochdosistherapie nicht nachweisen. Dies ist möglicherweise auf die zu geringen Fallzahlen der Untergruppen zurückzuführen, insbesondere unter Berücksichtigung der Literatur, die den Bortezomib-haltigen Induktionsregimen einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf zuschreibt.

Bei Patienten mit Multiplem Myelom hat sich die periphere Apherese von hämatopoetischen Stammzellen aufgrund der einfachen Durchführbarkeit, der

möglicherweise geringeren Kontamination des Präparates durch Myelomzellen und der schnelleren Regeneration nach einer Transplantation im Vergleich zur Verwendung von aus Knochenmark stammenden Stammzellen durchgesetzt (60–62). Aufgrund der signifikant höheren Ausbeute an CD34-positiven Zellen ist die Stammzellmobilisation mit einer Chemotherapie, gefolgt von G-CSF, zur Zeit Standard. Ein weiterer positiver Effekt dieser Prozedur ist die zytotoxische Wirkung der Mobilisierungstherapie auf das Multiple Myelom, wodurch die Effektivität der Induktionstherapie verstärkt wird. Zahlreiche Arbeiten zeigen allerdings auch, dass intensive Alkylanz-haltige Vortherapien die Ausbeute an Stammzellen signifikant reduzieren können (100–102). Viele Autoren sind daher der Meinung, dass vor allem die Vortherapie mit Melphalan-haltigen Protokollen den wichtigsten negativen Einflussfaktor auf die Mobilisierbarkeit von Stammzellen darstellt.

Bei den in unserer Arbeit ausgewerteten Patienten konnten durchschnittlich $14,34 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen apheresiert werden. Knapp ein Drittel ($n=29$, 32%) der Patienten erhielten im Rahmen ihrer Induktionstherapie Melphalan. Es wurde bei diesen Patienten eine signifikant geringere Menge an Stammzellen gesammelt ($9,86$ vs. $16,46 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen).

In vergleichbaren Studien mit Melphalan-haltigen Induktionstherapien konnten deutlich weniger Stammzellen als in unserem Kollektiv apheresiert werden, obwohl die Mobilisierungsprozedur dem hier verwendeten Protokoll (Cyclophosphamid und G-CSF) entsprach (100, 101, 103).

Alegre et al. verglichen 1997 verschiedene Möglichkeiten der Stammzellapherese bei Patienten mit Multiplem Myelom. Er konnte durchschnittlich $6,8 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen sammeln (103).

In einer großen Multicenterstudie konnten La Rubia et al. 2006 bei Myelompatienten nach Alkylanz-haltiger Induktionstherapie durchschnittlich $4,98 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen gewinnen (101). Bei 25 Erkrankten (3%) war keine Apherese möglich, bei 74 (9,6%) Patienten wurden zu wenig ($<2 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen) Stammzellen mobilisiert.

Corso et al. untersuchten 2000 in einer relativ kleinen Gruppe von Myelompatienten (n=51) die Ausbeute peripherer Stammzellen. Bei diesen Patienten konnten im Mittel $5,1 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen apheresiert werden (100). Neunzehn Patienten (37%) erhielten eine Alkylanz-haltige Induktionstherapie, 29 Patienten (57%) das VAD Protokoll und 3 Patienten (6%) waren ohne Vorbehandlung. Bei drei Patienten (6%) war die Stammzell-Apherese frustan, bei acht Patienten (16%) konnte nur eine – für die Hochdosistherapie – unzureichende Menge Zellen gesammelt werden.

Allerdings sind die Ergebnisse der Literatur mit unseren Daten nur eingeschränkt vergleichbar. Bei unseren Daten handelt es sich ausschließlich um eine retrospektive Analyse von transplantierten Patienten. Patienten, bei denen eine Mobilisierung von Stammzellen nicht möglich war oder bei denen zu wenig Zellen ($<2 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen) gesammelt werden konnten, blieben in der Analyse unberücksichtigt. Zudem ist die Ausbeute der apheresierten Stammzellen von weiteren Faktoren abhängig. Zu erwähnen ist hier vor allem eine evtl. Bestrahlungstherapie der Patienten, das Alter und Geschlecht, die Anzahl der Vortherapien, die Erkrankungsdauer und letztendlich auch die Erfahrung des Personals bei der Durchführung der Stammzellsammlung (100–102, 104).

Trotz dieser Einschränkungen bestätigen unsere Daten andere Untersuchungen, wonach die Vortherapie mit Melphalan-haltigen Protokollen einen negativen Einfluss auf die Menge der apheresierten Stammzellen hat. Aus diesem Grund sollte bei transplantationsfähigen Patienten auf Alkylanz-haltige Induktionsprotokolle verzichtet werden.

Mehrere Studien untersuchten Möglichkeiten, die Transplantations-assoziierte Toxizität einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation vor der Therapie einzuschätzen. Erfahrungsgemäß spielt das kalendarische Alter eine untergeordnete Rolle. Vielmehr sind der Allgemeinzustand und relevante Begleit- und Vorerkrankungen zu berücksichtigen.

Schon 1999 stellte Siegel in einer multivariaten Analyse autolog transplantierte Patienten mit Multiplem Myelom fest, dass das höhere Alter nicht mit einer Verkürzung des ereignisfreien Überlebens (EFS) oder einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens (OS) korrelierte (105).

Labonté et al. konnten zeigen, dass der HCT-CI-Score geeignet ist, zu erwartende Toxizität der Hochdosistherapie vor der Transplantation abzuschätzen. Hierzu wurden 126 Patienten retrospektiv untersucht, die in den Jahren 2000 – 2005 in Ottawa behandelt wurden. Hierzu wurde der HCT-CI-Score mit der tatsächlichen erlittenen Toxizität (durch Addition der Anzahl der Organsysteme mit einer Toxizität ≥ 2 gemäß den Seattle Kriterien (106)) in Verbindung gesetzt. Sie konnten nachweisen, dass ein HCT-CI-Score ≥ 1 mit einer Verlängerung der stationären Aufenthaltsdauer und einem erhöhten Wert für die tatsächlich erlittene Toxizität korrelierte (95).

Es wird regelhaft beobachtet, dass infektiöse Komplikationen oder Regenerationsverzögerungen mit einer Verlängerung der stationären Aufenthaltsdauer einhergehen. In unserer Analyse konnte ein nicht-signifikanter Trend zwischen dem erhobenen Komorbiditätsscore und der Aufenthaltsdauer dokumentiert werden. Bezüglich des Alters der Patienten konnte hingegen kein Zusammenhang zu der stationären Aufenthaltsdauer gefunden werden.

Diese Ergebnisse unterstreichen die derzeitige Praxis, eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht in erster Linie auf eine Altersgrenze zu beschränken, sondern die Durchführbarkeit dieser Therapie vor allem vom Allgemeinzustand und den Vorerkrankungen abhängig zu machen (44). Hierzu kann der relativ einfach und praktikabel durchzuführende HCT-CI-Score herangezogen werden.

Tabelle 23 stellt die Ansprechraten vor und nach der Hochdosistherapie im Vergleich zu ausgewählten Studien dar (43, 96, 107).

Patienten- charakteristika	Unsere Patienten	Samaras et al. (2011)	O'Shea et al. (2006)	Attal et al. (1996)
Studiendesign	Retrospektiv	Retrospektiv	Retrospektiv	Prospektiv
Anzahl Patienten	90	120	211	100
<i>Remissionsstatus nach Induktion</i>				
CR (%)	13	10	5,2	Keine Daten
VGPR (%)	15	28	-	
PR (%)	71	52	81,6	
>PR (%)	1	10	-	
<i>Remissionsstatus nach Hochdosis- therapie</i>				
CR (%)	29	41	16	22
VGPR (%)	41	24	-	16
PR (%)	27	17,5	68	43
>PR (%)	3	17,5	13	19

Tabelle 23, Vergleich der Ansprechraten mit ausgewählten Studien

Während die Ansprechraten unserer Daten und die Ergebnisse aus der Schweizer Studie (96) ähnlich sind, liegen sie deutlich über beiden älteren aufgeführten Analysen (43, 107). Bei den 211 Patienten aus der Londoner Studie wurde fast ausschließlich das VAD Protokoll als Induktionstherapie eingesetzt (107). Ähnlich verhielt es sich in der prospektiven französischen Studie von Attal et al. aus dem Jahre 1996 (43).

Die Gründe sind möglicherweise in der Weiterentwicklung der Induktionstherapie durch zunehmenden Einsatz „neuer Substanzen“ zu suchen. Während sowohl in der Schweizer Studie (96) als auch in unserer Analyse Bortezomib verwendet wurde, waren die Induktionstherapien der älteren Studien Anthrazyklin-basiert (43, 107).

Es ist ebenfalls zu beobachten, dass auch die Remissionsraten nach der Hochdosistherapie in den älteren Analysen schlechter sind als in unserer

Untersuchung. Dies steht in Einklang mit den statistischen Auswertungen unserer Daten. Hier konnte gezeigt werden, dass der Remissionsstatus nach der Induktionstherapie mit dem Remissionsstatus 60 Tage nach der Transplantation korrelierte. Dies unterstützt die Bedeutung einer möglichst effektiven Induktionstherapie für den weiteren Krankheitsverlauf und erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine CR zu erreichen.

Einen Großteil dieser Analyse macht die Beobachtung klinischer Parameter während der eigentlichen Transplantationsphase aus.

Die hier erhobenen Parameter sind vergleichbar mit denen ausgewählter Studien. Vor allem die Daten der retrospektiven Analyse zweier Zürcher Transplantationszentren (96) stimmen in fast allen erhobenen Parametern mit unseren überein.

Insgesamt zeigen unsere Auswertungen in Übereinstimmung mit den Daten anderer Transplantationszentren (95, 96), dass die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ein sehr sicheres und nebenwirkungsarmes Standardkonzept in der Behandlung des Multiplen Myeloms darstellt.

Tabelle 24 stellt die wesentlichen klinischen Parameter während der Transplantationsphase in vergleichbaren Studien gegenüber.

Im Vergleich mit der prospektiven Studie von Attal aus dem Jahre 1996 (43), welche erstmals die Überlegenheit einer Hochdosistherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom belegte, ist eine Weiterentwicklung des Verfahrens zu erkennen. In neueren Studien oder unseren Daten findet sich eine deutliche Verkürzung der Aplasiezeit durch schnellere Regeneration. In der Literatur finden sich vor allem zwei Parameter, welche den Verlauf der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in dieser Hinsicht beeinflussen. Dies ist zum einen die frühzeitige Gabe von G-CSF, zum anderen die Anzahl der übertragenen Stammzellen, welche sich signifikant auf die Regenerationskinetik auswirken (104, 108–110).

Patienten- charakteristika	Unsere Patienten	Samaras et al. (2011)	Labonté et al. (2008)	Attal et al. (1996)
Studiendesign	Retrospektiv	Retrospektiv	Retrospektiv	Prospektiv
Durchschnittliches Alter (Jahre)	58	56	56	57
Anzahl Patienten	90	120	126	100
Stationäre Aufenthaltsdauer (in Tagen)	20 (15 – 33)	15 (1 – 66)	18 (10 – 80)	Keine Daten
Leukozyten- regeneration	11 (9 -13)	10 (6 – 13)	12,5	18 (7 – 49)
Thrombozyten- regeneration	12 (8 – 27)	Keine Daten	13,8	22 (7 – 60)
Fieberwahr- scheinlichkeit (%)	48	59	Keine Daten	Keine Daten
Antibiotikaeinsatz (i.v.) (%)	83	81	Keine Daten	Keine Daten
Sterblichkeit (%)	1	0,5	1,5	2

Tabelle 24, Vergleich klinischer Parameter während der Transplantationsphase

Schon 1995 konnten Bensinger et al. in einer prospektiven Studie mit 243 Patienten zeigen, dass die Applikation von G-CSF mit einer signifikant schnelleren Regeneration der Leukozyten einhergeht (104).

Piccirillo et al. verglichen 32 autolog transplantierte Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen (Non-Hodgkin-Lymphom, klassisches Hodgkin-Lymphom, Multiples Myelom) im Hinblick auf die Dauer der Regeneration. Sie analysierten verschiedene Parameter in drei unterschiedlichen Gruppen (kein G-CSF (A), frühes G-CSF (ab Tag +1)(B), spätes G-CSF (ab Tag „+7“)(C)) und fanden eine signifikante Überlegenheit bezüglich der Leukozytenregeneration in der Gruppe mit der frühen G-CSF Gabe (B) (108).

Bei allen 90 Patienten unserer Analyse wurde nach Transfusion der Stammzellen zur Verkürzung der Neutropeniezeit G-CSF eingesetzt. Ab Mai 2008 wurde die Dauer der G-CSF Gaben im Anschluss an die Hochdosistherapie verlängert. Erhielten vor Mai 2008 die Patienten ab dem Tag „+7“ nach Transplantation G-CSF, so wurde danach diese Therapie schon ab dem Tag „+3“ durchgeführt. So konnten zwei Gruppen definiert werden und eine Analyse bezüglich der Dauer von G-CSF durchgeführt werden. Es zeigte sich eine signifikant schnellere Regeneration der Leukozyten in der Gruppe „+3“. Diese regenerierten im Medium einen Tag früher als in der Vergleichsgruppe. Die ebenfalls beobachteten klinischen Parameter Fieber, Dauer der intravenösen Antibiotikagabe und Ausmaß der Mukositis waren innerhalb der beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Auch die Regeneration der Thrombozyten und die Aufenthaltsdauer war in beiden Gruppen vergleichbar.

Der fehlende Einfluss der verlängerten G-CSF Therapie auf die oben genannten klinischen Parameter ist am ehesten auf den nur sehr geringen Unterschied der Leukozytenregeneration von einem Tag zurückzuführen. Auch waren die Fallzahlen in beiden Gruppen wahrscheinlich zu klein, um signifikante Auswirkungen auf klinische Parameter herauszuarbeiten. Anzunehmen ist zudem, dass in einer Kontrollgruppe ohne unterstützende G-CSF Gaben die Auswirkungen auf Fiebertage oder Dauer der intravenösen Antibiotika-Gaben stärker nachzuweisen wären. In der Studie von Piccirillo gibt es eine Gruppe (A), die kein G-CSF erhielt. Hier zeigte sich, dass es ohne unterstützende G-CSF Gaben zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der stationären Aufenthaltsdauer und einem Mehreinsatz intravenöser Antibiotika kommt.

Unsere Daten sprachen dafür, dass eine kürzere G-CSF Gabe keinen klinisch relevanten negativen Effekt hat. Aus diesem Grund kann die G-CSF Gabe ab dem Tag „+7“ für ausreichend erachtet werden.

Zahlreiche Studien belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der transplantierten Stammzellen und der Regenerationskinetik von Leukozyten und Thrombozyten (108–110). In den meisten Veröffentlichungen

wird die Mindestmenge an zu übertragene Stammzellen mit $2,0 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen angegeben. Eine geringere Stammzellausbeute erlaubt keine sichere Durchführung einer Hochdosismchemotherapie (111).

Klaus et al. untersuchten 2006 den Einfluss der Menge der übertragene Stammzellen an 508 autolog transplantierten Patienten mit Multiplem Myelom. Es zeigte sich, dass die Gabe von mehr als $6,5 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positiven Zellen mit einer signifikant schnelleren Regeneration der Leukozyten und der Thrombozyten einhergeht als die Gabe von weniger als $6,5 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positiven Zellen (Leukozytenregeneration 13 Tage vs. 14 Tage, Thrombozytenregeneration 10 Tage vs. 11 Tage). Dadurch kam es zu einer signifikanten Verkürzung der stationären Aufenthaltsdauer (16 Tage vs. 17 Tage) der Patienten. Eine Korrelation zwischen der Anzahl der übertragene Stammzellen und der Ansprechrate oder der Transplantations-assoziierten Mortalität konnte nicht gefunden werden (109).

Lefrère prüfte den Zusammenhang zwischen der Anzahl der transfundierten CD34-positiven Stammzellen und der hämatologischen Regeneration. Die 80 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen oder Multiplen Myelomen wurden ohne den Einsatz von Wachstumsfaktoren behandelt. Die Gabe von $>5 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positiven Zellen bewirkte eine schnellere Leukozytenregeneration im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $2,5 - 5 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positiven Zellen (Leukozytenregeneration 15 Tage vs. 22 Tage). Nicht signifikant schneller war jedoch die Regeneration der Thrombozyten (Thrombozytenregeneration 12 Tage vs. 12,5 Tage). Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass zwar ein Zusammenhang zwischen der Anzahl transfundierter CD34-positiver Stammzellen und der Regeneration der Leukozyten existiert, dieser jedoch keine Änderung in der Transfusionshäufigkeit zur Folge hat und deshalb klinisch nicht relevant ist (110).

Die hier untersuchten 90 Patienten erhielten im Durchschnitt $6,17 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positive Zellen und die Regeneration der Leukozyten erfolgte im Median 11 Tage nach Gabe der Hochdosismchemotherapie. Die Thrombozyten brauchten im Median 12 Tage, bis sie stabil über $20.000/\mu\text{l}$ lagen.

Auch in unseren Daten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Menge der übertragenen Stammzellen und der Regenerationsgeschwindigkeit der Leukozyten und Thrombozyten. Im Gegensatz zur Publikation von Lefrère et al. konnte jedoch auch ein Einfluss auf klinische Parameter gefunden werden. So existierte ein statistischer Zusammenhang zwischen der Anzahl der übertragenen Stammzellen und der Zahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate und der Dauer der intravenösen Antibiotika-Therapie. Im Unterschied zu den Untersuchungen von Klaus et al. konnte allerdings in unserer Analyse kein Zusammenhang zwischen der übertragenen Anzahl an Stammzellen und der stationären Aufenthaltsdauer festgestellt werden. Der Grund könnte an der geringen Fallzahl im Vergleich zu oben genannter Studie liegen.

Im Gegensatz zur Dauer der G-CSF Gabe konnte in unserer Analyse gezeigt werden, dass eine höhere Zahl übertragener CD34-positiver Stammzellen klinisch relevante Effekte hat. Aus diesem Grund sollte bei der Retransfusion autologer Stammzellen auf eine möglichst große Menge geachtet werden.

Zusammengefasst waren die Dauer der G-CSF Gabe während der Transplantationsphase und die Anzahl der übertragenen Stammzellen die beiden wichtigsten der hier untersuchten Parameter, die den Verlauf einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beeinflussten. Zur Minimierung infektiöser Komplikationen durch die Verkürzung der Aplasiephase sprechen unsere Daten für die Gabe von G-CSF und die Übertragung einer möglichst großen Anzahl CD34-positiver Stammzellen.

4.1. Schlussfolgerung

Aus unseren Untersuchungen können folgende Ergebnisse abgeleitet werden:

- Ein gutes Ansprechen nach der Induktionstherapie (bzw. vor der Hochdosischemotherapie) korreliert mit einem guten Ansprechen sechzig Tage nach der Transplantation.
- Ein Zusammenhang zwischen dem initialen Ausmaß der Endorganschäden und dem Verlauf oder dem Ansprechen der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation konnte nicht gefunden werden.
- Die Gabe Melphalan-haltiger Protokolle in der Induktionstherapie führt zu einer signifikanten Reduktion der apheresierten Stammzellen. Daher sollte bei transplantationsfähigen Patienten auf die Gabe von Melphalan während der Induktionstherapie verzichtet werden.
- Das kalendarische Alter spielt eine untergeordnete Rolle in der Einschätzung der zu erwartenden Toxizität bei der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Vielmehr sind der Allgemeinzustand und Vorerkrankungen (welche der HCT-CI-Index wiedergibt) entscheidendere Parameter.
- Die längere G-CSF Gabe (ab Tag „+3“ vs. „+7“) führt im Median zu einer um einen Tag schnelleren Regeneration der Leukozyten. Einen relevanten Einfluss auf die untersuchten klinischen Parameter Fieber, Dauer der Antibiotika-Therapie, Ausmaß der Mukositis und die Aufenthaltsdauer konnte nicht gefunden werden.
- Die Anzahl der übertragenen Stammzellen stellt einen wichtigen Faktor für den Verlauf der Transplantation dar. Eine Steigerung der Anzahl übertragener Stammzellen führt zu einer signifikant schnelleren Regeneration von Thrombozyten und Leukozyten, einem Rückgang der Transfusionshäufigkeit an Erythrozyten und einem geringeren Verbrauch an intravenösen Antibiotika.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Daten von 90 konsekutiven Patienten mit Multiplem Myelom, welche im Zeitraum vom 11.04.2005 bis zum 08.11.2010 mit einer Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation in den Kliniken Essen Süd behandelt wurden, retrospektiv untersucht und statistisch ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass ein gutes Ansprechen nach den Induktionstherapien mit einem guten Ansprechen sechzig Tage nach der Transplantation korreliert. Einen Zusammenhang zwischen dem initialen Ausmaß der Endorganschäden und dem Verlauf oder dem Ansprechen der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation konnte nicht gefunden werden. Das kalendarische Alter spielt im Gegensatz zum Allgemeinzustand und den Vorerkrankungen bei der Einschätzung der zu erwartenden Toxizität eine untergeordnete Rolle. Die beiden Hauptfaktoren, die den Verlauf einer Hochdosischemotherapie mit anschließender peripherer Stammzelltransplantation beeinflussten, waren die Dauer der G-CSF Therapie und die Anzahl der übertragenen Stammzellen. Während die unterschiedlich lange G-CSF Gabe (ab Tag „+3“ vs. Tag „+7“) nur zu einer schnelleren Regeneration der Leukozyten führt und keinen relevanten Effekt auf die untersuchten klinischen Parameter Fieber, Dauer der intravenösen Antibiotikage, Ausmaß der Mukositis und die Aufenthaltsdauer der Patienten hatte, führte die Steigerung der Anzahl der übertragenen Stammzellen zu einer signifikant schnelleren Regeneration von Thrombozyten und Leukozyten, einem Rückgang der Transfusionshäufigkeit an Erythrozyten und einem geringeren Verbrauch an intravenösen Antibiotika.

Zusammenfassend ist die G-CSF Gabe ab Tag „+7“ nach Hochdosistherapie ausreichend, eine längere Gabe erbringt keinen relevanten klinischen Vorteil. Zudem sollte auf eine ausreichende Menge an übertragenen Stammzellen geachtet werden. Zur Beurteilung der zu erwartenden Toxizität ist die Anwendung des HCT-CI-Score einfach und praktikabel. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit sollten im Verlauf prospektiv untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2007; 57 (5): 301–18.
2. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4. ed., 2. print. Lyon: IARC; 2008.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ 3rd. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006; 354 (13): 1362–9.
4. Sanchowala V. Light-Chain (AL) Amyloidosis: Diagnosis and Treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 1 (6): 1331–41.
5. Knop S. Kompetenznetz Maligne Lymphome: Einteilung des multiplen Myeloms. URL: <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/MultipleMyelome/Einteilung.jsp>.
6. Harousseau J, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008; 19 Suppl 2: ii55–7.
7. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2004. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/.
8. Goldschmidt H, Cremer FW, Möhler TM, Ho AD. Multiples Myelom. *Der Internist*. 2003; 44: 599–618.
9. Morse D, Dailey RC, Bunn J. Prehistoric multiple myeloma. *Bull N Y Acad Med*. 1974; 50 (4): 447–58.
10. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Med Chir Trans*. 1844; 27: 435-498.8.
11. Macintyre W. Case of Mollities and Fragilitas Ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Med Chir Trans*. 1850; 33: 211–32.
12. Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol*. 2000; 111 (4): 1035–44.
13. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, Matsunaga M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow. *J Natl Cancer Inst*. 1982; 69 (2): 323–8.
14. Linet MS, Harlow SD, McLaughlin JK. A case-control study of multiple myeloma in whites: chronic antigenic stimulation, occupation, and drug use. *Cancer Res*. 1987; 47 (11): 2978–81.
15. Liebisch P, Drach J. Zytogenetik und Molekularzytogenetik des multiplen Myeloms. *Onkologe*. 2010; 16 (3): 252–62.

16. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood*. 1998; 91 (1): 3–21.
17. Matsui W, Huff CA, Wang Q, Malehorn MT, Barber J, Tanhehco Y, Smith BD, Civin CI, Jones RJ. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood*. 2004; 103 (6): 2332–6.
18. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2001; 98 (7): 2229–38.
19. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, Dewald GW, Bryant SC, Winkler JM, Blood E, Oken MM, Santana-Dávila R, González-Paz N, Kyle RA, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*. 2003; 102 (7): 2562–7.
20. Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5 (4): 251–62.
21. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2 (3): 175–87.
22. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (26): 6333–8.
23. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V. Update on the pathogenesis of osteolysis in multiple myeloma patients. *Acta Biomed*. 2004; 75 (3): 143–52.
24. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood*. 2001; 98 (13): 3527–33.
25. Garrett IR, Durie BG, Nedwin GE, Gillespie A, Bringman T, Sabatini M, Bertolini DR, Mundy GR. Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med*. 1987; 317 (9): 526–32.
26. Straka C, Hrsg. *Multipl. Myelom. 3., überarb.* München, Wien, New York, NY: Zuckschwerdt; 2009.
27. Arbeitsgemeinschaft für Sozialforschung (AFS) H, Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH), Janssen-Cilag GmbH N. *Plasmozytom/Multipl. Myelom - Auswertung einer Patientenbefragung.* 2005.
28. Engelhardt M, Kleber M, Frydrychowicz A, Pache G, Schmitt-Gräff A, Wäsch R, Durie BGM. Superiority of magnetic resonance imaging over conventional radiographs in multiple myeloma. *Anticancer Res*. 2009; 29 (11): 4745–50.
29. Kühnemund A, Liebisch P, Bauchmüller K, Zur Hausen A, Veelken H, Wäsch R, Engelhardt M. 'Light-chain escape-multiple myeloma'-an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series using LC-monitoring. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009; 135 (3): 477–84.

30. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78 (1): 21–33.
31. Straka C, Abedinpour F, Fischer N, Wacker A. Multiples Myelom. *Onkologe.* 2010; 16 (3): 232–41.
32. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975; 50 (1): 29–40.
33. Kleber M, Ihorst G, Deschler B, Jakob C, Liebisch P, Koch B, Sezer O, Engelhardt M. Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *Eur J Haematol.* 2009; 83 (6): 519–27.
34. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol.* 2002; 249 (1): 9–17.
35. Goldschmidt H, Salwender H, Knauf W. Multiples Myelom. *Best Practice Onkologie.* 2009; 4 (1): 4–13.
36. Durie BGM, Harousseau J, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006; 20 (9): 1467–73.
37. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003; 121 (5): 749–57.
38. Durie BG. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol.* 1986; 13 (3): 300–9.
39. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975; 36 (3): 842–54.
40. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Harousseau J, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (15): 3412–20.
41. Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007; 20 (4): 625–35.

42. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Harousseau J, Hess U, Ketterer N, Kropff M, Mendeleeva L, Morgan G, Palumbo A, Plesner T, San Miguel J, Shpilberg O, Sondergeld P, Sonneveld P, Zweegman S. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist*. 2010; 15 (1): 6–25.
43. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 1996; 335 (2): 91–7.
44. Straka C, Liebisch P, Hennemann B, Metzner B, Salwender H, Kanz L, Adler-Reichel S, Ludwig W, Wandt H, Bentz M, Bruemmendorf T, Hentrich M, Truemper L, Freund M, Wolf H, Orhan S, Bargou R, Doelken G, Schmitz N, Bernhard H, Gramatzki M, Frickhofen N, Ostermann H, Schmidmaier R, Ibach S, Hinke A, Einsele H, Emmerich B. The Effects of Induction Chemotherapy and High-Dose Melphalan with Tandem Autologous Transplantation in Multiple Myeloma: The Prospective Randomized DSMM 2 Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007; 110 (11): 446.
45. Alexanian R, Dimopoulos MA. Management of multiple myeloma. *Semin Hematol*. 1995; 32 (1): 20–30.
46. Kyle RA. Long-term survival in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1983; 308 (6): 314–6.
47. Björkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, Hermans J, Alegre A, Apperley J, Bladé J, Carlson K, Cavo M, Ferrant A, Goldstone AH, Laurenzi A de, Majolino I, Marcus R, Prentice HG, Remes K, Samson D, Sureda A, Verdonck LF, Volin L, Gahrton G. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1996; 88 (12): 4711–8.
48. Lokhorst H, Sonneveld P, van der Holt B, van Oers M, Raymakers R, Zweegman S, Minnema MC, Zijlmans M. Donor Versus No Donor Analysis of Newly Diagnosed Myeloma Patients Included in the HOVON 50/54 Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112 (11): 461.
49. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, Lamy T, Marit G, Maloisel F, Berthou C, Dib M, Caillot D, Deprijck B, Ketterer N, Harousseau J, Sotto J, Moreau P. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2006; 107 (9): 3474–80.

50. Rosiñol L, Pérez-Simón JA, Sureda A, La Rubia J de, Arriba F de, Lahuerta JJ, González JD, Díaz-Mediavilla J, Hernández B, García-Frade J, Carrera D, León A, Hernández M, Abellán PF, Bergua JM, San Miguel J, Bladé J. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2008; 112 (9): 3591–3.
51. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, Giaccone L, Sorasio R, Omedè P, Baldi I, Bringhen S, Massaia M, Aglietta M, Levis A, Gallamini A, Fanin R, Palumbo A, Storb R, Ciccone G, Boccadoro M. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007; 356 (11): 1110–20.
52. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Morgan G, Comenzo R, Sonneveld P, Kumar S, Hajek R, Giralt S, Bringhen S, Anderson KC, Richardson PG, Cavo M, Davies F, Bladé J, Einsele H, Dimopoulos MA, Spencer A, Dispenzieri A, Reiman T, Shimizu K, Lee JH, Attal M, Boccadoro M, Mateos M, Chen W, Ludwig H, Joshua D, Chim J, Hungria V, Turesson I, Durie BGM, Lonial S. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2009; 23 (10): 1716–30.
53. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillermin G, Chaletteix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007; 370 (9594): 1209–18.
54. Mateos M, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (13): 2259–66.
55. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, Kumar S, Munshi NC, Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, San Miguel J, Ludwig H, Hajek R, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos MA, Einsele H, Barlogie B, Anderson KC, Gertz M, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Richardson PG, Niesvizky R, Rajkumar SV, Durie BGM. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia*. 2009; 23 (10): 1904–12.

56. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008; 111 (5): 2516–20.
57. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol*. 1990; 33 (2): 86–9.
58. Harousseau J, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon M, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (30): 4621–9.
59. Eom H, Min C, Cho B, Lee S, Lee J, Min W, Kim C, Kim M, Kim Y. Retrospective comparison of bortezomib-containing regimens with vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39 (7): 449–55.
60. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, Chauncey T, Shulman H, Appelbaum FR. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood*. 1996; 88 (7): 2787–93.
61. Harousseau JL, Attal M, Divine M, Milpied N, Marit G, Leblond V, Stoppa AM, Bourhis JH, Caillot D, Boasson M. Comparison of autologous bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 15 (6): 963–9.
62. Larsson K, Björkstrand B, Ljungman P. Faster engraftment but no reduction in infectious complications after peripheral blood stem cell transplantation compared to autologous bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 1998; 6 (4): 378–83.
63. Goldschmidt H, Hegenbart U, Haas R, Hunstein W. Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high-dose cyclophosphamide (4 or 7 g/m²) and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17 (5): 691–7.
64. Kröger N, Zeller W, Hassan HT, Krüger W, Renges H, Hummel K, Gutensohn K, Lölliger C, Zander AR. Successful mobilization of peripheral blood stem cells in heavily pretreated myeloma patients with G-CSF alone. *Ann Hematol*. 1998; 76 (6): 257–62.
65. Cremer FW, Kiel K, Wallmeier M, Haas R, Goldschmidt H, Moos M. Leukapheresis products in multiple myeloma: lower tumor load after mobilization with cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with G-CSF alone. *Exp Hematol*. 1998; 26 (10): 969–75.

66. Gazitt Y, Tian E, Barlogie B, Reading CL, Vesole DH, Jagannath S, Schnell J, Hoffman R, Tricot G. Differential mobilization of myeloma cells and normal hematopoietic stem cells in multiple myeloma after treatment with cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*. 1996; 87 (2): 805–11.
67. Hübel K, Fresen MM, Salwender H, Basara N, Beier R, Theurich S, Christopeit M, Bogner C, Galm O, Hartwig R, Heits F, Lordick F, Rösler W, Wehler D, Zander AR, Albert MH, Dressler S, Ebinger M, Frickhofen N, Hertenstein B, Kiehl M, Liebler S, Lilienfeld-Toal M von, Weidmann E, Weigelt C, Lange F, Kröger N. Plerixafor with and without chemotherapy in poor mobilizers: results from the German compassionate use program. *Bone Marrow Transplant*. 2010.
68. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983; 2 (8354): 822–4.
69. Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC, Perren TJ, Powles RL, Tillyer CR, Osborne RJ, Slevin ML, Malpas JS. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol*. 1987; 66 (1): 55–62.
70. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986; 67 (5): 1298–301.
71. Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, Powles R, Nicolson M, Hickish T, Selby P, Treleavan J, Viner C, Malpas J. High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol*. 1994; 12 (4): 759–63.
72. Cunningham D, Paz-Ares L, Gore ME, Malpas J, Hickish T, Nicolson M, Meldrum M, Viner C, Milan S, Selby PJ. High-dose melphalan for multiple myeloma: long-term follow-up data. *J Clin Oncol*. 1994; 12 (4): 764–8.
73. Gianni AM, Tarella C, Siena S, Bregni M, Boccadoro M, Lombardi F, Bengala C, Bonadonna G, Pileri A. Durable and complete hematopoietic reconstitution after autografting of rhGM-CSF exposed peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant*. 1990; 6 (2): 143–5.
74. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 348 (19): 1875–83.
75. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, Mateos MV, Palomera L, Fernández-Calvo J, Martí JM, Giraldo P, Carbonell F, Callís M, Trujillo J, Gardella S, Moro MJ, Barez A, Soler A, Font L, Fontanillas M, San Miguel J. 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*. 2005; 106 (12): 3755–9.

76. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, Macro M, Pertuiset E, Dreyfus F, Mariette X, Boccacio C, Brouet JC. 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*. 1998; 92 (9): 3131–6.
77. Fermand J, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, Arnulf B, Royer B, Mariette X, Pertuiset E, Belanger C, Janvier M, Chevret S, Brouet JC, Ravaud P. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (36): 9227–33.
78. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, Lauta VM, Bergonzi C, Barbui A, Caravita T, Capaldi A, Pregno P, Guglielmelli T, Grasso M, Callea V, Bertola A, Cavallo F, Falco P, Rus C, Massaia M, Mandelli F, Carella AM, Pogliani E, Liberati AM, Dammacco F, Ciccone G, Boccadoro M. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2004; 104 (10): 3052–7.
79. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, Sotto J, Guilhot F, Marit G, Doyen C, Jaubert J, Fuzibet J, François S, Benboubker L, Monconduit M, Voillat L, Macro M, Berthou C, Dorvaux V, Pignon B, Rio B, Matthes T, Casassus P, Caillot D, Najman N, Grosbois B, Bataille R, Harousseau J. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002; 99 (3): 731–5.
80. Alexanian R, Balcerzak S, Gehan E, Haut A, Hewlett J. Remission maintenance therapy for multiple myeloma. *Arch Intern Med*. 1975; 135 (1): 147–52.
81. Fritz E, Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol*. 2000; 11 (11): 1427–36.
82. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, Gill DS, Horvath N, Reynolds J, Kennedy N. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (11): 1788–93.
83. Morgan GJ, Jackson GH, Davies FE, Drayson MT, Owen RG, Gregory WM, Cohen DC, Szubert AJ, Bell SE, Ross F, Child JA. Maintenance Thalidomide May Improve Progression Free but Not Overall Survival; Results from the Myeloma IX Maintenance Randomisation. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112 (11): 656.
84. Ludwig H, Zojer N. Supportive care in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007; 20 (4): 817–35.

85. Ramos L, Las Heras JA de, Sánchez S, González-Porras JR, González R, Mateos MV, San Miguel JF. Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2006; 77 (1): 7–13.
86. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83 (9): 1032–45.
87. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 (3): CD003188.
88. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004; 2 (4): 233–41.
89. Aapro M, Ludwig H, Bokemeyer C, MacDonald K, Soubeyran P, Turner M, Albrecht T, Abraham I. Modeling of treatment response to erythropoiesis-stimulating agents as a function of center- and patient-related variables: results from the Anemia Cancer Treatment (ACT) study. *Ann Oncol*. 2009; 20 (10): 1714–21.
90. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50 (5): 764–72.
91. World Health Organisation. Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO, Geneva. 1979: 15–22.
92. Sorrow ML. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; 106 (8): 2912–9.
93. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau J, Attal M. Current Trends in Autologous Stem-Cell Transplantation for Myeloma in the Era of Novel Therapies. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (14): 1898–906.
94. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, Vivo A de, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005; 106 (1): 35–9.
95. Labonté L, Iqbal T, Zaidi MA, McDiarmid SA, Huebsch LB, Tay J, Atkins H, Allan DS. Utility of comorbidity assessment in predicting transplantation-related toxicity following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14 (9): 1039–44.
96. Samaras P, Blickenstorfer M, Haile SR, Siciliano D, Petrusch U, Mischo A, Zweifel M, Honegger H, Schanz U, Stüssi G, Taverna C, Bauer S, Knuth A, Stenner-Liewen F, Renner C. Validation of prognostic factors and survival of patients with multiple myeloma in a real-life autologous stem cell transplantation setting: a Swiss single centre experience. *Swiss Med Wkly*. 2011; 141: w13203.

97. Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos M, Grande C, Alegre A, García-Laraña J, Sureda A, La Rubia J de, Conde E, Martinez R, Arriba F de, Viguria MC, Besalduch J, Cabrera R, Gonzalez-San Miguel JD, Guzman-Zamudio JL, Gomez Del Castillo MC, Moraleda JM, García-Ruiz JC, San Miguel J, Lahuerta JJ. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 118 (3): 529–34.
98. Van de Velde HJK, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007; 92 (10): 1399–406.
99. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Witzig TE, Lust JA, Larson D, Therneau TM, Kyle RA, Litzow MR, Greipp PR, Gertz MA. Effect of complete response on outcome following autologous stem cell transplantation for myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26 (9): 979–83.
100. Corso A, Caberlon S, Pagnucco G, Klersy C, Zappasodi P, Alessandrino EP, Vanelli L, Mangiacavalli S, Lazzarino M, Bernasconi C. Blood stem cell collections in multiple myeloma: definition of a scoring system. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26 (3): 283–6.
101. La Rubia J de, Bladé J, Lahuerta J, Ribera JM, Martínez R, Alegre A, García-Laraña J, Fernández P, Sureda A, Arriba F de, Carrera D, Besalduch J, García Boyero R, Palomera Bernal L, Hernández MT, García PR, Pérez-Calvo J, Alcalá A, Casado LF, San Miguel J. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica*. 2006; 91 (5): 621–7.
102. Perea G, Sureda A, Martino R, Altés A, Martínez C, Cabezudo E, Amill B, Martín-Henao GA, González Y, Muñoz L, Peyret M, Brunet S, Sierra J. Predictive factors for a successful mobilization of peripheral blood CD34+ cells in multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2001; 80 (10): 592–7.
103. Alegre A, Tomás JF, Martínez-Chamorro C, Gil-Fernández JJ, Fernández-Villalta MJ, Arranz R, Díaz MA, Granda A, Bernardo MR, Escudero A, López-Lorenzo JL, Fernández-Rañada JM. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20 (3): 211–7.
104. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, Gooley T, Demirer T, Schiffman K, Weaver C. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol*. 1995; 13 (10): 2547–55.
105. Siegel DS, Desikan KR, Mehta J, Singhal S, Fassas A, Munshi N, Anaissie E, Naucke S, Ayers D, Spoon D, Vesole D, Tricot G, Barlogie B. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood*. 1999; 93 (1): 51–4.

106. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, Thomas ED. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1988; 6 (10): 1562–8.
107. O'Shea D, Giles C, Terpos E, Perz J, Politou M, Sana V, Naresh K, Lampert I, Samson D, Narat S, Kanfer E, Olavarria E, Apperley JF, Rahemtulla A. Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37 (8): 731–7.
108. Piccirillo N, Sorà F, Laurenti L, Chiusolo P, Serafini R, Cicconi S, Leone G, Sica S. Kinetics of hemopoietic recovery after peripheral blood stem cell transplantation: impact of stem cell purification and G-CSF. *Am J Hematol.* 2002; 69 (1): 7–14.
109. Klaus J, Herrmann D, Breitzkreutz I, Hegenbart U, Mazitschek U, Egerer G, Cremer FW, Lowenthal RM, Huesing J, Fruehauf S, Moehler T, Ho AD, Goldschmidt H. Effect of CD34 cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2007; 78 (1): 21–8.
110. Lefrère F, Delarue R, Somme D, Levy V, Damaj G, Tu A, Porcher R, Audat F, Boulat C, Cavazzana-Calvo M, Buzyn A, Belanger C, Maillard N, Hermine O, Varet B. High-dose CD34+ cells are not clinically relevant in reducing cytopenia and blood component consumption following myeloablative therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation as compared with standard dose. *Transfusion.* 2002; 42 (4): 443–50.
111. Mehta J, Singhal S. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in myeloma patients under the age of 65 years. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40 (12): 1101–14.

7. Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum
AL-Amyloidose	Amyloidprotein Leichtketten Amyloidose
AM	Antimykotikum
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body-mass-Index
BSF	Bronchialspülflüssigkeit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason
CD34	Cluster of Differentiation 34, hämatopoetische Stammzellen charakterisierendes Oberflächenantigen
CGH	Comparative genomic hybridisation
CMV	Cytomegalie-Virus
c-myc	Myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian), Onkogen
CPX	Spiroergometrie
CR	Komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBMT	The European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein Barr Virus
ED	Erstdiagnose
EFE	Elektrophorese

EFS	Event-free survival – ereignisfreies Überleben
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
FEV1	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
FGFR3	Fibroblast growth factor receptor 3, Tumorsuppressorgen
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAES	Hydroxyethylstärke
Hb	Hämoglobin (in g/dl)
HCT-CI-Index	Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index
HGF	Hepatocyte growth factor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes simplex Virus
IFE	Immunfixationselektrophorese
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgG	Immunglobulin G
IgH	Immunglobulinschwerkettenloкус
IgM	Immunglobulin M
IL-1	Interleukin-1
IL-11	Interleukin-11

IL-6	Interleukin-6
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarkstransplantation
K-RAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, Onkogen
LK	Leichtketten
LSP	Lymphozytensubpopulation
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MIP-1	Macrophage inflammatory protein-1
MPT	Melphalan, Prednisolon, Thalidomid
MSF	Mundspülflüssigkeit
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMH	Niedermolekulares Heparin
N-RAS	Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog, Onkogen
O ₂	Sauerstoff
OAF	Osteoklasten-aktivierende Faktor
OS	Overall survival – Gesamtüberleben
p53	Tumorsuppressorgen auf Chromosom 17
PAD	Bortezomib, Adreamycin, Dexamethason
PCLI	Plasma cell labeling index
PD	Progress der Erkrankung
PFS	Progression-free survival – progressionsfreies Überleben

PNP	Polyneuropathie
POEMS	Symptomkomplex (<u>P</u> olyneuropathie, <u>O</u> rganomegalie, <u>E</u> ndokrinopathie, <u>M</u> onoklonale Gammopathie, <u>S</u> kinveränderungen (<u>S</u> kin))
PR	Partielle Remission
PTHrP	Parathyroid hormone-related peptide
RA	Rheumatoide Arthritis
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor kB Ligand
rhEPO	Rekombinantes humanes Erythropoetin
SD	Stable disease – stabile Erkrankung
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
β2-MG	Beta-2-Mikroglobulin
TIA	Transistorisch-ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF	Tumor necrosis factor, Zytokin
VAD	Vincristin, Adriamycin, Dexamethason
VCD	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
VGPR	Very good partial remission – sehr gute partielle Remission
VID	Vincristin, Idarubicin, Dexamethason
VMP	Bortezomib, Melphalan, Prednisolon
VZV	Varizella-Zoster-Virus

8. Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	Plasmazellneoplasien (2)	2
Tabelle 2	Häufigkeiten der verschiedenen Subtypen (5).....	3
Abbildung 1 (links)	historischer Holzschnitt von Myelomzellen (11).....	4
Abbildung 2 (rechts)	zytomorphologischer Befund bei Knochenmarkinfiltration durch Myelomzellen	4
Abbildung 3	Plasmazell-Entwicklung, modifiziert nach Kuehl und Bergsagel (15, 21).....	6
Abbildung 4	Genetisches Modell der Myelomentstehung, modifiziert nach Kuehl und Bergsagel (15, 21).....	6
Tabelle 3	Häufigkeit radiologischer Knochenveränderungen bei Erstdiagnose (30)	9
Abbildung 5	Immunfixationselektrophorese (hier: monoklonales IgG Kappa).....	9
Abbildung 6	Osteolysen: oben links Oberarm; oben rechts LWK3+4, unten links Beckenschaufel, unten rechts Massa lateralis.....	10
Tabelle 4	Häufigkeit klinischer Symptome bei Erstdiagnose (35)	11
Tabelle 5	Empfohlene Labordiagnostik (31).....	12
Tabelle 6	CRAB-Kriterien.....	13
Tabelle 7	International Staging System (ISS)	13
Tabelle 8	Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon (39)	14
Tabelle 9	Modifiziertes Therapieansprechen nach den EBMT-Kriterien (36)	16
Tabelle 10	Erhobene Parameter	26
Tabelle 11	Untersuchungen vor geplanter autologer Stammzelltransplantation	29
Abbildung 7 (links)	Sahara.....	30
Abbildung 8 (rechts)	COBE® Spectra Zellseparator	30
Tabelle 12	Einteilung der Mukositis-Schweregrade nach WHO (91)	34
Tabelle 13	Erfasster Remissionsstatus	34
Tabelle 14	Untersuchungen am Tag 60 nach autologer Stammzelltransplantation	35

Tabelle 15	Modifizierter Charlson Score (92).....	36
Abbildung 11	Myelomsubtypen im Patientenkollektiv.....	39
Abbildung 12	Komorbiditätsscore.....	39
Abbildung 13	Art der Erstlinientherapie.....	40
Abbildung 14 (links)	Anzahl der unterschiedlichen Induktionsregime	41
Abbildung 15 (rechts)	Art der letzten Induktionstherapie.....	41
Abbildung 16	Häufigkeitsverteilung der apheresierten Stammzellen	42
Abbildung 17	Einfluss der Induktionstherapie auf die Ausbeute der Stammzellapherese.....	42
Abbildung 18	Remissionsstatus vor Transplantation.....	43
Abbildung 19	Leukozyten-Verlauf während der Transplantationsphase	44
Abbildung 20	Thrombozyten-Verlauf während der Transplantationsphase	44
Abbildung 21	CRP-Verlauf während der Transplantationsphase	45
Abbildung 22	Mukositis während der Transplantation.....	46
Abbildung 23	Parenterale Ernährung	46
Abbildung 24	Antibiotika-, Antimykotika-, Fiebertage	47
Abbildung 25	Status 60 Tage nach Transplantation.....	50
Abbildung 26	Knochenmarkinfiltration durch Myelomzellen vor und nach der Transplantation.....	50
Abbildung 27	Leukozytenregeneration in Abhängigkeit der G-CSF Gruppen	51
Abbildung 28	Thrombozytenregeneration in Abhängigkeit der G-CSF Gruppen	52
Abbildung 29	Verteilung der beiden Gruppen	53
Tabelle 16	Korrelation Fragestellung 2	54
Tabelle 17	Korrelation Fragestellung 3	55
Tabelle 18	Korrelation Fragestellung 4, Teil I.....	56
Abbildung 30	Zusammenhang zwischen übertragenen Stammzellen und Regeneration der Leukozyten und Thrombozyten	56
Tabelle 19	Korrelation Fragestellung 4, Teil II.....	57
Tabelle 20	Korrelation Fragestellung 4, Teil III.....	57
Abbildung 31	Einfluss der letzten Induktionstherapie auf den Remissionsstatus vor Transplantation.....	59

Abbildung 32	Einfluss der letzten Induktionstherapie auf den Remissionsstatus nach Transplantation.....	59
Abbildung 33	Einfluss der letzten Induktionstherapie auf die Knochenmarkinfiltration vor Transplantation	59
Abbildung 34	Einfluss der letzten Induktionstherapie auf die Knochenmarkinfiltration vor Transplantation	60
Abbildung 35	Einfluss der CRAB-Kriterien auf den Remissionsstatus an Tag 60 nach Transplantation....	61
Abbildung 36	Einfluss der CRAB-Kriterien auf die stationäre Aufenthaltsdauer während der Transplantationsphase.....	61
Tabelle 21	Tabellarischer Überblick über die erfassten Parameter.....	62
Tabelle 22	Vergleich ausgewählter Patientenkollektive	65
Tabelle 23	Vergleich der Ansprechraten mit ausgewählten Studien	72
Tabelle 24	Vergleich klinischer Parameter während der Transplantationsphase	74

9. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. P. Reimer, der mir nicht nur das Thema zur Verfügung gestellt hat, sondern auch immer mit einem guten Rat zur Seite stand.

Ich danke Herrn Dr. rer. nat. U. Mäder aus dem Tumorregister in Würzburg für die Unterstützung der statistische Auswertung.

Ich danke dem Personal des KMT Labors in Essen-Werden und Frau Januschewski für die aufmunternden Worte und für den Einblick in die Labortechnik.

Ich danke meiner Familie und Freunden für den moralischen Beistand. Ein besonderer Dank gilt meinem Vater, der sich korrigierend ohne medizinische Kenntnisse durch den Text gearbeitet hat.