

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (Saale)
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll

**Ergebnisse nach allogener und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation in
der Therapie des multiplen Myeloms**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Rupprecht, Andreas

geboren am 08.02.1980 in Halle/Saale

Gutachter:

1.PD Dr. med. G. Behre

2.Prof. Dr. med. A. Gerblitz (Erlangen)

3.PD. Dr. med. W. Schütte

30.11.2010

04.05.2011

Referat

Die vorliegende Dissertation stellt zum einen eigene Ergebnisse, welche das Gesamtüberleben von Patienten mit multiplen Myelom (MM) nach Transplantation autologer und allogener hämatopoetischer Stammzellen (PBSCT) untersucht, dar und vergleicht diese mit Ergebnissen aus der Literatur. Eine weitere zentrale Fragestellung beinhaltet das Herausarbeiten von Prognoseparametern und deren Beeinflussung durch die allogene und autologe PBSCT.

Die autologe PBSCT ist bei jüngeren Patienten mit MM unverändert Standard der Therapie. Einziger potenziell kurativer Therapieansatz für diese Patienten ist eine allogene PBSCT. Dieser Ansatz wird durch eine nicht geringe Transplantations-assoziierte Mortalität limitiert. Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war ein Vergleich zwischen den Therapieergebnissen von Patienten mit MM nach autologer bzw. allogener PBSCT. In diesem Zusammenhang wurde der Einfluss klinischer und zytogenetischer Parameter auf das Gesamtüberleben untersucht.

Aus dem Transplantationsregister der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden 34 konsekutive Patienten ermittelt, bei denen zwischen 10/1997 und 04/2006 aufgrund eines multiplen Myeloms eine autologe oder allogene PBSCT durchgeführt wurde. Zusätzlich zu den demografischen Daten und dem Erkrankungsstadium wurde das Ergebnis der zytogenetischen Analyse insbesondere, das Vorliegen der prognostisch ungünstigen Deletion 13q14 (Del 13) festgehalten. Des Weiteren wurde die Art der konventionellen Chemotherapie vor und die Erhaltungstherapie nach der PBSCT ermittelt. Eine allogene PBSCT erfolgte in sieben von elf Fällen mit Del 13 und in vier von 23 Fällen ohne Del 13 erfolgte eine autologe PBSCT. Ein Vergleich der demografischen Basisdaten und des Erkrankungsstadiums ergab weder einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Del 13 noch zwischen denjenigen Patienten mit Del 13, die autolog oder allogener transplantiert wurden. Das Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit autologer PBSCT betrug 21,13 Monate für Patienten mit Del 13 und 56,18 Monate für Patienten ohne Del 13 ($p = 0,01$). Patienten mit Del 13 überlebten nach allogener PBSCT signifikant länger (29,42 Monate) als nach autologer PBSCT (21,13 Monate; $p = 0,04$). Der Rangsummentest bezüglich des Gesamtüberlebens ergab keinen Unterschied zwischen Patienten mit Del 13 und allogener PBSCT und Patienten ohne Del 13 und autologer PBSCT. Tendenziell scheint sich durch eine allogene Transplantation die ungünstige Prognose von Patienten mit MM und Del 13 im Vergleich mit der tandem-autologen PBSCT deutlich verbessern zu lassen.

Rupprecht, Andreas: Ergebnisse nach allogener und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation in der Therapie des multiplen Myeloms. Halle/Saale, Univ., Med. Fak., Diss., 66 Seiten, 2010.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Zielstellung.....	8
3	Patienten und Methode.....	9
3.1	Methode	9
3.1.1	Studiendesign	9
3.1.2	Studienparameter	9
3.1.3	Therapie	10
3.1.4	Statistik	10
3.2	Patienten.....	11
3.2.1	Patientencharakteristika	11
3.2.2	Induktionstherapie.....	13
3.3	Patientengruppe der autologen PBSCT.....	14
3.3.1	Single-autologe PBSCT	14
3.3.2	Tandem-autologe PBSCT	17
3.4	Patientengruppe der allogenen PBSCT.....	19
3.5	Erhaltungstherapie	22
4	Ergebnisse	25
4.1	Gesamtüberleben und Remission der Studienpopulation	25
4.2	Einfluss von Patientencharakteristika und Therapie auf das Gesamtüberleben der Studiengruppe	27
4.2.1	Einfluss der Patientencharakteristika.....	27
4.2.2	Einfluss der Therapie	32
4.2.3	Einfluss der Therapie bei Patienten mit Del 13	41
5	Diskussion.....	47
6	Zusammenfassung.....	56
7	Literaturverzeichnis	57
7	Anhang.....	63
9	Thesen	66

Abkürzungsverzeichnis

B2M	Beta-2-Mikroglobulin
Ca	Kalzium
CCA	komplex-chromosomale Aberration
CR	komplette Remission
Del 13	Deletion 13
EFS	progressionsfreies Intervall
FISH-Analytik	Fluoreszenz In-situ-Hybridisierung
GvH	Graft-versus-Host-Reaktion
GvM	Graft-versus-Myeloma-Effekt
Hb	Hämoglobin
ISS	International-Staging-System
IL 6	Interleukin 6
LDH	Laktatdehydrogenase
MM	multiples Myelom
NC	No Change
Ob. Gr.	obere Grenze
OS	Overall Survival
PBSCT	periphere Blutstammzelltransplantation
PD	Progressiv Disease
PR	partielle Remission
Pt	Patient
PLCI	Plasma-Labeling-Cell-Index
Schä.	Schätzer
S & D	Salmon & Durie-Klassifikation
STAF	Standardfehler
TBI	Total Body Irradiation
TMI	Total Marrow Irradiation
Un. Gr.	untere Grenze

1. Einleitung

Das multiple Myelom (MM) ist eine maligne lymphoproliferative B-Zellerkrankung, die durch die Vermehrung von monoklonalen Plasmazellen gekennzeichnet ist. Mit einem Anteil von 10 % ist das MM die häufigste B-Zellerkrankung.

Die Anzahl der Neuerkrankten beläuft sich auf vier Männer und Frauen pro 100.000, wobei auch eine Altersabhängigkeit eine deutliche Rolle spielt. In der sechsten und siebten Lebensdekade erhöht sich die Anzahl der neu Erkrankten auf neun bis zehn pro 100.000, und in der achten Lebensdekade ist mit 25-30 pro 100.000 ein Maximum erreicht.

1889 beschrieb O. Kahler im deutschen Sprachraum erstmalig die Erkrankung des multiplen Myeloms. Ab 1969 wurde Melphalan mit Prednisolon kombiniert und als Alexanian-Schema (M/P-Schema) zur therapeutischen Anwendung gebracht. Verschiedene andere Polychemotherapien wurden entwickelt [1].

Die maligne Transformation entwickelt sich im Keimfollikel von peripherem lymphatischem Gewebe. B-Zellen, die schon erste Differenzierungsschritte (V-D-J-Gene-Rearrangement) vollzogen haben, gelangen in die Lymphknoten.

Einer Antigenstimulation folgt eine Hypermutation. Danach kommt es zum Isotypen-Switch. Die genetischen Veränderungen müssen sich auf der Ebene der Immunglobulinentwicklung abspielen, um ein MM auszulösen.

Ca. 80 % der Erkrankten haben eine reziproke Translokation, welche dazu führt, dass ein Onkogen unter die Kontrolle des Immunglobulin-Enhancer-Gens auf Chromosom 14q31 gelangt [2].

Dafür werden häufige Translokationspartner wie das Chromosom 4 (4p16.3), der Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor (FGFR 3) und MMSET, das Chromosom 6 (6p21.21 und Cyclin D3), das Chromosom 11 (11q13; Bcl-1 und Cyclin D1), das Chromosom 20 (20p11; maf 8) und das Chromosom 16 (16q23; C-maf) als Partnerregion nachgewiesen. 5 % der Patienten mit MM haben eine q24c-myc-Translokation, noch weniger weisen eine 18q21- (bcl 2) und 11q23-Translokation (MLL-1) auf. Kommt es im Rahmen des späteren Krankheitsverlaufs zu weiteren genetischen Veränderungen, zum Beispiel zu Translokationen und Mutationen (RAS und FGFR 3), können sie durch ihre Aktivierung einen aggressiveren Phänotyp prägen. Translokationen korrelieren mit unterschiedlichen Verlaufsformen der MM-Erkrankung.

Sind Myelomzellen entstanden, lagern sie sich im Knochenmark ab. Dies wird durch Chemokine vermittelt, die an die Chemokinrezeptoren der Myelomzellen gebunden sind.

Zudem wird diese Einlagerung durch eine Expression von Adhäsionsmolekülen gefördert. Diese Plasmazellen bilden zum einen monoklonale Paraproteine und/oder zum anderen Leichtkettenproteine, die sogenannten Bence-Jones-Proteine.

Myelomzellen haben eine geringere Proliferationskapazität, sie leben länger als normale Plasmazellen. Knochenmarkstroma und Myelomzellen beeinflussen sich gegenseitig, was zur vermehrten Freisetzung von Osteoklasten-aktivierenden Zytokinen führt.

Insgesamt kommt es zur Veränderung des Gleichgewichts zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau zugunsten des Knochenabbaus. Dies führt zu einer Stammskelettosteoporose und zu sehr charakteristischen, myelomspezifischen Knochenmarkläsionen, die im konventionellen Röntgen anhand des Fehlens des sonst üblichen osteoplastischen Randsaums zu diagnostizieren sind. Die Osteolysen erscheinen wie „ausgestanzt“.

Zur Stellung der Diagnose eines multiplen Myeloms werden Major-Kriterien und Minor-Kriterien herangezogen. Die Major-Kriterien umfassen erstens das Vorhandensein eines Plasmazelltumors und zweitens eine Knochenmarkplasmozytose von mehr als 30 %. Drittens sind der Serumnachweis von Immunglobulin G (IgG) mit mehr als 35 g/l oder von Immunglobulin A (IgA) mit über 20 g/l oder das Vorhandensein von Bence-Jones-Proteinen mit mehr als 1 g pro 24 h im Urin entscheidend. Minor-Kriterien definieren sich durch eine Knochenmarkplasmozytose von 10-30 % und das Vorliegen von IgG unter 35 g/l oder IgA unter 20 g/l im Blutserum. Zusätzlich werden das Vorhandensein von Knochenzytolyse und die Suppression des Immunsystems durch monoklonale Immunglobuline bewertet.

Per definitionem liegt ein MM vor, wenn mindestens ein Major-Kriterium und ein Minor-Kriterium oder alle drei Minor-Kriterien erfüllt sind.

Die verbreitetste Stadieneinteilung der MM-Erkrankung ist die Klassifikation von Salmon und Durie (S & D) [3]. Sie beruht auf radiologischen und laborchemischen Befunden. Aus heutiger Sicht liegt die Schwachstelle der Klassifizierung von S & D in der oftmals subjektiven Beurteilung des Ausmaßes des Knochenbefalls. Durch die schlechte Stadiendiskriminierung findet nur noch eine Aufteilung in die Stadien I, II und III statt. Anhand der konventionellen Radiografie sind nur bedingt objektivierbare Befunde zu gewinnen. Eine reproduzierbare Aussage über den Therapieverlauf der Erkrankung kann mittels der S & D-Klassifizierung nicht vorgenommen werden, da hierbei nur die Korrelation der Tumormasse mit den klinischen Stadien im Vordergrund steht. Aus diesen Gründen findet das „International-Staging-System“ (ISS) zunehmend Verwendung.

Diskriminierend sind die unabhängigen Prognosefaktoren Albumin und Beta-2-Mikroglobulin. Das ISS bietet den Vorteil, dass in den drei Gruppen eine homogenere Verteilung der MM-Patienten stattfindet.

Beim MM schwankt die Prognose des Gesamtüberlebens im individuellen Krankheitsverlauf erheblich. Anhand der genannten Faktoren kann entschieden werden, zu welchem Zeitpunkt therapeutische Interventionen begonnen werden müssen, da das Krankheitsbild innerhalb von Monaten bis hin zu Jahren fortschreiten kann.

Die Prognose unterteilt sich nach dem ISS. Sie hat im Stadium I eine mediane Überlebenszeit von 62 Monaten, im Stadium II von 44 Monaten und im Stadium III von 29 Monaten [4].

Traditionelle Parameter wie zum Beispiel die Serum- und Urinlaborparameter Albumin (Alb), Beta-2-Mikroglobulin (B2M), Kalzium (Ca), Kreatinin, C-reaktives Protein (CRP), Hämoglobin (Hb), Laktatdehydrogenase (LDH) korrelieren mit der Prognose. Kreatinin ist ein wichtiger Prognosefaktor zur Bestimmung des Organbefalls im Rahmen der MM-Erkrankung. Gerade im Zusammenhang mit dem Auftreten von Bence-Jones-Proteinen ist dies in der routinemäßigen Bestimmung ein wichtiger Indikator zur Einschätzung der Nephrotoxizität. Ein weiterer Aspekt ist die Aussage des Kreatininwertes für die Bestimmung der Art und auch der Dosis der Therapie. Das Gesamtprotein und der M-Gradient dienen in erster Linie zur Beurteilung der Tumormasse und der tumorbedingten Knochenmarkinsuffizienz. Mittels dieser Faktoren kann der Remissionsgrad und damit der Therapieverlauf überwacht werden.

Die Aggressivität des Tumors kann durch das CRP, welches vollständig durch IL-6 [5] reguliert wird, und den Plasma-Cell-Label-Index (PCLI), der mit einer erhöhten Angiogenese des Knochenmarkes sowie einer erhöhten Krankheitsaktivität korreliert, abgeschätzt werden. [6] Zytogenetische Faktoren beurteilen ebenfalls die Tumormalignität, sodass zytogenetische Befunde mittels FISH-Analyse eine immer größere Bedeutung gewinnen. Die Translokationen (4; 14), t (14; 16) sowie einem Verlust von 17p13 haben eine ungünstige Prognose, die Translokationen t (11; 14) und t (6; 14) bedingen dagegen eine günstigere [7]. Die mit der FISH-Analytik nachgewiesene Del 13, welche sich bei 45 % der Patienten mit MM detektieren lässt, korreliert mit einer schlechten Prognose [8]. Eine noch spezifischere Methode zum Nachweis einer Del 13 ist die Metaphasendiagnostik. In der zytogenetischen Diagnostik ist FISH-Analytik etwa seit dem Jahr 2000 Standard. Die Durchführung einer klassischen Chromosomenanalyse ist durch eine geringe In-vitro-Proliferationsaktivität stark eingeschränkt.

Haben Patienten keine nachgewiesene Translokation, ist der Transformationsmechanismus ungeklärt. Genexpressionsanalysen zeigen ebenfalls einen unterschiedlichen Verlauf der MM-Erkrankung [9].

Die Behandlung des multiplen Myeloms mittels autologer und allogener Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation begann in den frühen achtziger Jahren.

Im Jahr 1996 konnte durch eine prospektiv-randomisierte klinische Phase-III-Studie die Überlegenheit der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (PBSCT) gegenüber der intensiven Polychemotherapie belegt werden. Noch im selben Jahr kamen erstmals Bisphosphonate zum therapeutischen Einsatz [10].

Ab dem Jahr 2000 kamen immunmodulatorische Substanzen (IMiDs) in der Rezidiv- und Zweitlinientherapie zum Einsatz. Bortezomib, Lenalidomide sowie auch Thalidomide gehören heutzutage auch in unterschiedlichen Kombinationen mit konventionellen Chemotherapieschemata zum klinischen Alltag. In einer aktuellen Untersuchung zeigte sich eine Erhöhung der Remissionsrate in der Kombination von Lenalidomide und Dexamethason [11, 12, 13]. Eine Kombination von Bortezomib und Dexamethason führte zu vergleichbaren Ergebnissen [14, 15, 16].

Seit dem Jahre 2008 gilt die autologe PBSCT bei älteren MM-Patienten nicht mehr als Standardtherapie. Als Standardtherapie kann die Kombination von Thalidomid mit Melphalan/Prednisolon angesehen werden [17].

Trotz aller neuen, therapeutischen Fortschritte ist die Hochdosistherapie mit anschließender autologer PBSCT seit Jahren eine grundlegende und etablierte Standardtherapie des multiplen Myeloms bei allen Patienten, die dafür geeignet sind (Alter < 65 und guter Allgemeinzustand). Die Wirksamkeit neuer Therapieoptionen muss im Vergleich zum therapeutischen Standard gewertet und gemessen werden.

Die therapeutischen Möglichkeiten bei der Multiplen-Myelom-Erkrankung nehmen seit einigen Jahren in rasanter Geschwindigkeit zu. Aufgrund der Inzidenz des multiplen Myeloms im Alter ist im Zuge der allgemeinen demografischen Entwicklung eine absolute Zunahme der Inzidenz zu verzeichnen.

Das MM ist seit etwa 160 Jahren bekannt. Durch die Fortschritte in der Pathologie und der klinischen Pathobiochemie konnte im Verlauf der zurückliegenden 60 Jahre die Therapie und damit die Prognose des MM massiv verbessert werden. Einen relevanten Beitrag dazu leisten moderne Diagnose- und Prognosemethoden wie zum Beispiel die zytogenetische Untersuchung.

Im Vergleich dazu sind die neueren zytogenetischen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Prognose noch weitgehend unerforscht.

Moderne zytogenetische Marker sind in der heutigen Diagnose und Therapie des multiplen Myeloms eine unverzichtbare Säule, um durch differenzierte Therapieplanung die Überlebenswahrscheinlichkeit der Betroffenen zu erhöhen [18].

Die Prognose von Patienten mit chromosomaler Del 13 ist unter standardisierter Hochdosistherapie mit autologer PBSCT wesentlich schlechter als bei Patienten ohne Del 13 [18, 19, 20]. Eine mögliche Option zur Verbesserung dieser Prognose beinhaltet die allogene PBSCT, allerdings wird hierbei eine Mortalitätsrate der MM-Erkrankten von 30-40 % beschrieben. Durch Modifikationen der Konditionierung lässt sich die transplantatassoziierte Mortalität jedoch deutlich senken [21, 22].

Die Art der Therapie des multiplen Myeloms hängt vom MM-Typ, dem Stadium und der Progredienz der Erkrankung sowie dem Alter und dem klinischen Zustand des Patienten ab. Nach diesen Kriterien steht eine Vielzahl von Therapien zur Verfügung.

Eine dauerhafte Heilung (kurativer Ansatz) ist zurzeit lediglich beim solitären Plasmozytom mittels Radatio oder bei fortgeschrittener Erkrankung durch eine allogene PBSCT zu erreichen.

Das palliative Therapieziel liegt dadurch bedingt bei allen anderen MM-Typen in der Verlängerung der Überlebenszeit und in der Optimierung der Lebensqualität.

Die konventionelle Chemotherapie ist die Therapie der Wahl für alle Patienten, bei denen keine Hochdosistherapie indiziert ist. Aktuell kann bei Patienten auch primär Bortezomib in Kombination mit dem M/P-Schema verordnet werden [15, 23]. Seit 2008 ist die Kombination von Thalidomid und dem M/P-Schema in Deutschland ein zugelassener Standard für die primäre Therapie in der Behandlung von für PBSCT nicht geeigneten Patienten [12].

Die konventionelle Chemotherapie besteht aus zwei bis vier Zyklen verschiedener Chemotherapieschemata. Das individuelle Ansprechen ist ein wichtiger Prognoseparameter. Zum Nachweis dieses Ansprechens werden nach dem jeweiligen Therapieende Leichtketten bestimmt. Ziel der konventionellen Chemotherapie ist das Erreichen einer kompletten Remission. Wird diese erreicht, folgen zusätzlich zwei bis vier Zyklen zur Konsolidierung. Die Therapie sollte maximal ein Jahr dauern, da auch die Dauer der Vortherapie mit der Prognose korreliert.

Eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer PBSCT wird bei allen geeigneten Patienten zur grundlegenden Therapie verwendet, die unter 65 sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen. Eine Hochdosistherapie beinhaltet zu Beginn zwei bis vier Zyklen einer konventionellen Induktionstherapie. Die Mobilisierung körpereigener Stammzellen erfolgt mittels eines Mobilisierungsschemas. Daran schließt sich die Hochdosistherapie mit darauf folgender Stammzellretransfusion an. In der Gewinnung und Transplantation autologer (körpereigener) hämatopoetischer Stammzellen liegt eine zentrale Bedeutung. Diese nutzt in der primären Behandlung chemosensibler Erkrankungen wie dem MM im Rahmen der Erstlinientherapie die Möglichkeit der Dosiserhöhung [24, 25].

Erfolgt beim MM-Patienten ein einmaliger Hochdosiszyklus, wird dies als single-autologe PBSCT bezeichnet. Die tandem-autologe PBSCT bezeichnet hingegen zwei Hochdosiszyklen in einem Abstand von drei bis sechs Monaten. Aktuell werden zusätzlich Hochdosisprotokolle mit anderen Substanzen erprobt.

Eine weitere Therapieoption ist die allogene PBSCT. Die allogene PBSCT-Therapie gilt aufgrund der genannten Faktoren nicht als Standardtherapie der MM-Erkrankung. In vielen Fällen können auch durch eine myeloablative Konditionierung nicht alle malignen Zellklone eliminiert werden. Die transplantierten T-Zellen, die für die „Graft-versus-Host-Reaktion“ (GvH) hauptverantwortlich sind, können ebenso die Tumorzellen des Empfängers angreifen. Dieser Effekt wird „Graft-versus-Myeloma-Effekt“ (GvM) genannt. Aufgrund dessen ist die Rezidivrate bei Patienten nach GvH deutlich niedriger [26]. Bevor hämatopoetische Stammzellen transplantiert werden können, kann eine myeloablative Konditionierung erfolgen. Dies kann eine Chemotherapie, eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) oder eine Kombination beider Therapieformen sein. Ziel der myeloablativen Konditionierung ist die komplette Zerstörung der körpereigenen Hämatopoese des Patienten. Eine weitere Form der allogenen PBSCT liegt in der dosisreduzierten und somit einer nicht myeloablativen Konditionierung. Diese Therapieform wird auch als allogene „Minitransplantation“ bezeichnet.

Die Wahl der Erhaltungstherapie ist von der Art der Vortherapie abhängig. Der Proteaseinhibitor Bortezomib wirkt durch eine Förderung der Apoptose von Myelomzellen und der Hochregulation von IL 6. Bortezomib kann den negativen Einfluss zytogentischer Parameter auf die Prognose der Patienten ausgleichen. 20 % der behandelten Patienten erreichen eine klinische Stabilisierung ihrer Erkrankung [27]. Eine Kombination mit Dexamethason kann die Remissionsrate erhöhen. Nebenwirkungen wie Neuropathie und Thrombopenie zeigen sich in geringem Ausmaß.

Die Interferontherapie kann zur Verlängerung der Remission führen. Interferon-alpha (INF-alpha) wirkt in vitro durch eine Hemmung der Proliferation von Myelomzellen sowie der Reduktion der Myelomkolonisierung.

Des Weiteren kommt es zur Suppression der Onkogene c-myc und n-ras. Eine Applikation von INF-alpha sollte bei Patienten mit einer Hochdosistherapie dreimal wöchentlich in einer Dosis von drei Millionen Einheiten erfolgen [28]. Thalidomid und dessen Derivate supprimieren die Induktion der Angiogenese im Knochenmarkstroma. Dieser Wirkstoff kann bei 30-40 % der vortherapierten Patienten zu einer Remission führen. Viele Patienten profitieren bereits von geringen Dosierungen. In vielen Fällen ist die Kombination von Thalidomid und Dexamethason mit einer gesteigerten Ansprechrates verbunden. Zu beachten ist die damit einhergehende Erhöhung der Nebenwirkungen. Daher sollte eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erfolgen [29]. Begleitend zu den aufgeführten Therapieoptionen müssen primär durch die MM-Erkrankung oder sekundär durch die Nebenwirkungen der Therapieverfahren auftretende Symptome adäquat behandelt werden. Eine häufige Komplikation ist das sekundäre Antikörpermangelsyndrom. Therapeutisch muss eine Substitution von kompetenten Immunglobulinen erfolgen. Ein weiteres klinisch relevantes Problem ist die Anämie. Sie wird mittels Erythropoetin oder durch Erythrozytentransfusionen therapiert. Das Hyperviskositätssyndrom erfordert eine adäquate Chemotherapie oder in bestimmten Fällen eine Plasmaapherese.

Der Therapieerfolg wird nach Remissionskriterien bemessen. Die Remissionskriterien des MM erfuhren gemäß der Europäischen Knochenmarktransplantationsgruppe (EBMT) im Jahr 1998 eine Novellierung [30]. Differenziert werden muss die Bewertung eines Rezidivs im Gegensatz zur Progression. Ein klinisches Rezidiv nach kompletter Remission wird durch den erneuten Nachweis eines Paraproteins (Immunfixation aus Serum oder Harn) definiert. Weiterhin ist der Nachweis von mehr als 5 % Plasmazellinfiltration im Knochenmark sowie einer Myelom-bedingten Hyperkalzämie notwendig.

2. Zielstellung

In dieser Arbeit erfolgt die Ermittlung des Gesamtüberlebens (Outcome) nach allogener und autologer PBSCT an einer Kohorte von 52 konsekutiven MM-Patienten. Prognostische und prädektive Faktoren werden hierfür erhoben.

Dazu werden demografische Daten, Erkrankungsstadien, die Ergebnisse der zytogenetischen Untersuchungen sowie unterschiedliche konventionelle Chemotherapieschemata der hämatopoetischen Stammzelltransplantation und der Erhaltungstherapievarianten analysiert. Mittels einer Überlebenszeitanalyse erfolgt die Abschätzung des Gesamtüberlebens. Eine Untersuchung von klinischen laborchemischen und zytogenetischen Faktoren soll zeigen, welchen Einfluss diese auf die mittlere Überlebenszeit der Patienten haben. In einem weiteren Schritt erfolgt eine Betrachtung von unterschiedlichen Therapieoptionen im Hinblick auf Patienten mit Hochrisikofaktoren wie Del 13. Es soll untersucht werden, inwieweit MM-Patienten mit Del 13 von bestimmten Therapieoptionen gegenüber Patienten ohne Del 13 profitieren können. Eine Stratifizierung nach allogener und tandem-autologer PBSCT soll zeigen, ob die signifikant schlechtere Überlebensprognose bei vorhandener Del 13 durch diese Therapieoptionen entscheidend beeinflusst werden kann.

Ziele der Studie:

- 1) Erhebung der Patientencharakteristika der 52 MM-Patienten
- 2) Stratifizierung der Patientencharakteristika nach der Therapie
- 3) Ermittlung des Gesamtüberlebens der Studiengruppe
- 4) Ermittlung des Gesamtüberlebens nach verschiedenen Therapien
- 5) Überprüfung beeinflussender Patientencharakteristika (Prognosefaktoren) auf das Gesamtüberleben
- 6) Überprüfung des Einflusses der Therapie auf das Gesamtüberleben der Studienpopulation
- 7) Überprüfung des Einflusses der Therapie auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit dem Hochrisikofaktor Del 13

3. Patienten und Methode

3.1 Methode

3.1.1 Studiendesign

In der vorliegenden monozentrischen und retrospektiven Untersuchung wurden in einer Ereigniszeitanalyse das Gesamtüberleben sowie die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit MM untersucht. Der Endpunkt wurde in einem Todesfallereignis definiert. In dieser Studie wurden dazu alle Daten des Transplantationsregisters des Bereichs Knochenmarktransplantation, Landeszentrum für Zell- und Gentherapie, Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (UKH) bearbeitet. Im Rahmen der Betrachtung des Outcome wurden vergleichende Gruppen zur Bestimmung des Einflusses bestimmter Faktoren auf das Gesamtüberleben und die mittlere Überlebenszeit sowie deren Korrelation mit verschiedenen Therapieoptionen erstellt.

Die Studienpopulation umfasst 52 konsekutive Patienten mit multiplem Myelom. Diese Erkrankungen wurden zwischen Oktober 1997 und April 2006 diagnostiziert. Von 1998 bis 2006 wurde im Klinikum der MLU Halle-Wittenberg bei 52 Patienten eine PBSCT (single-autolog, tandem-autolog oder allogene) im Rahmen der standardisierten Hochdosistherapie durchgeführt.

3.1.2 Studienparameter

Sämtliche relevante Daten der 52 Patienten mit MM wie Alter, Geschlecht, Stadieneinteilung der Erkrankung und deren Proteinsubtypisierungen wurden erfasst. Die Laborparameter Laktatdehydrogenase (LDH) ($\mu\text{mol}/(\text{s l})$), Beta-2-Mikroglobulin (B2M) (mg/l), Kalzium (Ca), C-reaktives Protein (CRP) (mg/l), Albumin (Alb) (g/dl), Gesamtprotein (g/dl), Kreatinin (mg/dl) und Hämoglobin (Hb) (mmol/l) wurden zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, zum Zeitpunkt der PBSCT und nochmals im Verlauf der Erhaltungstherapie erhoben.

Die Ergebnisse der zytogenetischen Untersuchungen entstammen vollständig den untersuchten Patientenakten. Der Fokus lag hierbei auf den Befunden der FISH-Analytik. Aufgrund der guten Datenlage nahm insbesondere die Del 13 einen zentralen Stellenwert in dieser Studie ein. Andere zytogenetische Merkmale konnten aufgrund der Datenlage keine Berücksichtigung finden. Die genannten Studienparameter wurden bezüglich ihrer Wertigkeit auf die Prognose der Patienten mit MM untersucht.

3.1.3 Therapie

In der untersuchten Studienpopulation wurden nach einer Induktionstherapie entweder eine single- oder eine tandem-autologe bzw. eine allogene PBSCT durchgeführt. Ein Teil der Patienten erhielt nachfolgend eine Erhaltungstherapie. Innerhalb der jeweiligen Gruppen werden die genannten Studienparameter aufgeführt. Hierbei liegt das Ziel darin, eine Gleichheit der Gruppen bezüglich der Ausgangslage herauszuarbeiten, um dann den Einfluss der unterschiedlichen Therapien auf das Gesamtüberleben zu belegen. Primär erfolgt ein Vergleich zwischen autologer und allogener PBSCT.

3.1.4 Statistik

Die erhobenen Daten der 52 Patienten mit MM in den zur Untersuchung vorgenommenen Gruppen wurden mit der SPSS-14.0/15.0-Software (SPSS Inc., Chicago, USA) ausgewertet. Folgende statistische Verfahren kamen zur Anwendung: das Kaplan-Meier-Verfahren und der Log-Rang-Test. Eine Unterstützung und Beratung zu den verwendeten statistischen Verfahren erfolgte durch das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik des Klinikums der Medizinischen Fakultät an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

3.2 Patienten

3.2.1 Patientencharakteristika

Bei der untersuchten Studiengruppe handelte es sich um 52 Patienten, die geschlechtsspezifisch in 22 Frauen (42 %) und 30 Männer (58 %) aufgeteilt waren.

Die Frauen wiesen bei der Diagnosestellung ein Durchschnittsalter von 57,14 Jahren auf, die Männer von 56,83 Jahren. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug insgesamt 56,96 Jahre (Minimum 35, Maximum 70 Jahre).

In der Stadieneinteilung nach S & D ergab sich zum Zeitpunkt der Diagnose eine initiale Aufteilung von sechs Patienten im Stadium I A (12 %), acht Patienten im Stadium II A (14 %), 30 Patienten im Stadium III A (57 %) und neun Patienten im Stadium III B (17 %).

Nach der ISS wurden 20 Patienten als zum Stadium I (38 %) zugehörig klassifiziert, 26 Patienten zum Stadium II (50 %) und weitere sechs Patienten zum Stadium III (12 %) (vgl. Abb. 1).

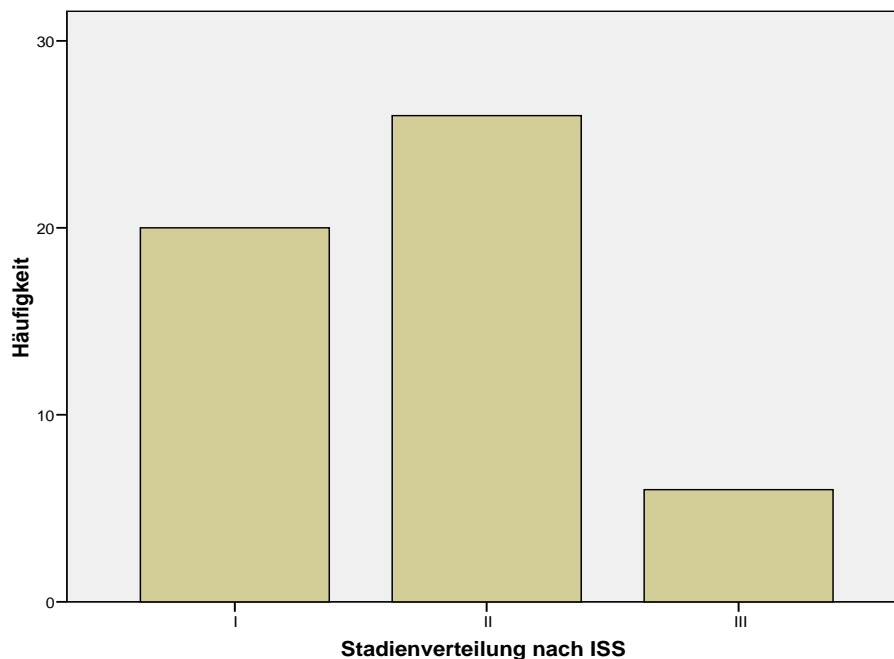


Abbildung 1: Stadienverteilung nach ISS (n = 52): I n = 20, II n = 26, III n = 6. **Am häufigsten wurden die Patienten der Studienpopulation (n = 52) nach ISS dem Stadium II (n = 26) zugeordnet.**

Die Typisierung der Paraproteine ergab eine Verteilung von 28 Patienten mit Typ IgG, vier Patienten mit Typ IgG-kappa, neun Patienten mit Typ IgA, einem Patienten mit Typ IgA-kappa, drei Patienten mit Typ Leichtketten (LK)-kappa und fünf Patienten mit Typ LK-lambda. Zwei Patienten wiesen askretorische Proteintypisierungen auf. Eine zytogenetische Diagnostik wurde bei 34 Patienten (65 %) durchgeführt. Hierbei wurde in 19 Fällen ein positiver Befund erhoben, während in den anderen 15 Fällen keine zytogenetische Veränderung festgestellt wurde.

Von den 19 Patienten mit zytogenetischen Veränderungen konnte bei elf Patienten (57 %) eine Del 13 festgestellt werden. Dabei zeigte sich in vier Fällen eine isolierte Del 13. In den sieben anderen Fällen mit Del 13 ergab sich bei zwei Patienten zusätzlich ein FGFR-3-Rearrangement, bei zwei Fällen eine Translokation 11q24, bei einem Patienten eine Translokation 17p3, bei einem Patienten eine Translokation 3q34.2 und bei einem Patienten eine Translokation 11q25.

Von den acht Patienten ohne Del 13 zeigte sich in einem Fall ein IGH-CCND-1-Rearrangement, in einem Fall eine Translokation 1q21.2, in einem Fall ein IGH-FGFR-3-Rearrangement mit zusätzlicher Del p53, in zwei Fällen eine Del p53, in einem Fall eine Translokation 11q25 und in zwei Fällen ein komplex aberranter Karyotyp.

In der folgenden Tab. 1 werden die Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnose dargestellt.

Tab. 1: Relevante Laborparameter zur Abschätzung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der Diagnose bei der Studienpopulation (n = 52).

Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnose	Mittelwerte (n = 52)	(Minimum-Maximum)
Albumin (g/dl)	3,6	(1,1-7,7)
B2M (mg/l)	3,5	(0,6-16,1)
Ca	2,3	(1,6-3,1)
CRP (mg/l)	14,6	(5,0-70,90)
Kreatinin (mg/dl)	74,7	(32,0-288,0)
Gesamtprotein (g/dl)	83,3	(43,6-126,3)
Hb (mmol/l)	7,7	(4,60-15,30)
LDH (μmol/(s l))	4,7	(1,9-7,3)

3.2.2 Induktionstherapie

Von den 52 Fällen wurde in 33 Fällen (63 %) das ID (Idarubicin/Dexamethason)-Schema, in zehn Fällen (19 %) das VAD (Vincristin/Adriamycin/Dexamethason)-Schema und bei sechs Patienten (6 %) eine Dexamethasonmonotherapie angewendet. In drei Fällen (6 %) erfolgte die initiale Therapie mithilfe des Melphalan/Prednisolon (M/P)-Schemas.

Der Beobachtungszeitraum nach der Induktionstherapie betrug durchschnittlich 40,49 Monate (Minimum sechs, Maximum 111 Monate).

Entsprechend der Remissionskriterien der EBMT (vgl. Einleitung) erreichten von den 52 Patienten sechs Patienten (11 %) eine komplette Remission (CR), 36 Patienten (69 %) eine partielle Remission (PR) und vier Patienten (8 %) eine mäßige Remission (MR), während zwei Patienten (4 %) keine Veränderungen (NC) zeigten und vier Patienten (8 %) eine Progressive Disease (PD) der MM-Erkrankung aufwiesen (vgl. Tab. 2, Abb. 2).

Tab. 2: Aufteilung der Ansprechraten nach Art der Induktionstherapie bei der gesamten Studienpopulation (n = 52). Unter den verschiedenen Arten der Induktionstherapie wurde am häufigsten die partielle Remission beobachtet.

Art der Induktion	CR n = 6	PR n = 36	MR n = 4	NC n = 2	PD n = 4
ID	5	21	3	2	2
VAD	-	8	1	-	1
Dexamethason-monotherapie	1	4	-	-	1
M/P-Schema	-	3	-	-	-

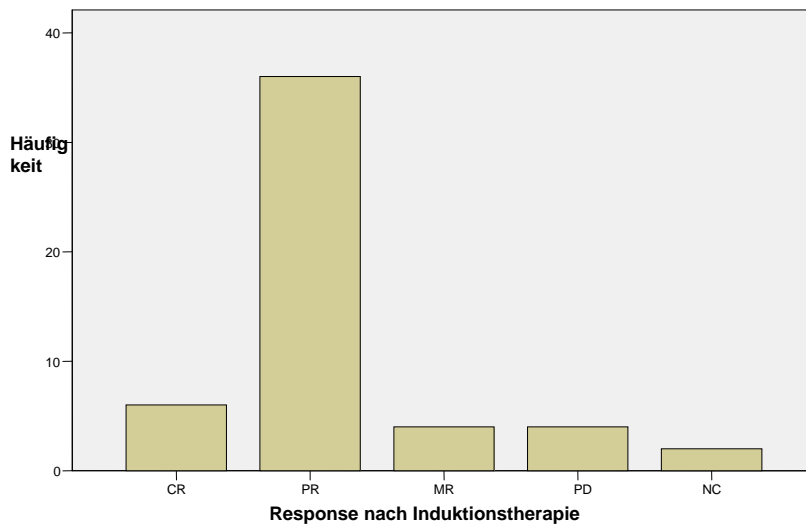


Abb. 2: Ansprechrate nach Induktionstherapie der Studienpopulation (n = 52): CR n = 6, PR n = 36, MR n = 4, PD n = 4, NC n = 2. **Die partielle Remission ist die häufigste Ansprechrate nach der Induktionstherapie.**

3.3 Patientengruppe der autologen PBSCT

3.3.1 Single-autologe PBSCT

Vier der 52 Patienten (8 %) erhielten nach der Induktionstherapie eine single-autologe PBSCT. Der Beobachtungszeitraum umfasste nach PBSCT bis zum Endpunkt der Studie im Durchschnitt 60,36 Monate (Minimum 14, Maximum 88 Monate).

Die vier Patienten waren ausnahmslos Männer mit einem zum Zeitpunkt der PBSCT durchschnittlichen Alter von 58,00 Jahren (Minimum 41, Maximum 59 Jahre).

Die Stadieneinteilung nach S & D erfasste zwei Patienten im Stadium II A und zwei Patienten im Stadium III A.

Von den vier Patienten wurden nach ISS zwei Patienten dem Stadium I, ein Patient dem Stadium II und ein Patient dem Stadium III zugeordnet (vgl. Abb. 3).

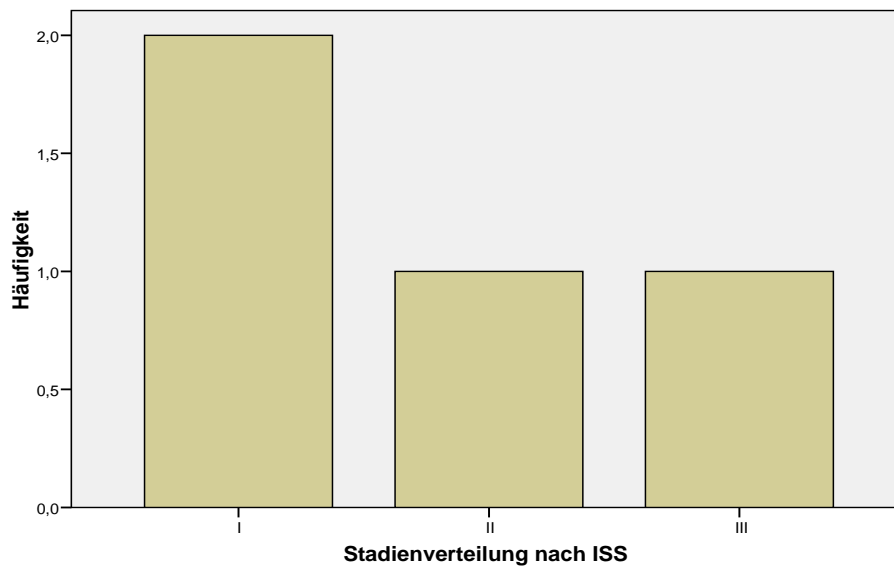


Abb. 3: Stadienverteilung nach ISS bei Patienten mit single-autologer PBSCT (n = 4): I n = 2, II n = 1, III n = 1. **Patienten der Studienpopulation, welche eine single-autologe PBSCT erhielten (n = 4), wurden nach ISS am häufigsten dem Stadium II zugeordnet.**

Die Proteintypisierung ergab bei einem Patienten den Typ IgG, bei zwei Patienten den Typ IgA und bei einem Patienten einen asekretorischen Typ.

Bei keinem der Patienten mit single-autologer PBSCT wurde eine zytogenetische Untersuchung veranlasst.

In der nachfolgenden Tab. 3 werden sämtliche Laborparameter zum Zeitpunkt der PBSCT aufgeführt.

Tab. 3: Relevante Laborparameter zur Abschätzung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der PBSCT bei Patienten (n = 4) unter single-autologer PBSCT.

Laborparameter zum Zeitpunkt der PBSCT	Mittelwerte n = 4	(Minimum- Maximum)
Albumin (g/dl)	4,6	(3,5-5,9)
B2M (mg/l)	2,7	(1,5-3,2)
Ca	2,2	(2,1-2,3)
CRP (mg/l)	5,0	(5,0-42,1)
Kreatinin (mg/dl)	78,0	(57,1-93,0)
Gesamtprotein (g/dl)	58,1	(49,2-72,8)
Hb (mmol/l)	7,6	(6,3-11,3)
LDH ($\mu\text{mol}/(\text{s l})$)	5,4	(3,7-6,3)

Die zur Blutstammzellapharese notwendige Mobilisierung wurde bei drei Patienten mithilfe des IEV-Protokolls (Ifosfamid, Etoposid, Epirubicin, G-CSF) durchgeführt.

Bei einem Patienten kam das VAD-Protokoll zum Einsatz. Bei den vier Patienten konnte eine durchschnittliche Zellzahl von $7,12 \times 10^6/\text{kg}$ (Körpergewicht des Patienten) CD34+-positiven Zellen (Minimum $1,97 \times 10^6$ -Maximum $20,89 \times 10^6$) apharesiert werden.

Die Hochdosischemotherapie bestand bei einem Patienten aus einer zweimaligen Gabe von Melphalan mit einer Dosis von $2 \times 100\text{mg}/\text{m}^2$ KOF. Ein Patient erhielt eine TBI (Total Body Irradiation). Zwei Patienten erhielten Busopphan/Cyclophosphamid in Kombination mit einer modifizierten TMI (Total Marrow Irradiation).

Bei den vier Patienten wurde eine Zellzahl von durchschnittlich 3,75 CD34+-positiven Zellen (Minimum 2,00, Maximum 5,40) infundiert.

Drei der vier Patienten erreichten nach single-autologer PBSCT eine PR, ein Patient eine CR (vgl. Abb. 4). Bei diesen drei Patienten konnte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes und in einem Fall durch eine transplantationsbedingte Komplikation keine tandem-autologe PBSCT durchgeführt werden.

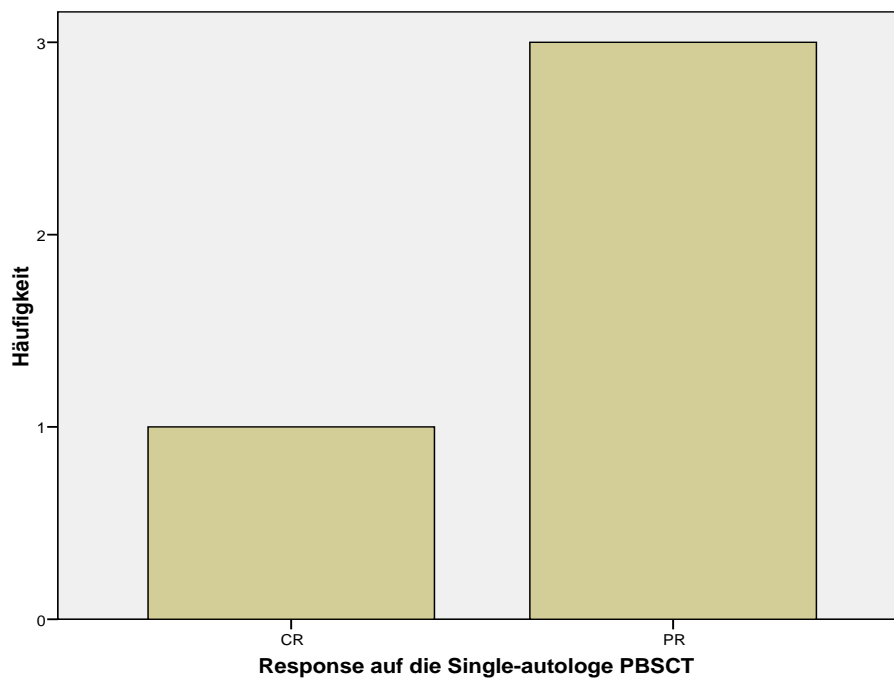


Abb. 4: Response nach single-autologe PBSCT (n = 4): CR n = 1, PR n = 3. **Die partielle Remission ist die häufigste Ansprechrate unter single-autologer PBSCT.**

3.3.2 Tandem-autologe PBSCT

37 der 52 Patienten (71 %) erhielten nach der Induktionstherapie eine tandem-autologe PBSCT. Der Beobachtungszeitraum umfasste nach der zweiten PBSCT bis zum Endpunkt der Studie im Durchschnitt 30,13 Monate (Minimum 0,74, Maximum 106,83 Monate).

Die 16 Frauen und 21 Männer von den 37 Patienten hatten zum Zeitpunkt der PBSCT ein durchschnittliches Alter von 58,54 Jahren (Minimum 37, Maximum 72 Jahre). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 58,50 Jahren, bei den Männern bei 58,57 Jahren.

Die Stadieneinteilung nach S & D ergab bei fünf Patienten das Stadium I A, bei 13 Patienten das Stadium II A, bei elf Patienten das Stadium III A und bei acht Patienten das Stadium III B.

Von den 37 Patienten wurden nach ISS 16 Patienten im Stadium I, 18 Patienten im Stadium II und drei Patienten im Stadium III erfasst (vgl. Abb. 5).

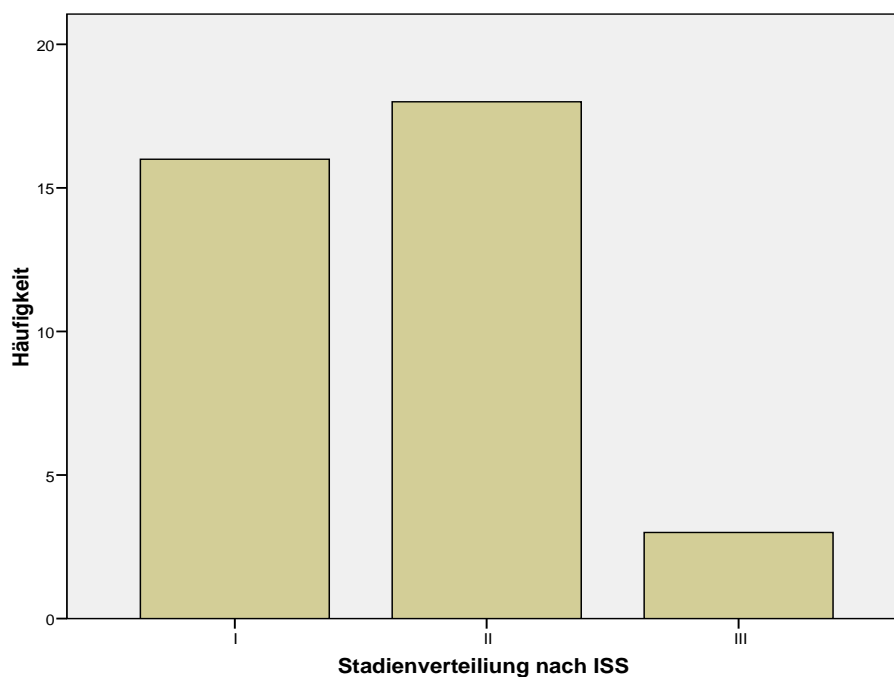


Abb. 5: Stadienverteilung nach ISS bei Patienten mit tandem-autologer PBSCT (n = 37): I n = 16, II n = 18, III n = 3. **Patienten der Studienpopulation, welche eine tandem-autologe PBSCT erhielten (n = 37), wurden nach ISS am häufigsten dem Stadium II zugeordnet.**

Die Proteintypisierung ergab bei 23 Patienten den Typ IgG, bei vier Patienten den Typ IgG-kappa, bei vier Patienten den Typ IgA, bei drei Patienten den Typ LK-kappa und bei ebenfalls drei Patienten den Typ LK-lambda.

Bei 23 der 37 Patienten wurde eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt (62 %).

Vier Patienten wiesen eine Del 13 auf, bei drei von ihnen wurde eine isolierte Del 13 diagnostiziert. Ein Patient hatte zusätzlich zur Del 13 ein FGF-3-Rearrangement.

Es ergaben sich sechs weitere Befunde ohne Del 13. In einem Fall zeigte sich ein IGH-CCND-1-Rearrangement, in einem Fall eine Translokation 1q21.2, in einem Fall ein IGH-FGFR-3-Rearrangement mit zusätzlicher Del p53, in einem Fall ein Del p53 und in zwei Fällen ein komplex aberranter Karyotyp.

In der nachfolgenden Tab. 4 werden die Laborparameter zum Zeitpunkt der zweiten PBSCT dargestellt.

Tab. 4: Relevante Laborparameter zur Abschätzung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der PBSCT bei Patienten (n = 37) unter tandem-autologer PBSCT.

Laborparameter zum Zeitpunkt der PBSCT	Mittelwerte (n = 37)	(Minimum- Maximum)
Albumin (g/dl)	4,2	(2,7-7,8)
B2M (mg/l)	2,7	(1,4-4,4)
Ca	2,1	(1,54-2,7)
CRP (mg/l)	9,6	(5,0-82,7)
Kreatinin (mg/dl)	78,5	(51,0-140,0)
Gesamtprotein (g/dl)	69,3	(47,8-106,3)
Hb (mmol/l)	7,4	(5,8-12,4)
LDH ($\mu\text{mol}/(\text{s l})$)	5,5	(1,2-12,9)

Zur Mobilisierung wurde bei 33 Patienten das IEV-Schema, bei drei Patienten das CAD-Protokoll (Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason, G-CSF) und bei einem Patienten das VAD-Schema (Vincristin, Adriamycin, Dexamethason, G-CSF) angewandt.

Bei den 37 Patienten konnte insgesamt eine durchschnittliche Zellzahl von $15,71 \times 10^6/\text{kg}$ (Körpergewicht des Patienten) CD34+-positiven Zellen (Minimum $0,00$ (Abbruch) $\times 10^6$, Maximum $52,00 \times 10^6$) apharesiert werden. Die Hochdosischemotherapie bestand bei 20 Patienten aus einer zweimaligen Gabe von Melphalan mit einer Dosis von $2 \times 100 \text{ mg}/\text{m}^2$ KOF und bei 17 Patienten mit einer reduzierten Dosis von $2 \times 70 \text{ mg}/\text{m}^2$ KOF. In der Zusammenstellung beider Retransplantationen wurde insgesamt eine Zellzahl von durchschnittlich $7,6$ (Minimum $0,73$, Maximum $20,32$) $\times 10^6/\text{kg}$ (KG des Patienten) CD34+-positiven Zellen infundiert. Von den 37 Patienten konnten nach der tandem-autologen PBSCT fünf Patienten (13 %) eine CR, 29 Patienten (78 %) eine PR und drei Patienten (9 %) eine MR erreichen (vgl. Abb. 6).

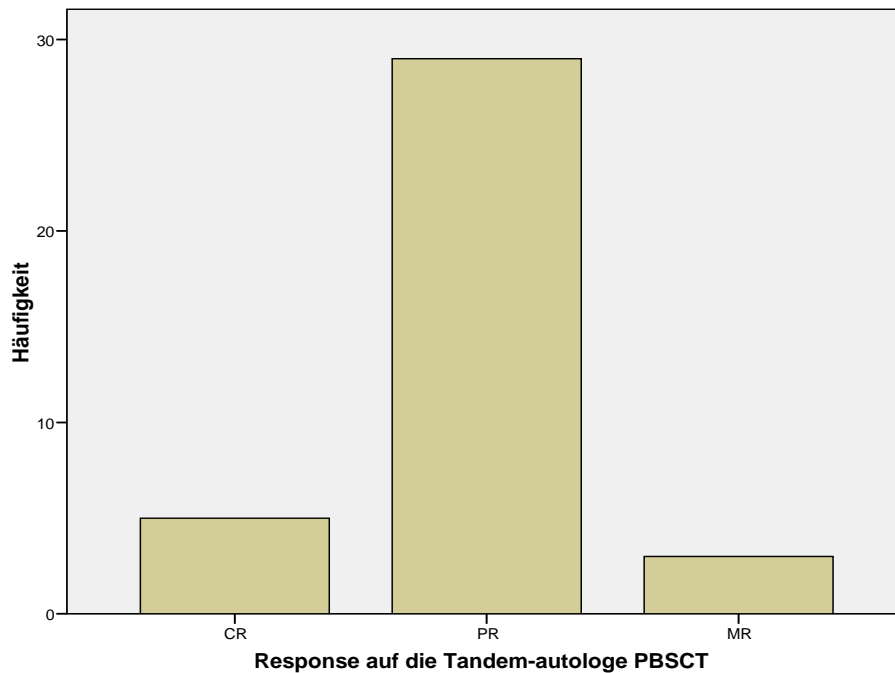


Abb. 6: Response nach tandem-autologer PBSCT (n = 37): CR n = 5, PR n = 29, MR n = 3.

Die partielle Remission ist die häufigste Ansprechrate unter tandem-autologer PBSCT.

3.4 Patientengruppe der allogenen PBSCT

Elf (21 %) der 52 untersuchten Patienten erhielten eine allogene PBSCT.

Der Beobachtungszeitraum lag nach allogener PBSCT bei durchschnittlich 19,1 Monaten (Minimum 0,82, Maximum 31,1 Monate). Die elf Patienten teilten sich in sechs Frauen und fünf Männer mit einem zum Zeitpunkt der PBSCT durchschnittlichen Alter von 58,73 Jahren (Minimum 51, Maximum 65 Jahre) auf. Die Frauen hatten ein Durchschnittsalter von 57,33 Jahren (Minimum 52, Maximum 63 Jahre). Die Männer waren zum Zeitpunkt der allogenen PBSCT im Mittel 60,4 Jahre alt (Minimum 51, Maximum 65 Jahre).

Die Stadieneinteilung (S & D) erfasste zwei Patienten im Stadium I A, zwei Patienten im Stadium II A, sechs Patienten im Stadium III A und einen Patienten im Stadium III B.

Von den elf Patienten wurden nach ISS zwei Patienten dem Stadium I, sieben Patienten dem Stadium II und zwei Patienten dem Stadium III zugeordnet (vgl. Abb. 7).

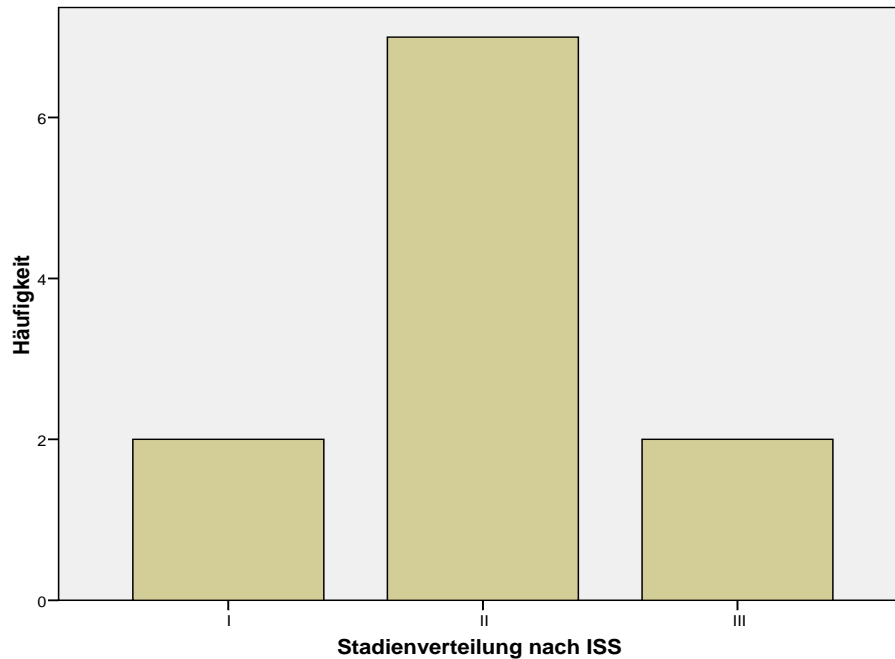


Abb. 7: Stadienverteilung nach ISS bei Patienten mit allogener PBSCT (n = 11): I n = 2, II n = 7, III n = 2. **Patienten der Studienpopulation, welche eine allogene PBSCT (n = 11) erhielten, wurden nach ISS am häufigsten dem Stadium II zugeordnet.**

Die Proteintypisierung ergab bei fünf Patienten den Typ IgA-kappa, bei zwei Patienten den Typ IgA-lambda, bei einem Patienten den Typ IgG-kappa und bei drei Patienten den Typ LK-kappa.

Von den elf Patienten hatten neun Patienten (81 %) eine zytogenetische Veränderung. Sieben Patienten wiesen eine Del 13 auf, wobei diese bei einem Patienten isoliert auftrat. Bei den sechs anderen Fällen zeigten sich zusätzlich zur Del 13 zweimal die Translokation 11q24, einmal die Translokation 11q25, einmal die Translokation 17p13 sowie einmal die Translokation 3q34.2 und ein FGFR-3-Rearrangement. Ein Patient wies ohne Del 13 eine Deletion p53 auf, während bei einem weiteren Patienten eine Translokation 11q25 ohne Del 13 zu verzeichnen war.

In der nachfolgenden Tab. 5 werden die Laborparameter zum Zeitpunkt der allogenen PBSCT dargestellt.

Tab. 5: Relevante Laborparameter zur Abschätzung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der PBSCT bei Patienten (n = 11) unter allogener PBSCT.

Laborparameter zum Zeitpunkt der allogenen PBSCT	Mittelwerte (n = 11)	(Minimum-Maximum)
Albumin (g/dl)	4,5	(2,8-7,7)
B2M (mg/l)	2,5	(1,4-4,4)
Ca	2,1	(1,5-2,7)
CRP (mg/l)	9,6	(5,0-82,7)
Kreatinin (mg/dl)	77,1	(51,4-164,3)
Gesamtprotein (g/dl)	67,0	(47,2-106,3)
Hb (mmol/l)	7,5	(5,8-12,4)
LDH ($\mu\text{mol}/(\text{s l})$)	5,1	(1,2-12,9)

Alle elf Patienten erhielten eine TBI mit zwei Gy und anschließend eine Hochdosistherapie, bestehend aus einer zweimaligen Gabe von Fludarabin mit einer Dosis von $2 \times 30 \text{ mg/m}^2$ KOF.

Bei den elf Patienten wurde eine durchschnittliche Zellzahl von $8,1 \text{ CD34}^+$ -positiven Zellen (Minimum 5,5, Maximum 11,5) $\times 10^6/\text{kg}$ (Körpergewicht des Patienten) transplantiert.

Nach allogener PBSCT konnte folgende Response erreicht werden: bei einem Patienten (9 %) eine CR, bei sechs Patienten (54 %) eine PR, bei einem Patienten (9 %) eine MR und bei drei Patienten (28 %) eine PD (vgl. Abb. 8).

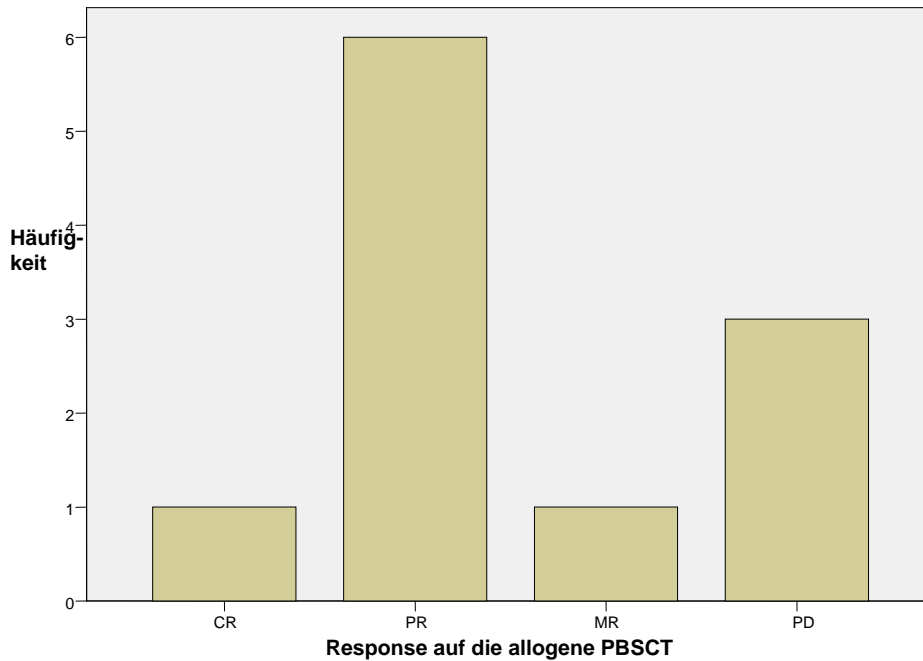


Abb. 8: Response nach allogener PBSCT (n = 11): CR n = 1, PR n = 6, MR n = 1, PD n = 3. **Die partielle Remission ist die häufigste Ansprechrates nach allogenen PBSCT.**

3.5 Erhaltungstherapie

30 der 52 MM-Patienten (57 %) erhielten eine Erhaltungstherapie. Der Beobachtungszeitraum nach der Erhaltungstherapie belief sich auf durchschnittlich 29,8 Monate (Minimum 0,6, Maximum 61,2 Monate).

Bei den 30 Patienten handelte es sich um 17 Frauen (57 %) und 13 Männer (33 %). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 58,3 Jahre (Minimum 41, Maximum 72 Jahre).

Die Frauen wiesen zu Beginn der Erhaltungstherapie ein Durchschnittsalter von 58,85 Jahren auf (Minimum 50, Maximum 60 Jahre), die Männer waren dagegen durchschnittlich 57,88 Jahre alt (Minimum 41, Maximum 72 Jahre). In der Stadieneinteilung nach S & D ergab sich folgende Verteilung: Drei Patienten wurden dem Stadium I A, drei Patienten dem Stadium II A, 19 Patienten dem Stadium III A und fünf Patienten dem Stadium III B zugeteilt.

Nach der ISS wurden zehn Patienten als zum Stadium I zugehörig klassifiziert, 17 Patienten zum Stadium II und weitere drei Patienten zum Stadium III (vgl. Abb. 9).

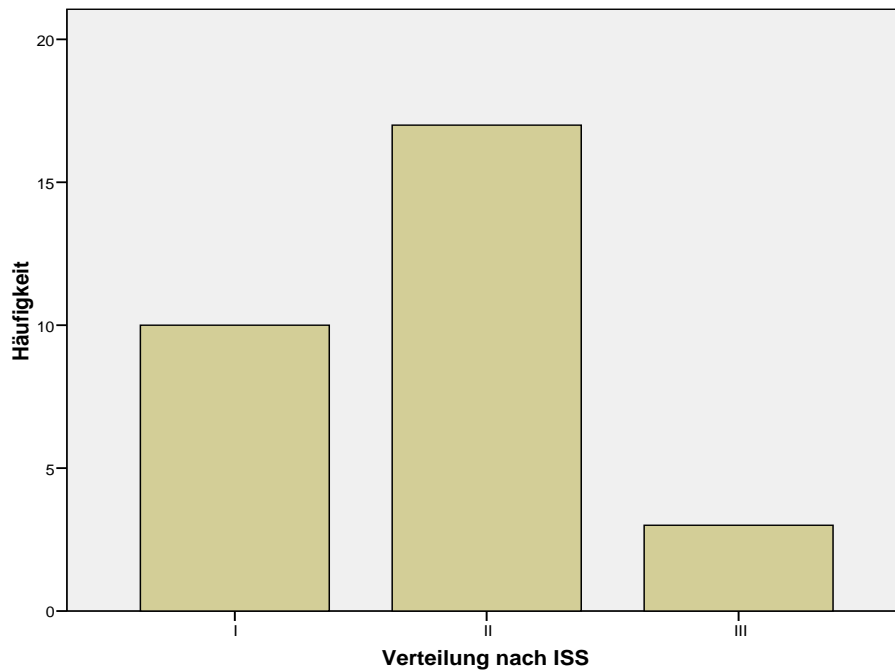


Abb. 9: Stadienverteilung nach ISS bei Patienten unter Erhaltungstherapie (n = 30): I n = 10, II n = 17, III n = 3. **Patienten der Studienpopulation, die eine Erhaltungstherapie erhielten (n = 30), wurden nach ISS am häufigsten dem Stadium II zugeordnet.**

Die Typisierung der Paraproteine ergab eine Verteilung von 16 Patienten mit Typ IgG, drei Patienten mit Typ IgG-kappa, vier Patienten mit Typ IgA, einem Patienten mit Typ IgA-kappa, einem Patienten mit Typ LK-kappa und vier Patienten mit Typ LK-lambda. Ein Patient wies eine askretorische Proteintypisierung auf.

Von den 30 Patienten erhielten 19 Patienten eine zytogenetische Diagnostik. Hierbei wurde in 13 Fällen (67 %) ein positiver Befund erhoben, während in sechs Fällen keine zytogenetische Veränderung festgestellt wurde.

Von den 18 Patienten mit zytogenetischen Veränderungen konnte bei fünf Patienten (28 %) eine Del 13 sondiert werden. In den fünf Fällen mit Del 13 ergab sich bei zwei Patienten zusätzlich ein FGFR-3-Rearrangement, bei einem Patienten eine Translokation 11q25, bei einem Patienten eine Translokation 3q34.2 und in einem Fall eine Translokation 11q24.

Von den acht Patienten ohne Del 13 wies einer ein IGH-CCND-1-Rearrangement, einer eine Translokation 11q25, einer eine Translokation 1q21.2 und einer ein IGH-FGFR-3-Rearrangement mit zusätzlicher Del p53 auf. In zwei Fällen war eine Del p53 und in weiteren zwei Fällen ein komplex aberranter Karyotyp nachzuweisen.

In der folgenden Tab. 6 werden die Laborparameter der Studiengruppe dargestellt.

Tab. 6: Relevante Laborparameter zur Abschätzung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der Erhaltungstherapie bei den Patienten (n = 30) unter Erhaltungstherapie.

Laborparameter zum Zeitpunkt der Erhaltungstherapie	Mittelwerte (n = 30)	(Minimum- Maximum)
Albumin (g/dl)	3,3	(1,3-5,6)
B2M (mg/l)	3,6	(0,6-16,1)
Ca	2,3	(1,6-3,1)
CRP (mg/l)	17,3	(5,0-71,0)
Kreatinin (mg/dl)	80,3	(32,4-288,1)
Gesamtprotein (g/dl)	85,7	(52,1-120,0)
Hb (mmol/l)	7,8	(4,6-15,3)
LDH ($\mu\text{mol}/(\text{s l})$)	4,9	(2,5-7,2)

In der nachfolgenden Tab. 7 ist die Vortherapie zu der jeweils verabreichten Erhaltungstherapie dargestellt. Bei elf Patienten wurde Thalidomid, bei 14 Patienten ein INF-alpha-Präparat und bei fünf Patienten Bortezomib verwendet.

Tab. 7: Im Vergleich nach Art der Erhaltungstherapie (Thalidomid n = 14, Bortezomib n = 5, INF-alpha n = 11) zeigt sich bei den untersuchten Patienten eine relative Gleichverteilung in der Art der Induktionstherapie und der Art der PBSCT.

		Induktionstherapie		Art der PBSCT
Thalidomid	1	ID-Schema		allogene PBSCT
	2	M/P-Schema		tandem-autologe PBSCT
	3	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	4	Dexa		tandem-autologe PBSCT
	5	ID-Schema		allogene PBSCT
	6	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	7	VAD-Schema		single-autologe PBSCT
	8	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	9	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	10	Dexa		tandem-autologe PBSCT
	11	ID-Schema		allogene PBSCT
	12	VAD-Schema		tandem-autologe PBSCT
	13	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	14	ID-Schema		allogene PBSCT
	Insgesamt	N	14	14
Bortezomib	1	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	2	VAD- Schema		tandem-autologe PBSCT
	3	ID-Schema		allogene PBSCT
	4	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	5	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	Insgesamt	N	5	5
INF-alpha	1	VAD-Schema		tandem-autologe PBSCT
	2	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	3	VAD-Schema		tandem-autologe PBSCT
	4	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	5	VAD-Schema		single-autologe PBSCT
	6	ID-Schema		allogene PBSCT
	7	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	8	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	9	ID-Schema		tandem-autologe PBSCT
	10	Dexa		tandem-autologe PBSCT
	11	ID-Schema		single-autologe PBSCT
	Insgesamt	N	11	11
	Insgesamt	N	30	30

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtüberleben und Remission der Studienpopulation

Die mittlere Überlebenszeit der gesamten Studienpopulation bemisst sich nach dem Kaplan-Meier-Schätzer auf 75,67 Monate bzw. durchschnittlich 6,31 Jahre (vgl. Tab. 8). Während des Beobachtungszeitraumes verstarben insgesamt 14 (27 %) der 52 Patienten (Abb. 10). Kein Patient verstarb während der Induktionstherapie.

Zum Endpunkt der Studie wurden folgende Responseraten erhoben: 14 Patienten (27 %) wiesen eine andauernde CR auf, 17 Patienten (33 %) eine PR, zwei Patienten eine MR (3,5 %) und ein Patient (0,5 %) ein NC; 18 Patienten (35 %) erlitten einen Progress der Tumorerkrankung. Es befanden sich somit 32 von 52 Patienten (63 %) in der Remission und 18 von 52 Patienten (35 %) im Progress der Erkrankung. Von den 35 % der Patienten im Progress verstarben 13 von 18 (78 %). Ein Patient verstarb im PR (3 %). Nach der single-autologen PBSCT verstarben zwei von vier Patienten (50 %). Das mittlere OS belief sich auf 79,12 Monate. Nach der tandem-autologen PBSCT verstarben zehn von 37 Patienten (27 %). Das mittlere OS wurde mit 64,95 Monaten kalkuliert. Nach der allogenen PBSCT verstarben zwei von elf Patienten (18 %). Das mittlere OS lag in der Gruppe der allogenen PBSCT bei 83,04 Monaten. Acht der 14 verstorbenen Patienten (57 %) hatten eine Erhaltungstherapie erhalten.

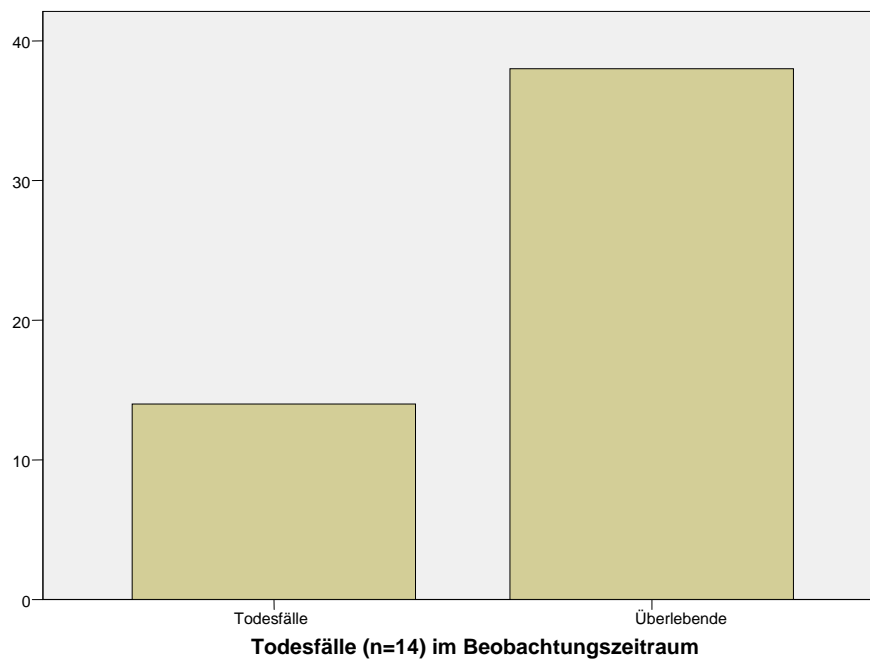


Abb. 10: Todesfälle im Beobachtungszeitraum. **14 (27 %) von 52 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum.**

4.2 Einfluss von Patientencharakteristika und Therapie auf das Gesamtüberleben der Studiengruppe

4.2.1 Einfluss der Patientencharakteristika

Die mittlere Überlebenszeit wurde vom Alter der Patienten bei PBSCT mit MM nicht signifikant ($p = 0,99$) beeinflusst (vgl. Tab. 11). Bei den verstorbenen Fällen lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bei 57,0 Jahren. Das durchschnittliche Alter der überlebenden Patienten lag bei 56,9 Jahren.

Die Geschlechterverteilung beeinflusst das OS der Patienten ($p = 0,689$) nicht signifikant (vgl. Tab. 10). Die Verteilung der Geschlechter ergab in der Gruppe der Überlebenden ein Verhältnis von 17 Frauen zu 21 Männern (0,89). Bei den Verstorbenen ergab sich eine Verteilung der Geschlechter von fünf Frauen zu neun Männern (0,6). Anhand der COX-Regression zeigt sich ein Einfluss auf das OS der Patientengruppe von $p = 0,73$ (vgl. Tab. 11).

In Tab. 1 (S. 27) zeigt sich in der Stadieneinteilung nach S & D eine relative Gleichverteilung in der Gruppe der Überlebenden im Verhältnis zu der der verstorbenen Patienten. Die mittlere Überlebenszeit der 52 Patienten, gemessen an der ISS-Klassifikation, lässt sich, wie in Abb. 11 dargestellt, im Stadium I mit 71,75 Monaten, im Stadium II mit 86,68 Monaten und im Stadium III mit 54,45 Monaten erfassen. Das mittlere OS der gesamten Studienpopulation beläuft sich auf 75,67 Monate (vgl. Tab. 20). In Abb. 11 ist die mittlere Überlebenszeit nach Kaplan-Meier-Verfahren dargestellt. Der Log-Rank-Test ermittelte einen Vergleich der Stadienverteilung nach ISS und einen damit verbundenen Einfluss auf das OS von $p = 0,18$ (vgl. Tab. 9).

Tab. 8: Mittleres OS der Gesamtpopulation $n = 75,37$; I = 71,75; II = 86,68; III = 54,45 (in Monaten). **Nach ISS erreicht das Stadium II ein besseres Gesamtüberleben, gefolgt von Stadium I und Stadium III.**

Stadien nach ISS	Mittelwert (a)				Median			
	Schä.	ST AF	95%-Konfidenzintervall		Schä.	ST AF	95%-Konfidenzintervall	
			Un. Gr.	Ob. Gr.			Un. Gr.	Ob. Gr.
I	71,75 5	9,58 8	52,96 2	90,548	96,5 30	,000	.	.
II	86,68 1	9,91 0	67,25 7	106,105
III	54,45 3	14,2 74	26,47 6	82,429	31,2 30	30,9 13	,000	91,819
Ge- samt	75,36 9	6,46 3	62,70 1	88,038	84,1 00	10,0 59	64,38 4	103,816

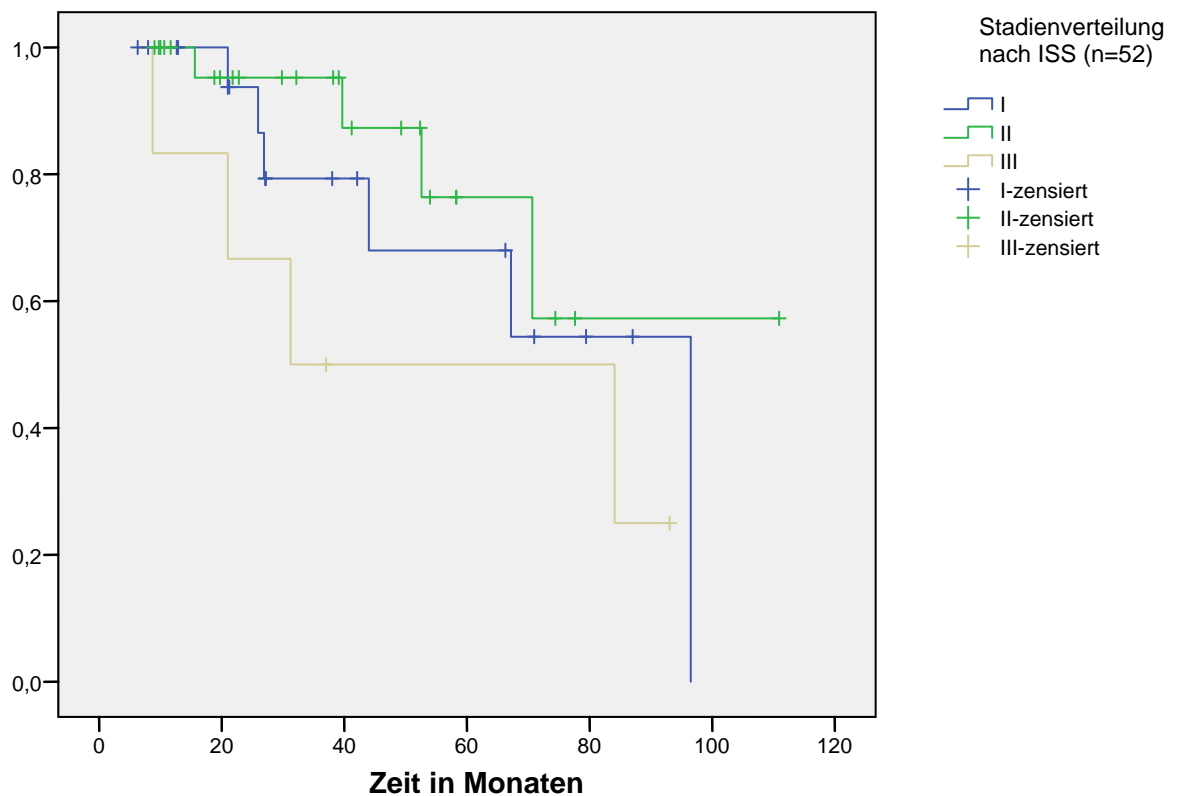


Abb. 11: Kaplan-Meier-Diagramm zur Überlebensanalyse der Studienpopulation in Monaten. **Im Vergleich erreicht das ISS Stadium II (n=26) ein besseres Gesamtüberleben, gefolgt von Stadium I (n=20) und Stadium III (n=6).**

Tab. 9: Log-Rank-Test zum Einfluss der ISS-Stadien auf das OS ($p = 0,19$). **Die Stadienverteilung nach ISS zeigt keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,254	2	,197

Tab. 10 zeigt nach Art der Proteintypisierung den Einfluss auf das OS. Einen signifikanten Einfluss zeigt der LK-kappa-Typ mit $p = 0,008$ auf die mittlere Überlebenszeit. Alle anderen Proteintypisierungen liegen über dem Signifikanzniveau (vgl. Tab. 10).

Tab. 10: COX-Regression zum Einfluss des Alters bei PBSCT, des Geschlechtes, der Stadieneinteilung nach S & D und der Proteintypisierung auf das OS. **Nur Proteintyp LK-kappa ($p = 0,008$) zeigt einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Alter bei PBSCT	,000	,048	,000	1	,999	1,000
Sex	-,262	,642	,167	1	,683	,769
Stadien nach S & D	,178	,522	,116	1	,733	1,195
Stadien nach ISS	,586	,528	1,233	1	,267	1,797
Asekr. Typ			10,206	6	,116	
IgA-kappa	-13,781	456,243	,001	1	,976	,000
IgA	-14,727	3465,865	,000	1	,997	,000
IgG-kappa	-2,541	1,315	3,734	1	,053	,079
IgG	-,802	1,505	,284	1	,594	,449
LK-kappa	-2,417	,911	7,038	1	,008	,089
LK-lambda	-1,124	1,428	,620	1	,431	,325

Tab. 11: COX-Regression zum Einfluss der demografischen Basisdaten auf das OS ($p = 0,89$). **Demografische Basisdaten (Alter, Geschlecht, Stadienverteilung) zeigen keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
	Chi-Quadr.	df	Sign.	Chi-Quadr.	df	Sign.	Chi-Quadr.	df	Sign.
26,112	3,609	2	,165	4,842	2	,089	4,842	2	,089

Tab. 11 stellt die Berechnung des Einflusses der genannten demografischen Basisdaten ($p = 0,89$) auf das OS der gesamten Studiengruppe dar. Es zeigt sich, dass in der Gesamtbetrachtung der demografischen Basisdaten keine Korrelation zum OS gegeben ist.

Die Patienten mit zytogenetischen Veränderungen (vgl. Kapitel 2) weisen ein mittleres OS von 55,52 Monaten gegenüber den Patienten ohne zytogenetischen Befund auf (OS = 72,42 Monate) (Tab. 12).

Tab. 12: Mittleres OS bei Patienten mit positiver Zytogenetik ohne Del 13 = 55,51 im Vergleich zu Patienten ohne Nachweis zytogenetischer Veränderungen = 72,42 (in Monaten). **Patienten mit zytogenetischen Veränderungen erreichen ein schlechteres Gesamtüberleben.**

Zyto- genetik	Mittelwert (a)				Median			
	Schä.	ST AF	95-%- Konfidenzintervall		Schä.	ST AF	95-%- Konfidenzintervall	
			Un. Gr.	Ob. Gr.			Un. Gr.	Ob. Gr.
Yes	55,510	15,035	26,043	84,978	52,600	13,146	26,8 33	78,367
No	72,418	8,961	54,855	89,980
Gesamt	75,369	6,463	62,701	88,038	84,100	10,059	64,3 84	103,816

Tab. 13: COX-Regression zum Einfluss von Del 13 auf das mittlere OS ($p = 0,12$). **Zytogenetische Veränderungen zeigen keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	B	SE	Wald	Df	Signifikanz	Exp(B)
Zyto- genetik	-1,970	1,270	2,406	1	,121	,139

Daraus ergibt sich eine Korrelation von $p = 0,12$ (Tab. 13) auf das OS. Im folgenden Kaplan-Meier-Diagramm ist die Überlebenszeit von Patienten mit zytogenetischen Veränderungen und solchen ohne zytogenetische Veränderungen dargestellt (Abb. 12). Der Einfluss einer zytogenetischen Veränderung wird im folgenden Abschnitt genauer analysiert.

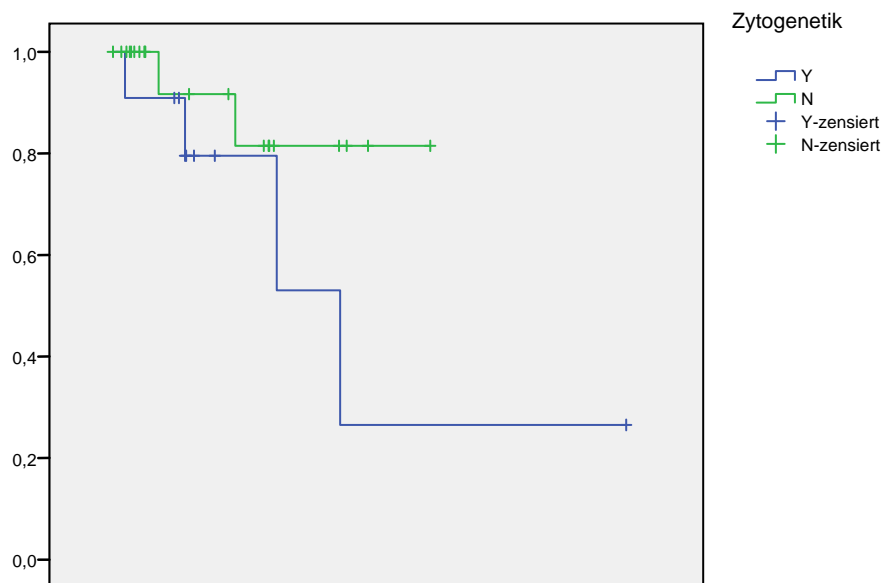


Abb. 12: Kaplan-Meier-Diagramm zur Überlebensanalyse der Patienten mit und ohne Del 13 in Monaten. **Patienten ohne Del 13 (n=23) zeigen im Vergleich zu Patienten mit Del 13 (n=11) ein besseres Gesamtüberleben.**

Alle aufgenommenen Laborparameter wurden auf ihren Einfluss auf das OS hin geprüft (Tab. 14). Einzig der Parameter Albumin ($p = 0,02$) zeigte eine deutliche Beeinflussung des Gesamtüberlebens. Alle anderen Parameter erreichten nicht das Signifikanzniveau ($p = > 0,05$) (vgl. Tab. 14).

Tab. 14: COX-Regression zum Einfluss des Laborparameters zum Zeitpunkt der Diagnose auf das OS. **Allein der Parameter Albumin ($p = 0,02$) zeigt einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

Parameter bei Diagnose	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Albumin	,970	,424	5,221	1	,022	2,637
B2M	,324	,180	3,261	1	,071	1,383
Ca	-,413	1,084	,145	1	,703	,662
CRP	-,014	,032	,186	1	,666	,986
Kreatinin	,011	,011	1,064	1	,302	1,012
Protein	-,017	,018	,900	1	,343	,983
Hb	-,134	,308	,189	1	,664	,874
LDH	,093	,301	,096	1	,756	1,098

4.2.2 Einfluss der Therapie

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das OS zwischen den verschiedenen Induktionstherapien (vgl. Tab.15, Abb. 13)

Tab. 15: COX-Regression zum Einfluss nach Art der Induktionstherapie auf das OS ($p = 0,66$). **Die Art der Induktionstherapie zeigt keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Art der Induktion	-,141	,324	,190	1	,663	,868

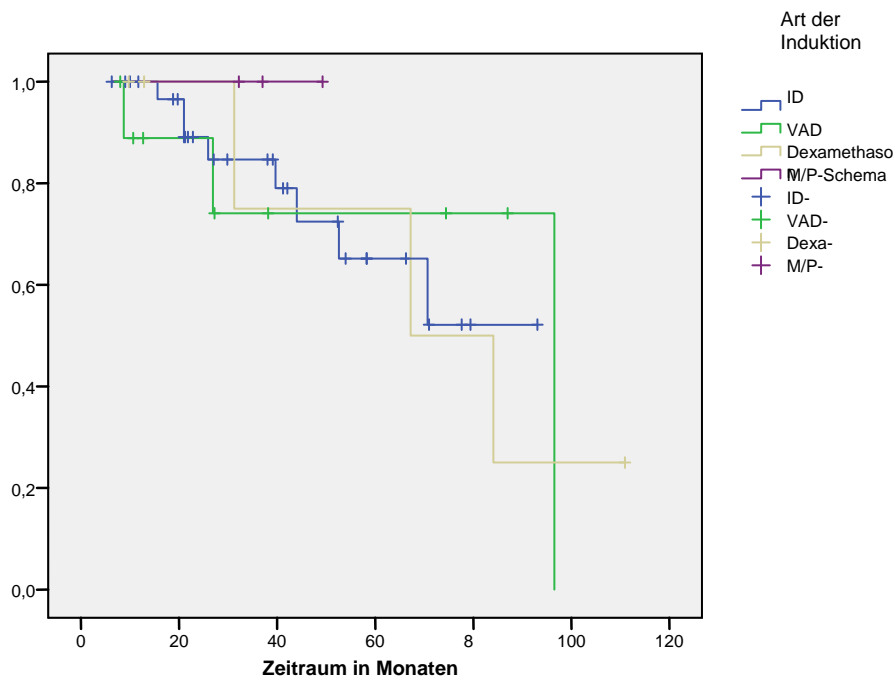


Abb. 13: Kaplan-Meier-Diagramm zur Überlebensanalyse nach Art der Induktionstherapie in Monaten. **Patienten (n=3) unter M/P-Schema erreichen ein besseres Gesamtüberleben.**

Ebenso ließ sich kein signifikanter Einfluss der Response auf die Induktionstherapie auf das OS nachweisen (vgl. Tab. 16)

Tab. 16: Log-Rank-Test zum Einfluss der Response auf die Induktionstherapie bezüglich des OS ($p = 0,29$). **Die Response auf die Induktionstherapie zeigt keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Response auf die Induktion	,277	,263	1,108	1	,293	1,319

Die Response-Raten stellten sich in der Häufigkeit der 52 Patienten wie folgt dar: CR = 11,5 %, PR = 69,2 %, MR = 7,7 %, NC = 3,8 %, P = 7,7 %. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 40,99 Monaten (Minimum sechs, Maximum 111 Monate).

In Tab. 17 wurden die mittleren Überlebenszeiten nach den unterschiedlichen Arten der PBSCT berechnet. Mittels Kaplan-Meier ergab sich in der Berechnung kein Einfluss nach den unterschiedlichen Formen der PBSCT von $p = 0,96$ (vgl. Abb. 14, Tab. 18).

Tab. 17: Mittleres OS im Vergleich nach Art der PBSCT: allogene PBSCT = 83,03, single-autologe PBSCT = 79,12 und tandem-autologe PBSCT = 64,95 (in Monaten). **Patienten nach allogener PBSCT erreichen im Vergleich ein besseres Gesamtüberleben, gefolgt von single-autologer PBSCT und tandem-autologer PBSCT.**

Art der PBSCT	Mittelwert (a)				Median			
	Schä.	ST AF	95 %-Konfidenzintervall		Schä.	ST AF	95 %-Konfidenzintervall	
	e		Un. Gr.	Ob. Gr.			Un. Gr.	Ob. Gr.
single-autologe PBSCT	79,12 3	21,32 0	37,33 6	120,909	96,5 30	,000	.	.
tandem-autologe PBSCT	64,95 0	5,490	54,18 9	75,711	84,1 00	16,8 83	51,0 10	117,190
allogene PBSCT	83,04 4	14,61 3	54,40 2	111,687	70,6 70	35,6 06	,881	140,459
Gesamt	75,36 9	6,463	62,70 1	88,038	84,1 00	10,0 59	64,3 84	103,816

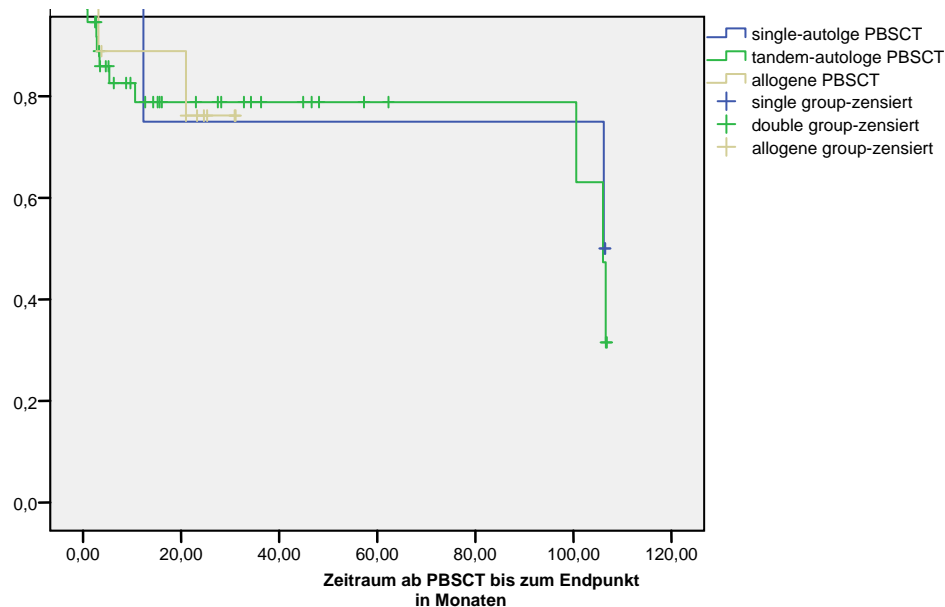


Abb. 14: Kaplan-Meier-Diagramm zur Überlebenszeitanalyse nach Art der PBSCT in Monaten. **Patienten nach allogener PBSCT (n=11) erreichen im Vergleich zu single (n=4)-und tandem-autologer PBSCT (n=37) ein besseres Gesamtüberleben.**

Tab- 18: Log-Rank-Test zum Einfluss nach Art der PBSCT auf das OS ($p = 0,96$). **Die Art der PBSCT zeigt keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,063	2	,969

Die Response-Raten lagen bei den vier Patienten bei CR = 25 % und PR = 75 %. Der Einfluss der Response auf die single-autologe PBSCT belief sich auf $p = 0,247$ (vgl. Tab. 19). Damit konnte bei zwei Patienten die Remission im Vergleich zur Response auf die Induktionstherapie verbessert werden, bei zwei Patienten konnte die PR erhalten bleiben. Alle Patienten befanden sich nach der single-autologen PBSCT in Remission.

Die Nachbeobachtungszeit lag in der Gruppe der single-autologen PBSCT bei durchschnittlich 72,73 Monaten (Minimum 27, Maximum 97 Monate).

Tab. 19: Einfluss der Response nach single-autologer PBSCT auf das OS ($p = 0,24$). **Die Response auf die single-autologe PBSCT zeigt keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenen Schritt			Änderung aus vorangegangenen Block		
	Chi-Quadr.	df	Sign.	Chi-Quadr.	df	Sign.	Chi-Quadr.	df	Sign.
3,631	,831	1	,362	1,339	1	,247	1,339	1	,247

Es ergibt sich ein mittleres OS von 79,2 Monaten nach single-autologer PBSCT (vgl. Tab. 17). Der Verlauf der Remission nach single-autologer PBSCT wird in der nachfolgenden Tab. 20 im Vergleich zur Response nach Induktionstherapie aufgeführt. Die Response wurde über einen mittleren Zeitraum von 8,34 Monaten ermittelt.

Tab. 20: Im Verlauf der Response zeigt sich im Vergleich der Response auf die Induktionstherapie zu der Response nach single-autologer PBSCT keine wesentliche Veränderung bei den Patienten unter single-autologer PBSCT ($n = 4$).

Response nach Induktionstherapie $n = 4$	Response nach single-autologer PBSCT $n = 4$
PR	PR
PR	PR
PD	PR
PR	CR

Die Nachbeobachtungszeit lag in der Gruppe der tandem-autologen PBSCT im Mittel bei 37,44 Monaten (Minimum sechs, Maximum 87 Monate). Es wurden bei den 37 Patienten Responderaten von CR = 13,5 %, PR = 78,4 % und MR = 8,1 % erreicht. Der Einfluss der Response nach tandem-autologer auf das OS war nicht signifikant PBSCT ($p = 0,61$, vgl. Tab. 21).

Tab. 21: COX-Regression zum Einfluss der Response nach tandem-autologer PBSCT auf das OS ($p = 0,61$). **Die Response nach tandem-autologer PBSCT zeigt keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Response auf die tandem-autologe PBSCT	,433	,855	,256	1	,613	1,542

Das mittlere OS beläuft sich in der Gruppe der tandem-autologen PBSCT auf 64,95 Monate (vgl. Tab. 17).

Bei den 37 Patienten wurden Responderaten von CR = 9,1 %, PR = 54,5 %, MR = 9,1 % und PD = 27,3 % erreicht. Der Einfluss der Response auf die allogene PBSCT in der Korrelation mit dem OS wurde mit $p = 0,26$ berechnet (vgl. Tab. 22). Die Nachbeobachtungszeit lag in der Gruppe der allogenen PBSCT im Mittel bei 16,9 Monaten (Minimum 0,82, Maximum 31,1 Monate).

Tab. 22: COX-Regression zum Einfluss der Response nach allogener PBSCT auf das OS ($p = 0,26$). **Die Response nach allogener PBSCT zeigt keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Response auf die allogene PBSCT	,757	,675	1,258	1	,262	2,133

Der Verlauf der Remission nach allogener PBSCT wird in der nachfolgenden Tab. 23 im Vergleich zur Response nach Induktionstherapie aufgeführt. Die Response wurde über einen mittleren Zeitraum von 5,3 Monaten ermittelt.

Tab. 23: Im Verlauf der Response zeigt sich im Vergleich der Response auf die Induktionstherapie zu der Response nach allogener PBSCT keine wesentliche Veränderung bei den Patienten unter allogener PBSCT (n = 11).

Response nach Induktionstherapie n = 11	Response nach allogener PBSCT n = 11
PR	PR
PR	MR
PR	PR
PR	CR
PR	PR
PR	PR
PR	PD
PR	PD
MR	PR
PR	PR
PD	PD

Sechs der elf allogenen Transplantierten wiesen im Hinblick auf ihre Response im Vergleich zur Response auf die Induktionstherapie (PR) keine Veränderung auf. Bei vier Patienten verschlechterte sich die Response, bei einem verbesserte sie sich.

Insgesamt erreichten acht Patienten eine Remission und drei Patienten hatten nach allogener PBSCT einen Progress (vgl. Tab. 23, S. 37). Das mittlere OS liegt in der Gruppe der allogenen PBSCT auf 83,04 Monaten (vgl. Tab. 17).

Tab. 24 zeigt die mittlere Überlebenszeit der Patienten, welchen Thalidomid verabreicht wurde. Sie beläuft sich auf 66,56 Monate. Patienten, die Bortezomib erhielten, erreichten ein mittleres OS von 72,83 Monaten, während Patienten, die das INF-alpha-Präparat bekamen, ein OS von 106,55 Monaten aufwiesen.

Tab. 24: Mittleres OS im Vergleich nach Art der Erhaltungstherapie: INF-alpha = 106, Bortezomib = 72,82, Thalidomid = 66,55 (in Monaten). **Patienten erreichen nach Gabe von INF-alpha ein besseres Gesamtüberleben, gefolgt von Patienten nach Bortezomib- und Patienten nach Thalidomid-Gabe.**

	Schä	ST AF	Un. Gr. (KI 95 %)	Ob. Gr. (KI 95 %)
Bortezomib	72,823	23,780	26,215	119,431
INF-alpha	106,449	,041	106,370	106,529
Thalidomid	66,556	14,915	37,323	95,790

Mittels Kaplan-Meier-Verfahren wurden die verschiedenen Erhaltungstherapien in ihrem Einfluss auf das mittlere Überleben der Studiengruppe dargestellt (Abb. 15).

Ein Vergleich zwischen den Präparaten ergab, wie aus folgender Tab. 25 ersichtlich, einen signifikanten p-Wert von 0,04 in Korrelation mit dem Gesamtüberleben der Patienten.

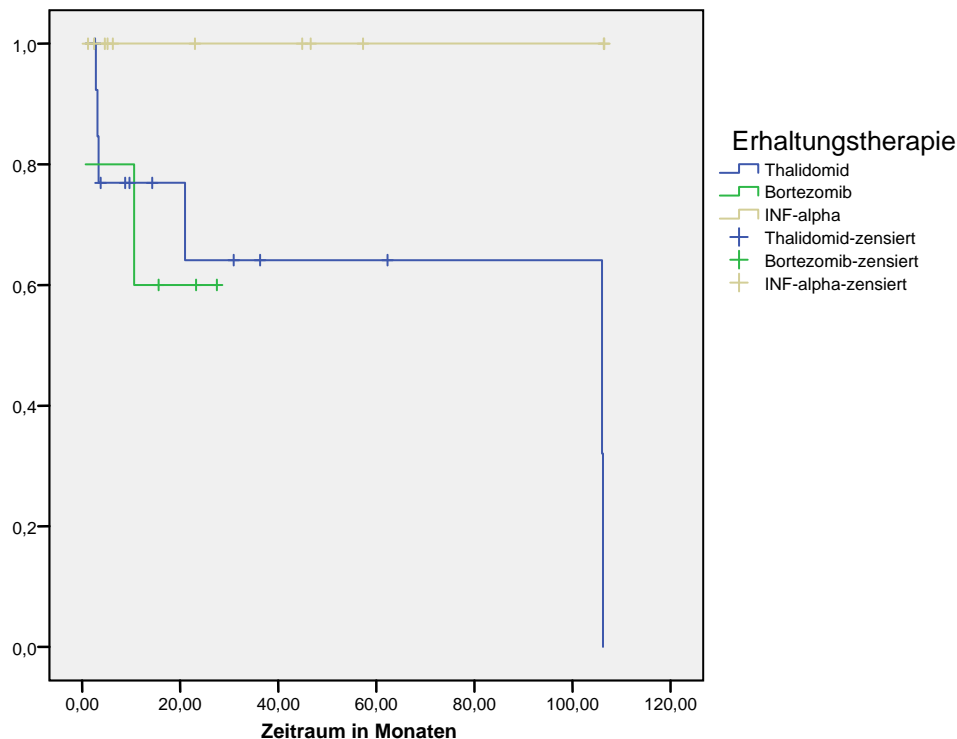


Abb. 15: Kaplan-Meier-Diagramm zur Überlebensanalyse im Vergleich nach Art der Erhaltungstherapie in Monaten; INF-alpha n = 14, Bortezomib n = 5, Thalidomid n = 11. **Patienten nach INF-alpha-Gabe erreichen im Vergleich ein besseres Gesamtüberleben.**

Tab. 25: Log-Rank-Test zum Einfluss nach Art der Erhaltungstherapie auf das OS ($p = 0,04$). **Die Art der Erhaltungstherapie zeigt einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,278	2	,043

Die Nachbeobachtungszeit lag in der Thalidomid-Gruppe im Mittel bei 47,10 Monaten (Minimum acht, Maximum 97 Monate). Das mittlere OS wurde mit 66,56 Monaten errechnet.

Bei den 14 Patienten wurden zum Endpunkt der Studie Response-Raten von CR = 22 %, PR = 28 %, MR = 7 % und PD = 43 % erreicht (vgl. Tab. 23).

In der Bortezomib-Gruppe lag der Zeitraum der Nachbeobachtung im Mittel bei 20,61 Monaten (Minimum zehn, Maximum 40 Monate). Das mittlere OS lag bei 72,82 Monaten (vgl. Tab. 18). Bei den fünf Patienten wurden Responderaten von CR = 20 %, PR = 40 % und PD = 40 % erreicht (vgl. Tab. 23).

Die Nachbeobachtungszeit lag in der INF-alpha-Gruppe im Mittel bei 55,46 Monaten (Minimum 13, Maximum 93 Monate). Das mittlere OS lag bei 106,445 Monaten (vgl. Tab. 24). Bei den elf Patienten wurden Responderaten von CR = 54 %, PR = 28 %, NC = 9 % und PD = 9 % erreicht. Die Response auf die Erhaltungstherapie korreliert mit dem Gesamtüberleben der Patienten bei einem signifikanten p-Wert von 0,036 (vgl. Tab. 26).

Tab. 26: COX-Regression zum Einfluss der Response nach Erhaltungstherapie auf das OS ($p = 0,03$). **Die Response nach Erhaltungstherapie zeigt einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Response auf die Erhaltung	,748	,357	4,399	1	,036	2,112

In der nachfolgenden Tab. 27 wird der Responseverlauf auf die Induktionstherapie und die Art der PBSCT nach Art der Erhaltungsmedikation angeführt.

Tab. 27: Response zum Endpunkt der Studie im Verlauf auf Induktionstherapie und PBSCT.

			Response auf die Induktion	Response auf die PBSCT	Response zum Endpunkt der Studie
	Thalidomid	1	PR	PR	PR
		2	PR	PR	PD
		3	NC	PR	CR
		4	CR	PR	PD
		5	PR	PD	MR
		6	PR	PR	CR
		7	PD	PR	PD
		8	PR	CR	CR
		9	MR	PR	PR
		10	PR	PR	PD
		11	PR	PR	PR
		12	PR	PR	PR
		13	PR	PR	PD
		14	PD	PD	PD
		Insgesamt	N	14	14
	Bortezomib	1	PR	PR	PD
		2	PR	PR	PR
		3	PR	PR	PR
		4	PD	PR	CR
		5	PR	PR	PD
		Insgesamt	N	5	5
	INF-alpha	1	PR	PR	CR
		2	PR	PR	PR
		3	PR	PR	PR
		4	PR	PR	PR
		5	PR	PR	PD
		6	PR	PD	CR
		7	CR	CR	CR
		8	CR	MR	CR
		9	PR	MR	CR
		10	PR	PR	NC
		11	PR	CR	CR
		Insgesamt	N	11	11
	Insgesamt	N		30	30

In der Thalidomid-Gruppe wurde in sieben von 14 Fällen (50 %) eine Remissionserhaltung erreicht. In fünf von 14 Fällen stellte sich aus einer Remission heraus ein Progress der Tumorerkrankung dar. In einem weiteren Fall war die Erkrankung progredient. In einem anderen Fall konnte aus einer Progression eine MR erreicht werden.

Die Bortezomib-Gruppe zeigte in drei von fünf Fällen (60 %) zum Endpunkt der Studie eine Remissionserhaltung. In zwei Fällen kam es zu einem Progress der Erkrankung aus einer Remission.

Die INF-alpha-Gruppe erreichte bei neun von elf Patienten (81 %) eine Erhaltung der Remission zum Endpunkt der Studie. Bei einem Patienten konnte eine CR nach Progress erreicht werden. Ein Patient bekam unter INF-alpha einen Progress nach PR zum Endpunkt der Studie (vgl. Tab. 23).

4.2.3 Einfluss der Therapie bei Patienten mit Del 13

In Tab. 28 stellt sich der Einfluss auf das Patientenüberleben bei Del 13 nach der Art der Induktionstherapie dar. Die errechnete Korrelation beträgt $p = 0,62$.

Tab. 28: COX-Regression zum Einfluss nach Art der Induktionstherapie bei Del 13 auf das OS ($p = 0,62$). **Die Art der Indikationstherapie bei Patienten mit Del 13 zeigt keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Art der Induktionstherapie	,252	,513	,241	1	,623	1,287

Ein Vergleich der mittleren Überlebenszeit zwischen der allogenen PBSCT-Gruppe und der tandem-autologen PBSCT-Gruppe bei Patienten mit Del 13 zeigte im Log-Rank-Test mit $p = 0,046$ einen statistischen Unterschied (Tab. 30). Die mittlere Überlebenszeit nach PBSCT beträgt in der allogenen Gruppe 29,42 Monate (KI 26,40-32,43), in der tandem-autologen PBSCT-Gruppe hingegen 21,13 Monate (KI 9,37-32,88). MM-Patienten mit bestehender Del 13 erreichen mit einer allogenen PBSCT ein längeres Überleben (vgl. Abb. 16, Tab. 29,30). Das Überleben von Patienten mit Del 13 wird durch die allogene PBSCT signifikant verbessert.

Tab. 29: Mittleres OS nach tandem-autologer PBSCT = 21,12 vs. mittleres OS nach allogener PBSCT = 29,41 (in Monaten). **Patienten mit Del 13 erreichen nach allogener PBSCT im Vergleich zur tandem-autologen PBSCT ein signifikant besseres Gesamtüberleben.**

Deletion 13	Mittelwert (a)				Median			
	Schä.	ST AF	95%- Konfidenzintervall		Schä. .	ST AF	95%-Konfidenzintervall	
			Un. Gr.	Ob. Gr.			Un. Gr.	Ob. Gr.
tandem- autologe PBSCT	21,12 5	5,994	9,377	32,873	12,0 70	6,75 7	,000	25,313
allogene PBSCT	29,41 7	1,537	26,40 5	32,429
Gesamt	25,95 0	2,543	20,96 5	30,935	30,9 00	.	.	.

Tab. 30: Log-Rank-Test zum Einfluss nach Art der PBSCT bei Patienten mit Del 13 auf das OS ($p = 0,04$). **Die Art der PBSCT bei Patienten mit Del 13 zeigt einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,973	1	,046

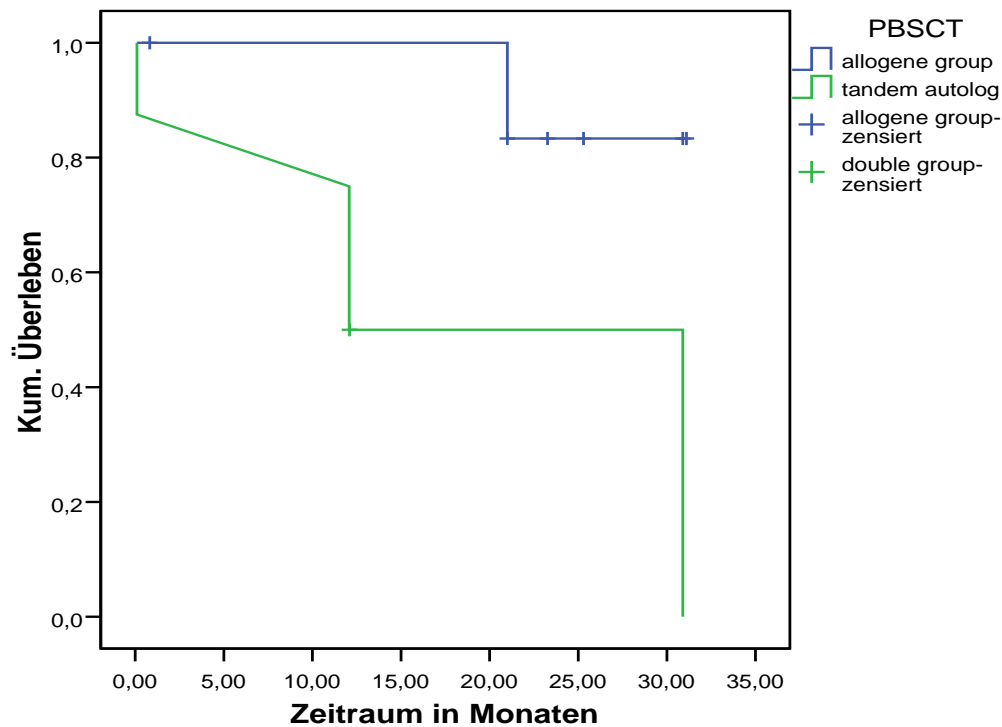


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensanalyse bei Patienten mit Del 13 nach allogener vs. autologer PBSCT; OS bei Patienten mit Del 13 nach allogener PBSCT = 29,42 (KI 26,40-32,43), nach tandem-autologer PBSCT = 21,13 (KI 9,37-32,88) Monate ($p = 0,04$). **Patienten mit Del 13 erreichen nach allogener PBSCT im Vergleich zur tandem-autologen PBSCT ein signifikant besseres Gesamtüberleben.**

Ein weiterer Vergleich zeigt das OS der beiden Gruppen der tandem-autologen PBSCT mit und ohne Del 13. So lässt sich bei den Patienten mit Del 13 eine mittlere Überlebenszeit von 21,13 Monaten (KI 9,37-32,88) errechnen, während diese bei den Patienten ohne Del 13 bei 56,18 Monaten (KI 48,10-64,17) ($p = 0,01$) liegt (vgl. Tab. 32). Patienten der Gruppe ohne Del 13 weisen durch die tandem-autologe PBSCT ein relevant längeres Überleben auf als Patienten mit Del 13 (vgl. Abb. 17, Tab. 31).

Tab. 31: Mittleres OS nach tandem-autologer PBSCT im Vergleich von Patienten mit Del 13 = 21,12 vs. Patienten ohne Del 13 = 56,18 (in Monaten). **Patienten ohne Del 13 zeigen im Vergleich zu Patienten mit Del 13 nach tandem-autologer PBSCT ein signifikant besseres Gesamtüberleben.**

tandem-autologe PBSCT	Mittelwert (a)				Median			
	Schä.	ST AF	95%-Konfidenzintervall		Schä.	ST AF	95%-Konfidenzintervall	
			Un. Gr.	Ob. Gr.			Un. Gr.	Ob. Gr.
	Del 13	21,125	5,994	9,377	32,873	12,070	6,757	,000
No Del 13	56,176	4,077	48,185	64,168
Gesamt	50,056	4,781	40,686	59,426

Tab. 32: Log-Rank-Test zum Einfluss tandem-autologer PBSCT bei Patienten mit Del 13 ($p = 0,01$). **Die tandem-autologe PBSCT bei Patienten mit Del 13 zeigt einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,374	1	,012

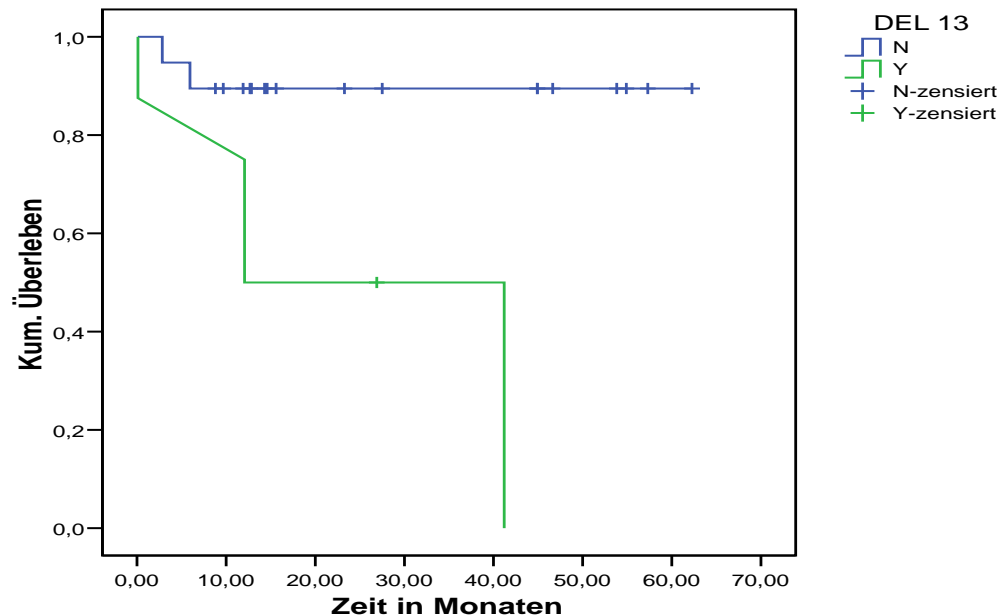


Abb. 17: Kaplan-Meier-Diagramm zur Überlebensanalyse bei Patienten mit Del 13 vs. Patienten ohne Del 13; OS nach tandem-autologer PBSCT Del 13 = 1,13 (KI 9,37-32,88) vs. ohne Del 13 = 56,18 (KI 48,10-64,17) (in Monaten) ($p = 0,012$). **Patienten ohne Del 13 erreichen nach tandem-autologer PBSCT ein signifikant besseres Gesamtüberleben.**

Der Einfluss der Erhaltungstherapie auf das OS bei MM-Erkrankten mit Del 13 wurde untersucht. Nach der in Tab.33 errechneten Korrelationen beeinflusst die Art der Erhaltungstherapie das betrachtete Patientenüberleben mit allen p-Werten über $p > 0,05$. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich bei Thalidomid-Gabe eine mittlere Überlebenszeit von 36,15 Monaten, bei Bortezomib-Gabe von 31,58 Monaten und bei INF-alpha-Präparat-Gabe von 32,28 Monaten.

Tab. 33: COX-Regression zum Einfluss nach Art der Induktionstherapie bei Patienten mit Del 13 auf das OS. **Die Art der Erhaltungstherapie bei Patienten mit Del 13 zeigt keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Thalidomid	-4,453	7,663	,338	1	,561	,012
Bortezomib	4,582	14,130	,105	1	,746	97,685
INF-alpha	4,242	11,914	,127	1	,722	69,566

Die Verteilung der verstorbenen Patienten stellt sich wie folgt dar:

Die Gruppe der tandem-autologen PBSCT mit Del 13 umfasst vier Personen, von denen drei verstarben (75 %), wobei zwei Patienten zusätzlich eine Erhaltungstherapie erhielten.

Die Gruppe der tandem-autologen PBSCT ohne Del 13 hatte zwei Todesfälle zu verzeichnen, woraus sich ein Anteil von 19 Patienten (11 %) ergibt.

In der Gruppe der allogenen PBSCT mit Del 13 verstarb während des Untersuchungszeitraumes einer von elf Patienten (14 %). Dieser Patient erhielt zusätzlich eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib.

In der allogenen PBSCT-Gruppe ohne Del 13, welche vier Patienten umfasst, verstarb ebenfalls einer der Patienten (25 %) (vgl. Abb. 18).

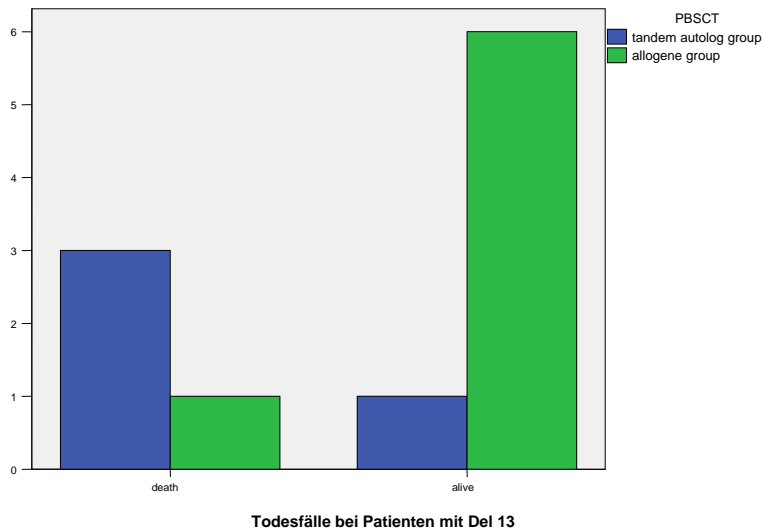


Abb.18: Letalität im Vergleich: tandem-autologe PBSCT (n = 3): drei von vier vs. allogene PBSCT (n = 1): einer von elf Patienten mit Del 13. **Patienten mit Del 13 zeigen eine erhöhte Letalität nach tandem-autologer PBSCT.**

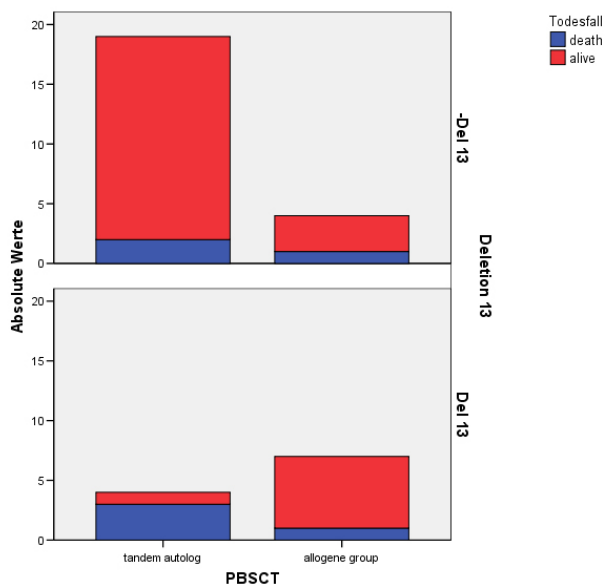


Abb.19: Patienten mit Del 13 (n = 1/7) zeigen im Vergleich zu Patienten ohne Del 13 (n = 1/3) nach allogener PBSCT keinen Unterschied in der Häufigkeit der Letalität. **Patienten ohne Del 13 (n = 1/19) zeigen eine relevant geringere Letalität im Vergleich zu Patienten mit Del 13 (n = 3/4) nach tandem-autologer PBSCT.**

5. Diskussion

Die dargestellte Analyse soll einen Beitrag zur Bewertung verschiedener Behandlungen im Bezug auf den Einfluss des Gesamtüberlebens der Patienten mit MM aufzeigen. Das Standardverfahren der autologen PBSCT und der indizierten allogenen PBSCT in der Therapie des MM nahm hierbei eine zentrale Rolle ein. Zusätzlich wurden verschiedene prognostisch relevante Parameter und deren Einfluss auf die Prognose analysiert.

Die vorliegende retrospektive Analyse zeigte bei den 52 untersuchten MM-Patienten ein mittleres Überleben von 75,67 Monaten (6,3 Jahren). Der Beobachtungszeitraum der Studienpopulation betrug 40,49 Monate. In der Literatur lassen sich bei konventioneller Chemotherapie mittlere Überlebensprognosen von drei bis vier Jahren, bei MM-Patienten nach Hochdosistherapie und PBSCT von fünf bis sechs Jahren finden [31]. Das mittlere OS der untersuchten Studiengruppe ist mit den Daten der Literatur vergleichbar.

Die betrachteten MM-Erkrankten hatten zum Zeitpunkt der PBSCT ein durchschnittliches Alter von 59,21 Jahren. Vergleicht man dieses Alter mit der aktuellen Literatur, ist zu bemerken, dass das mediane Alter zum Zeitpunkt der PBSCT bei circa 65 Jahren liegt [31]. Dies zeigt ein um fast sechs Jahre geringeres Alter der Patienten in der vorliegenden Untersuchung. Im Gegensatz zu den Daten von Tao et al. [32] zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung kein statistisch signifikanter Einfluss des Alters der Patienten auf das OS ($p = 0,99$) (vgl. Tab. 10). Das relativ geringe Durchschnittsalter der Pt in dieser Studie kann dem fehlenden Einfluss des Alters der Pt auf das OS erklären.

Die Geschlechtsverteilung von 0,58 zugunsten des männlichen Geschlechts entspricht den Angaben in der Literatur, in denen das männliche Geschlecht gleichfalls etwas häufiger betroffen ist [31].

Die Stadieneinteilung nach S & D zeigte keinen statistischen Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit der MM-Patienten ($p = 0,73$).

Die Berechnung nach den Krankheitsstadien der ISS-Klassifikation ergab ein mittleres OS im Stadium I von 71,75 Monaten, im Stadium II von 86,68 Monaten und im Stadium III von 54,45 Monaten (vgl. Tab. 8). Der Vergleich der untersuchten Studiengruppe mit anderen Studiengruppen in Bezug auf das OS nach der ISS-Klassifikation weist statistische Unterschiede auf. Das in der vorliegenden Arbeit ermittelte OS im Stadium II zeigt gegenüber der Literatur abweichende Werte. Die Untersuchungen der medianen Überlebenszeit gemäß der Literatur ergaben folgende Werte: Im Stadium I liegt sie bei durchschnittlich 72 Monaten, im Stadium II bei 44 Monaten und im Stadium III bei 29 Monaten [33]. Zwei Ergebnisse

müssen hierbei kritisch diskutiert werden. Zum einen zeigt der im Rahmen der vorliegenden Studie vorgenommene Vergleich des Gesamtüberlebens aller drei Stadien im Stadium II die längste Überlebenszeit. Zum anderen lässt sich im Vergleich des Stadiums III der untersuchten Studie mit der Literatur eine sehr große Diskrepanz im Hinblick auf die Überlebenszeit feststellen. Gründe dafür könnten in einer zu geringen Fallzahl liegen. Die Korrelation der Stadieneinteilung nach ISS zeigt keinen signifikanten Effekt auf das OS ($p = 0,19$). Die Berechnung der Korrelation der Stadieneinteilung auf das OS kann aufgrund der dargestellten statistischen Verwerfung nur begrenzt ausgewertet werden.

Der Vergleich der Proteintypisierungen im Einfluss auf das OS zeigte einzig bei dem Proteintyp LK-kappa mit $p < 0,05$ ($p = 0,008$) eine Korrelation. Alle anderen Proteintypisierungen lagen in der Kalkulation oberhalb des Signifikanzniveaus (vgl. Tab. 10). Der Proteintyp LK-kappa zeigte eine signifikant ungünstige Prognose der Überlebenszeit. Bei einem geringen Anteil von nur drei der 52 untersuchten Patienten mit dem Proteintyp LK-kappa spiegelt sich dieses Ergebnis auch in der aktuellen Literatur wider.

Die Ablagerung freier Leichtketten ist ursächlich für die Beeinträchtigung der Nierenfunktion verantwortlich. Die folgende Niereninsuffizienz ist nach Infektionskrankheiten eine der hauptsächlichen Ursachen für die Frühmortalität von Patienten mit MM [34].

Die demografischen Basisdaten wie Alter, Geschlecht und Stadieneinteilung nach S & D sowie die ISS konnten keinen statistischen Einfluss auf das Gesamtüberleben der MM-Patienten aufweisen. Eine Besonderheit liegt in den Ergebnissen der Überlebenszeit bei den Stadieneinteilungen nach ISS. Mit allen Versuchen der Stadieneinteilung (S & D, ISS, Proteintypisierung) zeigt sich auch in der geringen Fallzahl bestehenden Studienpopulation, dass die Einstufung des multiplen Myeloms in die Krankheitsstadien nicht mit einer exakten Schätzung der Prognose der Überlebenszeit einhergeht. Es fehlen zuverlässigere Parameter, mit denen sich exaktere Stadien definieren lassen, um genaue Indikationsstellungen für immer vielfältigere Therapieoptionen definieren zu können [32].

In der Untersuchung der Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnose hinsichtlich ihres Einflusses auf das OS zeigte sich, dass Albumin (Serumkonzentration) eine Korrelation mit einer Signifikanz von $p = 0,02$ aufwies (vgl. Tab. 15). Albumin gilt als ein relevanter Parameter zur Abschätzung des Gesamtüberlebens und des Therapieverlaufs und wird daher auch zur Stadieneinteilung nach der ISS-Klassifikation herangezogen. Alle anderen ausgewerteten Laborparameter (B2M, Ca, Hb, LDH, Gesamtprotein) gelten in der herangezogenen Literatur ebenfalls als grundlegende Verlaufparameter (vgl. Einleitung, S. 3) [32, 35]. In der vorliegenden Studie ließen sich jedoch für diese Parameter keine signifikanten

Korrelationen zur Überlebenszeit der MM-Erkrankten nachweisen (vgl. Tab. 15). B2M als wegweisender prognostischer Faktor erreicht einen Wert von $p = 0,07$. Eine signifikante Korrelation zum Einfluss auf das OS wurde nicht erreicht (Abb. 20). Dies war im Vergleich zur angeführten Literatur so nicht zu erwarten. Aus diesem Grund muss ein systemischer Fehler aus statistischen Gesichtspunkten diskutiert werden.

Zytogenetische Parameter beeinflussen das OS bei Patienten mit MM. Mittels FISH-Analyse wurden folgende zytogenetische Veränderungen nachgewiesen. Von 19 Patienten mit zytogenetischen Veränderungen konnte bei elf Patienten (57 %) eine Del 13 festgestellt werden. Dabei zeigte sich in vier Fällen eine isolierte Del 13. In den sieben anderen Fällen mit Del 13 ergab sich bei zwei Patienten zusätzlich ein FGFR-3-Rearrangement, bei zwei Fällen eine Translokation 11q24, bei einem Patienten eine Translokation 17p3, bei einem Patienten eine Translokation 3q34.2 und bei einem Patienten eine Translokation 11q25.

Von den acht Patienten ohne Del 13 zeigte sich in einem Fall ein IGH-CCND-1-Rearrangement, in einem Fall eine Translokation 1q21.2, in einem Fall ein IGH-FGFR-3-Rearrangement mit zusätzlicher Del p53, in zwei Fällen eine Del p53, in einem Fall eine Translokation 11q25 und in zwei Fällen ein komplex aberranter Karyotyp. Bei einer Anzahl von elf von 34 Patienten mit Del 13 (32 %) in der untersuchten Studie liegt die Diagnosehäufigkeit der Del 13 unter der in der Literatur publizierten statistischen Häufigkeit von etwa 45 % [8]. Pt (19/34) mit zytogenetischen Veränderungen erreichten ein mittleres OS von 55,51 Monaten. MM-Patienten ohne zytogenetische Veränderungen (15/34) erreichen hingegen ein OS von 72,42 Monaten. Zu den zytogenetischen Veränderungen mit prognostischer Relevanz gehört die Del 13, zusätzlich stellten sich auch andere Veränderungen dar.

Nach Fonesca et al. [55] müssten man mittels FISH-Analytik chromosomale Veränderungen bei 80% der untersuchten Pt nachweisen. Dies zeigte sich in der vorliegenden Studie nicht.

Daraus ergibt sich ein Einfluss dieser zytogenetischen Faktoren auf das OS mit einer Korrelation von $p = 0,12$ (vgl. Tab. 13, Abb. 18). Die Analyse erreichte in dieser Studie nicht das Signifikanzniveau. Patienten mit zytogenetischen Aberrationen hatten in dieser Studienpopulation keine schlechtere Prognose. Anhand der Literatur zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede in der Abschätzung der Prognose bei verschiedensten zytogenetischen Veränderungen [36] (vgl. Einleitung). Eventuell kann in der inhomogenen Verteilung der zytogenetischen Befunde eine statistische Verwerfung liegen. Hierzu sollten im Hinblick auf relevante zytogenetische Veränderungen weiterführende Untersuchungen angestrebt werden.

Die Art der Induktionstherapie ($p = 0,66$) zeigte keinen statistischen Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit der untersuchten Patienten. Es lässt sich anhand der untersuchten Studiengruppe keine Induktionstherapie als überlegenes Therapieschema darstellen. Die Ansprechraten der untersuchten Polychemotherapieschemata sind miteinander vergleichbar (vgl. Tab. 2, S. 13). Weder für Pt mit Del 13 noch bei Pt ohne Del 13 ließ sich ein statistisch signifikanter Einfluss nach der Art der Induktionstherapie feststellen.

Erstaunlich ist der statistisch geringe Einfluss der Response nach Induktionstherapie auf das Gesamtüberleben bei Pt ohne Del 13 ($p = 0,24$). Jedoch konnte aufgezeigt werden, dass Pt mit Del 13 ($p = 0,04$) besonders von der Response nach Induktionstherapie profitieren.

In der Literatur findet in der Induktionstherapie vor der PBSCT ein Paradigmenwechsel statt. Durch Studien konnte die Überlegenheit der Thalidomid-Doxorubicin/Dexamethason (TAD)-Therapie gegenüber der in der untersuchten Studiengruppe angewandten Vincristin-Doxorubicin-Dexamethason (VAD/VID)-Induktionstherapie belegt werden [37].

Ein Vergleich zwischen autolog (single, tandem) und allogenen transplantierten Pt zeigte keinen Unterschied im OS ($p = 0,96$).

Die Response auf die unterschiedlichen Formen der PBSCT ($p = 0,24$) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich des Gesamtüberlebens der MM-Patienten. Nach single-autologer PBSCT verstarben zwei der vier Patienten (50 %). Das OS betrug 79,12 Monate. Nach tandem-autologer PBSCT verstarben zehn der 37 Patienten (27 %). Hierbei zeigte sich ein OS von 64,95 Monaten. In der Gruppe der allogenen PBSCT verstarben zwei der elf Patienten (18 %). Das OS kann mit 83,04 Monaten angegeben werden (vgl. Tab. 18). Keine Form der autologen oder allogenen PBSCT kann sich in der Beeinflussung der Prognose der Überlebenszeit als überlegen herausstellen. Dieses Ergebnis entspricht den Angaben der Literatur. So stellt Kuruvilla et al. [38] fest : „In conclusion, although there are patients who are alive without disease>10 years post myeloablative allo PBSCT, similarly there are long-term survivors post-autologe PBSCT”

Zudem zeigt der Vergleich zwischen single- und tandem-autologer PBSCT innerhalb der autologen PBSCT in der Studie keinen eindeutigen Vorteil in Bezug auf die Abschätzung des OS. Bis heute wird nach den verschiedenen Formen der autologen PBSCT ein optimaler Benefit für das Gesamtüberleben der Erkrankten diskutiert [38, 39]. Die Studie von Abdelkefi et al. [40] stellt dar, dass es ist hierbei nicht eindeutig geklärt hat, ob die tandem-autologe PBSCT gegenüber der single-autologen PBSCT einen signifikanten Vorteil in der

Verlängerung des Überlebens der MM-Patienten mit sich bringt. Wird nach single autologer PBSCT eine CR erreicht, erfolgt üblicherweise keine zweite Transplantation.

Aktuell, wie in der Meta-Analyse von Kumar et al. und Lenhoff et al. [41, 42] dargestellt, gilt die Tandemhochdosistherapie gegenüber der einfachen Hochdosistherapie (single-autolog) in der Betrachtung des Gesamtüberlebens als überlegen ($p = <0,03$). Kontroverser verhält sich die Diskussion in der Beurteilung des Vorteils der allogenen PBSCT gegenüber der autologen PBSCT hinsichtlich der Verbesserung der Überlebensprognose beim MM [38]. So ist laut Alyea et al. [43] das OS bei allogener PBSCT signifikant länger als nach autologer PBSCT.

In der Meta-Analyse von Harousseau JL ist das Outcome bei der allogenen PBSCT nicht signifikant besser als bei der tandem autologen PBSCT [44].

Aktuell wird die Anzahl der apharesierten CD34+-positiven Zellen als Prognosefaktor zur Einschätzung des OS bei der MM-Erkrankung diskutiert [45]. Dies könnte einen wesentlichen Beitrag zur exakten Definierung einer individuellen angepassten Form der autologen PBSCT leisten.

Die allogene PBSCT erhöht das Gesamtüberleben von Pt mit Del 13 (29,42 Monate) ($p = 0,04$) gegenüber der von Patienten mit Hochdosistherapie und autologer PBSCT (21,13 Monate). Patienten mit Del 13, die eine allogene PBSCT-Therapie erhielten, erreichen ein wesentlich längeres OS. Die Hochdosistherapie mit autologer PBSCT geht bei Pt mit detektierter Del 13 (21,13 Monate) mit einer signifikant ($p = 0,01$) schlechteren Prognose einher als bei Pt ohne Del 13 (56,18 Monate). Patienten mit einer Del 13, welche im Rahmen der Therapie eine tandem-autologe PBSCT bekamen, erreichen ein deutlich geringeres Gesamtüberleben als Patienten ohne Del 13. Hochrisikopatienten mit Del 13 scheinen in besonderem Maß von dem beschriebenen „Graft-versus-Myeloma-Effekt“ zu profitieren. Obwohl dieser Effekt in der Literatur als geringfügig eingeschätzt wird [36], kann in der untersuchten Studie trotz der geringen Fallzahlen ein außerordentlich deutlicher Benefit bemerkt werden.

Die allogene PBSCT verbessert die Prognose in der Gruppe der Pt mit Del 13 soweit, dass sich abweichend von den Angaben der Literatur für die Gesamtpopulation kein Unterschied in der Prognose zwischen Pt mit und denjenigen ohne Del 13 nachweisen ließ. Der Grund für das unterschiedliche OS von Patienten mit Del 13 kann in der ungleichen Art der PBSCT liegen [46].

Die Art der Erhaltungstherapie beeinflusste das OS in der untersuchten Studie signifikant ($p = 0,04$). Patienten, die im Rahmen der Erhaltungstherapie das Präparat INF-alpha erhielten, lebten mit 106 Monate länger, als die jüngeren Pt die Bortezomib (73 Monate) oder

Thalidomid (67 Monate) erhielten. In der vorliegenden Studie profitierten Patienten außerordentlich von einer INF-alpha-Gabe. In der Literatur werden jedoch auch für Thalidomid und Bortezomib sehr gute Ergebnisse beschrieben [36]. In dieser Studie sind die Ergebnisse zum einen in Bezug auf die geringe Anzahl der Fälle und zum anderen auf die relativ inhomogene Verteilung der Pt nach Art der Erhaltungstherapie zu bewerten. Die Studie kann für alle Formen der untersuchten Erhaltungstherapie gute remissionserhaltende Ergebnisse aufzeigen (vgl. Ergebnisse, S. 48, 49).

Dementsprechend errechnete sich auch ein relevanter Zusammenhang der Response auf die Erhaltungstherapie ($p = 0,03$) auf das OS der MM-Patienten. Das Ansprechen auf die Erhaltungstherapie ist in dieser Studie mit einer Verlängerung der Überlebenszeit assoziiert. Deshalb muss durch diese Daten – und wie in der Literatur gefordert – eine Erweiterung der Erhaltungstherapie erfolgen. Die Tendenz zur Erweiterung der Indikationen der Second-Line-Therapie in Kombination mit anderen Präparaten und dem Einsatz von Bisphosphonaten ist deutlich gegeben [12, 37]. Der Vergleich der Gruppen mit Del 13 und ohne Del 13 zeigte keinen Einfluss auf das Patientenüberleben. Dies gilt für die allgemeine Betrachtung der Erhaltungstherapie ebenso wie für den Vergleich verschiedener Präparate.

Zusammenfassend lassen sich im Vergleich der Gruppen der Pt mit Del 13 und ohne Del 13 zwei prognostisch relevante Faktoren identifizieren. Zum einen ist dies die Art der PBSCT. Ein Benefit im Gesamtüberleben der MM-Patienten mit Del 13 bei allogener PBSCT sollte hierbei diskutiert werden [47]. Der andere Faktor ist das therapeutische Ansprechen der Induktionstherapie. Diese Response ist ein wesentlicher Faktor zur Beurteilung der therapeutischen Sensibilität der MM-Erkrankung. Die Studie zeigt, dass in der Betrachtung der gesamten Population die Response auf die Induktionstherapie einen weniger großen Stellenwert in Bezug auf das Gesamtüberleben hat, als es in der Hochrisikogruppe der Fall ist. Die Überlebenszeit der Hochrisikopatienten wird somit außerordentlich von der Resistenzlage der betroffenen Patienten auf die Induktionstherapie bestimmt. Vergleicht man die Mortalitätsraten bei autologe und allogene PBSCT, ergibt sich folgender Zusammenhang: Insgesamt weist die Gruppe der tandem-autolog Transplantierten eine Mortalitätsrate von 5/23 (21 %) auf. Patienten, welche eine Del 13 hatten, zeigen eine Mortalitätsrate von 3/4 (75 %). Die Mortalitätsrate der allogenen Transplantierten beträgt insgesamt 2/11 (18 %). Patienten mit Del 13 zeigen eine Mortalitätsrate von 1/7 (14 %). Die aufgezeigten Mortalitätsraten und das errechnete Patientenüberleben lassen in der Therapie von MM-

Erkrankten mit Del 13 einen Vorteil der allogenen PBSCT gegenüber der tandem-autologen PBSCT erkennen. Die allogene PBSCT wird allerdings durch viele Einflussfaktoren limitiert. Der Erfolg und die weitere Entwicklung der PBSCT hängen sehr von den Verbesserungen der supportiven Therapien ab. Die Bereitstellung von Blutprodukten, insbesondere von Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten, ist dabei unabdingbar. Verbesserungen immunsuppressiver Therapien ermöglichen weitere Indikationen zur allogenen PBSCT [24]. Ein besseres Verständnis immunologischer Prozesse ermöglicht es, die allogene PBSCT immer besser zu beherrschen [48]. Die klassische Hochdosistherapie mittels allogener oder autologer PBSCT gerät, isoliert betrachtet als First-Line-Therapieoption, jedoch zunehmend aus dem Fokus der Forschung. So gilt die autologe PBSCT seit dem Jahr 2008 bei älteren MM-Patienten nicht mehr als Standardtherapie. Standard für diese Pt ist die Kombination von Thalidomid mit Melphalan/Prednisolon [17].

Auch aufgrund der Praktikabilität und der beschriebenen Problematik zur Indikation sowie der relevanten Komplikationen muss diese Therapieoption weiterhin optimiert und durch zuverlässige Prognosefaktoren eine exakte Indikation definiert werden. Wahrscheinlich wird auch die autologe PBSCT in der Zukunft für die Therapie der MM weiter an Bedeutung verlieren. Für definierte MM-Gruppierungen wäre damit ein großer Benefit die Prognose des OS verloren [43]. Eine große Chance besteht für die PBSCT in der Kombination mit neuen Therapien [37, 49, 50]. In jüngster Zeit wurden mit dem Konzept der Auto-/Allotransplantation sehr gute Erfahrungen gemacht [51, 52]. Auch die allogene Minitransplantation kann in diesem Kontext richtungsweisend sein [53].

Die analytischen Methoden zur Detektion einer Del 13 werden gerade erst umfassend erforscht. Die zytogenetische Forschung steht hier erst am Anfang. So gilt die FISH-Analytik derzeit als Standardverfahren. Die FISH-Analytik sowie die Cooperativ-Hybridisierung werden an Interphasekernen mithilfe spezifischer Zentromersonden oder mit Lokus-spezifischen Sonden durchgeführt. Beim MM konnten mit diesen Untersuchungen bei 88-97 % der Patienten chromosomale Veränderungen detektiert werden [54]. Aktuell ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, ob die Ergebnisse der Chromosomenanalyse komplett auf die der FISH-Analyse übertragen werden können. Die Gegenüberstellung beider Untersuchungsmethoden hat gezeigt, dass eine aussagekräftigere Prognose anhand der Chromosomenanalyse getätigt werden kann [55, 56]. Mit Sicherheit lässt sich derzeit jedoch die Dringlichkeit eines zytogenetischen Monitorings aufzeigen, um eine effektive Therapie der Erkrankung gewährleisten zu können [18]. Ein aktueller Aspekt ist die Kombination aus der Multiplex-FISH-Analyse (M-FISH) und der konventionellen Interphasen-FISH-Analyse

[58]. Hierbei wird vor allem ein Vorteil diskutiert, der darin besteht, bei MM-Patienten mit komplexer chromosomaler Aberration (CCA) eine Del 13 herauszufiltern, was bislang als sehr schwierig galt [57]. Die Anzahl prognostisch relevanter Faktoren der MM-Erkrankung ist sehr groß und wird sich sicherlich noch erweitern. Auch die Kombination dieser Prognosefaktoren ist sehr vielfältig. Daran müssen sich die Chance und der Nutzen für eine optimierte Therapie erkennen lassen. Ein zunehmender Erfahrungsschatz über zytogenetische Erkenntnisse etwaiger Faktoren erweitert das Wissen über pathophysiologische und molekularbiologische Prozesse der MM-Erkrankung. Weiterhin bilden sie die Basis für neue Erkenntnisse zur Tumorinteraktion sowie zur Entstehung von Rezidiven. So liegt der Erkenntnisgewinn nicht nur in der Deskription der Tumormasse, sondern auch im individuellen Monitoring proliferierender Zellklone. Dies ist eine wichtige Säule, um neue Therapiewege zu etablieren.

Die Zuverlässigkeit dieser neuen Faktoren ist von erheblicher Bedeutung. Sie müssen unabhängig, aber auch in Kombination exakte Typisierungen und Gruppierungen definieren, um individuelle Therapieentscheidungen für die Patienten treffen zu können. So kann man in den Publikationen eine wesentlich genauere Bewertung der Prognose der Del 13 im Hinblick auf zytogenetische Subtypisierung vornehmen. Allerdings erweist sich die Del 13 als ein sehr praktikabler Prognosefaktor, der nun auch als erster zytogenetischer Marker flächendeckend angewendet wird.

Nur diese Erweiterung der Therapieoptionen um die entsprechende detaillierte zytogenetische Untersuchung kann für die Zukunft die Chance auf einen kurativen Ansatz bei der Behandlung des multiplen Myeloms mit sich bringen [58]. Der deutliche Vorteil der allogenen PBSCT in der Therapie von MM-Patienten gegenüber der autologen PBSCT bei vorhandener Del 13 sollte unbedingt in weiterführenden Studien untersucht werden [9, 54]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen eine Stratifizierung der Therapie nach molekulargenetischen Risikofaktoren und damit einer Individualisierung der Therapie nahe. Der zukünftige Stellenwert der allogenen PBSCT liegt bei wenigen selektiv molekulargenetisch definierte Hochrisikopatienten wie die der Del 13. Eine Kombination der autologen PBSCT in immer differenzierterer Indikationsstellung mit verschiedenen modernen Präparaten (IMiDs) wird heutzutage mannigfaltig erprobt [51]. In einer aktuellen Studie lässt sich in der Erprobung dieser neuen Substanzen in ihrer Wirksamkeit auch eine Nivellierung

zytogenetischer Risikofaktoren feststellen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind [38].

Sollte sich diese Nivellierung durch weiterführende Ergebnisse bestätigen lassen, muss eine erneute Diskussion über den Stellenwert der zytogenetischen Diagnostik stattfinden.

Der Einsatz neuer Wirkstoffe und/oder neuer Wirkstoffkombinationen erfährt in der Therapie des multiplen Myeloms einen wahren Boom [59, 60]. Die Therapie des multiplen Myeloms bleibt auch bei rasanter Entwicklung und Erforschung neuer Behandlungsmethoden eine Herausforderung. Ein Aspekt besteht in der Individualisierung der Standardtherapien nach den Risikofaktoren der Patienten. Dies ist eine Notwendigkeit, um sicherzustellen, dass die Patienten von der Therapieform optimal profitieren können. Nicht nur zur initialen Diagnostik, sondern auch zur Verlaufsbeurteilung ist ein möglichst komplettes Prognosemonitoring außerordentlich wichtig. In den kommenden Jahren wird sich ein Forschungsschwerpunkt um das zytogenetische Monitoring ausbilden [18, 61]. Ein zytogenetisches Monitoring sollte dann bei Pt mit MM unbedingt zu jeder Diagnostik gehören [62].

Retrospektive Analysen sind durch die Erhebung von sekundären Daten gekennzeichnet. Die wissenschaftliche Aussagekraft (Validität) dieser Untersuchung ist dadurch begrenzt. Deshalb ist es zur Verifizierung der gewonnenen Ergebnisse wichtig, sie in einer prospektiven Studie zu kontrollieren.

6. Zusammenfassung

In einer monozentrischen, retrospektiven Analyse wurden das Gesamtüberleben sowie die mittlere Überlebenszeit (Outcome) von 52 Patienten mit MM untersucht.

Alle 52 MM-Patienten erhielten im Rahmen der Behandlung eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer oder allogener PBSCT. In dieser Studie wurden sämtliche Daten des Transplantationsregisters des Bereichs Knochenmarktransplantation, Landeszentrum für Zell- und Gentherapie, Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (UKH) bearbeitet. Im Rahmen der Betrachtung des Outcome wurden vergleichende Gruppen zur Bestimmung des Einflusses bestimmter Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben sowie deren Korrelation mit verschiedenen Therapieoptionen erstellt. Ein besonderes Anliegen war die Überprüfung der Wirksamkeit der Therapieoptionen auf den Outcome hinsichtlich solcher Patienten, die den Hochrisikofaktor Del 13 aufwiesen. Eine Stratifizierung nach allogener und tandem-autologer PBSCT sollte klarstellen, ob die signifikant schlechtere Prognose bei vorhandener Del 13 durch diese Therapieoptionen entscheidend beeinflusst werden kann. Im Rahmen der vorgenommenen retrospektiven Analyse zeigte sich bei den 52 untersuchten MM-Patienten im Ergebnis eine mittlere Überlebenszeit von 75,67 Monaten (6,3 Jahren).

Die allogene PBSCT verbessert ($p = 0,04$) die Prognose bei Patienten von Del 13 (29,42 Monate) gegenüber der mit Hochdosistherapie und autologer PBSCT (21,13 Monate). Die Hochdosistherapie mit autologer PBSCT geht bei Patienten mit detektierter Del 13 (21,13 Monate) mit einer signifikant ($p = 0,01$) schlechteren OS einher als bei Patienten ohne Del 13 (56,18 Monate). Der deutliche Vorteil der allogenen PBSCT in der Therapie von MM-Patienten gegenüber der autologen PBSCT bei vorhandener Del 13 sollte unbedingt in weiterführenden Studien prospektiv untersucht werden.

Die Therapie des multiplen Myeloms bleibt auch angesichts der rasanten Entwicklung und Erforschung neuer Behandlungsmethoden eine Herausforderung. Ein Aspekt besteht in der Individualisierung der Standardtherapien nach den Risikofaktoren der Patienten.

Die Strategie einer Stratifizierung der Therapie nach molekulargenetischen Risikofaktoren und eine Individualisierung der Therapie wird durch die vorgestellte Arbeit gestützt. So kann der zukünftige Stellenwert der allogenen PBSCT für wenige, selektive, molekulargenetisch definierte Hochrisikopatienten wie die der Del 13 definiert werden.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ et al. (1969): Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 208: 1680-1685.
- [2] Kuehl WM, Bergsagel PL (2002): Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2: 175-187.
- [3] Durie BG, Salmon SE (1975): A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36: 842-854.
- [4] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al. (2005): International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23: 3412-3420.
- [5] Wang XM, Fu L, An L, Zhao M (2006): Detection of serum interleukin-6 level in patients with multiple myeloma of Vighur nationality and Han nationality and its clinical significance. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 14: 1038-1039.
- [6] Boccadoro M, Pileri A (1995): Plasma cell dyscrasias: classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis. *Baillieres Clin Haematol* 8: 705-719.
- [7] Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA et al. (2003): Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 101: 4569-4575.
- [8] Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J, Fritz E, Dallinger S, Kromer E et al. (2000): Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 95: 1925-1930.
- [9] Schilling G, Hansen T, Shimoni A, Zabelina T, Perez-Simon JA, Gutierrez NC et al. (2008): Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 22: 1250-1255.
- [10] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF et al. (1996): A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 335: 91-97.
- [11] Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L et al. (2006): Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 108: 3289-3294.
- [12] Meijer E, Sonneveld P (2009): Lenalidomide plus dexamethasone is effective in multiple myeloma. *Hematology Nat Rev Clin Oncol* 6: 247-248.

-
- [13] Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR (2006): Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 24: 431-436.
- [14] Berenson JR (2009): Bortezomib in newly diagnosed multiple myeloma. *Hematology Nat Rev Clin Oncol* 6: 255-256.
- [15] Jagannath S, Durie BG, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J et al. (2005): Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 129: 776-783.
- [16] Richardson PG, Mitsiades C, Schlossman R, Ghobrial I, Hideshima T, Munshi N et al. (2008): Bortezomib in the front-line treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 8: 1053-1072.
- [17] Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B et al. (2007): Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06). *Lancet* 379: 1209-1218.
- [18] Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, van Rhee F, Bailey C, Gurley J et al. (2008): Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 22: 850-855.
- [19] Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG et al. (2004): A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 127: 165-172.
- [20] Kaufmann H, Ackermann J, Greinix H, Nosslinger T, Gisslinger H, Keck A et al. (2003): Beneficial effect of high-dose chemotherapy in multiple myeloma patients with unfavorable prognostic features. *Ann Oncol* 14: 1667-1672.
- [21] Barlogie B (2001): High-dose therapy and innovative approaches to treatment of multiple myeloma. *Semin Hematol* 38: 21-27.
- [22] Einsele H, Schafer HJ, Hebart H, Bader P, Meisner C, Plasswilm L et al. (2003): Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 121: 411-418.
- [23] Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. (2003): Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349: 2495-2502.
- [24] Gratwohl A (2004): Overview of transplant activity in Europe. *Hematol J* 5 Suppl 3: 29-33.
- [25] Harrison CJ, Mazzullo H, Cheung KL, Gerrard G, Jalali GR, Mehta A et al. (2003): Cytogenetics of multiple myeloma: interpretation of fluorescence in situ hybridization results. *Br J Haematol* 120: 944-952.

-
- [26] Appelbaum FR (2001): Hematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature* 411: 385-389.
- [27] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. (2003): A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 348: 2609-2617.
- [28] Fritz E, Ludwig H (2000): Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol* 11: 1427-1436.
- [29] Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Dimopoulos MA (2004): Thalidomide in cancer medicine. *Ann Oncol* 15: 1151-1160.
- [30] Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G et al. (1998): Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 102: 1115-1123.
- [31] Kyle RA, Rajkumar SV (2004): Multiple myeloma. *N Engl J Med* 351: 1860-1873.
- [32] Tao ZF, Fu WJ, Yuan ZG, Wang DX, Chen YB, Hou J (2007): Prognostic factors and staging systems of multiple myeloma. *Chin Med J (Engl)* 120: 1655-1658.
- [33] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. (2003): Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 78: 21-33.
- [34] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G et al. (2005): Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002. *J Clin Oncol* 23: 9219-9226.
- [35] Kyrtonis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR (2009): Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol* 46: 110-117.
- [36] Lee CK, Badros A, Barlogie B, Morris C, Zangari M, Fassas A et al. (2003): Prognostic factors in allogeneic transplantation for patients with high-risk multiple myeloma after reduced intensity conditioning. *Exp Hematol* 31: 73-80.
- [37] Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, van der Holt B, Martin H, Barge R et al. (2008): Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 93: 124-127.
- [38] Kuruvilla J, Shepherd JD, Sutherland HJ, Nevill TJ, Nitta J, Le A et al. (2007): Long-term outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 925-931.

- [39] Gratwohl A, Schmid O, Baldomero H, Horisberger B, Urbano-Ispizua A (2004): Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe 2002. Changes in indication and impact of team density. A report of the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 34: 855-875
- [40] Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Othman TB, Lakhal A, Romdhane NB et al. (2008): Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 111: 1805-1810.
- [41] Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B (2009): Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 101: 100-106.
- [42] Lenhoff S, Hjorth M, Turesson I, Westin J, Gimsing P, Wisloff F et al. (2006): Intensive therapy for multiple myeloma in patients younger than 60 years. Long-term results focusing on the effect of the degree of response on survival and relapse pattern after transplantation. *Haematologica* 91: 1228-1233
- [43] Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Mauch P, Ng A et al. (2003): Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 32: 1145-1151.
- [44]. Harousseau JL (2005): Stem cell transplantation in multiple myeloma (0, 1, or 2). *Curr Opin Oncol* 17: 93-98.
- [45] Alici E, Bjorkstrand B, Treschow A, Aints A, Smith CI, Gahrton G et al. (2007): Long-term follow-up of gene-marked CD34+ cells after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer Gene Ther* 14: 227-232.
- [46] Worel N, Greinix H, Ackermann J, Kaufmann H, Urbauer E, Hocker P et al. (2001): Deletion of chromosome 13q14 detected by fluorescence in situ hybridization has prognostic impact on survival after high-dose therapy in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 80: 345-348.
- [47] Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. (2007): A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 356: 1110-1120.
- [48] Bruno B, Giaccone L, Sorasio R, Boccadoro M (2009): Role of allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Semin Hematol* 46: 158-165.
- [49] Bensinger WI (2007): Is there still a role for allogeneic stem-cell transplantation in multiple myeloma? *Best Pract Res Clin Haematol* 20: 783-795.
- [50] Attal M, Harousseau JL (2009): The role of high-dose therapy with autologous stem cell support in the era of novel agents. *Semin Hematol* 46: 127-132.

-
- [51] Kroger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Sayer HG, Renges H, Zabelina T et al. (2002): Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood* 100: 755-760.
- [52] Stotzer OJ, Schleuning M, Ledderose G, Hiddemann W, Kolb HJ (2001): Allogeneic transplantation in malignant lymphoma. *Dtsch Med Wochenschr* 126: 1062-1069.
- [53] Bensinger WI (2009): Role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in myeloma. *Leukemia* 23: 442-448.
- [54] Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA et al. (2002): Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 100: 1417-1424.
- [55] Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Genevieve F, Zandecki M et al. (2001): Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 97: 1566-1571.
- [56] Shaughnessy J, Jacobson J, Sawyer J, McCoy J, Fassas A, Zhan F et al. (2003): Continuous absence of metaphase-defined cytogenetic abnormalities, especially of chromosome 13 and hypodiploidy, ensures long-term survival in multiple myeloma treated with total therapy I: interpretation in the context of global gene expression. *Blood* 101: 3849-3856.
- [57] Liu SY, Huang JW, Zhang J, Du HP, Jiang H, Li JY et al. (2007): Fluorescence in situ hybridization identifies complex chromosomal aberrations in multiple myeloma. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 24: 685-688.
- [58] Terpos E, Eleutherakis-Papaiakovou V, Dimopoulos MA (2006): Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 47: 803-814.
- [59] Terpos E, Kastritis E, Roussou M, Heath D, Christoulas D, Anagnostopoulos N et al. (2008): The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 22: 2247-2256.
- [60] Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M et al. (2008): Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 93: 560-565.
- [61] Decaux O, Lode L, Minvielle S, Avet-Loiseau H (2007): Genetic abnormalities in multiple myeloma: role in oncogenesis and impact on survival. *Rev Med Interne* 28: 677-681.

- [62] Shaughnessy J, Tian E, Sawyer J, McCoy J, Tricot G, Jacobson J et al. (2003):
Prognostic impact of cytogenetic and interphase fluorescence in situ hybridization-
defined chromosome 13 deletion in multiple myeloma: early results of total therapy II.
Br J Haematol 120: 44-52.

8. Anhang

Tab. 34: Vergleich der Prognoseparameter von MM-Patienten zwischen überlebenden vs. verstorbenen Patienten.

	Gruppe der letalen Fälle n = 14	Gruppe der Überlebenden n = 38
Frauen	5	17
Männer	9	21
Alter bei Diagnose (in Jahren)	57,0 (Min. 39-Max. 70)	56,9 (Min. 35-Max. 69)
Alter bei Transplantation (in Jahren)	58,2 (Min. 40-Max. 72)	58,1 (Min. 37-Max. 72)
S & D		
IA	3	3
IIA	3	5
IIIA	6	24
IIIB	3	6
ISS		
I	6	14
II	4	22
III	4	2
Proteintypisierung IgA	3	6
IgA-kappa	-	1
IgG	4	24
IgG-kappa	2	2
LK-kappa	1	2
LK-lambda	4	1
asekretorisch	-	2
Zytogenetik		
Del 13 ja/nein	4/2	7/19
andere Zytogenetik ja/nein	5/2	12/11
Parameter zur Diagnose		
B2M (mg/l)	4,6	2,4
LDH (µmol/(s l))	5,1	4,5
Ca	2,3	2,8
CRP (mg/l)	19,5	12,1
Albumin (g/dl)	4,1	3,4
Protein (g/dl)	84,7	82,6
Kreatinin (mg/dl)	87,0	68,4
Hb (mmol/l)	5,1	8,0
Parameter zur PBSCT		
B2M (mg/l)	2,9	2,4
LDH (µmol/(s l))	6,6	4,5
Ca	2,3	2,1
CRP (mg/l)	11,8	8,8
Albumin (g/dl)	4,4	3,9
Protein (g/dl)	71,0	65,6
Kreatinin (mg/dl)	80,4	75,8
Hb (mmol)	6,4	7,8
Induktionstherapie = n		
ID	8	25
VAD	3	7
Dexamethason-Monotherapie	3	3
M/P		3
Allogene Tx = n	2	9
tandem-autolog tx = n	10	27
single-autolog tx = n	2	2
Second-Line-Therapie (= n)		
Bortezomib	2	4
Thalidomid	7	11
INF-alpha	-	13
Response (= n) Induktion		
CR	2	4
PR	8	28
MR	-	4
NC	1	1
P	3	1

Fortsetzung Tab. 34:

Response (= n) PBSCT		
CR	-	7
PR	13	25
MR	-	4
NC	-	-
P	1	2
Response (= n) Endpunkt der Studie		
CR	-	14
PR	1	16
MR	-	2
NC	-	1
P	13	5

Tab. 35: Vergleich der Parameter bei MM-Patienten mit Del 13 vs. Patienten ohne Del 13, unterteilt nach allogener vs. tandem-autologer PBSCT.

	tandem-autologe tx mit Del 13	tandem-autologe tx ohne Del 13	allogene tx mit Del 13	allogene tx ohne Del 13
Anzahl der Personen = n	4	19	7	4
Geschlecht:				
Frauen	3	6	5	1
Männer	1	13	2	3
Alter bei Diagnose in Jahren	53,30 (Min. 39-Max. 67)	57,74 (Min. 53-Max. 67)	55,11 (Min. 51-Max. 60)	59,95 (Min. 49-Max. 65)
Alter bei Transplantation in Jahren	54,75 (Min. 40-Max. 68)	58,71 (Min. 60,5-Max. 67)	55,80 (Min. 52-Max. 63)	60,75 (Min. 51-Max. 65)
Salomon Durie				
IA	1	2	2	-
IIA	-	1	-	2
IIIA	3	12	4	2
IIIB	-	4	1	-
ISS				
I	1	6	2	-
II	2	12	4	3
III	1	1	1	1
Parameter				
B2M mg/l	2,75	2,75	2,26	2,48
LDH µmol/ (s l)	8,3	5,23	4,14	3,69
Ca	2,29	2,14	2,04	2,08
CRP mg/l	11,97	6,22	5,5	5,73
Albumin g/dl	3,43	4,52	3,49	3,50
Protein g/dl	49,75	68,14	66,00	69,50
Kreatinin mg/dl	72,55	82,41	81,20	65,75
Hb mmol/l	6,7	7,43	7,7	7,1
Response Induktion = n				
CR	1	1	-	-
PR	3	12	5	4
MR	-	2	1	-
NC	-	2	-	-
P	-	2	1	-
Response tx = n				
CR	1	2	1	-
PR	3	15	4	2
MR	-	2	1	-
NC	-	-	-	-
P	-	-	1	2
Response Endpunkt = n				
CR	1	8	1	1
PR	1	8	3	2
MR	-	-	1	1
NC	-	1	-	-
P	2	2	2	-
Death = n	3	2	1	1

9. Thesen

1. Das Krankheitsbild des multiplen Myeloms ist mit einem Anteil von 10 % die häufigste Erkrankung aller malignen lymphoproliferativen B-Zellerkrankungen. Insgesamt entfällt 1% aller Neoplasien auf das multiple Myelom (MM).
2. Labor und klinische Parameter werden seit einigen Jahrzehnten zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit multiplem Myelom eingesetzt.
3. Im Vergleich dazu sind moderne zytogenetische Prognosefaktoren in ihrer Stratifizierung nach verschiedenen Therapiemöglichkeiten bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Prognose noch weitgehend unerforscht.
4. Die Deletion von Chromosom 13, welche sich bei 45 % der Patienten mit MM detektieren lässt, ist mit einer schlechten Prognose assoziiert.
5. Eine mögliche Option zur Verbesserung dieser Prognose beinhaltet die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (PBSCT).
6. In einer monozentrischen retrospektiven Analyse wurden das Gesamtüberleben sowie die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit MM im Vergleich verschiedenster Prognosefaktoren untersucht.
7. Der Hauptgrund kann in der unterschiedlichen Art der PBSCT liegen.
8. Die allogene PBSCT verbessert die Überlebensprognose bei Patienten mit Del 13.
9. Patienten mit einer Del 13, welche im Rahmen der Therapie eine tandem-autologe PBSCT bekamen, erreichen eine deutlich geringere Überlebensprognose als Patienten ohne Del 13.
10. Eine Erweiterung der Therapieoptionen kann nur mit einem entsprechenden detaillierten zytogenetischen Monitoring die Chance auf einen kurativen Heilungsansatz in der Behandlung des multiplen Myeloms mit sich bringen.
11. Die Therapie des multiplen Myeloms bleibt auch angesichts der rasanten Entwicklung und Erforschung neuer Behandlungsmethoden eine Herausforderung.

Lebenslauf

I Persönliche Daten

Name: Rupprecht, Andreas
Geburtsdatum: 08.02.1980
Geburtsort: Halle/Saale
Familienstand: ledig
Vater: Rupprecht, Ludger Dipl.-Ing. (FH) Verfahrenstechnik
Mutter: Rupprecht, Gabriele Kinderpädagogin

II Schulischer Werdegang

1986-1991 Grundschule POS „Alexander Matrossow“, Halle
1991-1993 Gymnasium: Elisabeth-Gymnasium, Halle
1993-1998 Südstadt-Gymnasium, Halle
Allgemeine Hochschulreife

III Zivildienst

1998-1999 Zivildienst am St.-Elisabeth- und St.-Barbara-Krankenhaus, Halle

IV Berufliche Zusatzausbildung

2000-2003 Ausbildung zum examinierten Krankenpfleger am St.-Elisabeth- und St.-Barbara-Krankenhaus, Halle

V Universitärer Werdegang

WS/SS 2000 Studium der Geologie an der MLU Halle-Wittenberg
WS/SS 2003 Beginn des Studiums der Medizin in Halle
I. Ärztliche Prüfung April 2006
II. Ärztliche Prüfung Mai 2010

Halle, den 01.07.2010

Andreas Rupprecht

Danksagung

Für die Möglichkeit meiner Promotionstätigkeit an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gilt mein herzlichster Dank dem Direktor, Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. G. Behre, der mir das Thema für die vorliegende Dissertationsschrift überlassen hat.

Herrn Dr. W. Grothe danke ich für die fachliche Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit. Herzlich danken möchte ich außerdem Claudia Krippendorf, Vincent Schütte, Matthias Rupprecht, Ludwig Kuttner sowie meinen Eltern und Großeltern für ihre unablässige Unterstützung und Motivation bei der Fertigstellung meiner Promotion. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Halle, den 01.07.2010

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Dies ist mein erstes Promotionsverfahren und ich habe auch vorher noch keine Promotionsversuche unternommen.

Halle, den 01.07.2010