

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Immunologie
des Universitätsklinikums Giessen und Marburg
Standort Marburg

Direktor: Prof. Dr. Andreas Neubauer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Dissertation

Vergleich der hämatopoetischen Rekonstitution und der Supportivtherapie nach
erster und zweiter Hochdosischemotherapie und autologer
Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Nicole Prasnikar aus Kamp-Lintfort
Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 14.11.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: PD Dr. Nimrod Schwella

1. Koreferent: Prof. Dr. E. Holler

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Multiple Myelom	1
1.2	Therapiestrategien	5
1.2.1	Konventionelle Chemotherapie	7
1.3	Fragestellung	21
2	Patienten und Methoden	22
2.1	Patienten	22
2.2	Induktionschemotherapie	23
2.3	Mobilisierung von Blutstammzellen	23
2.4	Optimaler Zeitpunkt der Leukapherese	24
2.5	Durchführung der Leukapherese	25
2.6	Knochenmarkentnahme	25
2.7	Qualitätskontrolle und Kryokonservierung der Transplantate	25
2.8	Konditionierung	27
2.9	Transplantation	27
2.10	Monitoring von Laborparametern	28
2.11	Engraftment	28
2.12	Supportivtherapie	28
2.13	Dokumentation und statistische Analysen	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Patientencharakteristika	31
3.2	Vortherapien	31
3.3	Mobilisierung und Leukapherese	32
3.4	Prädiktive Faktoren für die Gewinnung von CD34+ Zellen	34
3.5	Erste Hochdosischemotherapie	38
3.5.1	Kinetik der Leukozyten	38
3.5.2	Kinetik der Thrombozyten	39
3.5.3	Engraftment	39
3.5.4	Supportivtherapie	40

3.5.5	Prädiktiver Wert der transfundierten CD34+ Zellen nach 1. HDCT/ ASZT auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie	40
3.5.6	Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1=Neupogen nach 1. HDCT/ ASZT und Gruppe 2=kein Neupogen nach 1. HDCT/ASZT	42
3.6	Zweite Hochdosischemotherapie	44
3.6.1	Kinetik der Leukozyten	45
3.6.2	Kinetik der Thrombozyten	46
3.6.3	Engraftment	46
3.6.4	Supportivtherapie	47
3.6.5	Prädiktiver Wert der transfundierten CD34+ Zellen nach 2. HDCT/ ASZT auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie	47
3.6.6	Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1=Neupogen nach 2. HDCT/ ASZT und Gruppe 2=kein Neupogen nach 2. HDCT/ASZT	49
3.6.7	Vergleich des Engraftments nach 1. und 2. HDCT/ASZT	51
3.6.8	Vergleich der Supportivtherapie nach 1. und 2. HDCT/ASZT	51
4	Diskussion	53
4.1	Hämatopoetische Rekonstitution	54
4.1.1	Erste HDCT/ASZT: Dosis der transfundierten CD34+ Zellen und Engraftment	54
4.1.1.1	Erste HDCT/ASZT: Einfluß von G-CSF auf das Engraftment	55
4.1.2	Zweite HDCT/ASZT: Dosis der transfundierten CD34+ Zellen und Engraftment	57
4.1.2.1	Zweite HDCT/ASZT: Einfluß von G-CSF auf das Engraftment	57
4.1.3	Vergleich des Engraftments nach 1. und 2. HDCT/ASZT	57
4.2	Supportivtherapie	58
4.2.1	Erste HDCT/ASZT	58
4.2.1.1	Prädiktiver Wert der transfundierten CD34+ Zellen nach 1. HDCT/ASZT auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie	58
4.2.1.2	Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1=Neupogen nach 1. HDCT/ ASZT und Gruppe 2=kein Neupogen nach 1. HDCT/ASZT	59

4.2.2	Zweite HDCT/ASZT	61
4.2.2.1	Prädiktiver Wert der transfundierten CD34+ Zellen nach 2. HDCT/ ASZT auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie	62
4.2.2.2	Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1=Neupogen nach 2. HDCT/ ASZT und Gruppe 2=kein Neupogen nach 2. HDCT/ASZT	62
4.2.3	Vergleich der Supportivtherapie nach 1. und 2. HDCT/ASZT	62
4.3	Schlussfolgerung	63
5	Zusammenfassung	65
6	Literatur	67
Anhang		
	Abkürzungsverzeichnis	92
	Verzeichnis der akademischen Lehrer	94
	Danksagung	95

1 Einleitung

1.1 Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom (MM, Synonyme: Plasmozytom oder Morbus Kahler), eine sogenannte monoklonale Gammopathie mit Produktion von pathologischen Immunglobulinen, macht 1% aller malignen Erkrankungen aus (84,128). Bei den hämatologischen Malignomen beträgt ihr Anteil 10% bei Kaukasiern und 20% bei Afroamerikanern (84). In der Häufigkeit der Hämoblastosen steht das MM an zweiter Stelle nach den Non-Hodgkin-Lymphomen (84,139).

Bereits seit vielen Jahrhunderten werden Menschen von dieser Erkrankung heimgesucht, so weisen bereits Knochenfunde aus dem 2. Jahrhundert v. Chr. die typischen Merkmale des MM auf (121). Der erste gut dokumentierte Fall wurde im Jahr 1844 von Solly beschrieben (161).

Das MM stellt eine inkurable maligne klonale Neoplasie der terminal differenzierten Plasmazellen dar (84). Es ist gekennzeichnet durch die Produktion monoklonaler Immunglobuline, auch Paraprotein bzw. monoklonales Protein (M-Protein) genannt und zeigt im Knochenmark eine diffuse oder multilokuläre Infiltration durch pathologische Plasmazellen (128).

Die klinische Symptomatik des MM variiert abhängig vom Ausmaß der Krankheitsausprägung von asymptomatischen Patienten bis hin zu Patienten, die lebensbedrohliche Symptome wie z.B. ein Hyperviskositätssyndrom oder eine Querschnittsymptomatik aufweisen (33,102).

Charakteristisch für das MM sind Osteolysen seltener aber auch Osteopenie und Osteoporosen, Hyperkalziämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Thrombozytopenie sowie eine Immundefizienz (128). Als die häufigsten Symptome werden Fatigue, Knochenschmerzen und rezidivierende Infektionen beschrieben (83).

Im konventionellen Röntgenbild werden bei ca. 60–80% der Patienten Auffälligkeiten der Knochen im Sinne von Osteolysen oder Osteoporose bzw. Osteopenien beschrieben (84). Durch aktivierte Osteoklasten bedingte

Osteolysen können zu Frakturen der Röhrenknochen oder zu Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper führen (128). Des Weiteren tritt eine Hyperkalziämie in etwa 15% der Fälle auf (84).

Die Schädigung des Immunsystems ist eine Folge der Verdrängung der gesunden Zellen der Hämatopoese und führt zu einer erhöhten Infektanfälligkeit, so dass gehäuft Pneumonien und Harnwegsinfekte auftreten können (33,128). Die Immundefizienz resultiert aus der Bildung funktionsuntüchtiger monoklonaler Immunglobuline und der eingeschränkten primären Immunantwort (133).

Ursachen für eine Anämie können sein: eine gestörte Eisenverwertung, ein niedriger Erythropoetinspiegel, ein vermindertes Ansprechen der Erythropoese auf Erythropoetin sowie eine Hämolyse oder eine Knochenmarkinfiltration (27,84). Bei Erstdiagnose eines MM liegen bei etwa 73% der Patienten eine moderate Anämie (Hb <12 g/dl) und bei 7% ein deutlich erniedrigter Hämoglobinspiegel <8 g/dl vor (101).

Renale Komplikationen entstehen sekundär durch Dehydratation, Hyperurikämie, Hyperkalziämie, direkten Befall der Nieren durch maligne Plasmazellen, Cast-Nephropathie oder durch Ablagerung von Leichtketten der pathologischen Immunglobuline (29,56,89). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben 20–30% der Patienten eine Nierenfunktionsstörung, wobei in etwa 1,8-12,7% der Fälle die Nierenfunktion deutlich eingeschränkt ist (4,42). Nierenversagen kann zum einen durch die Leichtketten (Bence-Jones-Protein) und zum anderen durch eine Hyperviskosität bei übermäßigem Gehalt an M-Protein im Plasma hervorgerufen werden (102).

Neben einem Hyperviskositätssyndrom kann auch eine Kryoglobulinämie vorkommen (167). Des Weiteren können die monoklonalen Immunglobuline direkt mit den Gerinnungsfaktoren interagieren und zu hämorrhagischen Diathesen (15–30%) oder Thrombosen (3%) führen (52,176).

Die Vorstufe des MM, die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), stellt eine Präkanzerose dar und kann innerhalb von wenigen Monaten bis Jahrzehnten in ein MM übergehen (84). Ein MGUS findet sich bei 3,2% der über 50-Jährigen und bei 5,3% der über 70-Jährigen in den USA (105). MGUS tritt 80 bis 100mal häufiger als das MM auf, die Rate der

Progression zu einem MM liegt bei 1% pro Jahr (25,104,105). Inwieweit ein hohes oder niedriges Risiko für das Fortschreiten bis zu einem MM vorliegt, kann über den Immunglobulin-Isotyp, die Höhe des Paraprotein-Spiegels und die Ratio der freien Leichtketten im Serum abgeschätzt werden (137). Bei Patienten mit MGUS und einem niedrigen Progressionsrisiko sollte eine jährliche Blut- und Urinanalyse durchgeführt werden, bei einem hohen Risiko sollten diese Analysen alle 3 bis 6 Monate stattfinden (84).

Das MM kann entweder sekundär auf dem Boden eines MGUS oder primär als de novo MM entstehen (33,84). Die Erkrankung kann zunächst asymptomatisch oder aber symptomatisch sein bei Nachweis von Organschäden nach den „CRAB“-Kriterien, die im angloamerikanischen Sprachgebrauch als Merkhilfe für die häufigsten Endorganschäden verwendet werden: Hyperkalziämie, Niereninsuffizienz, Anämie oder Knochenbeteiligung (calcium, renal insufficiency, anemia, bone lesions) (80).

Bis zu 25% der MM-Fälle sind asymptomatisch und werden oftmals durch ärztliche Routineuntersuchungen wie Laboranalysen von Serum und/oder Urin identifiziert (84).

In Europa liegt die jährliche Inzidenz bei 23000 Fällen, wobei 3% aller Patienten jünger als 40 Jahre sind (31,33). In einigen Ländern zeigt die Inzidenz einen steigenden Trend, der wahrscheinlich in der verbesserten Genauigkeit der Diagnostik begründet ist (106). Männer erkranken etwas häufiger als Frauen, ebenso Afro-Amerikaner, Chinesen jedoch deutlich seltener (2,146). Sowohl ein niedriger sozioökonomischer Status als auch eine Arbeit in einem einkommensschwachen Industriesektor sind offensichtlich mit einem höheren Erkrankungsrisiko behaftet (12). Des Weiteren scheint die Ernährung, das Risiko zu beeinflussen, an einem MM zu erkranken, d.h., eine Diät mit grünem Gemüse oder Fisch ist mit einem niedrigeren Risiko verbunden als Übergewicht (2,34). Signifikante Risikofaktoren stellen Karzinome, insbesondere lymphohämatopoetische Malignome, in der Familienanamnese dar (2).

Die Wahrscheinlichkeit an einem MM zu erkranken, wächst mit zunehmenden Alter, wobei das mediane Alter bei Diagnosestellung 67 Jahre beträgt (2,118). Im Durchschnitt überleben die Patienten 3 Jahre, weniger als 10% leben länger als 10 Jahre (122,107).

Das MM führt zu 62546 Todesfällen pro Jahr weltweit, das bedeutet, dass 2% aller malignombedingten Todesfälle auf ein MM zurückzuführen sind (83).

Die Diagnose des MM beruht auf dem Nachweis maligner Plasmazellen im Knochenmark, von Paraprotein im Serum und/oder Urin und von Osteolysen im Skelettsystem (33,102). Bei 60% der Patienten werden monoklonales IgG-Protein, bei 20% IgA, bei 1% IgD und bei 15% lediglich Leichtketten nachgewiesen (84). Bei etwa 2% der MM-Fälle kann weder im Serum noch im Urin mittels Eiweißelektrophorese und Immunfixation ein M-Protein nachgewiesen werden (asekretorisches MM). Der Freelite®-Assay kann bei mehr als 70% der Patienten ein monoklonales Paraprotein identifizieren, bei denen initial an eine asekretorische Erkrankungsform gedacht worden war. Damit bekräftigt dieser Assay die Diagnose eines MM und stellt darüber hinaus einen sehr sensitiven Marker für das Krankheitsansprechen auf eine Therapie oder aber für das Vorliegen einer Progression dar (54,138).

Der Nachweis bestimmter genetischer Veränderungen in den malignen Plasmazellen lässt Rückschlüsse auf die Prognose der Erkrankung zu. Mittels FISH werden in mehr als 90% der MM-Patienten genetische Abnormalitäten nachgewiesen (169). So korrelieren Hypodiploidie oder Deletion von Chromosom 13 mit einem signifikant verkürzten Überleben (62,159). In einer klinischen Studie der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, n=351) war die Prognose bei Vorliegen der Translokationen t(4;14) und t(14;16) oder einer Deletion 17p- mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von 25 Monaten assoziiert (63). Patienten mit der Kombination aus Monosomie und/oder Deletion von Chromosom 13 und einem β 2-Mikroglobulin-Serumspiegel $>2,5$ mg/l zeigen ein signifikant kürzeres Überleben (57).

Das Genexpressionsprofil hilft außerdem in der Abgrenzung normaler Plasmazellen zu malignen Plasmazellen bei MGUS, MM, Leichtketten-Amyloidose und extramedullärem MM (53,102). Deshalb sollte bei Diagnosestellung bei allen Patienten ein Genexpressionsprofil mittels FISH erstellt werden.

1975 wurde das Stagingssystem zur Stadieneinteilung des MM (Stadium I-III) durch Durie und Salmon entwickelt (55). Die Stadieneinteilung basiert auf dem

Grad der Anämie, Thrombozytopenie, Hyperkalziämie, Höhe des M-Proteinspiegels im Serum und/oder Urin sowie Anzahl der Knochenläsionen (Osteolysen). Die Zusatzbezeichnung A oder B bedeutet das Fehlen oder den Nachweis von einem Serum-Kreatinin ≥ 2 mg/dl als Zeichen einer Niereninsuffizienz. Die Komplexität der Erkrankungen macht die Anwendung des Staging-Systems nach Durie und Salmon jedoch recht schwierig (33).

Die International Myeloma Working Group (IMWG) hat 2005 ein auf den Serumkonzentrationen von β 2-Mikroglobulin und Albumin basierendes Prognosesystem (International Staging System, ISS) generiert, welches unabhängig von Alter und Therapieform wie konventionelle Chemotherapie, Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologe Stammzelltransplantation (ASZT) eine Stratifikation in eine Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppe ermöglicht (70). Das ISS hat das Staging-System nach Durie und Salmon weitgehend verdrängt, in klinischen Studien sollten jedoch beide Systeme zur Anwendung kommen (102). Zur Abgrenzung von MGUS und SMM (Smoldering multiple myeloma) zu MM kann ISS jedoch nicht angewendet werden und die Einschätzung der Tumorlast ist ebenfalls nicht möglich (102).

Die Stadieneinteilung im ISS korreliert mit dem Überleben genauso gut wie in der Durie-Salmon-Klassifikation (84). Ob Staging-Systeme nutzbringend die Therapiewahl beeinflussen können, wurde allerdings bisher nicht überprüft (160).

1.2 Therapiestrategien

Die Therapiestrategien beim MM richten sich hauptsächlich nach dem Stadium der Erkrankung nach Durie und Salmon (Stadium 2 und 3), nach dem International Staging System und dem Alter (139,149). Nach der Definition der IMWG wird eine Behandlung erst bei symptomatischer Erkrankung begonnen, d.h. bei Auftreten mindestens einer der CRAB-Kriterien wie Hyperkalziämie, Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin >2 mg/dl, Anämie, die mit einem Hb >2 g/dl unter dem unteren Referenzwert liegt, oder bei Knochendestruktionen bzw. myelombedingter Osteoporose oder bei rasch progredienter Erkrankung mit drohenden Komplikationen (33).

Die Behandlung und Prognose hängt von Patienten-spezifischen Faktoren ab, wie Alter, allgemeiner Gesundheitszustand und Komorbiditäten (149). Patienten, die signifikante und symptomatische Komorbiditäten aufweisen und bei denen eine Progredienz ihrer Nebenerkrankungen zu erwarten ist, sollten nicht einer intensiven HDCT/ASZT zugeführt werden (118). Dazu zählen schwere Kardiomyopathien, ischämische Herzerkrankungen sowie zerebrovaskuläre, hepatische und pulmonale Erkrankungen (118).

Ungefähr 15% der MM-Patienten haben bei Diagnosestellung keine signifikanten Symptome (33). Bei ihnen liegt ein sogenanntes Smoldering MM vor, das initial keiner Behandlung bedarf (33). Ein kritischer Punkt ist jedoch, dass bis zu 25% der Patienten mit einem Smoldering MM keine aktive Behandlung über einen Zeitraum von ungefähr 10-15 Jahren benötigen, obwohl der Großteil der Patienten in dieser Zeit einen Progress der Erkrankung erleidet (103). Patienten mit einem Smoldering MM sollten häufigen Kontrollen unterzogen werden, um rechtzeitig eine Behandlung einzuleiten, bevor ein End-Organ-Schaden offensichtlich wird (166).

Asymptomatische Patienten mit Expression stabiler biochemischer Marker profitieren nicht von einer frühen Behandlungsiniziation (78,142,165). Es gibt keine Evidenz für eine frühe Behandlung zur Verbesserung des Überlebens, so dass eine medikamentöse Therapie in dieser Patientengruppe nicht indiziert ist (139,166).

Einige Daten legen sogar den Verdacht nahe, dass eine frühe therapeutische Intervention eventuell genetische Subklone des MM selektionieren könnte, die mit einer schlechten Prognose im weiteren Verlauf vergesellschaftet sein könnten (22).

Die Therapie junger transplantationsgeeigneter Patienten besteht im Einsatz von Polychemotherapiestrategien zur Induktion, die ein schnelles und suffizientes Ansprechen erwarten lassen (166). Ein maximales initiales Ansprechen führt beim Grossteil der Patienten zu einer längeren Krankheitskontrolle und einem längeren Überleben (166). Deshalb sollten in der

initialen Therapie effiziente Medikamente unter sorgfältiger Beachtung ihrer Toxizitäten eingesetzt werden (166).

Für Patienten, die für eine intensive Therapie aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht geeignet sind, ist das Ziel der Behandlung anders definiert. Es soll eine möglichst anhaltende Krankheitskontrolle erreicht werden, weniger mit dem Fokus auf den Grad des Ansprechens, sondern mit dem Ziel der Symptomkontrolle und damit der Erhaltung der Lebensqualität (166).

Es liegen Hinweise vor, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad des Ansprechens auf die primäre Therapie und den verbesserten Langzeitergebnissen besteht, einschließlich des Progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) (14,19,79,86,110,123,124,173). In der Anwendung konventioneller Chemotherapien zeigt sich, dass das Ansprechen vor und nach Transplantation miteinander korreliert und dass sich die Qualität des Ansprechens durch die Transplantation auf das Ergebnis deutlich auswirkt (110, 173).

Vor einer HDCT/ASZT werden einige Zyklen einer Induktionstherapie zur Reduktion der Tumormasse appliziert, gefolgt von der Mobilisierung und Sammlung der Blutstammzellen (33).

Die Vorgehensweise in der Behandlung sollte individuell sein in Anlehnung an das genetische Risikoprofil und unter Berücksichtigung der Patiententoleranz gegenüber der HDCT und des initialen Ansprechens auf die Induktion (166). Ziele in der Strategie der Induktionstherapien sind höchste Wirksamkeit und Sicherung der Lebensqualität (149).

1.2.1 Konventionelle Chemotherapie

Bis vor kurzem enthielt die Standardchemotherapie zur Behandlung des MM Glukokortikoide in der Kombination mit alkylierenden Substanzen und/oder Anthrazyklinen (139). Melphalan/Prednison wurde als first-line Therapie über 30 Jahre eingesetzt (26,139). Melphalan, wie andere alkylierende Wirkstoffe auch, ist mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Myelodysplasie, einer akuten Leukämie oder einer verminderten Stammzellmobilisation behaftet

(47,69,90,149). Variationen des MP-Regimes mit weiteren Medikamenten wie z.B. Vincristin, BCNU oder Cyclophosphamid zeigen im Vergleich zu Melphalan alleine keine Überlegenheit (84).

Die Induktionstherapie in der Behandlung von Patienten, die Kandidaten für eine HDCT mit ASZT sind, hat sich im letzten Jahrzehnt gewandelt (149). Die Substanzen, die eine Wirksamkeit bei den Patienten nach einer Krankheitsprogression nach einer HDCT/ ASZT zeigten, finden vermehrt ihre Anwendung bereits in der Induktion als Erstlinientherapie (149). Es wird zunehmend deutlicher, dass krankheitsspezifische Aspekte wie z.B. genetische Profile und zytogenetische Abweichungen Patientengruppen definieren können, die an einem aggressiveren MM erkrankt sind (149). Neuere Wirkstoffe zeigen insbesondere eine bessere Wirksamkeit in einer Subgruppe von Patienten mit einer aggressiven Erkrankung (149).

Die Herausforderung in der Entwicklung von Therapiestrategien beim MM ist die Frage, wie man die Langzeitremissionen steigern könnte. Myelomzellen scheinen mit dem Mikromilieu des Knochenmarks zu interagieren, um zu überleben und um zu proliferieren (139). Ein Eingriff in diese Interaktion ist das Ziel der neuen zielgerichteten-Therapien (139). Mehrere dieser neuen „Target“-Substanzen scheinen in der Kombination mit konventionellen Chemotherapeutika wirksam zu sein (139).

Die Einführung von Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib hat die Strategie der Behandlung des MM verändert und die Ergebnisse für die Patienten verbessert (99).

Große Phase-II-Untersuchungen mit HDCT-Strategien haben Standard-Regime wie Dexamethason-Stoßtherapie, VAD oder VAMP/C zur Induktion verwendet (17,116,117). In der Arkansas Total Therapy I-Studie stellte sich heraus, dass VAD und Dexamethason gleichwertig waren bei den Patienten, die anschließend eine HDCT/ASZT erhielten (50,97).

In einer retrospektiven Studie waren EFS und OS nach HDCT/ASZT bei den Patienten gleich, die VAD, Dexamethason oder Thalidomid/Dexamethason zur Induktion erhielten (6,96,97,98,154). In einer Studie der „Greek Myeloma Study Group“ fanden sich überlegene OS und EFS nach HDCT/ASZT im Thalidomid-Arm (177). Allerdings ist bei Thalidomid zu bedenken, dass es einen

temporären inhibitorischen Effekt auf die Stammzellmobilisierung bewirkt (117,118). Daten der Arkansas Total Therapie 2-Studie zeigen bei den Patienten, die von Therapiebeginn an durchgehend Thalidomid erhalten haben, bessere Ansprechraten und EFS, als bei den Patienten, die Thalidomid nicht erhalten haben (20,117,118).

Drei Phase-II-Studien für unbehandelte Patienten mit einem symptomatischen MM zeigten, dass Thalidomid mit einer täglichen Dosis von 200 mg in Kombination mit einer Dexamethason-Stoßtherapie, über maximal 4 Monate verabreicht, in einer Gesamtansprechrate von 64-72% resultiert, einschließlich einer Rate von CR und nCR (near complete remission) zwischen 8% und 12% (33). In einer Studie von Rajkumar et al. war die Ansprechrate signifikant höher mit Thalidomid/Dexamethason als mit Dexamethason alleine (63% vs. 41%). Diesen Studien zufolge hat in der klinischen Praxis die Anwendung von Thalidomid und Dexamethason signifikant zugenommen (33,134). Die sehr guten Ansprechraten in den Thalidomid-Dexamethason-Studien gehen jedoch auf Kosten einer signifikant höheren Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizität. Eine tiefe Venenthrombose (TVT) entsteht als die schwerwiegendste Nebenwirkung bei etwa 17% der Patienten, die Thalidomid erhielten (33,134).

Lenalidomid ist ein Thalidomid-Analogon, das sicherer und effektiver ist als Thalidomid (33). Verschiedene Phase-II-Studien mit Lenalidomid und Dexamethason zeigten eine bemerkenswerte hohe Wirksamkeit in der initialen Therapie des MM (108,135). Die Mobilisation der peripheren Blutstammzellen wird jedoch durch diese Therapie möglicherweise negativ beeinflusst (136).

In weiteren Studien wurden eine signifikant höhere Ansprechrate und eine längere progressionsfreie Zeit und Überlebenszeit für Bortezomib und Dexamethason gegenüber Dexamethason alleine aufgezeigt (144,145).

Obwohl erfolgreiche und langanhaltende Remissionen durch Thalidomid/Dexamethason, Bortezomib/Dexamethason und Lenalidomid/Dexamethason bei transplantationsfähigen Patienten erreicht werden können, könnte die Rate kompletter (CR) und sehr guter partieller Remissionen (VGPR) mit einer drei- oder vierfachen Kombinationstherapie möglicherweise weiter gesteigert werden (76,81,109,134). Vorläufige Ergebnisse laufender Phase III-Studien zeigen verbesserte initiale Ansprechraten und höhere Raten an CR nach einer Induktionstherapie bei Patienten, die zu Bortezomib/Dexamethason versus VAD

randomisiert wurden, und in einer weiteren Studie bei Patienten, die Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason versus Thalidomid/Dexamethason erhalten haben (166). Diese initial höhere Qualität des Ansprechens überträgt sich in eine höhere CR-Rate nach HDCT/ASZT und letztlich in ein verbessertes PFS (33,166). Da langanhaltende CR und PFS eine wichtige Grundlage für eine bessere Krankheitskontrolle darstellen, werden Polychemotherapieregime bei jüngeren Patienten bevorzugt, die in der Lage sind Toxizitäten zu tolerieren und die als Transplantationskandidaten geeignet sind (166).

Frühe Berichte mit ermutigenden Ergebnissen über Dreifachkombinationen wie Bortezomib /Thalidomid/ Dexamethason (VTD), konnten mit Lenalidomid/Bortezomib/Dexamethason (RVD), liposomalem Doxorubicin/Bortezomib/Dexamethason (DVD) und Cyclophosphamid/Bortezomib/Dexamethason (CVD) reproduziert werden (130,141,143,174). Allerdings ist zu beachten, dass die Studien auf einer relativ kleinen Patientenzahl beruhen. Vierfach-Kombinationen sind derzeit auf dem Weg (CVRD, VRDD, CVDD) und Gegenstand aktueller Studien (94).

Bei älteren Patienten konnten Studien mit PAD, VTD, Melphalan, Prednison und Bortezomib und mit Total Therapy 3 (TT3) erfolgversprechende Ergebnisse aufzeigen (15,36,147,162,166).

In der TT3-Studie wurde unter einer Induktion mit VDT-PACE ein 4-Jahres ereignisfreies Überleben von 78% aufgezeigt. Die Patienten, die initial eine CR erreichten, wiesen in 87% eine anhaltende CR über 4 Jahre auf (166).

Obwohl die Ansprechraten durch die neuen Substanzen signifikant besser sind, ist die Überprüfung des daraus resultierenden Überlebensvorteils schwierig, da hierzu randomisierte Studien mit einer hohen Fallzahl an Patienten und eine lange Nachbeobachtung erforderlich wären (7,33).

Unsicherheit besteht in der Dosis der Kortikosteroide in der Induktionstherapie (166). Obwohl das Ansprechen bei einer Dosis-intensiven Steroidgabe schneller und besser ist, scheint bei einer frühen Therapie mit Hochdosis-Dexamethason das OS nicht länger zu sein (136). Deshalb sollte eine Therapie mit einer höheren Dosis von Dexamethason nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen ein schnelles Ansprechen angestrebt wird (166). Eine

alleinige Hochdosis-Dexamethason-Stoßtherapie induziert ein Ansprechen bei etwa 30-50% der Patienten (3).

Unter Berücksichtigung der Ansprechraten, dem Grad des Ansprechens und des PFS werden zur Induktion 3er-Kombinationen wie RVD, CVD oder VTD mit 4 bis 6 Zyklen als Mittel der Wahl angesehen (166).

Nach den Richtlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von März 2010 kommen als Induktionstherapie für transplantationsfähige Patienten folgende Therapieregime in Betracht: Lenalidomid/Dexamethason, Dexamethason, liposomales Doxorubicin/Vincristin/Dexamethason (DVD), Thalidomid/Dexamethason, Bortezomib/Dexamethason, Bortezomib/Doxorubicin/Dexamethason und Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (168,171).

Für die weitere Anwendung VAD-basierter Therapieregime oder für eine Monotherapie mit Dexamethason oder gar für Thalidomid und Dexamethason, die im Vergleich zu Lenalidomid- oder Bortezomib-basierten Therapien suboptimale Therapieregime sind, scheint es keine Zukunft zu geben (33,36,76,130,134).

Was ist zu tun, wenn der Patient durch die konventionelle Induktionstherapie eine CR erreicht hat?

Die Rolle der Fortführung der Chemotherapie versus HDCT und ASZT ist unklar und ist Gegenstand der aktuellen Forschung (166). Aktuell wird die Transplantation bei den meisten Patienten bevorzugt, insbesondere wenn unter der Induktionstherapie eine CR erzielt wurde. Wenn der Patient nach dem 1. Zyklus HDCT/ASZT noch nicht in einer CR oder nahe einer CR ist, sollte eine zusätzliche Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie erwogen werden (166).

Es ist unklar, ob die neuen Substanzen wie Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib bereits vor der Transplantation eingesetzt werden sollen oder aber erst für die Therapie eines Rezidivs (117). Trotz ihrer exzellenten Wirksamkeit gibt es darüber hinaus keine Evidenz, dass diese neuen Wirkstoffe eine HDCT/ASZT ersetzen können (117,118).

Die meisten Patienten befinden sich vor HDCT/ASZT nicht in einer CR, sie wird meistens durch diese Therapiemodalität selbst erreicht (117,118). Patienten mit primär refraktärer Erkrankung können von einer HDCT/ASZT im selben Ausmaß wie jene mit sensitiver Erkrankung profitieren (5,51,98,118,154).

Eine Pilotstudie zeigte, dass Patienten, die primär eine 5-Tages Hochdosis-Methylprednisolon-Stoßtherapie und eine HDCT/ASZT erhielten, sich im Verlauf nicht von denen mit mehreren vorangehenden Induktionszyklen unterschieden (50,132).

Diese Beobachtung wirft die Frage der Mitwirkung der Induktionschemotherapie an der Krankheitskontrolle bei geplanter HDCT/ASZT auf (117,118). Die Induktionstherapie ist sicherlich wesentlich für die Stabilisierung der Organfunktion und der Verbesserung des Performancestatus bis zur Stammzellensammlung und Transplantation (117,118).

Nach einigen Zyklen einer Induktionschemotherapie folgt meistens die Mobilisierung und Sammlung der peripheren Blutstammzellen.

Bevorzugt werden hämatopoetische Stammzellen aus dem peripheren Blut, um nach HDCT ein schnelleres Engraftment zu erzielen. Darüber hinaus ist die Methode der peripheren Blutstammzellengewinnung einfacher und die Transplantate weisen möglicherweise eine geringere Kontamination mit Myelomzellen auf als Knochenmarktransplantate (24,73,111). Es gibt verschiedene Optionen für die Mobilisierung der Blutstammzellen: G-CSF, pegylierter G-CSF und eine Auswahl an Chemotherapien in Kombination mit G-CSF (8,32,43,61,64,67,92). Die Mobilisation mittels Chemotherapie und G-CSF resultiert in einem signifikant höheren Ertrag an CD34+ Zellen (1,44,64).

In den meisten Studien wurde kein Einfluss des Patientenalters auf die Stammzellensammlung beobachtet, lediglich in einer Studie wurde eine umgekehrte Korrelation zwischen höherem Lebensalter und CD34+ Ertrag identifiziert (99,120). In einer anderen Studie war die Anzahl der zirkulierenden CD34+ Zellen vor Apherese signifikant niedriger bei älteren Patienten.

Die Rekonstitution der Thrombozyten bei älteren Patienten war signifikant verzögert, wenn $<2 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg infundiert wurden. Dieses Phänomen wurde nicht beobachtet, wenn $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg infundiert wurden (99).

Desikan et al. analysierten den Einfluss des Alters auf die Qualität der PBSZ bezüglich Engraftment nach HDCT bei 117 MM-Patienten, die nur mit G-CSF mobilisiert worden sind: während auf die Stammzellsammlung kein Einfluss zu verzeichnen war, war das Engraftment der Thrombozyten bei den älteren Patienten verzögert (49).

Eine andere Studie, in der die Stammzellen mit Hochdosis-Cyclophosphamid und einem hämatopoetischen Wachstumsfaktor mobilisiert wurden, fanden sich weder ein Unterschied in der medianen Anzahl der gesammelten CD34+ Zellen noch in der Zeit bis zum Engraftment im Vergleich zwischen den über 60-jährigen und jüngeren Patienten (71).

Nach Möglichkeit sollte eine Dosis von CD34+ Zellen gesammelt werden, die für eine primäre Tandem-Transplantation oder für eine spätere zweite Transplantation reicht (75,100,118). In den meisten Publikationen wird als minimale Zell-Dosis die Transplantation von $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg gesehen (118). Ein Unterschreiten der Mindestdosis an CD34+ Zellen im Transplantat stellt eine relative Kontraindikation für eine HDCT dar (118).

Die Sammlung peripherer Blutstammzellen gestaltet sich schwierig bei denjenigen Patienten, die bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine HDCT/ASZT erhalten hatten (148,153).

Der Stellenwert der ASZT im Erreichen oder in der Konsolidierung einer CR wurde in mehreren randomisierten Studien dargelegt (9,10,40). HDCT und ASZT gelten als Standardtherapie in der „frontline“-Therapie der MM-Patienten, die jünger als 65 Jahre sind (10,33,40,58,149). Der Großteil dieser Patienten ist für die Durchführung der ASZT geeignet. Da die Patienten bei Erstdiagnose eines MM ein höheres Lebensalter aufweisen, müssen Kofaktoren wie Komorbiditäten, Organ-Dysfunktionen und individueller Allgemeinzustand des Patienten beurteilt werden, bevor eine HDCT und ASZT erwogen werden (149). Der Fortschritt in der Supportivtherapie ermöglicht eine HDCT und ASZT auch bei älteren Patienten in einem guten Gesundheitszustand (88,149). Nahezu 20% der autolog-transplantierten Patienten, die im Zeitraum von 2004 bis 2005 (the blood and marrow transplant registry) registriert wurden, waren älter als 65 Jahre (88). HDCT scheint effizient und tolerabel auch bei älteren MM-Patienten zu sein (11,82,95,113,140,152,158).

Die obere Altersgrenze für HDCT/ASZT ist von Zentrum zu Zentrum und von Land zu Land sehr unterschiedlich, aber generell spielt der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten die wichtigere Rolle als das chronologische Alter (166).

Hochdosis-Melphalan (200 mg/m^2) ist das meist verwendete und beste Konditionierungsregime vor ASZT bei MM (28,33,48,119,131). Eine Dosisreduktion auf 140 mg/m^2 Melphalan ist bei Niereninsuffizienz und schlechtem Performancessstatus angezeigt, um das Sicherheitsprofil nicht zu gefährden. Hochdosis-Melphalan ist für die meisten Patienten jünger als 70 Jahre geeignet, aber auch für die älteren Patienten (11,82,152,158).

Die Wirksamkeit von Melphalan wurde in den frühen '80er Jahren von McElwain und Powles in der Behandlung des MM demonstriert (16,115,155). Barlogie et al. entwickelte ein Therapieregime für Patienten, die auf Vincristin/Adriamycin/Dexamethason (VAD) refraktär waren, das aus Hochdosis-Melphalan und Ganzkörperbestrahlung und einer ASZT bestand (13,99). Melphalan (140 mg/m^2) in Kombination mit 8 Gy TBI (total body irradiation) waren jedoch im Vergleich zu 200 mg/m^2 Melphalan unterlegen (119).

Der nächste große Meilenstein war die Einführung der Gewinnung peripherer Blutstammzellen und Transplantation in Kombination mit Hochdosis-Melphalan (16,99).

Neue Studien widmen sich der Frage, ob Transplantation in der Ära der neuen Substanzen ihren Stellenwert behält. Solange der Nachweis nicht erbracht ist, besteht die weitläufige Meinung, dass ASZT weiterhin ihre Bedeutung bewahrt (10,40,125,166).

Obwohl die ASZT keine Heilung erzielt, wurde anhand von vier Studien aufgezeigt, dass CR-Raten verbessert wurden und dass das mediane OS auf nahe zu 12 Monate verlängert wurde, mit einer Mortalitätsrate von etwa 1-2% (33,118,157). Diese Ergebnisse wurden durch drei randomisierte Studien widerlegt, die keinen Benefit der ASZT auf das OS und PFS im Vergleich mit konventionellen Chemotherapien aufwiesen (18,30,59).

Weiterhin steht der Zeitpunkt der Transplantation im Interesse neuerer Studien. In älteren Studien, in denen zur Induktion konventionelle Chemotherapien angewandt wurden, zeigte sich, dass eine verzögerte ASZT keine nachteilige Auswirkung auf das OS hat und dass ASZT als Teil einer Salvage-Therapie bei Auftreten eines ersten Rezidivs möglich ist (18,58). Eine verzögerte Transplantation sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die ein exzellentes Ansprechen aufwiesen und die nicht geneigt sind, ihr soziales Umfeld und ihre Lebensqualität durch eine HDCT beeinflussen zu lassen (166). Verschiedene randomisierte Studien belegen, dass das Überleben ähnlich ist, wenn die ASZT früh (unmittelbar nach 4 Zyklen einer Induktionstherapie) oder verzögert (z.Zt. des Rezidivs als „Salvage“-Therapie) durchgeführt wurde (59).

Welcher Vorteil ergibt sich in der Behandlung des MM mit HDCT und ASZT?

HDCT und konventionelle Chemotherapie wurden in mehreren Studien miteinander verglichen (10,30,40,58,125).

Drei der fünf Studien wiesen einen Vorteil für HDCT mit höheren Ansprechraten und längeren Ereignis-freiem Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS) auf.

In der British Myeloma VII-Studie wurde ein Vorteil für ASZT im Hinblick auf OS ($p=0,0004$) und EFS ($p=0,0001$) gesichert (41).

Eine spanische Studie belegte keinen Vorteil für die HDCT (30). Ein Grund könnte sein, dass nur die Patienten eingeschlossen wurden, die auf die Induktionstherapie ansprachen, und nur 18% der Patienten aus der konventionellen Chemotherapie-Gruppe wurden der Transplantation unterzogen. 30% der Patienten der HDCT-Gruppe erhielten 140 mg/m^2 Melphalan in Kombination mit TBI, ein Regime das im Vergleich zu 200 mg/m^2 Melphalan jedoch unterlegen ist (28,48,119,131).

In der US Intergroup-Studie waren die Ergebnisse vergleichbar für die Transplantations- und Nicht- Transplantations-Gruppe: 7-Jahre EFS und OS lagen bei 17% und 38% der Patienten in der Transplantations-Gruppe vor, dagegen bei 14% und 38% der Patienten in der Nicht- Transplantations-Gruppe (18). Die Anwendung des TBI-basierten Konditionierungsschemas war ein offensichtlicher Faktor, der zu dem schlechteren Ergebnis der Transplantations-Gruppe in dieser Studie beitrug.

Die französische GMA-Studie stellte eine Tendenz zu Verbesserung des EFS und der Lebensqualität (gemessen an der Zeit ohne Symptome, ohne Behandlung und ohne Behandlungs-Toxizität (TwiSTT)) bei der HDCT heraus (58,307). OS war in der ASZT-Gruppe nicht besser. Die Gründe für die fehlende Differenz beim OS sind ähnlich wie in der spanischen Studie.

In der prospektiven holländischen HOVON 24-Studie wurden keine Unterschiede im Hinblick auf Gesamtansprechraten, EFS oder OS zwischen den Behandlungsarmen gefunden (151).

Die Intergroup Français du Myélome (IFM) randomisierte in ihrer Studie unbehandelte Patienten unter 65 Jahren (10,74). Der HDCT-Arm resultierte in einer besseren Ansprechraten (81% enthaltend 22% CR und 1% VGPR) im Vergleich zum konventionellen Chemotherapie-Arm (57% enthaltend 5% CR und 9% VGPR), das sich in ein besseres EFS (5-Jahre EFS von 28% in der HDCT-Gruppe und 10% in der konventionellen Chemotherapie-Gruppe) und OS (5-Jahre OS von 52% in der HDCT-Gruppe und 12% in der konventionellen Chemotherapie-Gruppe) übertrug.

Die Medical Research Council Myeloma VII-Studie schloss unbehandelte Patienten unter 65 Jahren ein. Ähnlich der IFM-Studie resultierte die HDCT in höheren CR-Raten im Vergleich zur Standard-Therapie (44 vs 8%) und in vergleichbaren partiellen Ansprechraten (42 und 40%). Patienten, die HDCT erhalten haben, hatten ein besseres OS (medianes Überleben von 54,1 vs 42,3 Monate) und PFS (31,6 vs 19,6 Monate).

Die Groupe Myélome Autogreffe führte eine prospektive randomisierte Studie MAG91 mit unbehandelten Patienten durch, die zwischen 55 und 65 Jahre alt waren (58). Die Studie bestätigte das verbesserte EFS mit HDCT (25 vs 19 Monate), aber sie verfehlte eine Verbesserung des OS (47,8 Monate in der HDCT vs 47,6 Monate in der konventionellen Chemotherapie) aufzuzeigen. Die Dauer der symptom- und behandlungsfreien Zeit und fehlender Behandlungstoxizität (TwiSTT) war signifikant länger für die HDCT-Patienten als für die konventionell Behandelten. Der Mangel eines Überlebensvorteils in dieser Studie wurde damit begründet, dass nicht alle Patienten im HDCT-Arm eine ASZT erhielten, aber dass 51 Patienten im konventionellen Chemotherapie-Arm HDCT als „Salvage“-Therapie erhielten.

In der Intergroup Studie S9321 wurde bei einer Nachbeobachtung von 76 Monaten kein Unterschied zwischen der HDCT und Standardtherapie in den Ansprechraten, PFS oder OS gefunden (18).

Welche Rolle spielt die HDCT bei den Patienten älter als 65 Jahre?

Das EFS wird nicht so sehr vom Alter beeinflusst wie das OS und tatsächlich profitieren alle Altersgruppen nahezu gleich von der ASZT. Mehrere retrospektive Studien haben die Rolle der HDCT bei Patienten älter als 65 Jahre untersucht. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine ausgewählte Gruppe alter Patienten mit gutem Performancestatus von der HDCT profitiert (11,65,82,95,120,126,127,152,158).

Von den 678 Patienten, die zwischen 1989 und 2005 in der Mayo Klinik transplantiert wurden, waren über 20% über 65 Jahre alt (65). Es wurden keine Unterschiede in der Ansprechrate, Therapie-bezogenen Mortalität, OS oder PFS in der älteren Patientengruppe im Vergleich zur Gruppe der ≤65-Jährigen gefunden.

Kumar et al. beschrieben in einem Vergleich zwischen über 70-jährigen Patienten und unter 65-jährigen Patienten, die eine ASZT erhielten, dass das OS bei beiden Gruppen ähnlich war, ebenso waren Therapie-bezogene Toxizität und Mortalität in beiden Gruppen vergleichbar (95).

Siegel et al. stellten im Vergleich dar, dass Stammzellgewinnung, Kinetik des Engraftment und Toxizitäten in beiden Gruppen (>65 Jahre und <65 Jahre) ähnlich waren (152). Therapie-bezogene Mortalität lag bei 2% der jüngeren Patienten und bei 8% der älteren Patienten vor, EFS und OS waren in beiden Gruppen ähnlich.

Badros et al. beschrieben in einer Untersuchung mit Patienten älter als 70 Jahre eine überhöhte Mortalität (16%) bei den ersten 25 Patienten, die mit 200 mg/m² Melphalan behandelt wurden, deshalb wurde für die restlichen Patienten die Dosis auf 140 mg/m² Melphalan reduziert (11). Ein signifikanter Vorteil wurde in der Gruppe der Patienten mit Tandem-Transplantation hinsichtlich des OS (4,0 vs 1,4 Jahre) und EFS (4,0 vs 0,7 Jahre) beobachtet.

Reece et al. untersuchten die Transplantationsdaten der >60-jährigen und der <60-jährigen Patienten, hierbei waren die Ergebnisse in den beiden Gruppen ähnlich in Bezug auf die Therapie-bezogene Mortalität bei 100 Tagen und bei

einem Jahr. In beiden Gruppen waren die Ergebnisse für Rezidivrate, PFS und OS vergleichbar (140).

In einer anderen Studie von Jantunen et al. mit Patientengruppen älter und jünger als 65 Jahre waren die Resultate der Stammzellgewinnung, des Engraftment und der Mortalitäten vergleichbar (82). Die älteren Patienten wiesen eine Tendenz zu häufiger Mukositis und gastrointestinaler Toxizität auf. Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf Ansprechraten oder OS und PFS (82).

Zeitpunkt der Transplantation

ASZT kann durchgeführt werden als Konsolidierungstherapie nach einer initialen Induktionstherapie („früh“) oder bei Auftreten eines Rezidivs („spät“) nach einem initialen Behandlungserfolg. Wenige Studien sind dieser Frage nachgegangen (18,59).

In der französischen Studie frühe vs. späte Transplantation wurde das mediane OS von 5 Jahren bei beiden Patientengruppen übertroffen (59). Das mediane EFS war mit 39 Monaten signifikant länger in der Gruppe der frühen ASZT im Vergleich zur Gruppe der späten ASZT mit 13 Monaten. Die durchschnittliche TwiSTT-Dauer war für die frühe ASZT mit 28 Monaten besser als für die späte ASZT mit 22 Monaten.

Möglicherweise besteht ein Vorteil für die späte ASZT bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die über mehrere Jahre ohne Krankheitsprogress überleben (117,118).

MM-Patienten können allerdings in allen Phasen ihrer Erkrankung potentiell von einer HDCT profitieren; jedoch in einem variablen Umfang (118,155,156).

Nationale und internationale Richtlinien empfehlen die Einführung der ASZT „upfront“ bei Transplantations-geeigneten Patienten mit Erstdiagnose eines MM (53).

Rolle der Tandem- versus Single-HDCT/ASZT

Frühere Studien deuten auf einen Vorteil einer Tandem-Transplantation nur bei den Patienten hin, die nach dem ersten Eingriff mindestens eine VGPR (very good partial remission) erlangt haben (9,93). Weil CR-Raten zu 50% bis 70% mit effizienten Induktionstherapien in Kombination mit Single-ASZT erzielt werden (36,76,141) können, besteht die Indikation für eine frühe ASZT (166). Eine Tandem-Transplantation bewirkt höhere CR-Raten und längeres OS gegenüber einer Single-Transplantation bei Patienten, die nach der ersten Transplantation nur eine PR erreicht haben (9).

Eine französische Studie stellte signifikant bessere EFS und OS bei Empfängern einer Tandem- vs Single-Transplantation heraus (9). In dieser Studie war der Nutzen einer zweiten ASZT auf die Patienten beschränkt, die nach der ersten ASZT weder eine CR noch eine VGPR (> 90% Reduktion des M-Proteinspiegels) erlangten. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird heutzutage versucht, für geeignete Patienten zur Durchführung einer Tandem-Transplantation genügend Stammzellen zu gewinnen. Patienten, die nach der ersten Transplantation eine CR oder VGPR erreichen, erhalten in der Regel die zweite HDCT/ASZT erst im Rezidiv.

Patienten, die kein Ansprechen erreichen, werden einer zweiten HDCT/ASZT unterzogen.

Für Hochrisiko-Patienten wurde unlängst eine Konsolidierungstherapie anstelle von HDCT/ASZT vorgeschlagen. Die Rationale für diese Empfehlung ist, dass trotz Single- oder Tandem-ASZT das mediane OS bei Hochrisiko-Patienten nur 2 Jahre beträgt (39,57,169). Der Vorteil einer intensiven Therapie war zu gering in dieser Patientenpopulation im Vergleich zu der begleitenden Morbidität, um dieses Vorgehen zu empfehlen (39).

Obwohl eine Tandem-ASZT eindeutig der Single-ASZT überlegen ist, ist es jedoch unklar, ob alle Patienten routinemäßig eine Tandem-ASZT erhalten sollen oder nur denjenigen Patienten vorbehalten werden soll, die nach der ersten HDCT/ASZT keine CR erreicht haben (117).

Langdauernde Nachbeobachtungs-Studien mit HDCT in Kombination mit Single- oder Tandem-Transplantation stellten heraus, dass ca. 33% der Patienten im Median 10 Jahre überleben (21,157).

Die Indikation für eine Single- oder Tandem-Transplantation ist teilweise umstritten. Sie ist in zwei veröffentlichten Studien untersucht worden und von zwei laufenden Studien sind die Daten erhältlich (9,37,60,68,118).

In der IFM 96-Studie stellte sich heraus, dass die Patienten, die zumindest keine VGPR nach der ersten Transplantation erreichten, einen signifikanten Vorteil von der zweiten Transplantation hatten: 11% vs 43% bei der 7-Jahres OS-Rate (9).

In der Bologna 96-Studie erwies sich bei den Patienten, die keine CR oder fast CR nach der ersten Transplantation erlangten, ein längeres EFS und OS, wenn sie einen zweiten Zyklus HDCT/ASZT erhielten: 12 Monate vs 17 Monate (EFS) und 44 Monate vs 63 Monate (OS) (35,37,38).

Obwohl es in der holländischen prospektiven HOVON 24-Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den Ansprechraten, EFS und OS gab, erwies sich in der langfristigen Nachbeobachtung eine signifikant höhere CR-Rate (28% vs 13%; $p=0,002$) und EFS (22 Monate vs 20 Monate; $p=0,014$) bei der Tandem-HDCT/ASZT (118,151,164). OS (median 55 Monate vs 50 Monate; $p=0,39$) war vergleichbar, möglicherweise weil ein hoher Anteil der Patienten aus dem Single-ASZT-Arm nach dem ersten Rezidiv eine zweite ASZT erhielten (118).

Publizierte Daten der University of Arkansas wiesen auf einen signifikanten Überlebensvorteil bei den über 70-jährigen Patienten hin, die eine Tandem-Transplantation erhalten hatten (11).

Als eine angemessene Vorgehensweise kann die Tandem-Transplantation bei Patienten angesehen werden, die nach der ersten Transplantation keine CR oder nearly CR erreichen (117). Darüber hinaus ist eine zweite ASZT bei Patienten erwägenswert, deren Erkrankung ≥ 2 Jahre nach der ersten ASZT eine Progression aufweist (118).

In einer systematischen Zusammenfassung und Metaanalyse von 10 randomisierten kontrollierten Studien, die HDCT mit konventioneller Kombinationstherapie verglichen, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass für OS aber kein signifikanter Vorteil gesehen wird obwohl ein Single-Kurs HDCT/ASZT bei neu diagnostiziertem MM eine Verbesserung des PFS zeigt (91).

1.3 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit werden die hämatopoetische Rekonstitution, die Supportivtherapie und der Krankenhausaufenthalt nach erster und zweiter HDCT gefolgt von ASZT bei Patienten mit MM analysiert.

Es werden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Korreliert die transfundierte CD34+ Zelldosis mit den Krankenhaus-, Fieber-, Antibiotika- und Antimykotikatagen, der Anzahl der Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie mit dem Engraftment der Leuko- und Thrombozyten in Bezug auf die 1. HDCT/ASZT?
2. Bestehen Unterschiede nach 1. HDCT/ASZT im Vergleich Gruppe 1 mit Neupogen mit Gruppe 2 ohne Neupogen im Hinblick auf Krankenhaus-, Fieber-, Antibiotika- und Antimykotikage, die Anzahl der Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie auf das Engraftment der Leuko- und Thrombozyten?
3. Korreliert die transfundierte CD34+ Zelldosis mit den Krankenhaus-, Fieber-, Antibiotika- und Antimykotikatagen, der Anzahl der Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie mit dem Engraftment der Leuko- und Thrombozyten in Bezug auf die 2. HDCT/ASZT?
4. Bestehen Unterschiede nach 2. HDCT/ASZT im Vergleich Gruppe 1 mit Neupogen mit Gruppe 2 ohne Neupogen im Hinblick auf Krankenhaus-, Fieber-, Antibiotika- und Antimykotikage, die Anzahl der Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie auf das Engraftment der Leuko- und Thrombozyten?
5. Bestehen Unterschiede zwischen 1. und 2. HDCT/ASZT im Hinblick auf Krankenhaus-, Fieber-, Antibiotika- und Antimykotikage, die Anzahl der Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie auf das Engraftment der Leuko- und Thrombozyten?

2 Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten stammen von 44 Patienten mit MM: 15 Patienten wurden von Oktober 1992 bis Oktober 2000 in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie (Leiter: Prof. Dr. D. Huhn), Universitätsklinikum Charité/Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität Berlin, und 29 Patienten von August 1990 bis April 2006 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie (Leiter: Prof. Dr. A. Neubauer), Universitätsklinikum Marburg, mit einer HDCT und ASZT behandelt.

Im Therapieablauf erfolgte initial eine zytostatische Chemotherapie zur Induktion (2-4 Zyklen), gefolgt von der Stammzellmobilisierung mittels Chemotherapie und G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) und der Stammzellapherese zur Sammlung der zirkulierenden CD34+ Zellen. Vor der ASZT wurden die Patienten mit einer myeloablativen HDCT (Melphalan 200 mg/m²) konditioniert. Das Behandlungskonzept beinhaltete zwei Zyklen einer HDCT und ASZT.

Anhand der Patientenakten wurden der Zeitpunkt der Erstdiagnose, das Alter bei Mobilisierung, das Stadium der Erkrankung nach Durie und Salmon, die Vortherapien mit der Zyklenzahl und der kumulativen Dosis der verwendeten Zytostatika, eine eventuelle Strahlentherapie, die Dosis der zur Stammzellmobilisierung applizierten Zytostatika und G-CSF erfasst.

In der Dokumentation wurden außerdem die Anzahl der Apheresen, die Zahl der gesammelten CD34+ Zellen (1. Apherese und kumulative Apheresen), die 1. und 2. HDCT mit der jeweiligen Dosis der transfundierten CD34+ Zellen und der jeweiligen hämatopoetischen Rekonstitution (Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 20000/\mu\text{l}$) sowie die Supportivtherapien (Anzahl der Tage mit Antibiotika und Antimykotika, Zahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten) und die Krankenhaustage aufgezeichnet.

Die Kinetik der leuko- und thrombozytären Rekonstitution nach Mobilisierung und nach der 1. und 2. HDCT wurden über die Analyse des Blutbildes dokumentiert.

In Einzelfällen war eine vollständige Auswertung wegen fehlender Daten nicht möglich, des Weiteren war in Marburg ein Früh Todesfall nach dem 2. Zyklus HDCT zu verzeichnen.

2.2 Induktionschemotherapie

Nach der Indikationsstellung zur HDCT und ASZT stand die Induktionstherapie in Form einer Chemotherapie am Anfang des Therapieregimes einer Tandem-HDCT jeweils gefolgt von einer ASZT.

Die Induktionschemotherapie bestand meistens aus 2-4 Zyklen VAD (Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason). In Marburg wurden 27 Patienten mit VAD behandelt, lediglich 2 Patienten erhielten ein anderes Regime.

In Berlin erhielten 5 Patienten VAD und 10 Patienten VACP (Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Prednison) zur Induktion.

2.3 Mobilisierung von Blutstammzellen

Zur Mobilisation der Blutstammzellen erhielten die Marburger Patienten diverse Kombinations- oder Monochemotherapien mit anschließender Applikation von G-CSF subkutan (s.c.).

Mit dem CAD-Schema (Cyclophosphamid 1000 mg/m² d1, Doxorubicin 15 mg/m² d1-4, Dexamethason 40 mg abs. d1-4) wurden 7 Patienten mobilisiert.

Mit Cyclophosphamid mono (2 g/m² d1-2) wurden bei 13 Patienten erfolgreich Stammzellen mobilisiert. Bei einem Patienten wurden mit Etoposidphosphat ausreichend Stammzellen gesammelt.

Bei einem Patienten wurden erst nach einer zweifachen Mobilisierung mit Cyclophosphamid und Etoposidphosphat Stammzellen gewonnen.

Die Kombination von Dexamethason, Cisplatin, Etoposid und Cyclophosphamid (DCEP) erbrachte bei einem Patienten eine ausreichende Mobilisierung von Blutstammzellen. 2 Patienten erhielten eine MCT mit Ifosfamid.

Es lagen keine Angaben zur angewandten MCT von 4 Patienten vor.

Bei 5 Patienten musste zusätzlich Knochenmark entnommen werden, um eine ausreichende Zahl an hämatopoetischen Stammzellen zu erhalten.

In Berlin erhielten alle Patienten (n=15) ausschließlich Cyclophosphamid (2 g/m² d1-2) zur Blutstammzellmobilisation.

Einen Tag nach Beendigung der o.g. Chemotherapieregime wurde mit der täglichen s.c. Applikation von G-CSF (10 µg/kg/d, Neupogen[®], Amgen, München) begonnen, die bis zum Abschluss der Stammzellapherese fortgesetzt wurde.

2.4 Optimaler Zeitpunkt der Leukapherese

Die Leukapherese wird in der Regel eingeleitet, wenn nach dem Leukozytennadir die Zahl der zirkulierenden CD34+ Zellen im peripheren Blut signifikant ansteigt. Meistens liegt der Zeitpunkt der Einleitung der Apherese 7 bis 14 Tage nach Beginn der Mobilisierungstherapie. Die Vorhersage des Zeitpunktes des Apheresebeginns ist im Einzelfall jedoch schwierig zu treffen.

Zur Erfassung der Kinetik der peripheren Blutzellen wurde nach der Mobilisation jeden zweiten bis dritten Tag das Blutbild gemessen, um den Nadir der Leukozyten zu erfassen. Bei Wiederanstieg der Leukozyten auf Werte >1000/µl oder nach Passage des Nadirs wurden das Blutbild und die Zahl der zirkulierenden CD34+ Zellen täglich bestimmt. Die FACS-Analyse erfolgte sowohl in Marburg in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie von Prof. Dr. A. Neubauer als auch in Berlin im Labor von Prof. Dr. S. Serke, Abteilung Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie, Virchow-Klinikum, mittels FACScan[®] (BD Biosciences, Heidelberg).

2.5 Durchführung der Leukapherese

Sobald nach der Mobilisierungstherapie und G-CSF Applikation die Zahl der zirkulierenden CD34+ Zellen signifikant angestiegen war, wurde die Apherese eingeleitet.

Über zwei vorzugsweise peripher-venöse großkalibrige Kanülen für Entnahme und Rückfluss wurde das Blut der Patienten in einer Behandlungszeit von 3 bis 5 Stunden bei einer Fließgeschwindigkeit von 40 bis 70 ml/min mit einem gesamten Blutvolumen von 8 bis 18 l in einem Zellseparator extrakorporal prozessiert.

Bei schlechten Venenverhältnissen erfolgte die Apherese über doppelläufige großlumige Katheter in der Vena jugularis interna (GamCath Catheters[®], JOKA GmbH, Hechingen).

In Marburg kamen folgende Zellseparatoren zum Einsatz: COM.TEC[®] (Fresenius, Bad Homburg) und Spectra[®] (COBE BCT, Planegg-Martinsried). In Berlin wurden folgende Geräte eingesetzt: Amicus[®] (Baxter, Unterschleißheim), Spectra[®] (COBE BCT, Planegg-Martinsried) und AS104[®] (Fresenius, Bad Homburg).

2.6 Knochenmarkentnahme

Bei 5 Patienten mussten aufgrund einer schlechten peripheren Blutstammzell-Ausbeute KM-Transplantate durch mehrfache Punktionen aus der Spina iliaca posterior superior unter sterilen Kautelen im Operationssaal in Vollnarkose gewonnen werden. Die Menge des Transplantates betrug 500-1500 ml Knochenmark.

2.7 Qualitätskontrolle und Kryokonservierung der Transplantate

Die Qualität jedes einzelnen Apheresepräparates wurde zu folgenden Zeitpunkten analysiert:

1. Vor der Kryokonservierung wurden die Zahlen der MNZ und der CD34+

Zellen bestimmt und Kulturen für die Mikrobiologie zur Sterilitätstestung angelegt.

2. Nach der Kryokonservierung und Auftauen wurde die Vitalität der Zellen überprüft und die Fähigkeit zur Koloniebildung (CFU-GM) getestet.

ad 1: Am Mikroskop wurde der prozentuale Anteil der MNZ an einem nach May-Grünwald gefärbten Ausstrich manuell ausgezählt. Mittels Durchflusszytometrie wurde die Zahl der CD34+ Zellen bestimmt und als Dosis pro kg Körpergewicht des Patienten berechnet.

Zur Sterilitätsprüfung wurden aerobe und anaerobe Blutkulturflaschen (BCB System[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen) beimpft und in Marburg im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, in Berlin im Institut für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, bebrütet.

ad 2: Durch die Trypanblaufärbung wurde der Anteil der vitalen Zellen nach Auftauen eines Pilotröhrchens bestimmt (vitale Zellen: leuchtend hell, avitale Zellen: blau gefärbt). Die Wachstumsfähigkeit der Zellen wurde im CFU-GM Colony-Assay überprüft, hierzu wurde ein Doppelansatz einer Kultur aus jeweils 1×10^5 MNZ in Methylzellulose angelegt, die 14 Tage lang bei 37°C und 5% CO₂ bebrütet wurde. Unter einem Umkehrmikroskop wurden die granulozytär/monozytären Kolonien pro Ansatz ausgezählt und der Durchschnitt berechnet. Zum Schluss wurde die Dosis an CFU-GM pro kg Körpergewicht des Patienten ermittelt.

Zur Kryokonservierung wurde das Apheresepräparat durch Zentrifugation auf ein Volumen von ca. 70 ml reduziert, in einen speziellen Kryokonservierungsbeutel (Gambro, Hechingen) gegeben und vorgekühlt. Nach Zugabe von 30 ml eines ebenfalls vorgekühlten Gefrierschutzmittels (Dimethylsulfoxid 33,3%, Apotheke des Klinikum Marburg und Apotheke des Virchow-Klinikum Berlin) erfolgte der kontrollierte Einfriervorgang bis -101°C an einem automatischen Gerät (Cryo10[®], Messer Griesheim, Düsseldorf). Die Aphereseprodukte wurden anschließend bei bis zu -196°C in speziellen Behältern mit flüssigem Stickstoff gelagert. Drei bis fünf Pilotröhrchen wurden von jedem Apheresepräparat für Qualitätskontrollanalysen eingefroren.

Diese Verfahren für die Qualitätskontrolle und Kryokonservierung galten im gleichen Ausmaß für die Knochenmarktransplantate.

2.8 Konditionierung

Vor der ASZT erhielten die Patienten eine myeloablative Chemotherapie mit Hochdosis-Melphalan (200 mg/m²), sowohl für die erste als auch für die zweite HDCT.

In Marburg musste im 1. Zyklus HDCT bei fünf Patienten und im 2. Zyklus HDCT bei 6 Patienten die Melphalاندosis wegen Niereninsuffizienz auf 50-100 mg/m² reduziert werden. In Berlin konnte bei allen Patienten Melphalan mit 200 mg/m² jeweils für die 1. und 2. HDCT appliziert werden.

2.9 Transplantation

Die Transfusion der autologen Blutstammzellen erfolgte in einem zeitlichen Intervall von 1 bis 2 Tagen nach der Applikation der HDCT. Der Tag der ASZT wurde als Tag 0 definiert.

An Tag 0 wurden die kryokonservierten Apheresepräparate in einem Behälter mit flüssigem Stickstoff auf die KMT-Station gebracht und in einem Wasserbad bei etwa 40°C aufgetaut und über einen zentralvenösen Venenkatheter zügig reinjiziert. Bei fünf Patienten wurden in Marburg zusätzlich Knochenmarktransplantate übertragen.

In Berlin erhielten 15 Patienten nach der 1. ASZT und 14 Patienten nach der 2. ASZT s.c. G-CSF.

In Marburg erhielten lediglich 4 Patienten nach der 1. ASZT und 2 Patienten nach der 2. ASZT s.c. G-CSF.

2.10 Monitoring von Laborparametern

Während der Dauer des stationären Aufenthaltes nach der HDCT/ASZT wurde täglich das Blutbild bestimmt. Durch die Analyse des Blutbildes wurden einerseits die Kinetik des Abfalls der Leukozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins als Folge der HDCT dokumentiert und andererseits die Kinetik des Anstiegs als Effekt der ASZT ermittelt.

Folglich wurden der Nadir (Tiefstpunkt) und das Engraftment der jeweiligen Blutzellreihe erfasst.

2.11 Engraftment

Das Anwachsen des Transplantates („Engraftment“) wurde nach der ASZT (Tag 0) als der Tag bestimmt, an dem die Leukozyten erstmals Werte $\geq 1000/\mu\text{l}$ und die Thrombozyten Werte $\geq 20000/\mu\text{l}$ im peripheren Blut erreichten und im weiteren Verlauf stabil über diesem Niveau blieben.

2.12 Supportivtherapie

Während des stationären Aufenthaltes zur HDCT/ASZT wurden die Patienten in 1- oder 2-Bettzimmern mit Klimaanlage und gefilterter Luftzufuhr intensivmedizinisch betreut.

Als Infektionsprophylaxe erhielten alle Patienten Ciprofloxacin (Ciprobay[®], Bayer, Leverkusen) p.o in einer Dosierung von 3×250 mg und 30 ml Amphotericin B Suspension p.o. täglich (Ampho-Moronal[®], Bristol-Myers Squibb, München). Trat Fieber über 38°C auf, so wurde die orale Antibiotikatherapie durch eine empirische intravenöse Behandlung ersetzt. Begonnen wurde diese zunächst mit einer i.v. Kombination aus der Gruppe der Cephalosporine dritter Generation mit Ceftazidim (Fortum[®] 3×2 g i.v., GlaxoSmithKline, München), oder Ceftriaxon (Rocephin[®] 1×2 g i.v., Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen) oder Cefotaxim (Claforan[®], 3×2 g i.v., Sanofi Aventis, Frankfurt am Main) und 3×4,5 g Piperacillin-Tazobactam (Tazobac[®],

Lederle, Münster). Kam es innerhalb von drei Tagen zu keiner ausreichenden Entfieberung, dann wurde Vancomycin (Vancomycin CP Lilly[®], Lilly, Bad Homburg) in einer täglichen Dosierung von 4×500 mg i.v. der initialen Kombination hinzugefügt. Bei weiterhin persistierendem Fieber wurde die Kombination Cephalosporin/Piperacillin-Tazobactam durch tägliche i.v. Gaben von 3×1 g Meropenem (Meronem[®], Zeneca/Grünenthal, Stolberg) ersetzt. Bei begründetem Verdacht auf eine Pilzinfektion und/oder anhaltender Nichtentfieberung wurde eine empirische antimykotische Therapie mit 1×400 mg Fluconazol (Diflucan[®], Pfizer, Karlsruhe) i.v. oder 0,5 mg/kg Amphotericin B (Amphotericin B[®], Bristol-Myers Squibb, München) i.v. täglich eingeleitet. Die Fortführung der antimikrobiellen/antimykotischen Therapie wurde der jeweiligen klinischen Situation und den mikrobiologischen Befunden entsprechend angepasst.

Die Patienten erhielten Erythrozytenkonzentrate bei einem Hb <8 g/dl und Thrombozytenkonzentrate bei Thrombozyten ≤10000/μl oder bei Thrombozyten zwischen 10000/μl und 20000/μl, wenn gleichzeitig Risikofaktoren wie hohes Fieber, rascher Abfall der Thrombozytenzahlen und/oder plasmatische Gerinnungsstörungen vorlagen. Die Blutprodukte waren mit 30 Gray (Gy) bestrahlt.

Die Anzahl der Fiebertage, der Tage mit Antibiotika und Antimykotika und die Zahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate wurden ab der ASZT (Tag 0) bis zur Entlassung aufgezeichnet.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, definiert als der Zeitraum zwei Tage vor Beginn der HDCT bis zur Entlassung, wurde ebenfalls dokumentiert.

2.13 Dokumentation und statistische Analysen

Die Erhebung der Daten erfolgte im Archiv der KMT-Einheit der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Charité/Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität Berlin und im Archiv der KMT-Einheit der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Universitätsklinikum Marburg, zunächst handschriftlich mit Hilfe eines entworfenen Dokumentationsbogens. Sämtliche Daten wurden anschließend im Tabellenkalkulationsprogramm Excel® (Microsoft Corporation, USA) dokumentiert.

Die Kinetikdiagramme für den Verlauf der Leuko- und Thrombozyten nach der 1. und 2. HDCT/ASZT wurden mit Excel® erstellt.

Alle für die Auswertung relevanten Daten wurden mit Statistical Analysis System (SAS System) erfasst und analysiert.

Die Berechnung der Werte für Median, Minimum und Maximum erfolgte über univariate Verfahren.

Unterschiede zwischen zwei Datenmengen wurden mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unabhängige, nicht normalverteilte Werte errechnet.

Die Korrelationsanalysen wurden innerhalb des CORR Verfahrens nach der nichtparametrischen Rangkorrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Das statistische Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Von 44 Patienten waren 25 (56%) männlichen und 19 (44%) weiblichen Geschlechts. Der Altersmedian lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 55 Jahren (38-65). Anhand der Stadieneinteilung nach Durie und Salmon befanden sich 28 (64%) Patienten im Stadium III, 14 (32%) Patienten im Stadium II und 2 (4%) Patienten im Stadium I.

3.2 Vortherapien

Bei 43 (98%) Patienten wurde vor der Mobilisierungstherapie (MCT) eine konventionelle Induktionstherapie durchgeführt. Bei einem Patienten war initial die Diagnose einer Amyloidose diagnostiziert worden, so dass anstelle einer Induktion mit der Mobilisation der Stammzellen begonnen wurde.

31 der Patienten (72%) erhielten zur Vorbehandlung VAD. Insgesamt sind die Patienten mit 196 Chemotherapiezyklen vorbehandelt worden.

Die Tabelle 1 zeigt die Anzahl der Behandlungszyklen und die Kumulativdosis der am häufigsten angewendeten Medikamente wie Vincristin, Adriamycin und Dexamethason in der Vortherapie. Eine Strahlentherapie war bei 18 Patienten (41%) zusätzlich durchgeführt worden.

Tabelle 1 Vortherapie

	Median	Minimum	Maximum
Anzahl der Zyklen *n=44	4	1	17
Kumulativdosis in der Vortherapie			
Vincristin (mg) *n=40	5,0	2,0	11,0
Adriamycin (mg) *n=42	187,0	45,0	389,0
Dexamethason (mg) *n=32	1440	80	2880

*n= Patientenzahl

3.3 Mobilisierung und Leukapherese

Ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung verstrichen bis zum Beginn der Mobilisierung im Median 6 Monate (1,2-52). Nach Abschluss der Induktionschemotherapie verging bis zur Mobilisation im Median 1 Monat (0,4-17).

Die Patienten erhielten zur Mobilisierung Cyclophosphamid in einer medianen Dosierung von 2,0 g/m² (0,4-4,0).

Die Applikation von G-CSF begann einen Tag nach Ende der MCT in einer täglichen medianen Dosierung von 9,4 µg/kg (6,4-9,6).

Mit der Leukapherese wurde im Median 12 Tage (9-18) nach Beginn der MCT begonnen.

Am Tag der ersten Separation wurden folgende mediane Blutwerte festgehalten:

Leukozyten /µl	Hämoglobin g/dl	Thrombozyten /µl	CD34+ Zellen /µl
26400	10,5	131000	149,0
(4400-63000)	(6,7-14,3)	(10800-356000)	(6,8-1611)

angegeben sind Median und (Range)

Insgesamt wurden 61 Leukapheresen durchgeführt, d.h. im Median 1 Leukapherese (1-4) pro Patient. Bei 30 Patienten (68%) reichte eine Separation aus, um mehr als $2,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg zu sammeln. Bei 12 Patienten musste mehrfach separiert werden, um diese Zelldosis zu erzielen.

Tabelle 2 zeigt die gewonnene CD34+ Zelldosis der ersten Separation sowie die CD34+ Zelldosis der kumulativen Leukapheresen.

Tabelle 2 Ergebnisse der Leukapherese

CD34+ Zelldosis (1. Separation) x 10^6 /kg	CD34+ Zelldosis (alle Separationen) x 10^6 /kg
5,4 (0,7-14,3)	8,8 (3,1-34,0)

angegeben sind Median und (Range)

3.4 Prädiktive Faktoren für die Gewinnung von CD34+ Zellen

Als prädiktiver Faktor für die Gewinnung von CD34+ Zellen mit der 1. Leukapherese konnte die Dosis des Cyclophosphamids identifiziert werden, die zur Mobilisation eingesetzt wurde. Der Korrelationskoeffizient war mit einem Wert von $r=0,57$ statistisch signifikant ($p=0,0001$). Anhand der Ergebnisse des Spearman Correlation Coefficients werden der Vincristindosis und der Anzahl der Vortherapiezyklen ebenfalls ein prädiktiver Wert beigemessen. Der Korrelationskoeffizient war mit einem Wert von $r=0,40$ (Vincristin, $p=0,001$) bzw. $r=0,30$ (Vortherapiezyklen, $p=0,05$) ebenfalls statistisch signifikant.

Ohne Anhalt als prädiktiver Faktor erwiesen sich die Dosen von Adriamycin sowie von Neupogen, die Zeitspanne von Diagnosestellung bis zur Mobilisation und die Zeitspanne von Abschluss der Vortherapie bis zur Mobilisation. Die Daten werden in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3 Korrelationsanalysen

	Leukozyten /µl	Hb g/dl	Thrombo- zyten /µl	Zirkulierende CD34+ Zellen/µl	Dosis der CD34+ Zellen/kg 1. Separation
Zeit von Diagnose bis Mobilisation (Monate)	r=0,02 p=0,92	r=0,09 p=0,58	r=0,03 p=0,83	r=-0,01 p=0,97	r=0,02 p=0,92
Zeit von Abschluss der Vortherapie bis Mobilisation (Monate)	r=-0,4 p=0,80	r=-0,14 p=0,39	r=-0,05 p=0,77	r=-0,21 p=0,21	r=0,05 p=0,78
Vortherapiezyklen	r=0,08 p=0,61	r=-0,22 p=0,16	r=-0,10 p=0,52	r=0,01 p=0,94	r=0,30 p=0,05
Vincristindosis (mg)	r=-0,01 p=0,96	r=-0,29 p=0,08	r=-0,31 p=0,05	r=0,26 p=0,11	r=0,40 p=0,01
Adriamycindosis (mg)	r=-0,03 p=0,87	r=-0,20 p=0,20	r=-0,21 p=0,18	r=0,30 p=0,06	r=0,03 p=0,84
Cyclophosphamid dosis (mg)	r=0,02 p=0,89	r=0,13 p=0,42	r=-0,09 p=0,59	r=0,17 p=0,28	r=0,57 p=0,0001
Neupogendosis (µg/kg)	r=0,16 p=0,31	r=0,15 p=0,37	r=0,20 p=0,21	r=-0,08 p=0,61	r=0,04 p=0,82

Die Zellen des Blutbildes am ersten Tag der Leukapherese korrelieren weder mit den CD34+ Zellen des peripheren Blutes noch mit dem Ergebnis der ersten Leukapherese. Jedoch wird festgestellt, dass die Zahl der zirkulierenden CD34+ Zellen am Separationstag prädiktiv für die gewonnene Zelldosis der ersten Separation sind. Der Korrelationskoeffizient war mit einem Wert von $r=0,59$ statistisch signifikant ($p \leq 0,0001$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4 Korrelation des Blutbildes am 1. Separationstag mit zirkulierenden und gesammelten CD34+Zellen der 1. Apherese

	Zirkulierende CD34+-Zellen (/ μ l)	Gesammelte CD34+-Zellen ($\times 10^6$ /kg)
Leukozyten (/ μ l)	$r=0,21$ $p=0,19$	$r=0,28$ $p=0,07$
Hb (g/dl)	$r=-0,02$ $p=0,88$	$r=0,003$ $p=0,98$
Thrombozyten (/ μ l)	$r=-0,17$ $p=0,28$	$r=-0,23$ $p=0,14$
CD34+ Zellen Peripheres Blut (/ μ l)		$r=0,59$ $p \leq 0,0001$

Tabelle 5 Korrelation des Patientenalters bei Diagnosestellung mit den CD34+ Zellen am 1. Separationstag und mit dem Blutbild

	Leukozyten (/µl)	Hb (g/dl)	Thrombozyten (/µl)	CD34+ Zellen (/µl)	CD34+ Zellen 1. Apherese (x 10 ⁶ /kg)
Patienten- alter (Jahre)	r=-0,04 p=0,81	r=-0,20 p=0,20	r=-0,25 p=0,11	r=-0,02 p=0,88	r=0,19 p=0,22

Die Frage nach einem Bezug zwischen dem Patientenalter bei Diagnosestellung und den CD34+ Zellen am Separationstag und dem Blutbild muss negativ beantwortet werden (Tabelle 5).

Des Weiteren besteht zwischen der Dosierung des G-CSF in der Mobilisation und den CD34+ Zellen am Separationstag und dem Blutbild keine Korrelation (Tabelle 6).

Tabelle 6 Korrelation der Neupogendosis mit den CD34+ Zellen am 1. Separationstag und mit dem Blutbild

	Leukozyten (/µl)	Hb (g/dl)	Thrombozyten (/µl)	CD34+ Zellen (/µl)	CD34+ Zellen 1. Apherese (x 10 ⁶ /kg)
Neupogen- dosis (µg/kg)	r=0,16 p=0,31	r=0,15 p=0,37	r=0,20 p=0,21	r=-0,08 p=0,61	r=0,10 p=0,55

3.5 Erste Hochdosischemotherapie

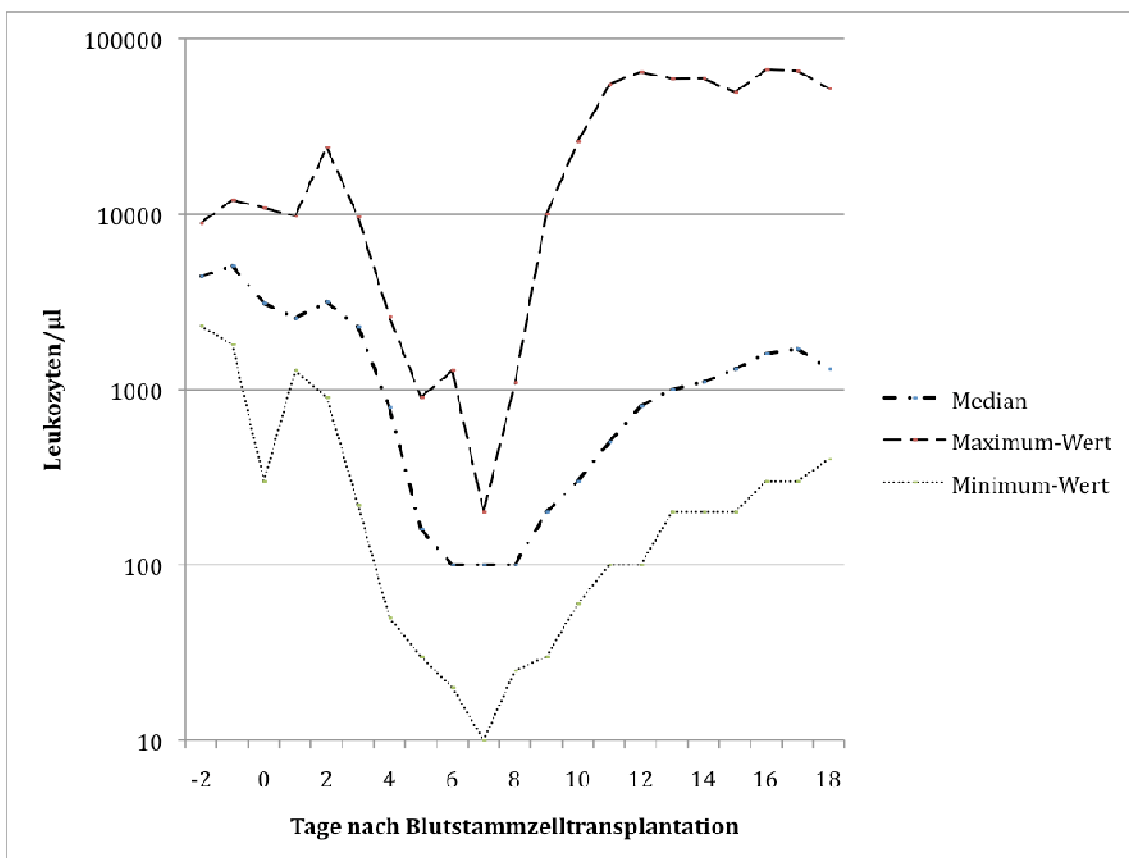
Die Patienten (n=44) erhielten zur ersten HDCT eine mediane Dosis von 200 mg (100-200) Melphalan. Im Median blieben die Patienten über eine Aufenthaltsdauer von 21 Tagen (16-30) in stationärer Behandlung.

Den Patienten wurde im Median eine Dosis von $5,2 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg (2,5-25,0) injiziert.

3.5.1 Kinetik der Leukozyten

In Abbildung 1 ist der Verlauf der Leukozyten nach der ersten HDCT/ASZT dargestellt. Es kam zunächst zu einem temporären Anstieg der Leukozyten, die dann innerhalb von 4 Tagen auf Werte um $100/\mu\text{l}$ abfielen. Am sechsten Tag nach der ASZT erreichten sie mit den niedrigsten Werten den Nadir. Am Tag 14 wurde erstmals ein medianer Anstieg der Leukozyten $>1000/\mu\text{l}$ verzeichnet.

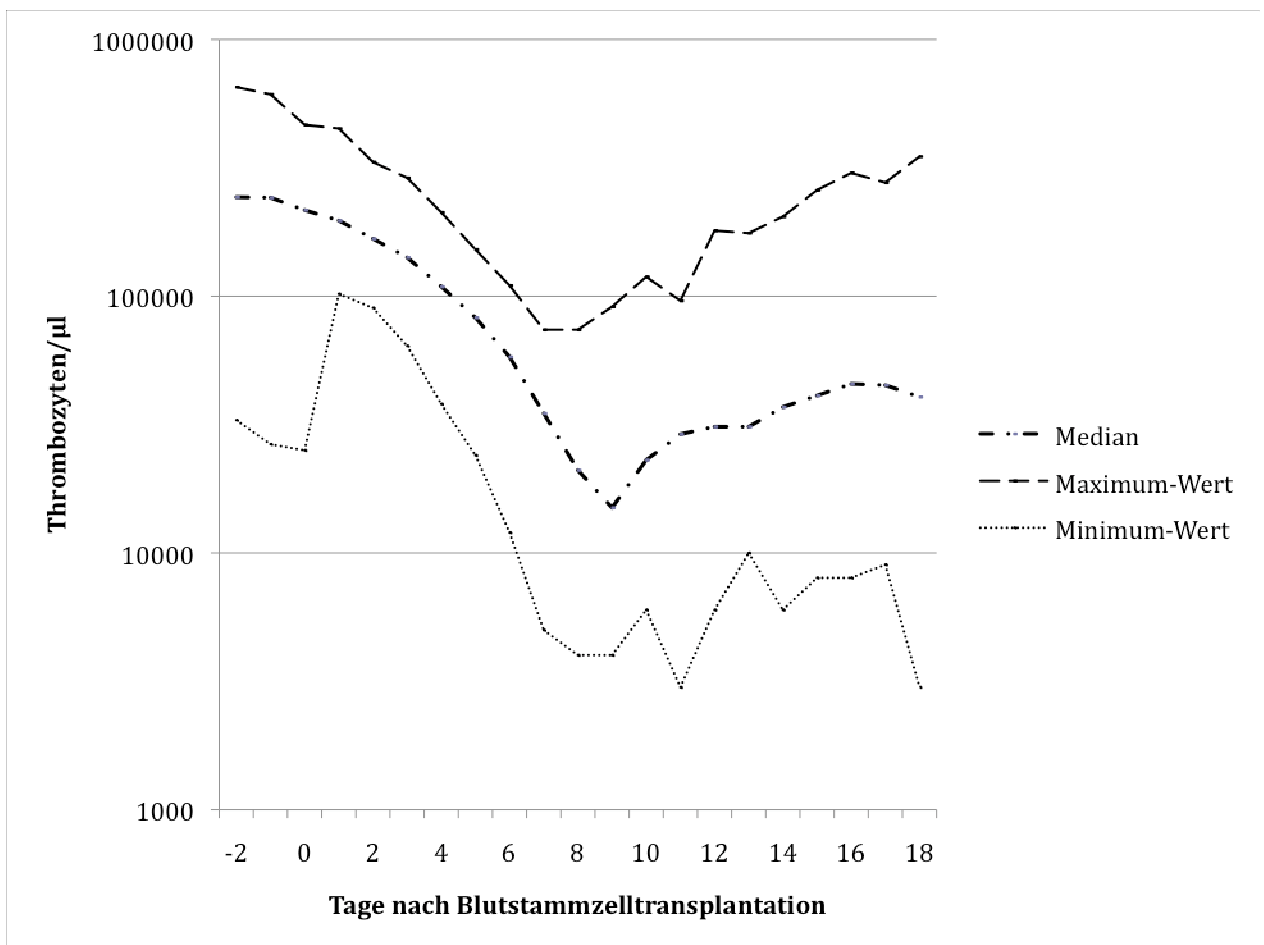
Abbildung 1



3.5.2 Kinetik der Thrombozyten

Der Verlauf der Thrombozyten nach der ersten HDCT/ASZT wird in Abbildung 2 wiedergegeben. Nach der ASZT war ein kontinuierlicher Abfall der Thrombozyten bis auf einen medianen Wert von 15000/ μ l an Tag 9 als Nadir zu verzeichnen. Am Tag 10 wurde erstmals ein medianer Anstieg der Thrombozyten >20000/ μ l beobachtet.

Abbildung 2



3.5.3 Engraftment

Die Leukozyten erreichten im Median an Tag 13 (8-24) nach erster HDCT stabile Werte über 1000/ μ l, die Thrombozyten erlangten Werte über 20000/ μ l im Median an Tag 13 (8-26). Bei 7 Patienten wurde das Engraftment der Thrombozyten im Zeitraum des stationären Aufenthaltes jedoch nicht erreicht.

3.5.4 Supportivtherapie nach 1. HDCT/ASZT

Im stationären Verlauf wurden im Median 2 Erythrozytenkonzentrate (0-8) sowie 1 Thrombozytenkonzentrat (0-11) transfundiert.

Während des stationären Aufenthaltes wurden im Median 2 Fiebertage (0-8) festgehalten. Die Anzahl der Tage, an denen die Patienten mit Antibiotika behandelt wurden, betrug im Median 8 Tage (0-26). Die mediane Behandlungsdauer mit Antimykotika lag bei den Marburger Patienten (27) bei 19 Tagen (5-30).

3.5.5 Prädiktiver Wert der transfundierten CD34+ Zellen nach 1. HDCT/ASZT auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie

Die Überprüfung einer Wechselwirkung zwischen den transfundierten CD34+ Zellen/kg und den Krankenhaus- und Fiebertagen sowie den Antibiotika- und Antimykotikatagen erwies sich ohne Anhalt für eine statistische Signifikanz mit Ausnahme der Krankenhaustage ($p=0,05$).

Der Bezug zwischen den transfundierten CD34+ Zellen/kg und den Erythrozytenkonzentraten war ohne Signifikanz, dagegen war der Bezug zu den Thrombozytenkonzentraten signifikant ($p=0,04$).

Obwohl sich der Korrelationskoeffizient für das Engraftment der Leukozyten und Thrombozyten ebenfalls als sehr gering herausstellt, ist eine Signifikanz für das Engraftment der Leukozyten und Thrombozyten zu verzeichnen (Tabelle 7).

Tabelle 7 Prädiktiver Wert der transfundierten CD34+ Zellen nach 1. HDCT/ASZT für den stationären Verlauf und die Supportivtherapie

	Korrelationskoeffizient (r)	Signifikanz (p)
Krankenhaustage	-0,30	0,05
Fiebertage	-0,06	0,71
Antibiotikage	-0,15	0,34
Antimykotikage	-0,29	0,14
Erythrozytenkonzentrate	-0,18	0,27
Thrombozytenkonzentrate	-0,31	0,04
Engraftment Leukozyten	-0,32	0,04
Engraftment Thrombozyten	-0,49	0,003

(r) Korrelationsanalyse nach Spearman

3.5.6 Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1=Neupogen nach 1. HDCT/ASZT und Gruppe 2=kein Neupogen nach 1. HDCT/ASZT

Die Daten der Patienten (n= 44) wurden in zwei Subgruppen aufgeteilt. Gruppe 1 (n=20) erhielt G-CSF, während Gruppe 2 (n= 24) nach der ASZT nicht mit G-CSF behandelt wurde.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wies zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Die mediane Verweildauer betrug für die Gruppe mit G-CSF 22 Tage (17-29) im Vergleich zu der Gruppe ohne G-CSF 20 Tage (16-30). Bezüglich der Fiebertage waren diese in der Gruppe ohne G-CSF doppelt so hoch verglichen mit der Gruppe mit G-CSF: 2 (0-7) vs 1(0-8). Dieser Unterschied war signifikant (p=0,05).

In der Gruppe mit G-CSF waren die Tage unter antibiotischer Behandlung signifikant weniger, im Median 6,5 Tage (0-26; p=0,006). In Bezug auf die Tage einer antimykotischen Therapie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgehalten.

Im Vergleich der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate fiel auf, dass in der Gruppe mit G-CSF signifikant weniger Erythrozytenkonzentrate benötigt wurden, im Median 0 (0-6; p=0,0006). Die Anzahl der Thrombozytenkonzentrate unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

Das Engraftment für Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ erfolgte signifikant schneller unter Gabe von G-CSF (10 Tage (8-24)) verglichen mit der Gruppe ohne G-CSF: 10 Tage (8-24) vs 14 Tage (9-24). Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen trat in Bezug auf das Engraftment der Thrombozyten $\geq 20000/\mu\text{l}$ auf. Die beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 8 präsentiert.

Tabelle 8 Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1=Neupogen nach 1. HDCT/ASZT und Gruppe 2=kein Neupogen nach 1. HDCT/ASZT

	Mit G-CSF *n=20	Ohne G-CSF *n=24	Signifikanzwert°
Krankenhaustage	22 (17-29)	20 (16-30)	p=0,20
Fiebertage	1 (0-8)	2 (0-7)	p=0,05
Antibiotikatage	6,5 (0-26)	9,5 (0-22)	p=0,006
Antimykotikatage	19 (5-28)	19 (10-30)	p=0,50
Erythrozyten- konzentrate	0 (0-6)	2 (0-8)	p=0,0006
Thrombozyten- konzentrate	1 (0-11)	1 (0-7)	p=0,30
Tag, wenn Leukozyten >1000/ μ l	10 (8-24)	14 (9-24)	p=0,0001
Tag, wenn Thrombozyten >20000/ μ l	11 (9-26)	13 (8-24)	p=0,08

*n= Patientenzahl; angegeben sind Median und (Range); °Wilcoxon Two-Sample Test

3.6 Zweite Hochdosischemotherapie

Zur zweiten HDCT wurde Melphalan in einer medianen Dosis von 200 mg (100-200) appliziert. Im Median blieben die Patienten über eine Aufenthaltsdauer von 21 Tagen (12-47) in stationärer Behandlung.

Den Patienten wurde im Median eine Dosis von $4,6 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg (1,0-17,4) retransfundiert. Im Vergleich der transfundierten CD34+ Zelldosis zur 1. HDCT/ASZT wurde ein signifikanter Unterschied gefunden (Tabelle 9).

Tabelle 9 Vergleich der transfundierten CD34+ Zelldosis nach 1. und 2. HDCT/ASZT

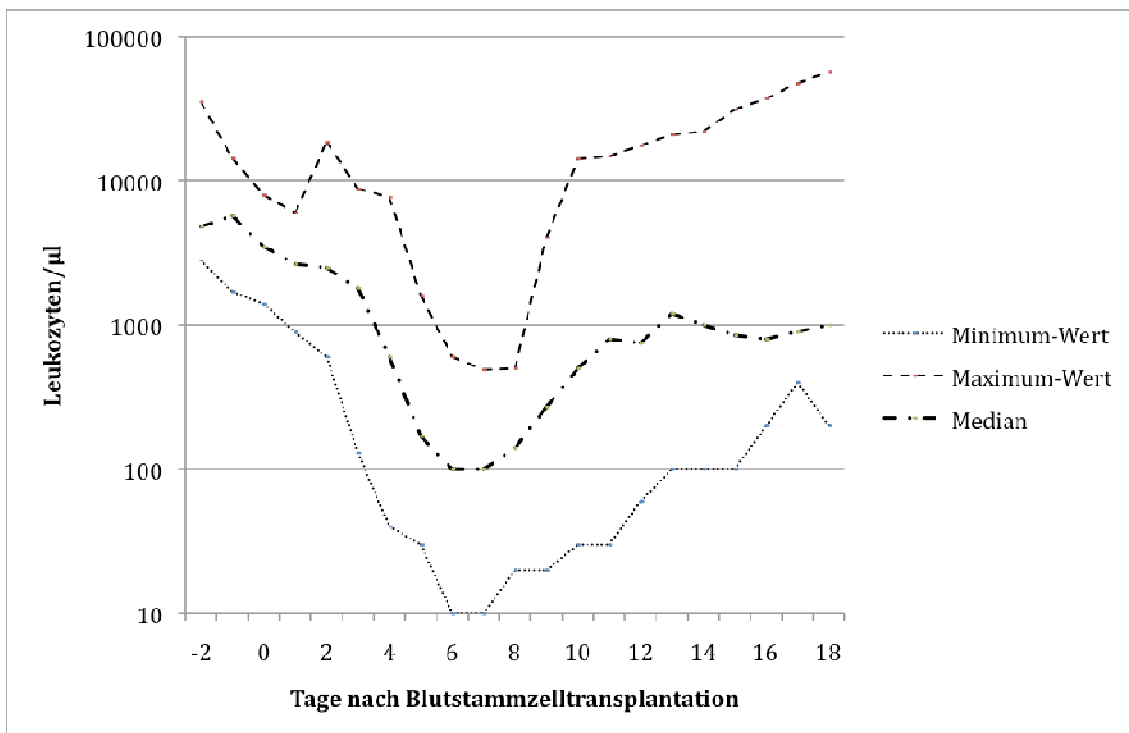
	1. HDCT/ASZT *n=44	2. HDCT/ASZT *n=43	Signifikanzwert°
CD34+ Zellen x 10^6 /kg	5,2 (2,5-25,0)	4,6 (1,0-17,4)	p=0,02

*n= Patientenzahl; angegeben sind Median und (Range); °T-Test

3.6.1 Kinetik der Leukozyten

In Abbildung 3 ist der Verlauf der Leukozyten nach der zweiten HDCT dargestellt. Es kam zunächst zu einem temporären Anstieg der Leukozyten, die innerhalb von vier Tagen auf Werte um $100 \mu\text{l}$ abfielen. Am sechsten Tag nach der ASZT erreichten sie mit den niedrigsten Werten den Nadir. Am Tag 13 wurde erstmals ein medianer Anstieg der Leukozyten $> 1000/\mu\text{l}$ verzeichnet.

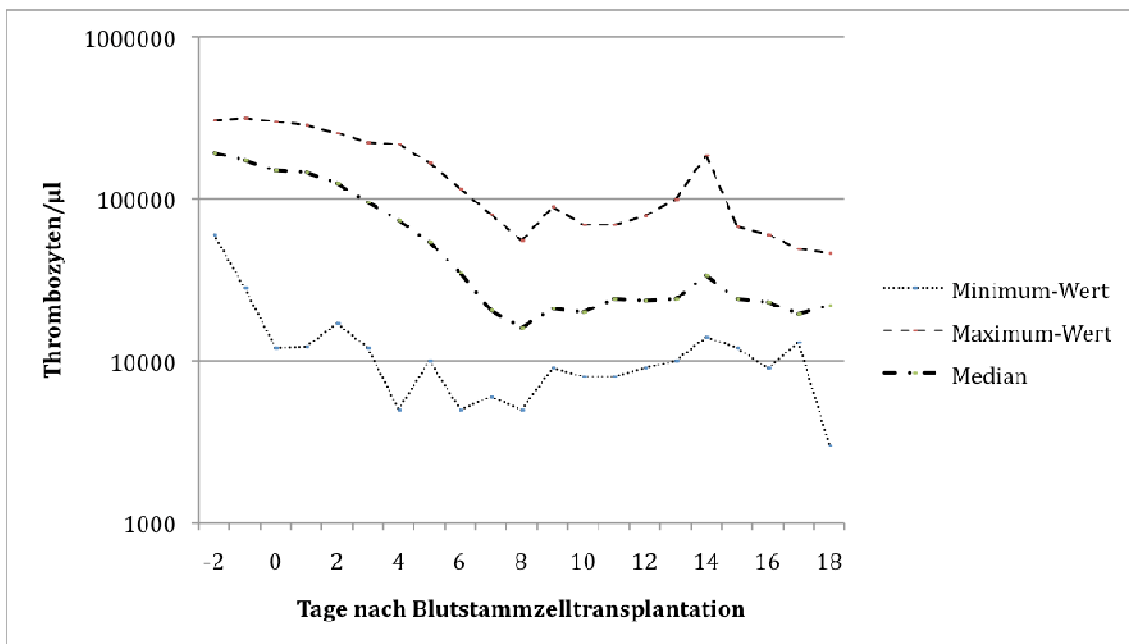
Abbildung 3



3.6.2 Kinetik der Thrombozyten

Der Verlauf der Thrombozyten nach der zweiten HDCT/ASZT wird in Abbildung 4 wiedergegeben. Nach der ASZT war ein kontinuierlicher Abfall der Thrombozyten bis auf einen medianen Wert von 16000/ μl an Tag 8 als Nadir zu verzeichnen. Am Tag 11 wurde erstmals ein medianer Anstieg der Thrombozyten $>20000/\mu\text{l}$ beobachtet.

Abbildung 4



3.6.3 Engraftment

Die Leukozyten erreichten im Median an Tag 12 (9-39) nach zweiter HDCT stabile Werte $>1000/\mu\text{l}$, die Thrombozyten erlangten Werte $>20000/\mu\text{l}$ im Median an Tag 14 (8-22). Bei 9 Patienten wurde das Engraftment der Thrombozyten im Zeitraum des stationären Aufenthaltes nicht erreicht.

3.6.4 Supportivtherapie

Im stationären Verlauf wurden nach erfolgter zweiter HDCT/ASZT im Median 0 Erythrozytenkonzentrate (0-12) sowie 1 Thrombozytenkonzentrat (0-12) transfundiert.

Während des stationären Aufenthaltes wurde im Median 1 Fiebertag (0-12) gemessen. Die Tage, an denen die Patienten mit Antibiotika behandelt wurden, betragen im Median 7 Tage (0-47). Die mediane Behandlungsdauer mit Antimykotika lag bei den Marburger Patienten (n=22) bei 20 Tagen (10-35).

3.6.5 Prädiktiver Wert der transfundierten CD34+ Zellen nach 2. HDCT/ASZT auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie

Die Überprüfung einer Wechselwirkung zwischen den transfundierten CD34+ Zellen/kg und den Krankenhaus- und Fiebertagen sowie den Antibiotika- und Antimykotikatagen erwies sich ohne Anhalt für eine statistische Signifikanz.

Der Bezug zwischen den transfundierten CD34+ Zellen/kg und den verabreichten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten war ohne Signifikanz.

Obwohl sich der Korrelationskoeffizient für das Engraftment der Leukozyten und Thrombozyten ebenfalls als sehr gering herausstellt, ist eine Signifikanz für das Engraftment der Thrombozyten zu verzeichnen (Tabelle 10).

Tabelle 10 Prädiktiver Wert der transfundierten CD34+ Zellen nach 2. HDCT/ASZT auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie

	Korrelationskoeffizient (r)	Signifikanz (p)
Krankenhaustage	-0,19	0,23
Fiebertage	0,14	0,39
Antibiotikstage	0,06	0,72
Antimykotikstage	-0,30	0,13
Erythrozytenkonzentrate	0,15	0,36
Thrombozytenkonzentrate	-0,25	0,11
Engraftment Leukozyten	0,01	0,97
Engraftment Thrombozyten	-0,36	0,04

(r) Korrelationsanalyse nach Spearman

3.6.6 Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1=Neupogen nach 2. HDCT/ASZT und Gruppe 2=kein Neupogen nach 2. HDCT/ASZT

Die Daten der Patienten (n= 43) wurden in zwei Subgruppen aufgeteilt. Gruppe 1 (n=17) erhielt postinterventionell G-CSF und Gruppe 2 (n=26) wurde postinterventionell nicht mit G-CSF behandelt.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wies zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Die mediane Verweildauer betrug für die Gruppe mit G-CSF 19 Tage (16-47) im Vergleich zu der Gruppe ohne G-CSF 22 Tage (12-31). Bezüglich der Fiebertage waren diese in der Gruppe ohne G-CSF doppelt so hoch im Median (1 Tag (0-5)) verglichen mit der Gruppe mit G-CSF (0 Tage (0-12)). Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,10).

In der Gruppe mit G-CSF waren die Tage unter antibiotischer Behandlung nicht signifikant weniger, im Median 6,5 Tage (0-26; p=0,07). In Bezug auf die Tage einer antimykotischen Therapie waren diese signifikant weniger unter G-CSF, im Median 5 Tage (0-47; p=0,01).

Im Vergleich der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate fiel auf, dass zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied vorlag.

Das Engraftment für Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ erfolgte signifikant schneller unter Gabe von G-CSF (10 Tage (9-39)) verglichen mit der Gruppe ohne G-CSF (14,5 Tage (10-20)). Ebenso lag ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Engraftment der Thrombozyten $\geq 20000/\mu\text{l}$ vor zugunsten der Gruppe mit G-CSF (11 Tage (9-22); p=0,01) im Vergleich zur Gruppe ohne G-CSF (16,5 Tage (8-21)). Die beschriebenen Ergebnisse werden in Tabelle 11 präsentiert.

Tabelle 11 Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1=Neupogen nach 2. HDCT/ASZT und Gruppe 2=kein Neupogen nach 2. HDCT/ASZT

	Mit G-CSF *n=17	Ohne G-CSF *n=26	Signifikanzwert°
Krankenhaustage	19 (16-47)	22 (12-31)	p=0,30
Fiebertage	0 (0-12)	1 (0-5)	p=0,10
Antibiotikatage	6,5 (0-26)	9,5 (0-18)	p=0,07
Antimykotikatage	5 (0-47)	19 (10-26)	p=0,01
Erythrozyten- konzentrate	0 (0-12)	0 (0-6)	p=0,30
Thrombozyten- konzentrate	1 (0-12)	1 (0-3)	p=0,09
Tag, wenn Leukozyten >1000/ μ l	10 (9-39)	14,5 (10-20)	p<0,0001
Tag, wenn Thrombozyten >20000/ μ l	11 (9-22)	16,5 (8-21)	p=0,01

*n= Patientenzahl; angegeben sind Median und (Range); °Wilcoxon Two-Sample Test

3.6.7 Vergleich des Engraftments nach 1. und 2. HDCT/ASZT

Das Engraftment für Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $\geq 20000/\mu\text{l}$ ergab im Vergleich zwischen 1. und 2. HDCT/ASZT keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 12).

Tabelle 12 Vergleich des Engraftments nach 1. und 2. HDCT/ASZT

	Engraftment nach 1. HDCT	Engraftment nach 2. HDCT	Signifikanzwert [°]
Tag, wenn Leukozyten >1000/ μl	13 (8-24)	12 (9-39)	p=0,30
Tag, wenn Thrombozyten >20000/ μl	13 (8-26)	14 (8-22)	p=0,14

angegeben sind Median und (Range); [°]T-Test

3.6.8 Vergleich der Supportivtherapie nach 1. und 2. HDCT/ASZT

In Tabelle 13 ist der Vergleich der Supportivtherapie nach 1. und 2. HDCT/ASZT dargestellt.

Krankenhaus-, Fiebertage sowie Antibiotika- und Antimykotikage wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. Ebenso unterschieden sich nicht signifikant die Anzahl der Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate nach 1. und 2. HDCT/ASZT. Der Vergleich des Engraftments der Leukozyten und Thrombozyten zwischen den beiden HDCT wick nicht signifikant voneinander ab.

Tabelle 13 Vergleich der Supportivtherapie nach 1. und 2. HDCT/ASZT

	Supportivtherapie nach 1. HDCT	Supportivtherapie nach 2. HDCT	Signifikanzwert°
Krankenhaustage	21 (16-30)	21 (12-47)	p=0,90
Fiebertage	2 (0-8)	1 (0-12)	p=0,54
Antibiotikage	8 (0-26)	7 (0-47)	p=0,80
Antimykotikage	19 (5-30)	20 (10-35)	p=0,24
Erythrozyten- Konzentrate	2 (0-8)	0 (0-12)	p=0,83
Thrombozyten- Konzentrate	1 (0-11)	1 (0-12)	p=0,90
Tag, wenn Leukozyten >1000/ μ l	13 (8-24)	12 (9-39)	p=0,30
Tag, wenn Thrombozyten >20000/ μ l	13 (8-26)	14 (8-22)	p=0,14

angegeben sind Median und (Range); °T-Test

4 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Analyse beruht auf den Daten von 44 Patienten mit MM: 15 Patienten wurden von Oktober 1992 bis Oktober 2000 in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie (Leiter: Prof. Dr. D. Huhn), Universitätsklinikum Charité/Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität Berlin, und 29 Patienten von August 1990 bis April 2006 in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie (Leiter: Prof. Dr. A. Neubauer), Universitätsklinikum Marburg, mit einer Tandem-HDCT gefolgt von einer ASZT behandelt. Im Vordergrund dieser Arbeit stehen der Vergleich der hämatopoetischen Rekonstitution über das Engraftment der Leukozyten und Thrombozyten sowie der Vergleich hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Fiebertage, der Dauer der antibiotischen und antimykotischen Therapie und der Anzahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate im Verlauf nach dem 1. und 2. Zyklus einer HDCT/ASZT.

Mitte der 80er Jahre wurde durch Barlogie die autologe Knochenmarktransplantation in der Therapie des MM eingeführt. Die Regenerationszeit der Neutrophilen und Thrombozyten betrug in den damaligen Studien zwischen zwei und drei Wochen (10,45,46,72).

1990 wurde durch Gianni eine komplette und anhaltende hämatopoetische Rekonstitution nach Transplantation von peripheren hämatopoetischen Stammzellen bei MM-Patienten beschrieben, die zuvor durch eine Chemotherapie plus GM-CSF aus dem Knochenmark ins periphere Blut mobilisiert wurden (66). Die autologe Blutstammzelltransplantation löste die autologe Knochenmarktransplantation im Laufe der Jahre ab. Der Vorteil der ASZT besteht vor allem in der schnelleren Regeneration der Hämatopoese, die meistens innerhalb von 14 Tagen erfolgt, d.h. etwa eine Woche früher als bei autologer Knochenmarktransplantation (17,18). In Folge wird das Auftreten behandlungsbezogener Morbidität und Mortalität signifikant reduziert.

Anfang der 90er Jahre wurde von Barlogie das Konzept der Tandem-HDCT mit Melphalan (200 mg/m²) gefolgt von ASZT entwickelt.

4.1 Hämatopoetische Rekonstitution

4.1.1 Erste HDCT/ASZT: Dosis der transfundierten CD34+ Zellen und Engraftment

Den 44 Patienten wurde im Median eine Dosis von $5,2 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg ($2,5-25,0 \times 10^6$) injiziert. 98% der Patienten erhielten $>2,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg. Das Engraftment erfolgte im Median sowohl für die Leukozyten als auch für die Thrombozyten am Tag 13.

In den meisten Publikationen wird als minimale Zell-Dosis die Transplantation von $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg gesehen (118). Ein Unterschreiten dieser Mindestdosis an CD34+ Zellen im Transplantat stellt eine relative Kontraindikation für eine HDCT dar (118).

Eine Studie von Lefrère et al prüfte den Zusammenhang zwischen CD34+ Zelldosis in der ASZT und einer optimalen hämatologischen Rekonstitution in der Behandlung von multiplen Myelomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (112). Die Patienten (n=80) erhielten keine hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in der Posttransplantationsphase. Ihre Daten bekräftigten die Korrelation zwischen der transplantierten CD34+ Zelldosis und der Zeit bis zur hämatologischen Regeneration nach HDCT. Eine Anzahl an CD34+ Zellen $>5,0 \times 10^6$ /kg bewirkte eine schnellere hämatopoetische Rekonstitution als eine Zelldosis $<5,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg. Folglich wurde das mediane Engraftment der Granulozyten an Tag 15 vs. Tag 22 festgehalten. Jedoch war das Engraftment der Thrombozyten mit Tag 12 vs. Tag 12,5 nicht unterschiedlich. Klaus et al überprüften den Effekt der CD34+ Zelldosis auf die hämatopoetische Rekonstitution bei 508 Patienten mit multiplem Myelom nach HDCT/ASZT ohne Einsatz von G-CSF (87). In dieser Studie wurden die bisherigen Daten bekräftigt, dass eine zunehmende Anzahl an transplantierten CD34+ Zellen/kg die hämatopoetische Regeneration der Patienten nach HDCT verbessert. Die Dauer bis zum Engraftment der Leukozyten verhielt sich umgekehrt proportional zur transplantierten CD34+ Zelldosis, d.h. medianes Engraftment der Leukozyten $>1000/\mu\text{l}$ nach ASZT mit $<3,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg an Tag 15 und an Tag 12 nach ASZT mit $\geq 6,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg. Die Unterschiede

hinsichtlich des Engraftment der Thrombozyten $>20000/\mu\text{l}$ in Anbetracht der o.g. CD34+ Zelldosen waren grenzwertig signifikant, Tag 13 vs. Tag 10.

Diesen Ausführungen zufolge beträgt die optimale Zelldosis für eine ASZT $\geq 5,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg, eine Zelldosis von $2,5 \times 10^6$ bis $5,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg ist jedoch für eine sichere hämatopoetische Rekonstitution ausreichend.

4.1.1.1 Erste HDCT/ASZT: Einfluß von G-CSF auf das Engraftment

Um den Einfluss des G-CSF auf den Verlauf des Engraftments nach erster HDCT/ASZT zu beurteilen, erfolgte eine Subgruppenanalyse: 45 % der Patienten erhielten G-CSF (Gruppe 1) und 55 % der Patienten wurden nicht mit G-CSF behandelt (Gruppe 2).

In Gruppe 1 war das Engraftment für die Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ im Median an Tag 10 signifikant schneller im Vergleich zu Tag 14 in Gruppe 2. Das Engraftment der Thrombozyten $\geq 20000/\mu\text{l}$ wurde mit G-CSF im Median an Tag 11 und ohne G-CSF im Median an Tag 13 erreicht, dieser Unterschied war aber nicht signifikant.

Bensinger et al untersuchten die Daten von 243 Patienten mit diversen Malignomen, die mit einer HDCT und/oder TBI behandelt wurden (23). Postinterventionell erhielten 72 Patienten (30%) G-CSF oder GM-CSF. Den Patienten wurde im Median $6,6 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg reinjiziert. Das Engraftment der Granulozyten $1000/\mu\text{l}$ wurde im Median an Tag 12 und das Engraftment der Thrombozyten im Median an Tag 10 erreicht. Die Dosis der CD34+ Zellen und die Applikation eines hämatopoetischen Wachstumsfaktors nach ASZT beeinflussten die Rekonstitution der Granulozyten signifikant. Unter Anwendung von G- oder GM-CSF kam es jedoch zu einer signifikanten Verzögerung des Engraftments der Thrombozyten bei den Patienten, die weniger als $<5,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg erhalten hatten. Im Gegensatz wurde kein wahrnehmbarer Unterschied bei einer ASZT mit $>5,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg verzeichnet.

Schwella et al untersuchten den Zusammenhang zwischen der Dosis der transplantierten Blutstammzellen und dem Engraftment nach HDCT bei

Patienten mit Hodenkarzinom (150). Nach ASZT mit einer medianen Dosis von $5,8 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg wurde die hämatopoetische Regeneration der Leukozyten $>1000/\mu\text{l}$ an Tag 9 und der Thrombozyten $>20000/\mu\text{l}$ an Tag 11 erreicht. Eine signifikant schnellere hämatopoetische Rekonstitution der Leuko- und Thrombozyten wurde mit einer Dosis von $\geq 2,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg erzielt.

In einer Analyse der Thrombozytenregeneration nach ASZT und G-CSF-Applikation bei 31 Patienten mit multiplen Myelom oder Non-Hodgkin-Lymphom stellten Hermouet et al fest, dass eine Dosis von $\geq 2,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg zu einem sicheren Engraftment der Thrombozyten $>20000/\mu\text{l}$ und der Granulozyten $>500/\mu\text{l}$ innerhalb weniger als 14 Tage führte, im Median jeweils an Tag 13 und Tag 12 (77).

Piccirillo et al untersuchten den Effekt von G-CSF nach erfolgter HDCT/ASZT auf die Kinetik der hämatopoetischen Rekonstitution bei 32 Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen (Non-Hodgkin-Lymphom, MM, Morbus Hodgkin) (129). Der Einsatz von G-CSF nach ASZT mit einer medianen Dosis von $4,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg beschleunigte signifikant nur die Rekonstitution der Granulozyten $>1000/\mu\text{l}$, jedoch nicht der Thrombozyten. Mit G-CSF wurde das mediane Engraftment der Granulozyten an Tag 12 und ohne G-CSF an Tag 21 erreicht. Das mediane Engraftment der Thrombozyten an Tag 19 war in beiden Gruppen gleich. Um eine sichere hämatopoetische Rekonstitution nach ASZT zu erzielen, empfahlen die Autoren eine Mindestdosis von $2,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg.

Martino et al untersuchten die Wirkung von G-CSF nach HDCT/ASZT bei 37 Patienten mit MM (114). Nach ASZT mit einer medianen Dosis von $4,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg regenerierten sich die Granulozyten $>1000/\mu\text{l}$ im Median an Tag 12 und die Thrombozyten $>20000/\mu\text{l}$ an Tag 11.

Im Vergleich der Literaturangaben mit den Ergebnissen der vorliegenden retrospektiven Analyse zur ersten HDCT/ASZT stimmen die erfassten Daten zur hämatopoetischen Rekonstitution annähernd überein (s. 4.1.1 und 4.1.1.1).

4.1.2 Zweite HDCT/ASZT: Dosis der transfundierten CD34+ Zellen und Engraftment

Den 43 Patienten wurde im Median eine Dosis von $4,6 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg (1,0-17,4) injiziert. Das Engraftment erfolgte für die Leukozyten $>1000/\mu\text{l}$ im Median an Tag 12 und für die Thrombozyten $>20000/\mu\text{l}$ an Tag 14.

4.1.2.1 Zweite HDCT/ASZT: Einfluß von G-CSF auf das Engraftment

Um den Einfluss des G-CSF auf den Verlauf des Engraftments nach zweiter HDCT/ASZT zu beurteilen, erfolgte eine Subgruppenanalyse: 40 % der Patienten erhielten G-CSF (Gruppe 1) und 60 % der Patienten wurden nicht mit G-CSF behandelt (Gruppe 2).

In Gruppe 1 war das Engraftment für die Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ im Median an Tag 10 signifikant früher im Vergleich zu Tag 14,5 in Gruppe 2. Das Engraftment der Thrombozyten $\geq 20000/\mu\text{l}$ war in der Gruppe mit G-CSF im Median an Tag 11 signifikant schneller als ohne G-CSF an Tag 16,5 erreicht.

Hinsichtlich der vorliegenden Ergebnisse in den Kapiteln 4.1.2 und 4.1.2.1 ergab die Literaturdurchsicht keine ausreichenden Angaben, um die getroffenen Aussagen zu belegen bzw. zu widerlegen.

4.1.3 Vergleich des Engraftments nach 1. und 2. HDCT/ASZT

Im Vergleich zwischen 1. und 2. HDCT/ASZT ergab sich für das Engraftment der Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ (Tag 13 vs Tag 12) und Thrombozyten $\geq 20000/\mu\text{l}$ (Tag 13 vs Tag 14) keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In der Literatur gibt es lediglich nur wenige Daten, die Single- vs. Tandemtransplantation bezüglich der hämatologischen Rekonstitution vergleichen.

Tricot et al stellten die Ergebnisse der hämatopoetischen Rekonvaleszenz nach erster und zweiter HDCT/ASZT in der Behandlung des MM gegenüber (170). In

einer multivariaten Analyse zeigte sich, dass sowohl für die erste als auch die zweite Transplantation die Menge der transplantierten CD34+ Zellen $\geq 2,0 \times 10^6/\text{kg}$ für ein schnelles Engraftment der Granulozyten und Thrombozyten entscheidend war. Ein signifikanter Unterschied stellte sich im Vergleich der hämatologischen Rekonstitution nach erster und zweiter HDCT/ASZT nicht heraus. Sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten HDCT wurde das mediane Engraftment der Thrombozyten $>50000/\mu\text{l}$ an Tag 12 erreicht.

Diesen Ausführungen zufolge bestehen keine signifikanten Unterschiede in der hämatopoetischen Rekonstitution nach erster und zweiter HDCT/ASZT.

Im Vergleich der Literaturangaben mit den Ergebnissen der vorliegenden retrospektiven Analyse zum Vergleich zwischen erster und zweiter HDCT/ASZT stimmen die erfassten Daten annähernd überein (s. 4.1.3).

4.2 Supportivtherapie

4.2.1 Erste HDCT/ASZT

Der stationäre Aufenthalt der 44 Patienten dauerte im Median 21 Tage (16-30), während dieser Zeit wurde im Median an 2 Tagen (0-8) Fieber gemessen. Die Anzahl der Tage, an denen die Patienten mit Antibiotika behandelt wurden, betrug im Median 8 Tage (0-26). Im stationären Verlauf wurden im Median 2 (0-8) Erythrozytenkonzentrate sowie 1 (0-11) Thrombozytenkonzentrat transfundiert.

4.2.1.1 Prädiktiver Wert der transfundierten CD34+ Zellen nach 1. HDCT/ASZT auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie

Die Überprüfung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den transfundierten CD34+ Zellen/kg und der Anzahl von Krankenhaus- und Fiebertagen sowie den Antibiotiktagen erwies sich ohne Anhalt für eine statistische Signifikanz mit Ausnahme der Krankenhaustage ($p=0,05$).

Die Beziehung zwischen der Dosis der transfundierten CD34+ Zellen/kg und den Erythrozytenkonzentraten war ohne Signifikanz, dagegen war der Bezug zu den Thrombozytenkonzentraten signifikant ($p=0,04$).

Es gibt nur wenige Studien, die die Supportivtherapie und Dauer des stationären Aufenthaltes nach HDCT/ASZT analysieren.

In der retrospektiven Studie von Uyl-de Groot et al waren 26 Patienten mit MM im Median 19 Tage stationär (172). Sie wurden über einen medianen Zeitraum von 8 Tagen antibiotisch behandelt. Der Verbrauch an Blutprodukten belief sich im Median auf 6 Erythrozytenkonzentrate und 21 Thrombozytenkonzentrate.

Lefrère et al untersuchten in ihrer Arbeit die Auswirkung der transplantierten CD34+ Zelldosis auf den Verbrauch der Blutprodukte (112). Die Patienten erhielten nach der ASZT keine hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Zwischen Gruppe 1 ($2,5-5,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg) und Gruppe 2 ($>5,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg) wurde kein signifikanter Unterschied in der medianen Anzahl an transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate nach ASZT gefunden, bezüglich der Thrombozytenkonzentrate wurden im Median 17 und 15 verbraucht. Im Median wurden in beiden Gruppen 4 Erythrozytenkonzentrate übertragen.

Neben dem Verbrauch an Blutprodukten wurden in einer Studie von Klaus et al auch die Anzahl der Fiebertage und der antibiotischen Therapie in Abhängigkeit der transplantierten CD34+ Zelldosis ohne G-CSF ermittelt (87). Die Anzahl der Krankenhaustage korrelierte umgekehrt zur transplantierten CD34+ Zelldosis. Eine höhere CD34+ Zelldosis ($\geq 6,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg) hatte eine schnellere hämatopoetische Rekonstitution und einen kürzeren jedoch nicht signifikanten stationären Aufenthalt zu Folge als eine Dosis von $<3,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg, im Median 16 Tage vs. 17 Tage. Allerdings war der Effekt auf eine Reduktion der Fieber- und Antibiotikatage gering und nicht signifikant.

4.2.1.2 Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1=Neupogen nach 1. HDCT/ASZT und Gruppe 2=kein Neupogen nach 1. HDCT/ASZT

Um den Einfluss des G-CSF auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie nach erster HDCT/ASZT zu beurteilen, erfolgte eine

Subgruppenanalyse: 45 % der Patienten erhielten G-CSF (Gruppe 1) und 55 % der Patienten wurden nicht mit G-CSF behandelt (Gruppe 2).

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wies zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Die mediane Verweildauer betrug für die Gruppe mit G-CSF 22 Tage (17-29) im Vergleich zu der Gruppe ohne G-CSF 20 Tage (16-30). Bezüglich der Fiebertage waren diese in der Gruppe ohne G-CSF doppelt so hoch im Median (2 Tage) verglichen mit der Gruppe mit G-CSF (1 Tag). In der Gruppe mit G-CSF waren die Tage unter antibiotischer Behandlung kürzer, im Median 6,5 Tage (0-26). Im Vergleich der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate fiel auf, dass in der Gruppe mit G-CSF weniger Erythrozytenkonzentrate benötigt wurden: im Median 0 (0-6) vs. 2 (0-8). Die Anzahl der Thrombozytenkonzentrate unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant: im Median 1 (0-11) vs. 1 (0-7).

Ketterer et al hielten in ihrer Studie fest, eine Transplantation mit $\geq 15,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg verkürzte die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und reduzierte sowohl die Fiebertage als auch die Tage mit einer antibiotischen Therapie (85). Die 166 Patienten erhielten nach der ASZT G- oder GM-CSF. Die „hohe“ CD34+ Zelldosis führte außerdem zu einer schnelleren Unabhängigkeit von Thrombozytenkonzentraten. Nach einer Transplantation mit $\geq 15,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg dauerte der stationäre Aufenthalt im Median 13 Tage vs. 17 Tage bei Gabe von $\leq 2,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg. Eine antibiotische Therapie wurde im Median über 9 vs. 12 Tage appliziert. In diesem Zeitraum erhielten die Patienten im Median 2 vs. 4 Erythrozytenkonzentrate und 1 vs. 3 Thrombozytenkonzentrate.

In einer Studie von Piccirillo et al wurde u.a. der Einfluss des G-CSF auf die Supportivtherapie nach HDCT/ASZT bei Patienten mit MM analysiert (129). Unter Applikation von G-CSF verkürzten sich neben den Krankenhaus- auch die Fiebertage: 24 vs 28 Tage und 2 vs 3 Tage. Ebenso waren die Anzahl der Tage einer antibiotischen Behandlung niedriger (11 vs 16). Die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate unterschied sich nicht, es wurden ohne G-CSF jedoch mehr Thrombozytenkonzentrate benötigt als mit G-CSF (2 vs 1).

Martino et al untersuchten beim MM den Einfluss von G-CSF nach HDCT/ASZT auf die supportivtherapeutischen Maßnahmen (114). Im Median dauerte der

Krankenhausaufenthalt 16 Tage, während dieser Zeit wurden im Median 4 Fiebertage aufgezeichnet. Es wurden im Median 0 Erythrozyten- und 1 Thrombozytenkonzentrat transfundiert.

Den aufgeführten Daten unter 4.2.1.1 und 4.2.1.2 ist zu entnehmen, dass keine signifikante Unterschiede hinsichtlich der supportiven Maßnahmen, wie antibiotische Behandlung und Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes besteht. Von Bedeutung sind die transfundierte CD34+ Zelldosis und die Applikation von G-CSF nach ASZT. Transplantationen mit $\geq 6,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg verkürzen den stationären Aufenthalt, aber führen zu keiner signifikanten Senkung der Fieber- und Antibiotikage. Desweiteren bewirkt eine Dosis $\geq 6,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg eine Reduktion des Bedarfs an Blutkomponenten, besonders der Thrombozytenkonzentrate. Unter Zusatz von G-CSF nach Transplantation sind keine signifikanten Unterschiede zu erheben. In Zusammenschau mit der vorliegenden retrospektiven Studie liegt keine maßgebliche Abweichung vor. Die erhobenen Daten werden nahezu bestätigt (s. 4.2.1.1 und 4.2.1.2)

4.2.2 Zweite HDCT/ASZT

Der stationäre Aufenthalt der 43 Patienten dauerte im Median 21 Tage (12-47), während dieser Zeit wurde im Median an 1 Tag (0-12) Fieber dokumentiert. Die Anzahl der Tage, an denen die Patienten mit Antibiotika behandelt wurden, betrug im Median 7 Tage (0-47). Im stationären Verlauf wurden im Median 0 (0-12) Erythrozytenkonzentrate sowie 1 (0-12) Thrombozytenkonzentrat transfundiert.

4.2.2.1 Prädiktiver Wert der transfundierten CD34+ Zellen nach 2. HDCT/ ASZT auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie

Die Überprüfung einer Korrelation zwischen der Dosis der transfundierten CD34+ Zellen/kg und der Anzahl der Krankenhaus-, Fieber- und Antibiotikage erwie sich ohne Anhalt für eine statistische Signifikanz.

Ebenfalls war die Korrelation zwischen den transfundierten CD34+ Zellen/kg und den verabreichten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten ohne statistische Signifikanz.

4.2.2.2 Gruppenvergleich zwischen Gruppe 1=Neupogen nach 2. HDCT/ ASZT und Gruppe 2=kein Neupogen nach 2. HDCT/ASZT

Um den Einfluss des G-CSF auf den stationären Verlauf und die Supportivtherapie nach zweiter HDCT/ASZT zu beurteilen, erfolgte eine Subgruppenanalyse: 40% der Patienten erhielten G-CSF (Gruppe 1) und 60% der Patienten wurden nicht mit G-CSF behandelt (Gruppe 2).

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wies zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf: die mediane Verweildauer betrug für die Gruppe mit G-CSF 19 Tage im Vergleich zu der Gruppe ohne G-CSF 22 Tage. Bezüglich der Anzahl der Fieber- und Antibiotikage, der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate lag zwischen beiden Gruppen statistisch kein signifikanter Unterschied vor.

Hinsichtlich der vorliegenden Ergebnisse in den Kapiteln 4.2.2.1 und 4.2.2.2 ergab die Literaturdurchsicht keine ausreichenden Angaben, um die getroffenen Aussagen zu belegen bzw. zu widerlegen.

4.2.3 Vergleich der Supportivtherapie nach 1. und 2. HDCT/ASZT

Nach 1. und 2. HDCT/ASZT wiesen die Krankenhaus-, Fieber- und Antibiotikage keinen signifikanten Unterschied auf. Ebenso war die Anzahl der

transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate in beiden Gruppen vergleichbar.

Über den Vergleich der Krankenhaus-, Fiebertage sowie Tage der antibiotischen Therapie als auch der Verbrauch von Blutprodukten nach 1. und 2. HDCT/ASZT sind die Literaturangaben unzureichend. Allgemein gilt, dass eine Tandemtransplantation mit einer moderaten Toxizität sicher durchführbar ist (71,152,170). Damit lassen sich die Ergebnisse des direkten Vergleichs der aktuellen Arbeit mit Daten aus der Literatur nicht belegen.

4.3 Schlussfolgerung

Aus der retrospektiven Analyse der vorliegenden Arbeit, die einen Vergleich hinsichtlich der hämatopoetischen Rekonstitution, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Anzahl der Fiebertage, der Dauer der antibiotischen Therapie und der Zahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate in Bezug auf die erste und zweite HDCT/ASZT zieht, lassen sich folgende Ergebnisse ableiten:

1. Nach dem 1. Zyklus HDCT/ASZT besteht zwischen der Dosis der transfundierten CD34+ Zellen und der Dauer der stationären Behandlung sowie dem Engraftment der Thrombozyten eine Korrelation.
2. Die Applikation von G-CSF nach erster HDCT/ASZT beeinflusst die Anzahl der Fiebertage und die Dauer der antibiotischen Behandlung wie das Engraftment der Leukozyten.
3. Nach der zweiten HDCT/ASZT besteht zwischen den transfundierten CD34+ Zellen und dem Engraftment der Thrombozyten eine Korrelation.
4. Die Applikation von G-CSF nach zweiter HDCT/ASZT beeinflusst das Engraftment der Leuko- und Thrombozyten.
5. Im Hinblick auf die Zahl der Tage mit Fieber und Antibiotikatherapie, den Krankenhausaufenthalt sowie die Anzahl der Transfusionen mit Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten als auch auf das Engraftment der Leuko- und Thrombozyten bestehen zwischen erster und zweiter HDCT/ASZT keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend kann eine Tandemtransplantation bei Patienten mit MM empfohlen werden, wenn ausreichend CD34+ Zellen für zwei Transplantationen gewonnen werden können. Aufgrund der kleinen Fallzahl der vorliegenden Analyse ist jedoch eine prospektiv randomisierte Studie wünschenswert, um die Ergebnisse der aktuellen Arbeit, die den Posttransplantationsverlauf nach dem 1. und 2. Zyklus HDCT/ASZT untersucht, zu überprüfen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 44 Patienten (19 Frauen, 25 Männer) retrospektiv analysiert, die an einem MM erkrankt waren und die mit einer Tandem-HDCT gefolgt von einer ASZT behandelt wurden. Hauptaspekte der Arbeit waren der Vergleich der hämatopoetischen Rekonstitution über das Engraftment der Leukozyten und Thrombozyten sowie der Vergleich hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Anzahl der Tage mit Fieber und mit antibiotischer Therapie und der Anzahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate in der Posttransplantationsphase nach 1. und 2. HDCT/ASZT.

Zum Zeitpunkt der Diagnose betrug das Alter der Patienten im Median 55 Jahre (38-65). Die meisten Patienten (72%) erhielten zur Induktion eine Kombinationschemotherapie mit Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD). Der Zeitabschnitt von der Diagnosestellung bis zur Mobilisation der peripheren Blutstammzellen belief sich im Median auf 6 Monate (1,2-52). Zur Mobilisation erhielten die meisten Patienten (64%) Cyclophosphamid in einer medianen Dosis von $2,0 \text{ g/m}^2$ (0,4-4,0) plus G-CSF. Mittels Leukapherese wurden 12 Tage (9-18) nach Beginn der Mobilisation im Median $8,8 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg ($3,1-34,0 \times 10^6$) gesammelt. Nach der 1. HDCT wurden im Median $5,2 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg ($2,5-25,0 \times 10^6$) und nach der 2. HDCT im Median $4,6 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg ($1,0-17,4 \times 10^6$) reinjiziert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem 1. und 2. Zyklus HDCT/ASZT hinsichtlich des Engraftments der Leukozyten $>1000/\mu\text{l}$ im Median an Tag 13 (8-24) vs. Tag 12 (9-39) und des Engraftments der Thrombozyten $>20000/\mu\text{l}$ im Median an Tag 13 (8-26) vs. Tag 14 (8-22) eruiert. Die mediane Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate betrug 2 (0-8) nach der 1. HDCT/ASZT im Vergleich zu 0 (0-12) nach der 2. HDCT/ASZT. Der Unterschied war nicht signifikant. Die Anzahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate nach 1. und 2. HDCT/ASZT ergab keinen signifikanten Unterschied: im Median 1 (0-11) vs. 1 (0-12). Im Vergleich der 1. und 2. HDCT/ASZT wurden die Patienten im Median 8 Tage (0-26) vs. 7 Tage (0-47) antibiotisch behandelt, dieser Unterschied war nicht signifikant.

Zwischen beiden Gruppen gab es auch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der medianen Dauer des Krankenhausaufenthaltes: 21 Tage (16-30) vs. 21 Tage (12-47).

Zusammenfassend ergibt der Vergleich der Zeit bis zur hämatopoetischen Rekonstitution und des Aufwands supportivtherapeutischer Maßnahmen und der Dauer des stationären Posttransplantationsaufenthaltes zwischen der ersten und zweiten HDCT/ASZT keine signifikanten Unterschiede. Somit ist auch der 2. Zyklus der Tandem-Transplantation bei Patienten mit MM ohne signifikante Toxizität sicher durchzuführen.

6 Literatur

- 1 Alegre A, Tomas JF, Martinez-Chamorro C, Gil-Fernandez JJ, Fernandez-Villalta MJ, Arranz R, et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 20: 211-217
- 2 Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. Multiple Myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International Journal of Cancer* 2007; 120: 40-61
- 3 Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Annals of Internal Medicine* 1986; 105: 8-11
- 4 Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Archives of Internal Medicine* 1990; 150: 1693-1695
- 5 Alexanian R, Dimopoulos MA, Hester J, Delsalle K, Champlin R. Early myelo-ablative therapy for multiple myeloma. *Blood* 1994; 84: 4278-4282
- 6 Alexanian R, Weber D, Delasalle K, Handy B, Champlin R, Giralt S. Clinical outcomes with intensive therapy for patients with primary resistant multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 229-234
- 7 Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2008; 22(2): 231-239

- 8 Arora M, Burns LJ, Barker JN, Miller JS, Defor TE, Olujohungbe AB, et al. Randomized comparison of granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus intensive chemotherapy for peripheral blood stem cell mobilization and autologous transplantation in multiple myeloma. *Biology of Blood Marrow Transplantation* 2004; 10: 395-404
- 9 Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 2495-2502
- 10 Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma: Intergroupe Francais du Myelome. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 91-97
- 11 Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *British Journal of Haematology* 2001; 114: 600-607
- 12 Baris D, Brown LM, Silverman DT, et al. Socioeconomic status and multiple myeloma among US blacks and whites. *American Journal of Public Health* 2000; 90: 1277-1281
- 13 Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, Zagars G, Spitzer G, Jagannath S, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987; 70: 869-872
- 14 Barlogie B, Anaissie E, Haessler J, et al. Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer* 2008; 113: 355-359

- 15 Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *British Journal of Haematology* 2007; 138: 176-185
- 16 Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986; 67: 1298-1301
- 17 Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55-65
- 18 Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 929-936
- 19 Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008; 112: 3115-3121
- 20 Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 1021-1030
- 21 Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F, Angtuaco E, Walker R, Epstein J, et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2006; 135: 158-164

- 22 Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, et al. Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood* 2008; 112: 3122-3125
- 23 Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13: 2547-2555
- 24 Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88: 2787-2793
- 25 Bergsagel D. The incidence and epidemiology of plasma cell neoplasms. *Stem Cells* 1995; 13 (suppl): 1-9
- 26 Bergsagel DE, Sprague CC, Austin C, Griffith KM. Evaluation of new Chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemotherapy Reports* 1962; 21: 87-99
- 27 Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. *European Journal of Haematology* 2006; 77: 378-386
- 28 Björkstrand B, Goldstone AH, Ljungman P, Brandt L, Brunet S, Carlson K, et al. Prognostic factors in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: an EBMT Registry Study. *European Group for Bone Marrow Transplantation. Leukemia and Lymphoma* 1994; 15: 265-272
- 29 Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al.. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158: 1889-1893

- 30 Blade J, Rosinol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106: 3755-3759
- 31 Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 99-166
- 32 Bruns I, Steidl U, Kronenwett R, Fenk R, Graef T, Rohr UP, et al. A single dose of 6 or 12 mg of pegfilgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization results in similar yields of CD34+ progenitors in patients with multiple myeloma. *Transfusion* 2006; 46: 180-185
- 33 Caers J, Vande Broek I, et al. Multiple myeloma-an update on diagnosis and treatment. *European Journal of Haematology* 2008; 81: 329-343
- 34 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1625-1638
- 35 Cavo M, Cellini C, Zamagni E, Tosi P, Cangini D, Tacchetti P, et al. Superiority of double versus single autologous stem cell transplantation as first-line therapy for multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104: Abstract 536
- 36 Cavo M, Testoni N, Terragna C, et al. Superior rate of complete response with up-front velcade-thalidomide-dexamethasone versus thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma is not affected by adverse prognostic factors, including high-risk cytogenetic abnormalities. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: Abstract 1662

- 37 Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 2434-2441
- 38 Cavo M. Double vs single autologous transplantation and role of added thalidomide as primary therapy for multiple myeloma, 10th International Myeloma Workshop, Sydney, April 2005. Accessed 21 May 2007 at http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005_Cavo_P8.pdf
- 39 Chang H, Qi XY, Samiee S, et al. Genetic risk identifies multiple myeloma patients who do not benefit from autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 36: 793-796
- 40 Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1875-1883
- 41 Child JA. Update on high dose therapy: the MRC Studies, 10th International Myeloma Workshop, Sydney, April 2005. Accessed 21 May 2007 at http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005_Child_P8.pdf
- 42 Chow CC, Mo KL, Chan CK, Lo HK, Wong KS, Chan JC. Renal impairment in patients with multiple myeloma. *Hong Kong Medical Journal* 2003; 9: 78-82
- 43 Corso A, Arcaini L, Caberlon S, Zappasodi P, Mangiacavalli S, Lorenzi A, et al. A combination of dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin is less toxic and more effective than high-dose cyclophosphamide for peripheral stem cell mobilization in multiple myeloma. *Haematologica* 2002; 87: 1041-1045

- 44 Cremer FW, Kiel K, Wallmeier M, Haas R, Goldschmidt H, Moos M. Leukapheresis products in multiple myeloma: lower tumor load after mobilization with cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with G-CSF alone. *Experimental Hematology* 1998; 26: 969-975
- 45 Cunningham D, Paz-Ares L, Gore ME et al. High-dose melphalan for multiple myeloma. Longterm follow-up data. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12: 764-768
- 46 Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S et al. High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12: 759-763
- 47 Cuzick J. Radiation-induced myelomatosis. *New England Journal of Medicine* 1981; 304: 204-210
- 48 Desikan KR, Tricot G, Dhodapkar M, Fassas A, Siegel D, Vesole DH, et al. Melphalan plus total body irradiation (Mel-TBI) or cyclophosphamide (Mel-CY) as a conditioning regimen with second autotransplantant in responding patients with myeloma is inferior compared to historical controls receiving tandem transplants with melphalan alone. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 483-487
- 49 Desikan KR, Tricot G, Munshi NC, Anaissie E, Spoon D, Fassas A, et al. Preceding chemotherapy, tumor load and age influence engraftment in multiple myeloma patients mobilized with granulocyte colony-stimulating factor alone. *British Journal of Haematology* 2001; 112: 242-247
- 50 Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, Ayers D, Tricot G, Badros A, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95: 4008-4010

- 51 Dimopoulos MA, Hester J, Huh Y, Champlin R, Alexanian R. Intensive chemotherapy with blood progenitor transplantation for primary resistant multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 1994; 87: 730-734
- 52 Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple Myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Practice & Research: Clinical Haematology* 2005; 18: 553-568
- 53 Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus Statement. *Mayo Clinical Proceedings* 2007; 82: 323-341
- 54 Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-1473
- 55 Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-854
- 56 Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leukemia and Lymphoma* 2007; 48: 337-341
- 57 Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Genevieve F, Zandecki M et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97: 1566–1571
- 58 Ferman J, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 9227-9233

- 59 Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131-3136
- 60 Fermand JP. MAG studies (1985-2005), 10th International Myeloma Workshop, Sydney, April 2005. Accessed 2 December 2006. http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005_Fermand_P8.pdf
- 61 Fitoussi O, Perreau V, Boiron JM, Bouzigon E, Cony-Makhoul P, Pigneux A, et al. A comparison of toxicity following two different doses of cyclophosphamide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in 116 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 27: 837-842
- 62 Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Research* 2004; 64: 1546-1558
- 63 Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101: 4569–4575
- 64 Gazitt Y, Tian E, Barlogie B, Reading CL, Vesole DH, Jagannath S, et al. Differential mobilization of myeloma cells and normal hematopoietic stem cells in multiple myeloma after treatment with cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1996; 87: 805-811
- 65 Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S, Leung N, et al. Impact of age and serum creatinine value on outcome after autologous blood stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 39: 605-611

- 66 Gianni AM, tarella C, Siena S et al. Drable and complete hematopoietic reconstitution after autografting of rhGM-CSF exposed peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplantation* 1990; 6: 143-145
- 67 Goldschmidt H, Hegenbart U, Haas R, Hunstein W. Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high-dose cyclophosphamide (4 or 7 g/m²) and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 1996; 17: 691-697
- 68 Goldschmidt H. Single versus double HDT in multiple myeloma: third analysis of the trial GMMG-HD2. 10th International Myeloma Workshop, Sydney, April 2005. Accessed 2 December 2006. http://myeloma.org/pdfs/Sydney2005_Goldschmidt_P8.pdf
- 69 Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT, et al. Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 1996; 95: 349-353
- 70 Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al. International Staging System for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 3412–3420
- 71 Guba SC, Vesole DH, Jagannath S, Bracy D, Barlogie B, Tricot G. Peripheral stem cell mobilization and engraftment in patients over age 60. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 20: 1-3
- 72 Harousseau JL, Attal M, Divine M et al. Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: A report of the French registry on autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood* 1995; 85: 3077-3085

- 73 Harousseau JL, Attal M, Divine M, Milpied N, Marit G, Leblond V, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma. (Review) (35 refs.). *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15: 963-969
- 74 Harousseau JL, Attal M. The role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood Review* 2002; 16: 245-253
- 75 Harousseau JL. Role of stem cell transplantation. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2007; 21: 1157-1174
- 76 Harousseau J, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction before autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): updated data from IFM 2005/01 trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; Abstract 450
- 77 Hermouet S, Niaussat AE, Briec A, Pineau D et al. Analysis of platelet recovery after autologous transplantation with G-CSF mobilized CD34+ cells purified from leukapheresis products. *Hematology and Cell Therapy* 1997; 39: 317-325
- 78 Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al on behalf of the Myeloma Group of Western Sweden: Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I-a randomized study. *European Journal of Haematology* 1993; 50: 95-102
- 79 Hoering A, Crowley J, Shaughnessy JD Jr, et al. Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in total therapy protocols. *Blood* 2009; 114(7): 1299-1305

- 80 International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology* 2003; 121: 749-757
- 81 Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2005; 129: 776-783
- 82 Jantunen E, Kuitinen T, Penttila K, Lehtonen P, Mahlamaki E, Nousiainen T. High-dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (> or 65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 917-922
- 83 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 2137-2150
- 84 Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple Myeloma: Charging toward a bright future. *A Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57: 301-318
- 85 Ketterer N, Salles G, Raba M et al. High CD34+ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood* 1998; 91: 3148-3155
- 86 Kim JS, Kim K, Cheong JW, et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biological Blood Marrow Transplantation* 2009; 15: 463-470

- 87 Klaus J, Herrmann D, Breitzkreutz I, Hegenbart U et al. Effect of CD34+ cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *European Journal of Haematology* 2006; 78: 21-28
- 88 Klepin HD, Hurd DD. Autologous transplantation in elderly patients with multiple myeloma: are we asking the right questions? *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38: 585-592
- 89 Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma- a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *European Journal of Haematology* 1994; 53: 207-212
- 90 Knudsen LM, Rasmussen T, Jensen L, Johnsen HE. Reduced bone marrow stem cell pool and progenitor mobilisation in multiple myeloma after melphalan treatment. *Medical Oncology* 1999; 16: 245-254
- 91 Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biologic Blood Marrow Transplantation* 2007; 13: 183-196
- 92 Kroger N, Zeller W, Hassan HAT, Kruger W, Renges H, Hummel K, et al. Successful mobilization of peripheral blood stem cells in heavily pretreated myeloma patients with G-CSF alone. *Annals of Hematology* 1998; 76: 257-262
- 93 Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and metaanalysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101: 100-106

- 94 Kumar S, Flinn IW, Noga SJ, et al. Safety and efficacy of novel combination therapy with bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: initial results from the phase I/II multicenter EVOLUTION study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: Abstract 93
- 95 Kumar S, Lacy M, Dispenzieri A, Hayman S, Hogan W, Poratta L, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in patients over 70 years: a matched comparison with patients under 65 years. *Blood (ASH Annual Meetings Abstracts)* 2005; 106: Abstract 1173
- 96 Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Rajkumar SV, Zeldenrust S, et al. Analysis of outcome after autologous stem transplantation in patients with newly diagnosed myeloma: comparison of different induction regimens. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108: Abstract 3079
- 97 Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Fonseca R, Geyer S, et al. Single agent dexamethasone for pre-stem cell transplant induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34: 485-490
- 98 Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Fonseca R, Geyer S, et al. High-dose therapy and autologous stem transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34: 161-167
- 99 Kumar SK, Hayman SR, Kyle RA. Autologous stem cell transplantation in the elderly including pre- and post-treatment options. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 40:1115-1121
- 100 Kyle R, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1860-1873

- 101 Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinical Proceedings* 2003; 78: 21-33
- 102 Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3-9
- 103 Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 2582-2590
- 104 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis of monoclonal gammopathy of untermned significance. *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 564-569
- 105 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 1362-1369
- 106 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ III. Incidence of multiple myeloma in Olmstedt Country, Minnesota: trend over 6 decades. *Cancer* 2004; 101: 2667-2674
- 107 Kyle RA. Long-term survival in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1983; 308: 314-316
- 108 Lacy M, Gertz M, Dispenzieri A, Hayman S, Geyer S, Zeldenrust S, et al. Lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) in newly diagnosed myeloma: response to therapy, time to progression, and survival. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108: Abstract 798
- 109 Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clinical Proceedings* 2007; 82: 1179- 1184

- 110 Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 5775-5782
- 111 Larsson K, Bjorkstrand B, Ljungman P. Faster engraftment but no reduction in infectious complications after peripheral blood stem cell transplantation compared to autologous bone marrow transplantation. *Supportive Care Cancer* 1998; 6: 378-383
- 112 Lefrère F, Delarue R, Somme D, Levy V et al. High-dose CD34+ cells are not clinically relevant in reducing cytopenia and blood component consumption following myeloablative therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation as compared with standard dose. *Transfusion* 2002; 42: 443-450
- 113 Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, Brinch L, Backstrom B, Carlson K, et al. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *British Journal of Haematology* 2006; 133: 389-396
- 114 Martino M, Practicò G, Messina G, Irrera G et al. Pegfilgrastim compared with filgrastim after high-dose melphalan and autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *European Journal of Haematology* 2006; 77: 410-415
- 115 McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2: 822-824
- 116 Mehta J, Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Kulkarni S, Singhal S. High-dose melphalan and autotransplantation followed by post-transplant maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 1107-1114

- 117 Mehta J, Singhal S. Current status of autologous hematopoietic stem cell transplantation in myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42: 28-34
- 118 Mehta J, Singhal S. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in myeloma patients under the age of 65 years. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 40: 1101-1114
- 119 Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroup Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731-735
- 120 Morris CL, Siegel E, Barlogie B, Cottler-Fox M, Lon P, Fassas A, et al. Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (≥ 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regime. *British Journal of Haematology* 2003; 120: 413-423
- 121 Morse D, Dailey RC, Bunn J. Prehistoric multiple myeloma. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 1974; 50: 447-458 Abstract
- 122 Myeloma Trialists' Collaborative Group: Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment of multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 3832-3842
- 123 Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2008; 143: 46-53

- 124 Paiva B, Vidriales MB, Cervero J, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008; 112: 4017-4023
- 125 Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004; 104: 3052-3057
- 126 Palumbo A, Triolo S, Argentino C, Bringhen S, Dominiotto A, Rus C, et al. Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood* 1999; 94: 1248-1253
- 127 Palumbo A, Triolo S, Baldini L, Callea V, Capaldi A, De Stefano V, et al. Dose-intensive melphalan with stem cell support (CM regimen) is effective and well tolerated in elderly myeloma patients. *Haematologica* 2000; 85: 508-513
- 128 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *A Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 74-108
- 129 Piccirillo N, Sorà F, Laurenti L, Chiusolo P et al. Kinetics of hemopoietic recovery after peripheral blood stem transplantation: Impact of stem cell purification and G-CSF. *American Journal of Hematology* 2002; 69: 7-14
- 130 Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *British Journal of Haematology* 2008; 141: 512-516

- 131 Powles R, Raje N, Milan S, Millar B, Shepherd V, Mehta J, et al. Outcome assessment of a population-based group of 195 unselected myeloma patients under 70 years of age offered intensive treatment. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 20: 435-443
- 132 Powles R, Sirohi B, Kulkarni S, Treleaven J, Rudin C, Sankpal S, et al. Collection of peripheral blood stem cells in newly diagnosed myeloma patients without any prior cytoreductive therapy: the first Step towards an „operational cure“? *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30: 479-484
- 133 Pruzanski W, Gidon MS, Roy A. Suppression of polyclonal immunoglobulins in multiple myeloma: relationship to the staging and other manifestations at diagnosis. *Clinical Immunology Immunopathology* 1980; 17: 280-286
- 134 Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 431-436
- 135 Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050-4053
- 136 Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110: Abstract

- 137 Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812-817
- 138 Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple Myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinical Proceedings* 2005; 80: 1371-1382
- 139 Redzepovic J, Weinmann G, Ott I, Gust R. Current trends in multiple myeloma management. *The Journal of International Medical Research* 2008; 36: 371-386
- 140 Reece DE, Bredeson C, Perez WS, Jagannath S, Zhang MJ, Ballen KK, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients <60 vs \geq 60 years of age. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 32: 1135-1143
- 141 Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23(7): 1337-1341
- 142 Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al on behalf of the Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma: Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *British Journal of Cancer* 2000; 82: 1254-1260
- 143 Richardson P, Lonial S, Jakubowiak A, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: encouraging efficacy in high risk groups with updated results of phase I/II Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: Abstract 92

- 144 Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib demonstrates superior efficacy to high-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: final report of the APEX study. *Blood* 2004; 104: 1479 (ASH Annual Meeting abstract)
- 145 Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib demonstrates superior efficacy to high-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: updated results of the AEPX trial. *Blood* 2005; 106: 2547 (ASH Annual Meeting abstract)
- 146 Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistic Review, 1975-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/. Accessed June 15, 2007
- 147 San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 906-917
- 148 Schiller G, Sohn JP, Malone R, Bartone B, Habtemariam B, Paquette R, et al. Phase I/II trial of bortezomib maintenance following autologous peripheral blood progenitor cell transplantation as treatment for intermediate- and advanced-stage multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 108: Abstract 5433
- 149 Schwartz RN, Vozniak M. Current and emerging treatments of multiple myeloma. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2008; 14 (7) (Suppl S): 12-18
- 150 Schwella N, Beyer J, Schwaner I, Heuft HG et al. Impact of preleukapheresis cell counts on collection results and correlation of progenitor-cell dose with engraftment after high-dose chemotherapy in patients with germ cell cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14: 1114-1121

- 151 Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GE, et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003; 101: 2144-2151
- 152 Siegel DS, Desikan KR, Mehta J, Singhal S, Fassas A, Munshi N, et al. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 51-54
- 153 Singhal S, Mehta J, Desikan K, Siegel D, Singh J, Munshi N, et al. Collection of peripheral blood stem cells after a preceding autograft: unfavorable effect of prior interferon-alpha therapy. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 24: 13-17
- 154 Singhal S, Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Kulkarni S, Mehta J. Response to induction chemotherapy is not essential to obtain survival benefit from high-dose melphalan and auto-transplantation in myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30: 673-679
- 155 Singhal S. High-dose therapy and autologous transplantation. In: Mehta J, Singhal S (eds.) *Myeloma*, Martin Dunitz: London, 2002, pp 327-347
- 156 Singhal S. Treatment of multiple myeloma. *British Medical Journal* 2003; 327: 575-576
- 157 Sirohi B, Powles R, Mehta J, Rudin C, Kulkarni S, Horton C, et al. An elective single autograft with high-dose melphalan: single-center study of 451 patients. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 36: 19-24
- 158 Sirohi B, Powles R, Treleaven J, Mainwaring P, Kulkarni S, Pandha H, et al. The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged over 65 years and over. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 533-539

- 159 Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C, Groupe Francais de Cytogenetique H. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 2229–2238
- 160 Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2006; 132: 410-451
- 161 Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium with cases. *Medico- Chirurgical Transactions London* 1844; 27: 435-461
- 162 Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycine, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction therapy before high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: Abstract 653
- 163 Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: Long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica* 2007; 92: 928-935
- 164 Sonneveld P, van der Holt B, Vellenga E, Croockewit S, Verhoef G, Segeren C, et al. Intensive versus double intensive therapy in untreated multiple myeloma: final analysis of the HOVON 24 trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106: Abstract 2545
- 165 Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007; 21: 529-534
- 166 Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009; 114: 5436-5443

- 167 Tedeschi A, Barate C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Review* 2007; 21: 183-200
- 168 The NCCN Multiple Myeloma Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 1.2008) © 2007 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. Accessed March 19, 2008
- 169 Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, Bracy D, Mattox S, Vesole DH et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995; 86: 4250–4256
- 170 Tricot G, Jagannath S, Vesole D et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: Identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995; 85: 588-596
- 171 United States Food and Drug Administration. Bortezomib: supplemental new drug application approval letter (NDA 21-602/S-015). June 20, 2008. Available at www.fda.gov/cder/foi/applletter/2008/021602sel-015ltr.pdf. Accessed June 24, 2008
- 172 Uyl-de Groot CA, Ossenkoppele GJ, van Riet AAPM, Rutten FFH. The costs of peripheral blood progenitor cell reinfusion mobilised by granulocyte colony-stimulating factor following high dose melphalan as compared with conventional therapy in multiple myeloma. *European Journal of Cancer* 1994; 30A: 457-459
- 173 van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1399-1406

- 174 Wang M, Giralt S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Hematology* 2007; 12: 235-239
- 175 Weaver CH, Hazelton B, Birch R et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood* 1995; 86: 3961-3969
- 176 Zangari M, Saghafifar F, Mehta P, Barlogie B, Fink L, Tricot G. The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 29: 275-282
- 177 Zervas K, Mihou D, Katodritou I, Pouli A, Mitsouli CH, Anagnostopoulos A, et al. VAD-doxil vs. VAD doxil plus thalidomide as initial treatment in patients with multiple myeloma: a multicenter randomized trial of the Greek Myeloma Study Group. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108: Abstract 794

Abkürzungsverzeichnis

ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CFU-GM	colony-forming unit granulocyte-macrophage (koloniebildende Einheit für Granulozyten und Makrophagen)
CR	komplette Remission
d.h.	das heißt
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	ereignisfreies Überleben
et al.	et alii, et aliae oder et alia (und andere)
FACS	Fluorescence-Activated Cell Sorting (Durchflusszytometrie)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor (koloniestimulierender Faktor für Granulozyten)
GM-CSF	granulocyte macrophage colony- stimulating factor (kolonie- stimulierender Faktor für Granulozyten und Makrophagen)
HDCT	Hochdosischemotherapie
IFM	Intergroup Francais du Myélome
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgG	Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
i.v.	intravenös
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
M-Protein	monoklonales Protein
MCT	Mobilisierungstherapie
MGUS	monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MM	multiples Myelom
MNZ	mononukleäre Zelle
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nCR	near complete remission (nahezu komplette Remission)

o.g.	oben genannt
OS	Gesamtüberleben
p	Signifikanzwert
PFS	progressionsfreies Überleben
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman
s.c.	subkutan
SMM	Smoldering multiple myeloma
TBI	total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
TVT	tiefe Venenthrombose
TwistT	Zeit ohne Symptome, ohne Behandlung und ohne Behandlungs- Toxizität
VGPR	sehr gute partielle Remission
vs	versus
z.Zt.	zur Zeit

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Amon, Arnold, Aumüller, Basler, Bauer, Baum, Beato, Daume, Daut, Egbring, Emmons, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Gemsa, Geus, Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Habermehl, Happle, Havemann, Hilgermann, Joseph, Kaffarnik, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klose, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kummer, Kuni, Lang, Lange, Lauer, Lennartz, Lorenz, Maisch, Mannheim, Mannherz, Mennel, Moll, Neubauer, Oertel, Pfab, Remschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Schulz, Seifart, Seitz, Seyberth, Simon, Slenczka, Steiniger, Thomas, v. Wichert, Voigt, Wiegand

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Nimrod Schwella für die thematische Anregung der vorliegenden Arbeit und für die ausgezeichnete Betreuung während deren Durchführung. Er stand stets und in vielfacher Hinsicht als Ansprechpartner zur Verfügung und unterstützte mich beim Erstellen der Arbeit und darüber hinaus mehr, als zu verlangen war.

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Neubauer danke ich für die freundliche Aufnahme in die Abteilung Hämatologie/Onkologie und Immunologie.

Frau Renate Rausch und Herrn Dr. Lutz Edler möchte ich herzlich für die geduldige und fachlich kompetente Einweisung in die Statistik danken. Ihr Einsatz war für den Fortgang der Arbeit von großem Wert.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Dr. Claudia Pauligk für die wertvolle Unterstützung und das Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit.

Meinen Freunden danke ich für ihre persönliche Unterstützung der vorliegenden Arbeit. Sie waren mir stets eine große Hilfe.

Zu guter Letzt bin ich meinen Eltern zu größtem Dank verpflichtet. Sie haben mich in jeder Hinsicht unterstützt und es mir ermöglicht, den Weg bis hierher zu gehen.

