

Stellenwert der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

**Sabine Susanne Müller-Geilenkirchen,
geb. Geilenkirchen**

aus Bonn

2021

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Georg Feldmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Bernd Pöttsch
3. Gutachter: Prof. Dr. Mark Coburn

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.07.2021

Aus der Medizinischen Klinik III (Onkologie)
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Brossart

meinen Kindern Lisa, Niklas und Nora

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung.....	9
1.1 Definition.....	9
1.2 Epidemiologie.....	9
1.3 Ätiologie.....	9
1.4 Symptomatik.....	10
1.5 Einteilung und Diagnostik.....	10
1.5.1 Einteilung.....	10
1.5.2 Diagnostik.....	13
1.6 Prognose.....	13
1.7 Remissionsstatus.....	14
1.8 Erstlinientherapiekonzepte.....	17
1.9 Induktionstherapie.....	18
1.10 Stammzellmobilisierung.....	19
1.11 Hochdosistherapie (Melphalan).....	19
1.12 Erhaltungstherapie.....	19
1.13 Charakteristika beim Multiplen Myelom eingesetzter Einzelsubstanzen.....	20
1.13.1 Dexamethason.....	20
1.13.2 Cyclophosphamid.....	20
1.13.3 Bortezomib.....	20
1.13.4 Doxorubicin.....	21
1.13.5 Carfilzomib.....	21
1.13.6 Vincristin.....	21
1.13.7 Thalidomid.....	22
1.13.8 Lenalidomid.....	23

1.14	Therapieprotokolle.....	24
1.15	Fragestellung.....	27
2.	Material und Methoden	28
2.1	Material.....	28
2.2	Methode	28
2.3	Statistische Validierung	29
3.	Ergebnisse.....	30
3.1	Patientenkollektiv.....	30
3.2	Krankheitscharakteristika.....	30
3.3	Erstlinientherapie.....	30
3.4	Mobilisierung und Stammzelltransplantation	32
3.5	Remissionsstatus nach Stammzelltransplantation.....	32
3.6	Progression Free Survival nach Stammzelltransplantation	35
3.7	Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation	39
3.8	Toxizität	41
4.	Diskussion	43
4.1	Vergleich mit weiteren Studien	43
5.	Zusammenfassung	48
6.	Abbildungsverzeichnis	50
7.	Tabellenverzeichnis	51
8.	Literaturverzeichnis.....	52
9.	Danksagung.....	59

Abkürzungsverzeichnis

ASZT	autologe/allogene Stammzelltransplantation
BD	Bendamustin, Prednison
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason
CED	Cyclophosphamid, Etoposid, Dexamethason
CD	Cluster of Differentiation
CR	complete remission
CRAB	Calcium, Renal insufficiency, Anaemia, Bone lesion
ET	Erhaltungstherapie
HD	Hochdosis
ID	Idarubicin, Dexamethason
ISS	International Stagingssystem
LDH	Laktatdehydrogenase
Kd	Carfilzomib (Kyprolis), Dexamethason
KRD	Carfilzomib (Kyprolis), Lenalidomid (Revlimid), Dexamethason
Krea	Kreatininwert
MCT	Monocarboxylattransporter
ORR	objective response rate
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PAD	Bortezomib (Velcade), Doxorubizin (Adriamycin), Dexamethason
PFS	progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PR	partial remission
RAD	Lenalidomid (Revlimid), Adriamycin, Dexamethason
RCD	Lenalidomid (Revlimid), Cyclophosphamid, Dexamethason
RD	Lenalidomid (Revlimid), Dexamethason
RVD	Lenalidomid (Revlimid), Bortezomib (Velcade), Dexamethason
SD	stable disease
SMM	smoulering Multiple Myelom
SZT	Stammzelltransplantation
TAD	Thalidomid, Doxorubizin, Dexamethason

VAD	Vincristin, Doxorubizin (Adriamycin), Dexamethason
VCD	Bortezomib (Velcade), Cyclophosphamid, Dexamethason
VD	Bortezomib (Velcade), Dexamethason
VDCR	Bortezomib (Velcade), Dexamethason, Cyclophosphamid, Revlimid
VGPR	very good partial remission
VID	Bortezomib (Velcade), Idarubicin, Dexamethason
VMP	Bortezomib (Velcade), Melphalan, Prednison
VTD	Bortezomib (Velcade), Thalidomid, Dexamethason
VRD	Bortezomib (Velcade), Lenalidomid (Revlimid), Dexamethason

1. Einleitung

1.1 Definition

Das Multiple Myelom ist eine von dem österreichischen Arzt Otto Kahler 1889 in der Prager medizinischen Wochenschrift ausführlich beschriebene unheilbare niedrigmaligne Knochenmarkserkrankung, die den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation nach den B-Zell-Lymphomen zugeordnet wird und die mit einer monoklonalen Proliferation von Plasmazellen einhergeht. Diese Plasmazellen produzieren eine enorm hohe Menge an funktionslosen Antikörpern (IgG, IgA, IgD), die als monoklonale Paraproteine oder M-Proteine bezeichnet werden. Sie sind funktionslose M-Gradient-bildende Paraproteine oder auch nur deren Kappa- oder Lambda-Leichtketten, die auch häufig als freie Leichtketten bezeichnet werden. Bereits 1847 beschrieb der britische Arzt Henry Bence Jones die Bildung eines abnormen Proteins im Urin, was sich später als Leichtkettenüberproduktion des Multiplen Myeloms herausgestellt hat und dann zu den Diagnosekriterien des Multiplen Myeloms gezählt wurde. Durch die vom Nobelpreisträger Tiselius 1937 entwickelte Elektrophorese kann die monoklonale von der polyklonalen Hypergammaglobulinämie unterschieden werden.

1.2 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz beträgt circa 3600 Fällen bei Männern und 2900 bei Frauen. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt um die 45-48 %. Aufgrund der älter werdenden Bevölkerung ist die Zahl der Neuerkrankungen in den vergangenen 10 Jahren angestiegen. Im Durchschnitt sind die Patienten bei Neuerkrankung über 70 Jahre alt. Die Inzidenz ist bei der schwarzen Bevölkerung in etwa doppelt so hoch wie bei der kaukasischen Bevölkerung. Bei der chinesischen Bevölkerung ist die Inzidenz am geringsten.

1.3 Ätiologie

Die Ursachen der Erkrankung sind nicht eindeutig geklärt. Das Multiple Myelom geht fast ausschließlich aus einer MGUS, einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz, oder aus dem smouldering Myeloma (SMM) hervor. Das MGUS wird in dem

Stadium als Laborauffälligkeit betrachtet. Es verursacht keine Symptome und weist keine Endorganschädigung auf. Das SMM weist bereits eine etwas höhere Zahl an Plasmazellen auf als beim MGUS. Zytogenetische Veränderungen führen zu genetischen Dysregulationen und letztendlich zu einem gesteigerten Zellwachstum. Die Zytokine CD 147 und MCT1 werden an den Tumorzelloberflächen übermäßig exprimiert. Außerdem kommt es zur übermäßigen Osteoklastenaktivierung und Verringerung der Osteoblasten. Bei 40 % der Patienten werden Trisomien gefunden; es werden hyperdiploide Chromosomensätze als auch Translokationen und auch Immunreaktionen beschrieben. Die in der Tumorentwicklung entstandenen primären Aberrationen sind Trisomien und IgH-Translokationen. Sekundäre Aberrationen umfassen del(1p)-, del(13)-, del(17p)-, RAS- und MYC-Mutationen. Prognosen hinsichtlich der genannten Mutationen werden kontrovers diskutiert. Sie werden zumeist als ungünstige, teils jedoch auch als prognostisch irrelevante Faktoren eingestuft.

1.4 Symptomatik

Durch die Verdrängung hämatopoetischer Zellen im Knochenmark kommt es zum Abfall hämatopoetischer Zellen und somit zu Anämie, zur Leukopenie mit Immundefizienz und zur Thrombopenie. Dies führt zu Fatigue, Infektneigung und Gewichtsverlust. Aufgrund der betroffenen Osteozyten kommt es zu Osteolysen mit pathologischen und schmerzhaften Frakturen. Das Herauslösen von Kalzium aus dem Knochen führt zu einem erhöhten Kalziumspiegel, was dann oftmals zu einer Nierenfunktionsstörung führt. B-Symptomatik mit Fieber, Schweißausbrüchen und Gewichtsverlust, ist typisch. Durch die Ablagerung fehlgefalteter Paraproteine kann es außerdem zur AL-Amyloidose kommen, die im Prinzip alle Organe betreffen kann. Am häufigsten sind jedoch Niere, Herz, Nerven und Leber betroffen.

1.5 Einteilung und Diagnostik

1.5.1 Einteilung

Die Einteilung der Erkrankungsstadien erfolgt anhand des International Staging System (ISS) der International Myeloma Working Group anhand der von 1975 stammenden

Einteilung nach Durie und Salmon. Die Einteilung nach Durie und Salomon wird durch die neuere Einteilung des International Staging Systems weitestgehend abgelöst. Es hat die Patienten in drei Stufen eingeteilt und den Schweregrad anhand von Anämie, Kalziumspiegeln, das Vorhandensein von Knochenläsionen und der Menge an Paraproteinen sowie der Nierenfunktionswerte bestimmt. Im September 2015 wurde das ISS durch die Veröffentlichung des Revised International Staging System durch die Hinzunahme des Serumparmeters Laktatdehydrogenase (LDH) sowie einer durch eine Interphasen-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesene zytogenetischen Hochrisiko-Chromosomenanomalie $\text{del}(17\text{p}13)$, $\text{t}(4;14)$ und $\text{t}(14;16)$ für eine zuverlässigere Prognoseabschätzung ergänzt.

Das 1. Stadium ISS ist definiert durch ein erhöhtes Serumalbumin ≥ 35 g/dl und eine Serumkonzentration von beta-2-Mikroglobuline $\leq 3,5$ mg/l. Besteht des Weiteren kein Hinweis auf eine Hochrisikogenetik und ist das LDH normwertig, beträgt die 5-Jahresprognose nach dem neueren überarbeiteten internationalen Stagingssystem (R-ISS), welches die Zytogenetik mit einer Hochrisikoeinschätzung mit berücksichtigt, 82%. Dieses Stadium ist meist noch symptomlos. Beta-2-Mikroglobuline sind Bestandteile jeder humanen Zellmembran und LDH ist ein ubiquitär vorkommendes intrazelluläres Enzym, das Laktat zu Pyruvat oxidiert. Beide Proteine eignen sich gut dazu, den Verlauf der Erkrankung zu verfolgen. Der Serumalbuminanteil sinkt bei Tumorerkrankungen im Körper ab, und somit nimmt auch die Funktion als Trägerstoff im Blut ab. Das Stadium II ist so beschrieben, dass es weder Stadium I noch Stadium III ist. Hier treten bereits erste Symptome und Veränderungen im Blutbild auf. Das Stadium III wird durch eine Urinkonzentration der beta-2-Mikroglobuline von $\geq 5,5$ mg/l definiert. Besteht des Weiteren eine Hochrisikogenetik oder ist die LDH über dem oberen Normbereich, wird nach der R-ISS ein 5-Jahresüberleben von 40% prognostiziert.

Die Einteilung nach Durie und Salmon erfolgt nach Hämoglobinwert, Serumkalzium, Bence-Jones-Proteine im Urin und einem Skelettröntgen. In Stadium I soll der Hb-Wert >10 g/dl und in Stadium III $< 8,5$ g/dl sein. Das Stadium II liegt vor, wenn der Hb-Werten zwischen 8,5 und 10 g/dl liegt. Das Serumkalzium ist in Stadium I im Normalbereich beziehungsweise < 12 mg/dl und in Stadium III auf > 3 mmol/L erhöht. Im Urin sind in Stadium I geringe Mengen an Bence-Jones-Proteinen im Sinne von IgG < 5 g/dl beziehungsweise IgA < 3 g/dl nachzuweisen und in Stadium III eine hohe Konzentration.

Im Röntgen weist das Skelett in Stadium I lediglich einen solitären osteolytischen Herd auf und in Stadium III zahlreiche. Zur Vervollständigung der Klassifikation nach Durie und Salmon wurde noch die Serumkreatininkonzentration berücksichtigt. Dazu wird zu den jeweiligen Stadien ein A für eine Kreatininkonzentration $< 2 \text{ mg/dL}$ ergänzt und ein B, sobald der Kreatininwert 2 mg/dL übersteigt. Das Plasmozytom ist ein isolierter Plasmazelltumor ohne systemische Beteiligung. Die Patienten mit einem Multiplen Myelom fallen in erster Linie durch Fatigue, erhöhte Infektanfälligkeit, Gewichtsverlust, schäumenden Urin, Thrombembolien oder Anämiezeichen auf.

Tab. 1: Stadieneinteilung des Multiple Myeloms

Prognosefaktoren	Kriterien
Internationales Staging System I (ISS I)	Beta-2-Mikroglobulin $\leq 3,5 \text{ mg/L}$, Albumin $\geq 3,5 \text{ g/dL}$
ISS II	Nicht ISS I oder II
ISS III	Serum Beta-2-Mikroglobulin $\geq 5,5 \text{ mg/L}$
Chromosomale Aberration (CA) nach Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) High risk	del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)
CA nach FISH Standardrisiko	keine Hochrisiko CA
normales LDH (Laktatdehydrogenase)	Serum-LDH unterhalb des oberen Normalwertes
hohes LDH	Serum-LDH über der oberen Normgrenze
del = Deletion, t = Translokation	

Diese beiden Klassifizierungssysteme sind für die erste Abschätzung einer Prognose nutzbar. Für die Therapieentscheidung sind sie jedoch nicht ausreichend genug und entscheidet sich in der Praxis für ein risikoadaptiertes Vorgehen. Zu den

Standardrisikotypen gehören Hyperdiploidie, t(11;14) und t(6;14). Zu den Hochrisikotypen gehören 17p-Deletion, t(4;14), t(14;16), t(14;20) und die Hypodiploidie.

1.5.2 Diagnostik

Diagnostisch wird ein Differenzialblutbild der Leukozyten herangezogen, sowie Immunglobuline und Leichtketten, Nierenretentionswerte, Elektrolyte, Gesamteiweiß, LDH und Beta-2-Mikroglobuline im Serum. In der Serumprotein-Elektrophorese werden die Plasmaproteine nach ihrer Größe und Ladung im Agarosegel aufgetrennt und ein M-Gradient bestimmt und in der Gammaglobulinfraktion dargestellt. In der Immunfixationselektrophorese erfolgt die Typisierung der Immunglobuline. Ein 24-Stunden-Sammelurin quantifiziert die Eiweißausscheidung. Ein Low-Dose-CT ohne Kontrastmittel detektiert Osteopenien und -lysen und beurteilt die ossäre Stabilität. Um die Strahlenexposition zu vermeiden, kann ebenso ein MRT zur Diagnostik durchgeführt werden, das ebenso hochempfindlich gegenüber diffuser Knochenmarksläsionen sowie extramedullärer Manifestationen ist und gegenüber dem der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Diagnostik durchaus gleichwertig ist. Ein Knochenmarkspunktat ist für die Zytologie und Histologie unumgänglich. Cavo et al. veröffentlichten 2017 eine Studie über die Rolle der ¹⁸F-Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (¹⁸F-FDG-PET-CT) zur Diagnostik und Behandlung des Multiplen Myeloms mit dem Ergebnis, dass durch diese angefertigten Aufnahmen, metabolisch aktive Plasmazellen innerhalb und außerhalb des Knochenmarks gut nachgewiesen werden können und dies als ein wertvolles Instrument bei der Erstuntersuchung eines neu diagnostizierten Multiplen Myeloms sowie zur Therapieüberwachung hinzugezogen werden kann. Die schwach radioaktiv wirksame ¹⁸-Fluordesoxyglukose wird von den wachstumsaktiven Tumorzellen aufgenommen und von der anschließenden Positron-Emission-Tomographie detektiert.

1.6 Prognose

Der β -2-Mikroglobulinspiegel im Serum ist ein prognostisches Maß für die Tumormasse und die zytogenetische Charakterisierung stellte einen weiteren wichtigen prognostischen Faktor dar. Höhere β -2-Mikroglobulinspiegel und niedrige Albuminspiegel gehen nach

dem International Staging System mit einer schlechteren Prognose einher. Patienten mit Hyperdiploidie oder Immunglobulinschwerketten-Translokation IgH-t(11;14) und -t(6;14) haben eine bessere Prognose. Schlechte zytogenetische Eigenschaften sind eine Deletion del(17p) oder eine Immunschwerkettentranslokation IgH-t(4;14), -t(14;16) und -t(14;20). Die 13q-Deletion wird nach Dimopoulos et al. nicht mehr als negativ prognostischer Marker angesehen.

Palumbo et al. veröffentlichten 2015 in einer Studie ein medianes 5-Jahresüberleben von 82 Monaten bei ISS Stadium I, von 62 Monaten bei Stadium II und von 40 Monaten bei Stadium III. Die progressionsfreie Zeit (PFS) belief sich auf 55 Monaten beim Internationalen Staging Systems-Stadium I, eine von 36 Monaten bei Stadium II und eine von 24 Monaten bei Stadium III.

1.7 Remissionsstatus

Die systemische Chemotherapie dient der Reduktion der Tumormasse. Das Ansprechen dieser Therapie steht in direktem Zusammenhang mit der Prognose. Die Tumorlast wird vor jedem Behandlungszyklus neu bestimmt. In der Serum-Elektrophorese wird der M-Gradient kontrolliert und die Leichtketten in einem 24-Stunden-Sammelurin oder im freie Leichtketten-Assay (FLC) des Serums quantifiziert. Ein 24-Stunde-Sammelurin kann durch das FLC nicht ausnahmslos ersetzt werden und sollte daher dennoch alle 6 Monate zur Kontrolle durchgeführt werden. Die meisten Patienten haben zu Beginn der Diagnostik einen deutlich messbaren monoklonalen Proteinspiegel von > 1 g/dl und im Urin > 200 mg/d. Sollten bei diesen diagnostischen Mitteln keine Plasmazellklone mehr nachweisbar sein, schließt sich den Untersuchungen eine Immunfixationselektrophorese eines Knochenmarkspirats an, die einen sensitiveren Nachweis der Paraproteine erbringt. Besteht der Verdacht einer kompletten Remission, wird dieser in einer Durchflusszytometrie, der sogenannten FACS (Fluorescence-activated-cell-sorting), bewiesen. In dieser FACS können Kappa- und Lambda-Leichtketten voneinander unterschieden und Oberflächenmerkmale wie die auf Multiple Myelom erkrankte Plasmazellen exprimierte, CD56, CD19, CD38, CD45 sowie CD138 detektiert werden. Bei der kompletten Remission, sind weder im Serum, noch im Urin Paraproteine nachweisbar. In der Knochenmarkbiopsie bleibt der nachzuweisende Plasmazellanteil in der Immunhistochemie unter 5%. Bei der partiellen Remission ist in der Serumelektrophorese

der Plasmazellanteil um über 50% und im 24-Stunden-Sammelurin die nachzuweisenden Bence-Jones-Proteine unter 200 mg gesunken. Bei progredienter Erkrankung steigen die Paraproteine weiter an. Beim Multiplen Myelom liegt eine der freien Leichtketten in erhöhter Konzentration vor. Aus dieser unterschiedlichen Anzahl von Kappa- Und Lambda-Leichtketten wird ein Quotient gebildet, der in die Remissionsbestimmung mit einfließt. Steigt dieser Quotient um über 25% im Serum an, Die sensitivste Methode zum Nachweis einer noch bestehenden Resttumormasse ist ASO-PCR (Allel-spezifische-Oligonukleotid-Polymerase-Kettenreaktion). Hier werden spezielle zur Bindungsregion der veränderten IgH-Gene komplementäre Primer eingesetzt.

Tab. 2: Kriterien zum Erreichen des Remissionsstatus

Kriterien	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immunfixation	freie Leichtketten (FLC-Quotient)	Plasmazellen im Knochenmark
stringente komplette Remission		nicht nachweisbar in Serum und Urin		< 5% keine klonale Plasmazellen nachweisbar (Immunhistochemie)
Komplette Remission		nicht nachweisbar in Serum und Urin		< 5%
Sehr gute partielle Remission	>90% Reduktion im Serum und < 100 mg/24h-Urin oder keine M-Proteine in Serum und Urin nachweisbar	nachweisbar		
Partielle Remission	> 50% Reduktion im Serum und > 90% Reduktion im Urin oder < 200 mg/24h-Urin		> 50% Reduktion oder Differenz, falls M-Proteine nicht bestimmbar	> 50% Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie > 30% und falls M-Protein und FLC Quotient nicht bestimmbar
Stabile Krankheit	weder sCR, CR, VGPR, PR oder PD erfüllt			
Progression	> 25% Anstieg im Serum und absolut > 0,5 g/dl und/oder > 25% Anstieg im Urin oder absolut > 200 mg/24h-Urin		> 25% Anstieg der Differenz der freien Leichtketten (dFLC) im Serum um mindestens 100 mg	

1.8 Erstlinientherapiekonzepte

Patienten unter dem 70. Lebensjahr erhalten in der Regel eine Hochdosischemotherapie, wenn sie keine weitreichenden Komorbiditäten aufweisen und ihr Allgemeinzustand eine solche Therapie zulässt. Jedoch wird vor allem das biologische Alter für die Entscheidung zu einer Erstlinientherapie herangezogen. Eine Therapieindikation besteht je nach Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Diese beinhalten die sogenannten CRAB-Kriterien, die sich auf die Organschädigung beziehen; eine Hyperkalzämie $> 2,75 \text{ mmol/l}$ ($>10,5 \text{ mg/dl}$), eine Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten $> 2 \text{ mg/dl}$ ($\text{GFR} < 40 \text{ ml/min}$), eine Anämie mit einem Hb $< 10 \text{ g/dl}$ ($< 6,21 \text{ mmol/l}$) oder das Vorhandensein von mindestens einer ossäre Läsion. Ein erfülltes CRAB-Kriterium (hyper Calcaemia, renal failure, Anemia, bone lesions) ist ausreichend als Behandlungsindikation. Außerdem werden die Knochenmarkinfiltration mit klonalen Plasmazellen, die Höhe freier klonaler Leichtketten im Serum sowie in der Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbare fokale Läsionen berücksichtigt, und es werden auch andere Parameter, wie myelom-bedingte Schmerzen, Hyperviskositätssyndrom, B-Symptomatik, rezidivierende schwere Infekte und auch Polyneuropathien bei der Indikationsstellung berücksichtigt. Durch die sogenannten SLiM-CRAB-Kriterien (Sixty, Light chain, MRT) können die bisher asymptomatischen Patienten frühzeitig erkannt werden, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 55 % bis 94 % in den folgenden 2 Jahren ein CRAB-Kriterium erfüllen werden. Die Kriterien beinhalten einen Anteil vom $> 60 \%$ monoklonale Plasmazellen im Knochenmark (Sixty), der Quotient freier Leichtketten, der ein Verhältnis von betroffenen und nicht betroffenen Leichtketten $> 100 \text{ mg/l}$ übersteigen muss (Light chain), sowie Knochenläsionen, die in der Bildgebung $> 5 \text{ cm}$ betragen muss. Ziele der Therapie sind eine bestmögliche Remission, eine Symptomkontrolle, eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit sowie ein verlängertes Überleben.

Der Erstlinienalgorithmus sieht bei nicht-erfüllten CRAB-Kriterien ein Wait-and-Watch-Verfahren oder bei Erfüllen einer oder mehrerer CRAB-Kriterien eine Hochdosistherapie vor.

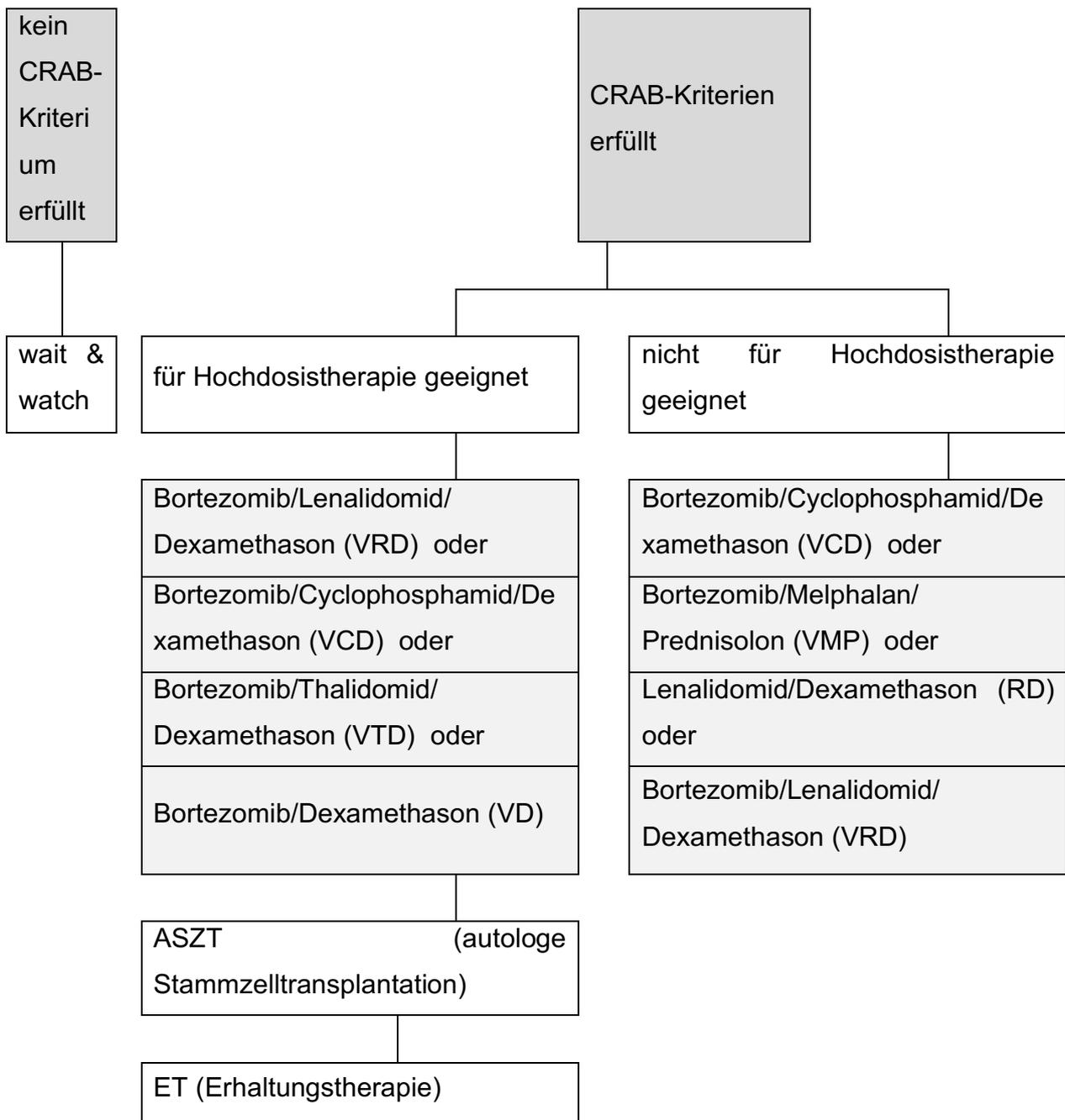


Abb. 1: Therapie-Algorithmus bei Erstdiagnose

1.9 Induktionstherapie

Zur Reduktion der Tumorzellen erfolgte eine Induktionshochdosistherapie mit VRD (Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason), VCD (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason), VTD (Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason) oder VD (Bortezomib/Dexamethason). Angelehnt an die GMMG-MM-5

Studie (geplanter Rekrutierungszeitraum 07/2010-07/2013) wurde auch das PAD-Protokoll (Bortezomib/ Adriamycin/Dexamethason) verabreicht. VCD und PAD sind nach Ergebnis der MM5-Studie als gleichwertige Induktionstherapien anzusehen, jedoch hat sich ergeben, dass VCD ein besseres Toxizitätsprofil besitzt (Newsletter der GMMG-Studiengruppe der Universitätsklinik Heidelberg). Der Induktion folgt eine Stammzellmobilisierung mit anschließender Hochdosistherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation (ASZT).

1.10 Stammzellmobilisierung

Es folgt eine Stammzellmobilisierung mit Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin (Adriamycin) und Dexamethason (CAD). Die pluripotenten Stammzellen tragen das Oberflächenmolekül CD34. Bei Erreichen einer Menge von mehr als 2 Millionen CD34-positiven-Stammzellmenge erfolgt die anschließende Stammzellsammlung.

1.11 Hochdosistherapie (Melphalan)

Melphalan wird bei der Hochdosistherapie verabreicht und ist ein Alkylanz. Sehr häufig kommt es zur Alopezie, Muskelatrophie und zu einem Kompartmentsyndrom und häufig zu Nierenschädigung durch im Serum ansteigenden Harnstoff. Es wird bei der Hochdosistherapie autologer Stammzelltransplantation verwendet aber auch beim Ovarial- und Mammakarzinom. In Kombination mit Prednisolon induzierte es beim Multiplen Myelom bereits in den 70er Jahren in einer Studie von Alexanian et al. die Remissionsrate um 58% und erzielte ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) von über 30 Monaten.

1.12 Erhaltungstherapie

Im Unterschied zur Konsolidierungstherapie, die eine erreichte Remission nach Hochdosistherapie weiter vertiefen soll, ist die Erhaltungstherapie dafür vorgesehen, eine progressionsfreie Zeit so lange wie möglich zu beizubehalten. Hierfür werden Immunmodulatoren wie Thalidomid und Lenalidomid eingesetzt oder der Proteasominhibitpr Bortezomib.

1.13 Charakteristika beim Multiplen Myelom eingesetzter Einzelsubstanzen

1.13.1 Dexamethason

Glukokortikoide hemmen die Leukozyten und Mastzellen und vermindern die Lymphozytenzahl, indem diese schneller in Lymphknoten und Milz wandern. Dexamethason wirkt um die 30 mal stärker als Prednisolon und hat dabei kaum eine mineralkortikoide Wirkung, was sich positiv auf den Natriumhaushalt des Patienten auswirkt. Nach enteraler und folgender zellulärer Aufnahme erfolgt die Bindung an den zytoplasmatischen Glukokortikoidrezeptor. Nach Translokation in den Zellkern erfolgt die Regulierung einzelner Gene. BIM und BCL-2 sind Proteine, die bei der Regulierung der Apoptose mitwirken. Das durch den Glukokortikoidrezeptor aktivierte BIM fördert die Apoptose von Zellen, während die Aktivierung von BCL-2 diese verhindert. Es hat sich herausgestellt, dass eine niedrigere Dosierung einen weitaus größeren Überlebensvorteil für die MM-Patienten hat als die damalige höhere Dosierung mit 40 mg täglich. Ludwig et al. haben in ihrer Studie in Kombination mit Thalidomid bestätigen können, dass eine niedrigere Steroiddosis sich günstiger auf das Überleben auswirkt.

1.13.2 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist Teil des Induktionsschema Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD). Es wurde 1959 entdeckt und ist ein Alkylanz. Es hemmt die Proteinbiosynthese durch Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Strangbrüche. Es wird bei vielen neoplastischen Erkrankungen als wirksames Zytostatikum eingesetzt. Häufig kommt es zu einer Leukopenie, zu Übelkeit und Haarausfall. Außerdem ist es kardiotoxisch.

1.13.3 Bortezomib

Bortezomib ist ein reversibler Proteasominhibitor und wird in der Behandlung des Multiplen Myeloms beim PAD (Bortezomib, Doxorubizin und Dexamethason)-, beim VMP (Bortezomib, Melphalan, Prednison)-, beim VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason)-, beim VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason)- und beim VD (Bortezomib, Dexamethason)-Induktionsschema eingesetzt. Durch die Hemmung des

Proteasoms werden Proteine intrazellulär unzureichend abgebaut und gehen so in Apoptose. Somit wirkt Bortezomib apoptotisch und hemmt, auch bedingt durch zusätzliche Wirkung auf den Zytokinhaushalt, das Tumorwachstum. Häufige Nebenwirkungen sind Polyneuropathien, die jedoch durch eine subkutane Applikation vermindert werden können.

1.13.4 Doxorubicin

Doxorubicin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Anthrazykline, das die Synthese der Nukleinsäure durch Interkalation und Hemmung der Topoisomerase II hemmt. Die RNA-Transkription und -Replikation wird somit verhindert. Bei der Bekämpfung des Multiplen Myeloms ist es in der Kombinationstherapie zugelassen. Bei der Behandlung sollte vermehrte Kontrolle von Leber und Herz und aufgrund der hämatotoxischen Wirkung auch des Blutbilds erfolgen. Durch die starke Myelosuppression kann es häufig zu vermehrten Infekten bis hin zur Sepsis kommen. Durch den vermehrten Purinabbau kann ein Tumorlysesyndrom folgen, woraufhin eine besondere Kontrolle des Kalium-, Harnsäure-, Kalziumphosphat- und Kreatininspiegels erfolgen sollte. Es kann zur Rotfärbung des Urins kommen. Doxorubicin ist in den Schemata PAD, RAD und VAD vorhanden. Idarubicin gehören ebenso zu den Anthrazyklinen.

1.13.5 Carfilzomib

Carfilzomib ist ein Proteasominhibitor. Es hemmt irreversibel zwei Untergruppen des Proteasoms. Proapoptotische Faktoren wie p53 werden vermutlich langsamer abgebaut, und Krebszellen gelangen dadurch schneller in die Apoptose. Es wird in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Therapie des Multiplen Myeloms als Kombinationsmedikament Kyprolis eingesetzt. Es wirkt sehr rasch, und daher ist die Gefahr des Tumorlysesyndroms besonders hoch. Dies kann mit erhöhter Hydratation des Patienten legitimiert werden. Weiterhin ist es besonders kardiotoxisch.

1.13.6 Vincristin

Vincristin gehört der Gruppe der Vincaalkaloiden an, die die Ausbildung des Kernspindelapparats und somit die Mitose hemmen. Eine Zellteilung wird damit

verhindert. Es wird bei akut lymphatischen Leukämien, Lymphomen, dem Multiplen Myelom und verschiedenen soliden Tumoren als Zytostatikum eingesetzt. Es ist Teil des VAD-Induktionsschemas. Da es hochgradig neurotoxisch ist, darf es nicht mit dem Nervengewebe in Verbindung kommen und nicht intrathekal appliziert werden.

1.13.7 Thalidomid

Thalidomid (Alpha-N-Phthalimido-Glutarimid) ist 1957 von der schweizer Pharmafirma Grünenthal als Schlafmittel auf dem Markt eingeführt worden. Es wurde vor allem durch den Markennamen Contergan bekannt. Es konnte nicht nur als besonders sanftes Schlafmittel eingesetzt werden, sondern half auch noch gegen morgendliche Übelkeit während der Schwangerschaft. Aufgrund der teratogenen Wirkung, besonders bei Einnahme zwischen dem 35. und 49. Schwangerschaftstag post menstruationem, wurde Thalidomid 1961 wieder vom Markt genommen. Fast 10000 Kinder waren von den Fehlbildungen betroffen. 40% der Kinder starben noch im ersten Lebensjahr. Kurze Zeit später kam in der Wissenschaft der Gedanke auf, dass Thalidomid als mögliches Krebsmedikament eingesetzt werden könnte. Begründet wurde die Idee damit, dass sich schnellteilende Zellen durch das Medikament angegriffen werden und eine Wachstums hemmung hervorgerufen wird. Es kam zu 3 langen Studien mit 200 Patienten im fortgeschrittenen Krebsstadium. Jedoch blieb der erhoffte Erfolg aus, und es kam zu keiner relevanten Stagnation des Krebswachstums.

Durch Zufall wurde 1964 in Israel jedoch festgestellt, dass das bei einem an Lepra erkrankten Patienten als Schlafmittel verschriebene Medikament die Krankheit zum Stillstand brachte. Dies wurde in weiteren 5 Fällen bestätigt. 1979 fand man heraus, dass Thalidomid beim Behçet-Syndrom, einer Vaskulitits, und 1988 bei der Graft-versus-host-Disease einen positiven Effekt ausübte. 1991 fanden Dr. Gilla Kaplan und Kollegen heraus, dass die antiinflammatorische und immunmodulatorischen Eigenschaften des Medikaments auf der Unterdrückung des Tumornekrose-Faktor-Alphas (TNF-A) beruhen. 1990 gaben D'Amato et al. und Kenyon et al. bekannt, dass Thalidomid den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor und das Fibroblastenwachstum hemmt. 1997 wurde Thalidomid erstmalig im Rahmen von Studien zur Behandlung von rezidivierendem Multiplem Myelom an der Universität Arkansas angewandt. Weitere Studien zeigten eine beträchtlich gesteigerte Wirkung, wenn Thalidomid mit Dexamethason kombiniert

verabreicht wird. Beim Thalidomid existieren rechtsdrehende und linksdrehende Enantiomere, wobei das rechtsdrehende die beruhigende Wirkung verursacht und das linksdrehende die teratogene und antitumoröse Wirkung zeigt. In einer Phase-III-Studie von Kropff et al. zeigte sich unter der Thalidomidtherapie ein erhebliches Nebenwirkungsspektrum von besonders Schwindel, Schwäche und Obstipation. Thalidomid wird in der Antikrebstherapie erfolgreich zur Angiogenesehemmung und gegen das Tumorwachstum eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil ist jedoch beachtlich. Besonders zu vermerken sind erhöhte Infektiösität, Neutropenien, Thrombopenien und Polyneuropathien.

1.13.8 Lenalidomid

Lenalidomid (CC-5013 bzw. Revlimid) ist ein wesentlich potenteres immunmodulierendes Thalidomidderivat (IMiDs). Es stimuliert die T-Zellproliferation, die NK-Zellen, die Interleukin-6- (proinflammatorische Wirkung und lymphozytenstimulierend) und die Interferon-Gamma-Produktion (immunstimulierend und makrophagenaktivierend) und hemmt dabei nicht die Phosphodiesterase 4. Interferon-Gamma und Interleukin-6 besitzen antitumorale, jedoch keine antientzündliche Wirkung. In den Arbeiten von Eichner und Lopez-Girona et al. konnte gezeigt werden, dass Immunmodulatoren wie Lenalidomid, Thalidomid und Pomalidomid an die Ubiquitin-Ligase-Untereinheit Cereblon bindet und die Zytokine CD147 und MCT1 aus der Cereblon (CRBN)-Bindung verdrängt. Die Ubiquitinierung für die im Proteasom abzubauenen Proteine wird unterbunden, und die Zelle leitet die Apoptose ein. Lenalidomid hemmt den VEGF (vasculären endothelialen Wachstumsfaktor)-induzierten, den für die Zellproliferation notwendigen PI3K/Akt-Signalweg und die HIF-1 α - Expression. Es hemmt die Transkriptionsfaktoren, die bei Tumoren für die Angiogenese überexprimiert werden, und hemmt somit die Angiogenese. Für die Entdeckung und Aufklärung der HIF-1 α - Funktion erhielten Kaelin, Ratcliffe und Samenza 2019 den Medizin-Nobelpreis. 1990 kam Lenalidomid auf den Markt und bot ein wesentlich günstigeres Toxizitätsprofil als Thalidomid an. Unter Lenalidomid wurden bislang weniger Polyneuropathien verzeichnet.

1.14 Therapieprotokolle

Sind die Patienten aufgrund ihres Alters (< 70 Jahre) und ihrer körperlichen Verfassung für eine Hochdosistherapie geeignet, erfolgt die 3 - 4 Zyklen andauernde Induktionstherapie mit einer Kombination aus Bortezomib/ Lenalidomid/ Dexamethason (VRD) oder Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCD) oder Bortezomib/ Thalidomid/ Dexamethason (VTD) oder Bortezomib/ Dexamethason. Dem folgt eine Stammzellmobilisierung. Innerhalb 6 Wochen nach Ende der Stammzellapherese erfolgt eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. Das PAD-Induktiosschema besteht aus Bortezomib $1,3 \text{ mg/m}^2$ an den Tagen 1, 4, 8 und 11. Adriamycin 9 mg/m^2 an den Tagen 1-4 und Dexamethason 20 mg an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20. Das VCD-Schema stellt sich zusammen aus Bortezomib $1,3 \text{ mg/m}^2$ an Tag 1, 4, 8 und 11. Cyclophosphamid 900 mg/m^2 an Tag 1 und Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12. VTD hat eine höhere Wirksamkeit als VCD, aber auch eine höhere Rate an Polyneuropathien. Andererseits zeigt VCD eine höhere Hämatotoxizität. CAD-Schema: (Cyclophosphamid 1000 mg/m^2 an Tag 1, Adriamycin 15 mg/m^2 an den Tagen 1-4, Dexamethason 40 mg an den Tagen 1-4). Für die Hochdosistherapie werden 200 mg/m^2 Melphalan verabreicht.

Tab. 3: Großes Behandlungsschema des Multiplen Myeloms

Regime	Üblicher Dosierungsplan
VCD	Bortezomib: 1,3 mg/m ² intravenös, Tag 1, 8, 15, 22; Cyclophosphamid: 300mg/m ² oral an Tag 1, 8, 15, 22; Dexamethason: 40mg oral, Tag 1, 8, 15, 22; alle 4 Wochen wiederholen
VD-PANO	Bortezomib: 1,3 mg/m ² intravenös, Tag 1, 8, 15, 22; Dexamethason: 20mg oral, Tag 1, 2, 8, 9, 15, 15, 22, 23; Panobinostat: 20mg oral, Tag 1, 3, 5; alle 3 Wochen wiederholen (1-8 Zyklen)
VRD	Bortezomib: 1,3 mg/m ² intravenös, Tag 1, 8, 15; Lenalidomid: 25mg oral, Tag 1-14; Dexamethason: 20mg am Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 oder 40mg an Tag 1, 8, 15, 22 alle 3 Wochen wiederholen
RD	Lenalidomid: 25mg oral, Tag 1-21, alle 28 Tage; Dexamethason: 40mg oral, Tag 1, 8, 15, 22, alle 28 Tage alle 4 Wochen wiederholen
RD-ELO	Lenalidomid: 25mg oral, Tag 1-21; Dexamethason 40mg, einmal die Woche; Elotuzumab: 10mg intravenös; alle 28 Tage
IRD	Ixazomib: 4mg oral, Tag 1, 8, 15; Lenalidomid: 25mg oral, Tag 1-21; Dexamethason: 40mg oral, Tag 1, 8, 15, 22; alle 28 Tage
VMP	Bortezomib: 1,3 mg/m ² intravenös, Tag 1,8,15, 22; Melphalan: 9mg/m ² oral, Tag 1-4; Prednison: 60mg/m ² oral, Tag 1-4; alle 35 Tage wiederholen

MPT	Melphalan: 0,25mg/kg oral, Tag 1-4 (Patienten >75 Jahre 20mg/kg); Prednison: 2 mg/kg oral, Tag 1-4; Thalidomid 100-200mg oral, Tag 1-28 (Patienten >75 Jahre 100mg); alle 6 Wochen wiederholen
VTD	Bortezomib: 1,3 mg/m ² intravenös, Tag 1, 8, 15, 22; Thalidomid: 100-200mg oral, Tag 1-21; Dexamethason: 20mg oral, Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 (oder 40mg an Tag 1, 8, 15, 22); alle 4 Wochen wiederholen
KRD	Carfilzomib 20mg/m ² (1. Zyklus) und 27 mg/m ² (restlichen Zyklen) intravenös, Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16; Lenalidomid: 25mg oral, Tag 1-21; Dexamethason: 20mg oral, Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 oder 40mg an Tag 1, 8, 15, 22; alle 4 Wochen wiederholen
KD	Carfilzomib: 56 mg/m ² intravenös, Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20mg/m ² Tag 1, 2, nur im 1. Zyklus); Dexamethason: 20mg oral, Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23; 28-Tage Zyklus
DVD	Daratumumab: 16mg/kg intravenös, einmal wöchentlich, 1-3 Zyklen; Bortezomib: 1,3 mg/m ² subcutan, Tag 1, 4, 8, 11 (1-8 Zyklen); Dexamethason: 20mg oral, Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (1-8 Zyklen) alle 28 Tage wiederholen
DRD	Daratumumab 16 mg /kg intravenös, einmal wöchentlich (1-2 Zyklen) Lenalidomid: 25mg oral, Tag 1-21; Dexamethason 40mg, oral, jede Woche; 28-Tage Zyklus

1.15 Fragestellung

Diese retrospektive Analyse wurde in der universitären hämatoonkologischen Medizinischen Klinik III der Uniklinik Bonn durchgeführt. Ziel dieser Dissertation ist die Bearbeitung der Fragestellung, in wie fern sich der Erhalt einer Lenalidomid Erhaltungstherapie bei den multiplen Myelompatienten der hiesigen universitären Klinik auf die Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Überlebenszeit unter nach leitliniengerechter Behandlung eines Multiplen Myeloms auswirkt. Die Analyse umfasst die Auswertung der OS (Gesamtüberlebenszeit, overall survival) und PFS (progressionsfreie Überleben, progression free survival) in der Klinik erstdiagnostizierter Myelompatienten nach Erhalt einer Lenalidomid Erhaltungstherapie im Vergleich zu denjenigen, die ohne Erhaltungstherapie nach chemotherapeutisch behandelten und stammzeltransplantierter Multiplen Myelomerkrankung behandelt worden sind. Außerdem wurden Daten zur Toxizität gesammelt, und es wurde ein Profil dazu erstellt. Das Ergebnis wird mit Ergebnissen aus anderen Studien verglichen und diskutiert.

2. Material und Methoden

2.1 Material

Aus dem elektronisch geführten klinischen Krebsregister der Uniklinik Bonn sind im Oktober 2017 170 Patienten ausgewählt worden, die vom 07.04.2000 bis zum 05.01.2018 mit C 90.0, Multiples Myelom (Plasmozytom), im Universitätsklinikum Bonn erstdiagnostiziert wurden. Diese Patienten wurden damit von frühestens 15.11.1999 bis spätestens 15.9.2017 erfasst. Von diesen am Multiplen Myelom (MM) erkrankten Patienten wurden die herausselektiert, die nach einem Induktionsschema anschließend mindestens eine Hochdosistherapie und danach mindestens eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) im Universitätsklinikum Bonn erhalten haben. Es entstand daraus eine Kohorte von 108 Patienten, von denen wiederum 48 Patienten nach ihrer SZT eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid erhalten haben. Beobachtet wurde der Zeitraum vom jeweiligen Therapiebeginn des Patienten bis September 2017. Die Auswertung und Sammlung der Daten erfolgte von 2017 bis 2019. Es wurden Chemotherapieschemata, Remissionsstatus, Rezidive, Erhaltungstherapien (ET) mit Revlimid, Überlebenszeiträume, zahlreiche Laborwerte und Nebenwirkungen der ET bis Januar 2018 festgehalten.

2.2 Methode

Die Daten von den 108 in der Uniklinik Bonn behandelten Patienten nach Stammzelltransplantation (SZT) wurden durch weitere Recherche in den elektronisch geführten Akten der Uniklinik Bonn, in ORBIS, sowie durch Recherchen der archivierten Papierakten kontrolliert und gegebenenfalls ergänzt. Es wurden ausschließlich retrospektive Daten verwendet. Die Daten wurden anonymisiert, so dass anhand der erhobenen Daten keine Rückschlüsse auf die individuellen Patienten gezogen werden können. Die Datenschutzrichtlinien wurden eingehalten, und es wurden keine personenbezogenen Daten verwandt; eine Begutachtung durch die Ethikkommission ist daher nicht erforderlich. Von den 48 Patienten mit einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie mit Revlimid hatten 8 Patienten eine Kombination mit Dexamethason erhalten. Es kam bei 16 Patienten insgesamt 20 Mal aufgrund verschiedener Nebenwirkungen zu

Dosisanpassungen. Die Dosisanpassung zu Beginn der Therapie sowie eine Abstufung während der Therapie blieben beim Vergleich der OS und PFS unberücksichtigt. 60 Patienten hatten keine ET oder eine ET mit anderen Medikamenten erhalten.

2.3 Statistische Validierung

Die Patientenrekrutierung dieser retrospektiven Studie erfolgte über das in der Universitätsklinik Bonn geführte Krebsregister in einem Zeitraum von April 2000 bis Januar 2018. Im Gegensatz zu Patienten randomisierter Studien oder Patienten in niedergelassenen onkologischen Praxen repräsentieren die Langzeitdaten dieser Stichprobe ein oft multimorbides Patientenkollektiv eines Krankenhauses.

Unter der Fragestellung, ob sich ein signifikanter statistischer Unterschied der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) sowie des Gesamtüberlebens (OS) der im hiesigen Krebsregister geführten Patienten zwischen denen, die eine Lenalidomiderhaltungstherapie (ET) erhalten haben und denen, die keine ET erhalten haben, zeigt, wurde das progressionsfreie Überleben sowie die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit Erhaltungstherapie mit denen ohne Erhaltungstherapie verglichen. Die progressionsfreie Zeit wurde als Zeit zwischen SZT und eines Rezidivs definiert. Das Gesamtüberleben wurde als Zeit zwischen SZT und Tod definiert.

Für die Analyse des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Überlebenszeit wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewandt. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurden die Stichproben OS und PFS auf signifikante Unterschiede hin verglichen, und es wurde der Zusammenhang dieser dichotomen Merkmale mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ (5%) festgelegt und ein darunter liegender Wert als signifikant erachtet.

Alle Daten wurden verschlüsselt mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel der Microsoft Corporation Version 16.16.9 erfasst und statistisch mit SPSS Statistics Version 25 9.6.0.0 Software der IBM Corporation mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven, dem Chi-Quadrat-Test und dem Log-Rank-Test analysiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt waren 48 weibliche und 60 männliche Patienten im gesamt 108 Patienten großen Kollektiv aufgenommen.

Bei Erstdiagnose betrug das mediane Alter 61 Jahre. Mehr als 75% waren zu dem Zeitpunkt älter als 65 Jahre.

3.2 Krankheitscharakteristika

Die Myelomunterformen werden in der Immunfixationselektrophorese anhand der Produktion verschiedener monoklonaler Paraproteine unterschieden, die sich in einem M-Gradient darstellen. Der M-Gradient ist ein durch funktionslose monoklonale Antikörper oder durch freie Leichtketten verursachter pathologischer Peak in der Gamma-Fraktion. In der untersuchten Kohorte befanden sich 18 Patienten, die eine Gammopathie mit monoklonaler IgA-Produktion vorwiesen, ein Patient mit IgM (M. Waldenström), und bei 67 Patienten wurden monoklonale IgG gebildet. An inkompletten monoklonalen Immunglobulinen, den Bence-Jones-Proteinen, konnten bei 61 Patienten Kappa-Leichtketten und bei 43 Lambda-Leichtketten nachgewiesen werden. Weitere Unterformen konnten nicht evaluiert werden.

Die Einstufung der Stadien nach dem International Staging System (ISS) der International Myeloma Working Group erfolgte bei Erstdiagnose bei 29 Patienten mit I, bei 23 Patienten mit ISS II und bei 22 Patienten mit der höchsten ISS-Klassifikation mit III.

Ein weiteres Staging erfolgte ebenfalls bei Erstdiagnose nach Durie und Salmon.

8 Patienten wurden danach bei I eingestuft, wovon 4 Patienten eine I A vorwiesen. 26 Patienten wurden mit II klassifiziert, wovon 15 zu II A und 3 zu II B zugeordnet worden sind. 51 Patienten wurden in III eingestuft; davon 41 in III A und 10 in III B.

3.3 Erstlinientherapie

Von den zu Beginn 170 Patienten des Krebsregisters erhielten 150 Patienten eine Induktionstherapie. Davon erhielten 46 Patienten das PAD-Induktionsschema, wovon 36 3 Zyklen, 4 Patienten 4 Zyklen, 3 Patienten einen, 2 Patienten 3 Zyklen und ein Patient 2

Zyklen erhielten. 21 Patienten, die mit PAD induziert worden sind, erhielten im Anschluss eine ET mit Revlimid, und 22 Patienten mit dieser Induktion erhielten anschließend keine ET. 3 Patienten mit einer PAD-(Bortezomib, Adriamycin, Dexamethason)-Induktion erhielten im Haus keine Stammzelltherapie (SZT).

66 von den 170 Patienten erhielten das VCD-(Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason)-Induktionsschema. 29 Patienten erhielten 3 Zyklen, 22 Patienten 4 Zyklen, 4 Patienten 5 Zyklen, ein Patient 6 Zyklen, ein Patient 7 Zyklen, 5 Patienten 2 Zyklen, 3 Patienten einen Zyklus und ein Patient erhielt eine unbekannte Menge an Zyklen. 14 Patienten mit VCD erhielten im Anschluss eine ET (Erhaltungstherapie) mit Revlimid, und 34 Patienten erhielten nach VCD keine ET. 19 Patienten mit einer VCD-Induktion wurden in unserem Haus nicht weiter behandelt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfolgte entsprechend der Kreatininclearancewerte eine fachgerechte Dosisreduktion.

9 Patienten erhielten VD (Bortezomib, Dexamethason) zur Induktion, 6 Patienten das VRD-(Bortezomib, Revlimid, Dexamethason)-Schema, 22 erhielten andere Schemata (ID, RAD, RD, RCD, VMP, TAD, VAD, PD, VID). 20 Patienten erhielten keine Induktion.

Bezogen auf die 108 Patienten, die im weiteren Therapieverlauf stammzelltransplantiert worden sind und von denen später 48 Patienten eine ET erhalten hatten und 60 nicht, waren es 47 Patienten, die mit VCD induziert worden sind und 42 Patienten, die mit PAD induziert worden sind. 19 Patienten hatten eine andere Induktionstherapie. Diese 108 Patienten werden im Folgenden näher beschrieben. Von diesen werden 48 Patienten mit ET mit 60 Patienten ohne ET miteinander verglichen.

Tab. 4: Verteilungsmuster der eingesetzten Induktionsschemata vor ASZT

Schema	Bestandteile	Patientenanzahl
PAD	Bortezomib/ Doxorubicin/ Dexamethason	42
VCD	Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason	47
VD	Bortezomib/ Dexamethason	3
VRD	Bortezomib/ Lenalidomid/ Dexamethason	5
VC	Bortezomib/ Cyclophosphamid	1
RAD	Lenalidomid/ Adriamycin/ Dexamethason	2
ID	Idarubicin/ Dexamethason	3
RCD	Lenalidomid/ Cyclophosphamid/ Dexamethason	2
TAD	Thalidomid/ Adriamycin/ Dexamethason	1
VAD	Vincristin/ Adriamycin/ Dexamethason	1
VID	Vincristin/ Idarubicin/ Dexamethason	1

3.4 Mobilisierung und Stammzelltransplantation

Die Mobilisierung erfolgte bei diesen 108 Patienten nach dem CAD-(Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason)-Schema

Sie erhielten eine Hochdosis mit Melphalan 200 mg/m². 26 Patienten erhielten eine zweite HD-Therapie und 3 Patienten eine dritte.

Die Patienten wurden anschließend stammzelltransplantiert (SZT). 107 wurden autolog transplantiert, 1 allogene. 29 wurden ein zweites Mal autolog und 1 ein zweites Mal allogene transplantiert. 2 Patienten wurden ein drittes Mal autolog transplantiert.

3.5 Remissionsstatus nach Stammzelltransplantation

Die Remissionskriterien erfolgten nach denen der International Myeloma Working Group (IMWG). In wenigen Fällen wurde nach SZT eine erneute Knochenmarkpunktion durchgeführt, daher wurde der Remissionstatus vor allem nach Reduktion der betroffenen Paraproteine oder Leichtketten in Serum oder Urin eingeteilt. Von den 108

stammzellimplantierten Patienten konnten bei 16 Patienten, 14,8 %, keine Paraproteine mehr nachgewiesen werden, und sie erzielten somit eine komplette Remission (CR). Bei 39 Patienten waren über 90% der Paraproteine zurückgegangen, und es wurde somit eine sehr gute partielle Remission (VGPR) erreicht, was einer Ansprechrate von 36,1% entspricht. Bei 25 Patienten konnte nach SZT eine Paraproteinreduktion von über 50% erreicht werden, und sie wiesen daher eine partielle Remission (PR) auf. Hier wurde eine objective response rate (ORR) von 23,2% erreicht. 3 Patienten verblieben in einer stabilen Erkrankung (SD) da sie vorangegangene Kriterien der Paraproteinreduktion nicht erfüllten und bei einem Patienten verlief die Erkrankung weiter progredient. Bei 24 Patienten konnte der Remissionsstatus nach SZT retrospektiv nicht mehr evaluiert werden. Nachdem 21 Patienten mit einer VGPR angesprochen haben, wurde eine Revlimid-ET eingeleitet, bei 17 Patienten erfolgte nach VGPR keine ET. 13 Patienten mit einem Ansprechen von einer PR erhielten eine ET und 12 keine. Bei 5 Patienten wurde nach einer CR eine ET eingeleitet und bei 10 Patienten nicht.

Tab. 5: Remissionsstatus nach Hochdosistherapie

		PAD	VCD	andere	Gesamt
RemissionsstatusCR	Anzahl	5	9	2	16
	% innerhalb Remissionsstatus	von31,3%	56,3%	12,5%	100,0%
VGPR	Anzahl	19	11	9	39
	% innerhalb Remissionsstatus	von48,7%	28,2%	23,1%	100,0%
PR	Anzahl	12	10	3	25
	% innerhalb Remissionsstatus	von48,0%	40,0%	12,0%	100,0%
SD	Anzahl	1	1	1	3
	% innerhalb Remissionsstatus	von33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
Progress	Anzahl	0	0	1	1
	% innerhalb Remissionsstatus	von0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
nicht ermittelbar	Anzahl	5	16	3	24
	% innerhalb Remissionsstatus	von20,8%	66,7%	12,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	42	47	19	108
	% innerhalb Remissionsstatus	von38,9%	43,5%	17,6%	100,0%

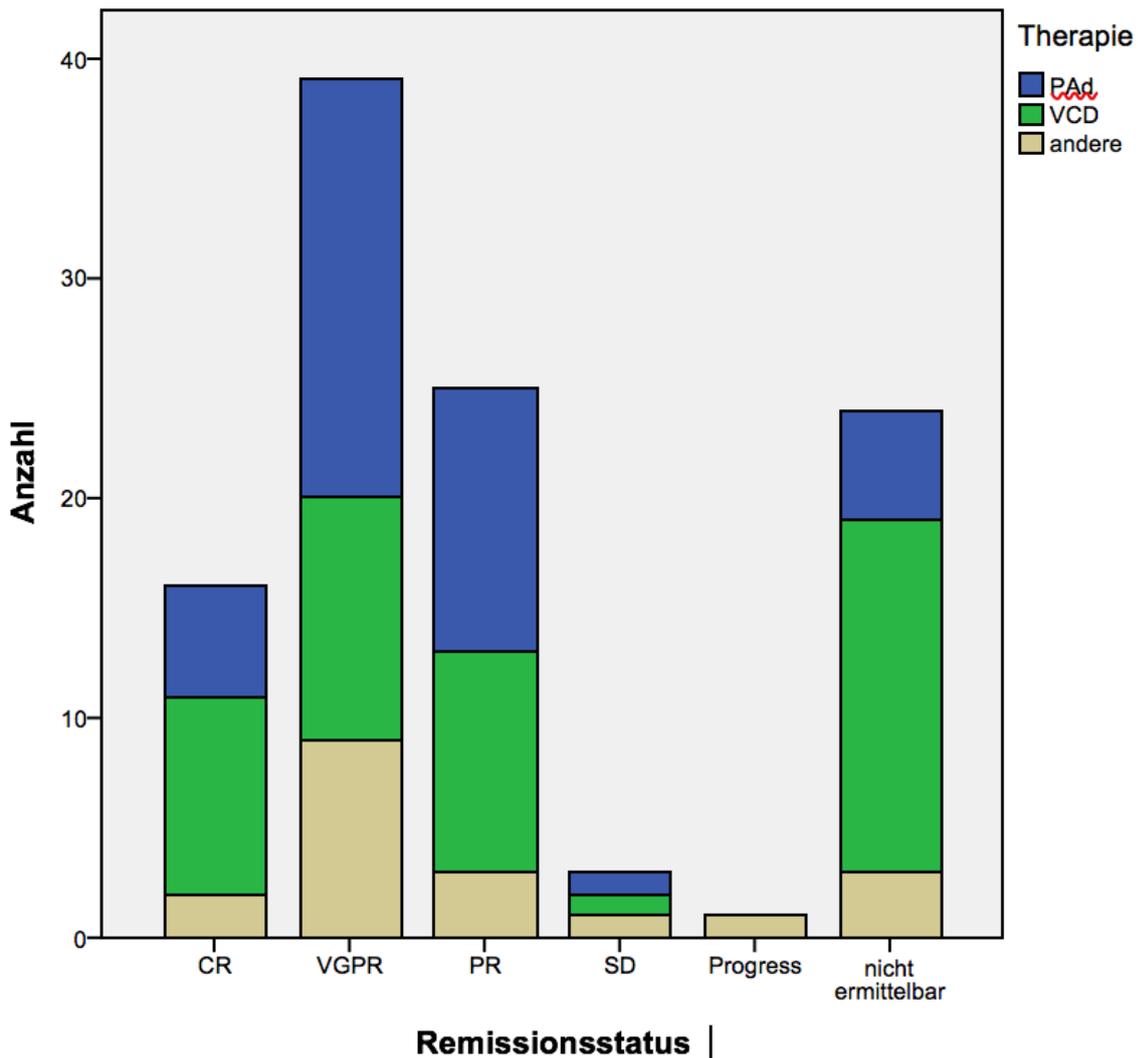


Abb. 2: Remissionsstatusverteilung nach Induktionsschemata

3.6 Progression Free Survival nach Stammzelltransplantation

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde im Gesamten bei allen 108 Patienten betrachtet und daraufhin nach Erhaltungstherapie aufgeteilt. Dabei wurde die Zeit nach SZT bis zum ersten Rezidiv validiert. Insgesamt kam es im beobachteten Zeitraum in 37 Fällen zu einem Rezidiv, wobei 16 davon bereits vor der Erhaltungstherapie das Rezidiv erlitten haben und somit von den 108 Patienten abgezogen werden müssen, da hier die Zeit beginnend ab Erhalt der Erhaltungstherapie nur berücksichtigt werden konnte. Letztendlich verblieb somit eine Kohorte von 92 Patienten. 32 dieser 92 Patienten hatten eine ET und 60 keine. Hiervon kam es bei 21 Fällen zu einem Rezidiv nach SZT.

Von diesen 21 Patienten hatten 10 Patienten dabei eine ET mit Revlimid erhalten und 11 keine ET. Im Median waren 50% nach 65 Monaten noch ohne Rezidiv und 75% noch nach 45 Monaten.

Tab. 6: Rezidivverteilung mit und ohne Erhaltungstherapie (ET)

	Patientenzahl	Anzahl der Rezidive	Zensiert	
			N	Prozent
keine ET	60	11	49	81,7%
mit ET	32	10	22	68,8%
Gesamt	92	21	71	77,2%

60 Patienten, von den bei der PFS beobachteten 92 Patienten, hatten keine ET erhalten und hatten eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 65 Monaten. In 11 dieser Fälle ohne ET kam es zum Rezidiv, und 81,7% der Patienten blieben rezidivfrei.

32 dieser 92 Patienten hatten eine ET nach SZT erhalten. Hier kam es nach ET bei 10 Patienten im Median nach 51 Monaten zu einem Rezidiv.

Tab. 7: Perzentilen der progressionsfreien Zeit mit und ohne ET

	25,0% Perzentile		50,0% Perzentile		75,0% Perzentile	
	Schätzer	Std.-Fehler	Schätzer	Std.-Fehler	Schätzer	Std.-Fehler
keine ET	141,000	.	65,000	6,644	58,000	21,052
mit ET			51,000	.	40,000	20,578
Gesamt	141,000	.	65,000	16,427	45,000	7,962

Tab. 8: Konfidenzintervalle der progressionsfreien Zeit**Mittelwerte und Mediane für die PFS**

ET	Mittelwert				Median		
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze
keine ET	87,424	17,134	53,842	121,007	65,000	6,644	51,978
mit ET	80,562	12,187	56,675	104,449	51,000	.	.
Gesamt	90,077	10,378	69,737	110,418	65,000	16,427	32,802

Mittelwerte und Mediane für die PFS

ET	Median	
	95%-Konfidenzintervall	
	Obere Grenze	
keine ET	78,022	
mit ET	.	
Gesamt	97,198	

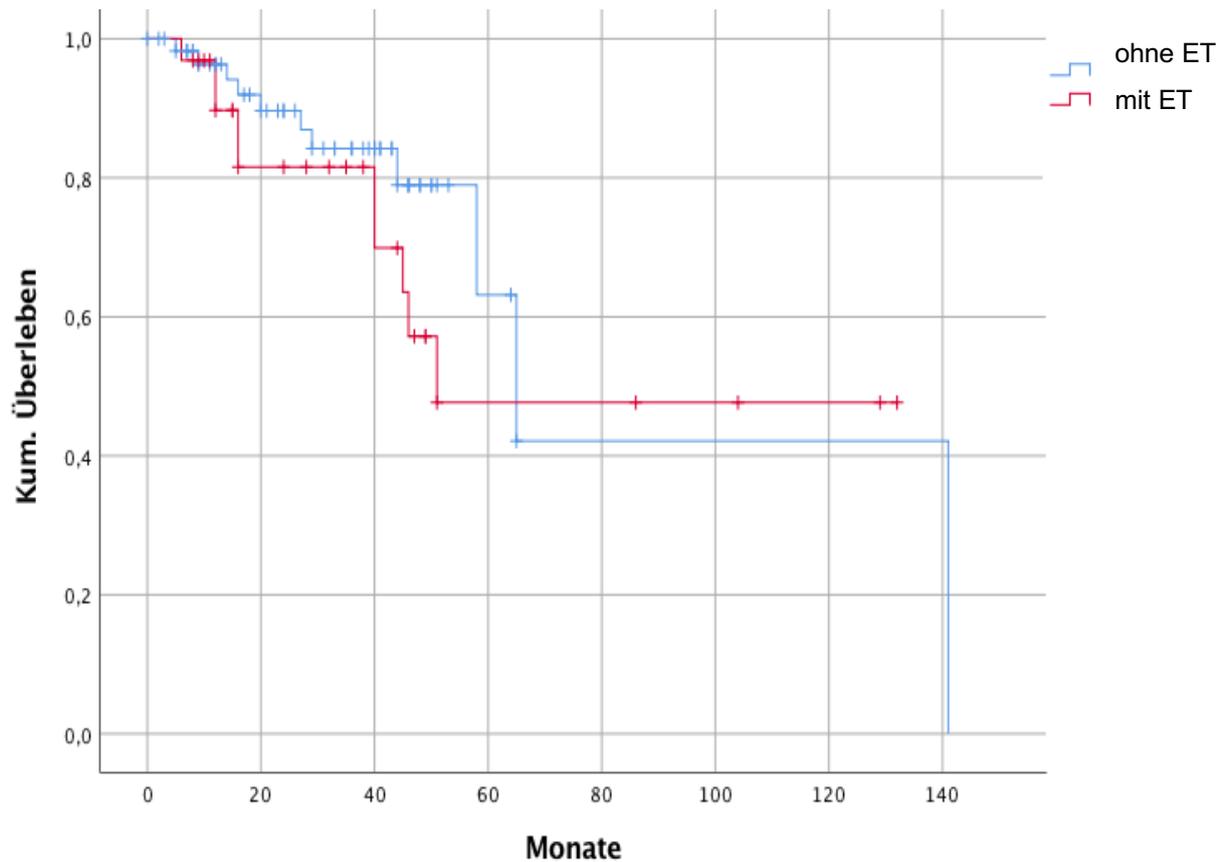


Abb. 3: Progressionsfreie Zeit mit und ohne ET im Vergleich

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurden die beiden Gruppen mit und ohne ET miteinander verglichen. Das Ergebnis wurde mit einem p-Wert von 0,293 als nicht signifikant validiert, womit kein statistischer Unterschied berechnet werden konnte. Mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit liegt das Konfidenzintervall zwischen 69,74 und 110,42 Monaten.

Tab. 9: Signifikanzberechnung der progressionsfreien Zeit mit und ohne ET

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,104	1	,293

3.7 Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation

Insgesamt sind von den 170 Patienten des Krebsregisters 36 Todesfälle dokumentiert. 30 dieser Patienten wurden prognostisch in die Klasse III nach Durie & Salmon eingeordnet. Von den 36 später verstorbenen Patienten wurden 31 zunächst mit einer Induktionstherapie versorgt. 16 Patienten davon erhielten letztendlich SZT und zählen somit zu der Kohorte mit den 108 Patienten, die eine SZT erhalten haben. Die Gesamtüberlebenszeit wurde bei den 108 Probanden ebenfalls im Gesamten und danach nach Erhaltungstherapie mit Revlimid unterteilt. Das mediane Gesamtüberleben betrug 131 Monate.

Tab. 10: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens der 108 Patienten

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
130,892	15,389	100,731	161,054	131,000	29,911	72,375	189,625

Von den 60 Patienten, die keine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid erhalten haben, kam es im beobachteten Zeitraum nach SZT in 4 Fällen zum Exitus letalis und bei den 48 Patienten mit Lenalidomid-ET in 13 Fällen.

Tab. 11: Anzahl der Todesfälle mit und ohne ET

ET	Gesamtzahl	Todesfallanzahl	Zensiert	
			N	Prozent
keine ET	60	4	56	93,3%
mit ET	48	13	35	72,9%
Gesamt	108	17	91	84,3%

Das mediane Überleben betrug bei den Patienten mit ET 110 Monate. Bei den Patienten ohne ET wurde der mediane Wert nicht erreicht.

Der numerische Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,289$).

Tab. 12: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens mit und ohne ET

ET	Mittelwert ^a				Median		
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze
ohne ET	194,610	10,873	173,299	215,921	.	.	.
mit ET	106,476	10,312	86,265	126,687	110,000	25,660	59,706
Gesamt	130,892	15,389	100,731	161,054	131,000	29,911	72,375

Tab. 13: Perzentilen des Gesamtüberlebens mit ET

ET	25,0% Perzentile		50,0% Perzentile		75,0% Perzentile	
	Schätzer	Std.-Fehler	Schätzer	Std.-Fehler	Schätzer	Std.-Fehler
mit ET	145,000	.	110,000	25,660	66,000	12,139
Gesamt			131,000	29,911	72,000	15,170

Tab. 14: Signifikanzberechnung des Gesamtüberlebens

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,123	1	,289

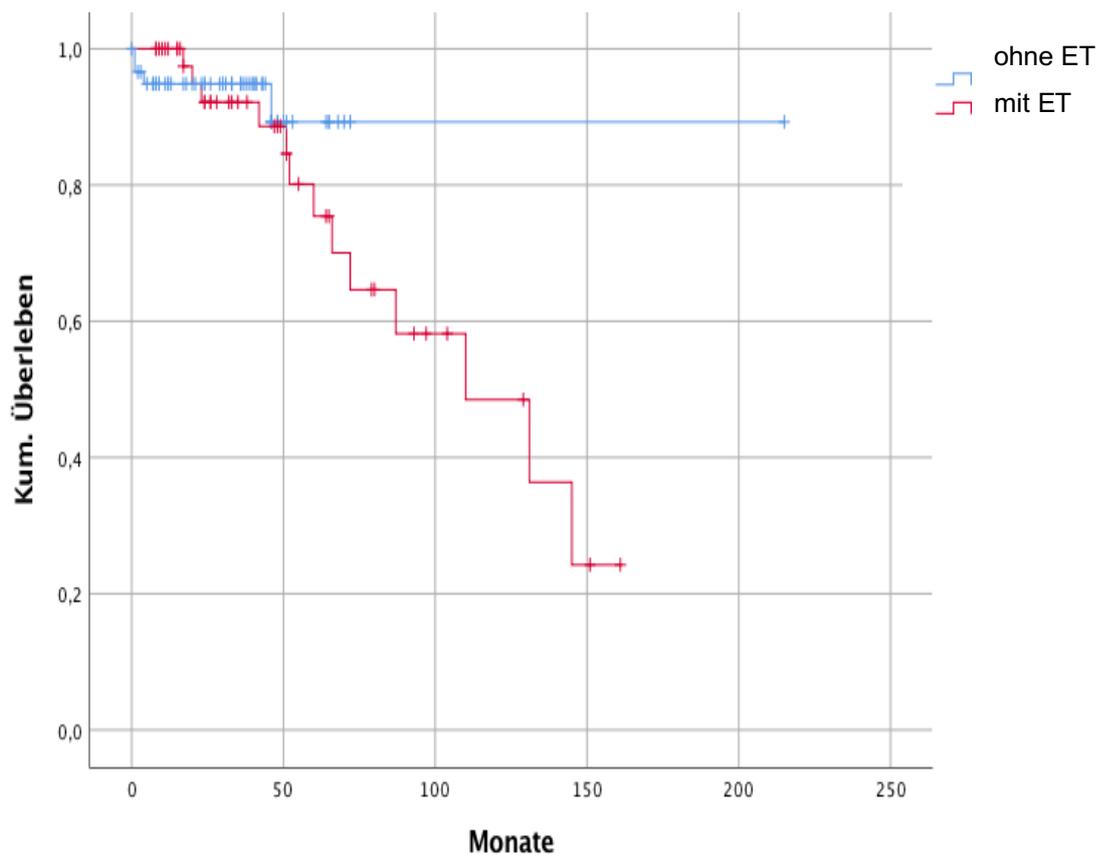


Abb. 4: Gesamtüberleben mit und ohne ET im Vergleich

3.8 Toxizität

Anämien waren die häufigsten Nebenwirkungen. Es wurden bei den männlichen Patienten Hämoglobinwerte unter 13 g/dl und bei den weiblichen Patienten Werte unter 12 g/dl als Anämie bewertet. Unter Revlimidtherapie konnten 58,3% mit Anämie erfasst werden. Demgegenüber stellen sich jedoch zu verzeichnende Anämien bei 59,3% der Patienten ohne Erhaltungstherapie. Die zweithäufigste hämatologische Nebenwirkung war die Thrombopenie. Unter Revlimid konnte bei 50% der Patienten eine Thrombopenie festgestellt werden. Bei den Patienten ohne Erhaltungstherapie beliefen sich die Thrombopenien auf 32,2%. Für die Nierendiagnostik wurden Kreatininwerte herangezogen. Hier wurden Kreatininwerte über 1,2 mg/dl bzw. über 2 mg/dl als nierentoxische Anzeichen gewertet. 22,9% der Patienten hatten unter ET-Therapie einen Kreatininwerte von > 1,2 mg/dl und 6,25% einen über 2 mg/dl. 23,7% der Patienten ohne ET-Therapie hatten Kreatininwerte über 1,2 mg/dl und 13,3% über 2 mg/dl. Die zweithäufigste Nebenwirkung war ein ansteigendes CRP. Hier wurden CRP-Werte über

5 mg/l berücksichtigt. 56,3 % der Patienten mit ET-Therapie hatten Werte über 5 mg/l. Die geringste Prozentzahl an Patienten hatte Hautreaktionen angegeben. Hier wurden unter ET-Therapie 6,25% der Patienten verzeichnet. In folgender Tabelle sind die Häufigkeiten der aufgetretenen Toxizitäten mit und ohne Erhaltungstherapie zusammengefasst.

Tab. 15: Toxizitätsprofil mit ET

Anämie	58,3%	
Thrombopenie	50%	
Neutropenie	25%	
Kreatininanstieg	22,9% > 1,2 mg/dl	6,25% > 2 mg/dl
CRP-Erhöhung	56,3%	
Exanthem	6,25%	

Tab. 16: Toxizitätsprofil ohne ET

Anämie	59,3%	
Thrombopenie	32,2%	
Neutropenie	11,9%	
Kreatininanstieg	23,7% > 1,2 mg/dl	13,3% > 2 g/dl
CRP-Erhöhung	45,8%	

Bei 16 Patienten kam es unter Revlimid zur Dosisanpassung oder zum Therapieabbruch, der 2 mal mit Hämatotoxizität, 2 mal mit Thrombopenie, einmal mit Evans-Syndrom, einmal mit Exanthem, einmal mit Zytopenie, einmal mit Durchfällen, einmal mit Paraproteinanstieg, einmal mit Leukopenie und einmal mit Anämie begründet wurde. Die restlichen Male wurden nicht näher erklärt.

4. Diskussion

4.1 Vergleich mit weiteren Studien

Diese retrospektive Studie beschäftigt sich mit dem Vergleich von zwei Behandlungsschemata bei gleicher Erkrankung. 108 Patienten wurden hier näher beobachtet, von denen 48 eine Erhaltungstherapie (ET) mit Revlimid und 60 keine weitere Erhaltungstherapie erhalten haben. In dieser Arbeit konnte für die die gesamte Überlebenszeit bei Einnahme einer Revlimiderhaltungstherapie ein medianes Überleben von 24 Monaten evaluiert werden, ohne ET lag das Gesamtüberleben (OS) bei 33 Monate. In den ersten 20 Monate zeigte sich in der statistischen Darstellung ein Vorteil bei der Revlimideinnahme. Jedoch relativiert sich dieser Vorteil im weiteren Verlauf, so dass sich statistisch kein Unterschied zwischen Einnahme einer ET oder keiner Einnahme errechnen ließ. Ab dem 20. Monat zeigt sich, dass sich die Überlebenskurve der Patienten mit einer Revlimiderhaltungstherapie mit der Kurve der Patienten ohne ET schneidet und die Überlebenskurve im weiteren Verlauf erheblich schlechter wird als die Kurve der Patienten ohne ET. Bei der progressionsfreien Zeit (PFS) konnte gezeigt werden, dass ein geringer Vorteil unter der Einnahme von einer Revlimiderhaltungstherapie erzielt worden ist. Hier beläuft sich die mediane PFS auf 34 Monate. Im Gegensatz dazu beträgt die PFS ohne ET im Median 30 Monate. Zu diskutieren ist hier, weshalb es in dieser Studie zu einem nicht signifikanten Ergebnis gekommen ist, wobei die Einnahme des Medikaments Revlimid in vielen anderen Studien einen deutlichen Vorteil gezeigt hat. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie waren keine umfassenden Daten bezüglich Toxizität zu erfassen. Aus Analysen der Laborwerte, wobei Werte der einen Gruppe während der Revlimideinnahme mit den Werten der Gruppe ohne Erhaltungstherapie verglichen worden sind, zeigten sich jedoch keine vermehrten Anämien, Nierenfunktionseinschränkungen oder relevante erhöhte Infektanfälligkeiten. Die Laborwerte sind in beiden Gruppen recht gleich verteilt, so dass man zu dem Schluss kommen muss, dass eine Anämie, eine Nierenfunktionseinschränkung oder eine erhöhte Infektanfälligkeit in erster Linie mit der Schwere der Grunderkrankung zu erklären ist. Lediglich bei den Thrombo- und Neutropenien zeigt sich Vergleich, dass die Neigung dazu unter Einnahme von Revlimid erhöht war. In einer Studie von Attal et al., konnte ebenfalls keine bessere OS unter einer Revlimiderhaltungstherapie festgestellt werden. Relevant

war eine Verbesserung der PFS. Die mediane PFS belief sich bei Attal et al. über 40 Monate im Gegensatz zur Placebogruppe mit 23 Monaten. Die 3-Jahres-OS beträgt dort 80 % bei der Kohorte mit der Lenalidomids-ET und 84% bei der Placebogruppe ohne ET. Die Gesamtkohorte bestand dort aus 614 Patienten mit einem Alter unter 65 Jahren. Das Patientenalter der beiden Studien unterscheidet sich erheblich, da die Patienten der hiesigen Arbeit zu 75% über 65 Jahre alt sind und in der Regel aufgrund ihres Alters ein schwächeres Immunsystem und vermehrte Komorbiditäten vorzuweisen haben. Außerdem wurden bei Attal et al. die OS- und PFS-Zeiten ab dem Diagnosezeitpunkt und in dieser Arbeit die Zeiten ab der SZT berücksichtigt. Je nachdem können zwischen Diagnosetag und SZT noch einige Monate liegen. Berücksichtigt man die Zeiten für OS und PFS vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an, zählen hierzu auch diejenigen Wait-&-Watch-Patienten, die noch nicht das Hochdosistherapiestadium erreicht haben. Jedoch bestätigt diese Studie das hiesige Ergebnis einer nicht verbesserten OS unter Revlimid. Vergleicht man die PFS beider Studien zeigt sich bei beiden eine bessere PFS unter Revlimid. Die Kohorte der hiesigen Studie beträgt knapp ein Sechstel der Kohorte von Attal et al. Das unterschiedliche Studiendesign lässt die Studien jedoch schwer miteinander vergleichen. Da das hiesige Patientenkollektiv zu 75% über 65 Jahre alt ist, ist es nachvollziehbar, dass aufgrund oftmals diverser Komorbiditäten die Induktionstherapie im Krankenhaus durchgeführt wird. Vorstellbar ist unter Nichtstudienbedingungen auch eine geringere Compliance, da die Einnahme oft von einer starken sozialen Unterstützung abhängt, wie Martin et al. dazu 2005 eine entsprechende Studie bezüglich Herstellung einer guten Patientencompliance publiziert hat. Es könnte sein, dass durch den studienbegleitenden Fragenkatalog bezüglich Wirksamkeit von Medikamenten, den Patienten ein verstärktes Interesse zuteil wird, was sich positiv auf die Compliance auswirkt. Diese Unterstützung erfolgt durch genaue Nachfragen bezgl. Wirkung und Nebenwirkung und Einnahme von Medikamenten und wird in prospektiven Studien verstärkt eruiert, als es im Klinikalltag durch begrenzte Sprechstundenzeiten möglich wäre. Im Vergleich zu Attal et al. Studie ist jedoch wahrscheinlicher, dass dort weitaus jüngere Patienten mit weniger Komorbiditäten und eine größere Kohorte über einen längeren Zeitraum evaluiert worden sind. Das hiesige Patientenkollektiv ist zu 75% über 65 Jahre alt und hat somit mehr Komorbiditäten. Das wirkt sich nachteilig auf die Verträglichkeit der Medikamente aus und kann zu höheren Abbruchraten führen. Der

größte ausschlaggebende Faktor wird jedoch der Zeitfaktor sein, dass der Beobachtungszeitraum der Behandlungsdauer mit Lenalidomid in vielen Fällen zu kurz gewesen ist, was eine genauere Aussage über OS und PFS erschwert. Der längste Beobachtungszeitraum hier betrug 14 Jahre, in denen 5 Jahre lang eine ET verabreicht worden ist. Gerade zu Beginn der Beobachtungszeiträume für OS und PFS treten zahlreiche zensierte Ereignisse auf, was bedeutet, dass für diesen Patienten der Beobachtungszeitraum mit Eintritt des Ereignisses Tod oder Rezidiv nicht erreicht worden ist. Für diese Ereignisse, die im Beobachtungszeitraum erst spät hinzugezogen worden sind, hätte die Beobachtungszeit verlängert werden müssen, um eine eindeutige Aussage darüber treffen zu können, ob das Ereignis noch eintritt oder nicht. Hinzu kommt, dass nach erfolgter Remission eine länger andauernde Erhaltungstherapie ein klinisches Umfeld nicht zwingend erforderlich macht und diese dann oft bei wohnortnahen niedergelassenen Onkologen weitergeführt werden kann. Dies war einigen Aktenvermerken zu entnehmen. So konnte bei einigen Patienten exakt evaluiert werden, wie lange die Patienten die ET erhalten haben und bei einigen war die Erhebung der Daten nicht mehr weiter möglich, da sie außerhalb der Klinik weiter behandelt worden sind. In der Studie von McCarthy et al. wird im ersten Follow-up bereits nach 18 Monaten bei der dortigen Kohorte von 460 Patienten mit einem Alter unter 71 Jahren eine PFS von median 39 Monaten im Vergleich zu einer medianen PFS der Placebogruppe von 21 Monaten gezeigt. Dies konnte er auch in einer seiner weiteren Studien von 2017 belegen, bei der sich bei der dortigen Kohorte von 1208 Probanden, medianes Alter 58 Jahre, eine PFS von 53,8 Monaten mit einer Lenalidomid-ET vs. einer Placebo-ET von 23,5 Monaten zeigte. Das 7-Jahresüberleben belief sich bei der ET auf 62% gegenüber von 50% bei der Placebogruppe. Bis zum 4. Jahr nach der SZT zeigt sich kein Unterschied bzgl. des ET-Arms gegenüber der Placebogruppe. Es zeigte sich kein Vorteil bei der OS. Demnach macht es den Anschein, dass sich ein Überlebensvorteil erst nach einigen Jahren Einnahme von Lenalidomid in der ET zeigt. In der multizentrischen randomisierten Phase-III Studie Myeloma XI wurden 1971 Patienten über 6,5 Jahre lang beobachtet. Es konnte zu 95% eine PFS nach 39 Monaten nachgewiesen werden gegenüber von 20 Monaten bei denjenigen, die keine ET erhalten hatten. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde hier bei transplantationsfähigen Patienten festgestellt, jedoch nicht bei stammzelltransplantationsunfähigen Patienten. In beiden Gruppen waren ebenfalls die

Infektneigungen am höchsten. Es wurden 33 % Neutropenien verzeichnet und 7% Thrombopenien. Die Anämierate war hier mit 4% sehr niedrig. Bereits in der Myeloma IX-Studie konnte gezeigt werden, dass die PFS unter Thalidomid besser geworden ist, aber nicht die OS. Im Lenalidomidarm starben 21% gegenüber 27 % im Placeboarm. Jedoch ist die Toxizität bei Thalidomid deutlich höher als bei Lenalidomid. Daher wurde die Myeloma XI-Studie aufgrund der besseren Tolerabilität mit Lenalidomid durchgeführt. Auch hier wurden vor allem jüngere Probanden evaluiert, weil diesen aufgrund des besseren und fitteren Gesundheitszustandes eine vollständige Induktions- und Erhaltungstherapie zugewiesen werden konnte. Auf der Grundlage vieler Studienprotokolle wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason verabreicht. In der Studie von Baz et al. konnte dieser jedoch nachweisen, dass die immunsuppressive Wirkung von Dexamethason Lenalidomid antagonisiert. Auch in der hiesigen Studie wurde festgestellt, dass die Mehrheit eine Revlimid-ET ohne Dexamethason erhalten haben. Lediglich 8 Patienten wurden in einer Kombination mit Dexamethason behandelt. Demnach ist es auch laut Studienlage noch nicht klar, ob sich eine ET mit Revlimid relevant auf eine verlängerte OS auswirkt, was Factor in seiner Studie zusammenfasst. Es besteht kein Zweifel an der Wirksamkeit von Revlimid, was Eichner in seiner Arbeit deutlich zeigt. Eine interessante Fragestellung ist, ob es ein unterschiedliches Ansprechen auf Revlimid bei den verschiedenen zytogenetischen Veränderungen gibt. Aufgrund unzureichender FISH-(Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)-Analysedaten konnte eine zytogenetische Einteilung und Differenzierung in dieser retrospektiven Arbeit jedoch nicht durchgeführt werden. Ein weiterer Punkt, der den Vergleich dieser retrospektiven Arbeit mit prospektiven Arbeiten erschwert, ist, dass die Patienten hier mit verschiedenen Chemotherapieprotokollen mit unterschiedlicher Anzahl an Zyklen sowie teils mehrfacher Anzahl an SZT vorbehandelt waren, so dass sich ein gemeinsamer Ausgangszustand schwer herstellen ließ. Bei prospektiven Studien sind die Studienteilnehmern selektiert und müssen den vorgegebenen Studienkriterien genügen. In dieser Arbeit lässt sich eine geringe Verlängerung der PFS erzielen und die Toxizität ist im Klinikalltag händelbar. In welcher Kombination Lenalidomid seine Wirksamkeit entfalten kann, ist Thema vieler weiterer Studien. Die oftmals beschriebenen Neoplasien als Nebenwirkungen bei der Einnahme von Lenalidomid konnten hier nicht beobachtet werden. Seitens des Nebenwirkungsprofils konnten in dieser Arbeit keine signifikanten

Unterschiede bezüglich des Vergleichs mit oder ohne Revlimideinnahme festgestellt werden. Anämien waren im Arm mit ET und im Arm ohne ET nahe 60%. Unter ET konnten mehr Thrombopenien und etwas mehr Neutropenien festgestellt werden. Auch der CRP-Anstieg war unter ET etwas höher als im Arm ohne ET; 56,3% vs. 45,8 %. Verstärkte Hämatotoxie wurde nicht festgestellt. Dies bestätigt auch das Ergebnis der Arbeit von McCarthy et al.

5. Zusammenfassung

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare maligne Erkrankung, die zu den B-Zell-Lymphomen gezählt wird. Nach Erhalt einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosismethotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation folgte bei einem Teil dieser Patienten eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Verglichen mit denjenigen Patienten, die nach der Stammzelltransplantation keine Lenalidomiderhaltungstherapie erhalten hatten, stellte sich heraus, dass sich keine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch die Lenalidomidtherapie erreichen ließ. Daraus lässt sich nicht ableiten, dass die Lenalidomid-Erhaltungstherapie (ET) keinen Vorteil im progressionsfreien Überleben oder der Gesamtüberlebenszeit erzielt, sondern es ist im Besonderen die Kürze des Beobachtungszeitraums als Ursache zu erwägen. Die Kohorte umfasst 108 myelomerkranke Patienten, die an der Universitätsklinik Bonn im Krebsregister geführt worden sind und eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Ein Teil dieser Patienten ließ sich nach erfolgter Induktionstherapie und Stammzelltransplantation, die in der Regel einen stationären Aufenthalt bedingen, bei heimatnahen niedergelassenen Onkologen nachversorgen oder mit einer Erhaltungstherapie weiterbehandeln. Eine angeschlossene Erhaltungstherapie benötigt kein stationäres Setting mehr. Somit fielen bereits viele Patienten sehr früh aus einer länger andauernden Beobachtung heraus. Des Weiteren konnten hier keine Studienbedingungen wie in einer prospektiven Studie mit randomisierter Kohorte erzeugt werden. Das hiesige Patientenkollektiv ist meist älter, als das Kollektiv der gängigen Studien und zeigt vermehrte Komorbiditäten. Das Gesamtüberleben und auch die progressionsfreie Überlebenszeit konnten hier statistisch gesehen nicht signifikant durch eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie erhöht werden. Die erfolgreiche positive Wirksamkeit von Lenalidomid ist unumstritten, lässt sich jedoch in dieser Analyse nicht eindeutig belegen. Im Vergleich mit anderen Studien lässt sich jedoch auch hier darstellen, dass sich Lenalidomid vor allen Dingen positiv auf die progressionsfreie Zeit auswirkt. In einem prospektiven Studiendesign und dem Nachverfolgen der jeweiligen Patientengeschichte außerhalb des Universitätsklinikums hinaus, könnten genauere Werte über den Zeitraum einer Lenalidomid-ET ermittelt werden. Das Toxizitätsprofil unter Lenalidomid erwies sich als akzeptabel. Es gab keine relevanten Unterschiede von

Anämien und Kreatininwerterhöhungen in den beiden Gruppen. Eine gering erhöhte Infektneigung, sowie Neutropenie- und Thrombopenieneigung, konnte in der Gruppe der Patienten mit Lenalidomid-ET gezeigt werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Therapiealgorithmus bei Erstdiagnose	18
Abb. 2: Remissionsstatusverteilung nach Induktionsschema	35
Abb. 3: Progressionsfreie mit und ohne ET im Vergleich	38
Abb. 4: Gesamtüberleben mit und ohne ET im Vergleich	41

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Stadieneinteilung des Multiple Myeloms	12
Tab. 2: Kriterien zum Erreichen des Remissionsstatus	16
Tab. 3: Großes Behandlungsschema des Multiplen Myeloms.....	25
Tab. 4: Verteilungsmuster der eingesetzten Induktionsschemata vor ASZT	32
Tab. 5: Remissionsstatus nach Hochdosistherapie	34
Tab. 6: Rezidivverteilung mit und ohne Erhaltungstherapie.....	36
Tab. 7: Perzentilen der progressionsfreien Zeit mit und ohne ET	37
Tab. 8: Konfidenzintervalle der progressionsfreien Zeit	37
Tab. 9: Signifikanzberechnung der progressionsfreien Zeit mit und ohne ET	38
Tab. 10: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens bei den 108 Patienten	39
Tab. 11: Anzahl der Todesfälle mit und ohne ET	39
Tab. 12: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens mit und ohne ET	40
Tab. 13: Perzentilen des Gesamtüberlebens mit ET	40
Tab. 14: Signifikanzberechnung des Gesamtüberlebens	40
Tab. 15: Toxizitätsprofil mit ET	42
Tab. 16: Toxizitätsprofil ohne ET	42

8. Literaturverzeichnis

Accord Healthcare GmbH, 2017: Fachinformation. https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-06/FI_Doxorubicin_Stand%20112017_NDSO_clean.pdf (Zugriffsdatum: 19.10.19)

Alexanian R, Dreicer R. Chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 1.2.1984; (53): 583-588

Amboss, 2019: Multiples Myelom. https://www.amboss.com/de/wissen/Multiples_Myelom (Zugriffsdatum: 28.07.2019 und 23.8.2019)

Arzneimittelkommission der deutsche Ärzteschaft 2018: Aus Fehlern lernen“: Versehentliche intrathekale Applikation von Vincristin. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Medikationsfehler/20180622.html> (Zugriffsdatum: 19.10.19)

Attal M, M.D., Lauwers-Cances V, M.D., Marit G, M.D., Caillot D, M.D., Moreau P, M.D., Facon T, M.D., Stoppa A M, M.D., Hulin C, M.D., Benboubker L, M.D., Garderet L, M.D., Decaux O, M.D., Leyvraz S, M.D., et al. Lenalidomid maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *NEnglJ Med* 2012; 366: 1782-1791

Baxter Oncology, 2015: Fachinformation. https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2019-01/cyclophosphamid_trockensubstanz_fs.pdf (Zugriffsdatum: 19.10.19)

Baz R, Patel M, Finley-Oliver E, Lebovic D, Hussein MA, Miller KC, Wood M, Sher T, Lee K, Chanan-Khan AA. Single agent lenalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: a retrospective analysis; *leuk lymphoma* 2010 jun; 51(6): 1015-1019

Berger, Dietmar Paul; Mertelsmann, Roland; Hg.2017: Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie; 6. überarbeitete und erweiterte Auflage Heidelberg. Hamburg: Ecomed Medizin, 829 bis 837

Caveo M, Trepos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, Hillengass J, Engelhardt , Usmanis S, Vesole D, San-Miguel J, Kumar S, Richardson P, Mikhael J, Leal

da Cota F, Dimopoulos MA, Zingaretti C, Abildgaard N, Goldschmidt H, Orłowski R, Chng W, Einsele H, Lonial S, Bartolgie B, Anderson K, Rajkumar SV, Durie BG, Zamagni E. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Meloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017 Apr; 18(4):e206-17. Doi:10.1016/S1470-2045(17)30189-4

DGHO - Onkopedia, 2019

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> (Zugriffsdatum: 28.07.2019, 23.8.2019, 01.11.19)

Dimopoulos, Terpos. Multiple Myeloma; *Annals of Oncology* 2010; 7: 313-319

Eriksson T, Björkman S, Höglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Aug;57(5): 365-76.

European Medicines Agency 2014: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_de.pdf (Zugriffsdatum: 19.10.19)

European Medicines Agency, 2019: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information_de.pdf (Zugriffsdatum: 19.10.19)

Eichner R, Heider M, Fernández-Sáiz V, van Bebbber F, Garz AK, Lemeer S, Rudelius M, Targosz BS, Jacobs L, Knorn AM, Slawska J, Platzbecker U, Germing U, Langer C, Knop S, Einsele H, Peschel C, Haass C, Keller U, Schmid B, Götze KS, Kuster B, Bassermann F. Immunomodulatory drugs disrupt the cereblon CD147- MCT1 axis to exert antitumor activity and teratogenicity. *Nat Med*. 2016 Jul; 22(7): 735-743

Facton T. Maintenance therapy for multiple myeloma in the era of novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:279-85

Girald, S. 200 mg/m² melphalan—the gold standard for multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2010; 7: 490–491

Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, Kumar S, Munshi NC, Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, San Miguel J, Ludwig H, Hajek R, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos MA, Einsele H, Barlogie B, Anderson KC, Gertz M, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Sezer O, MAteos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Richardson PG, Niesvizky R, Rajkumar SV, Durie BGM. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100); *Leukemia*. 2009 Jun; 23:1904-1912

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005 23:3412-3420

Gulden. Multiples Myelom: Länger progressionsfrei mit Erhaltungstherapie; *Dtsch. Ärzteblatt* 2012; 109 (41): A-2041/B-1663/C-1633

Halbach Jürgen; Hrsg. 2019: *Klinische Chemie und Hämatologie*, Kapitel 3.2.2

Herold, Gerd; Hg. 2017: *Innere Medizin; Multiples Myelom*, 83 bis 87

Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, Hockaday A, Jones JR, Kishore B, Garg M, Williams CD, Karunanithi K, Lindsay J, Jenner MW, Cook G, Russell NH, Kaiser MF, Drayson MT, Owen RG, Gregory WM, Morgan GJ; UK NCRI Haemato-oncology Clinical Studies Group. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI). a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial; *Lancet Oncol*. 2019 Jan; 20(1): 57–73

Jones H B. On a new substance occurring in the Urine of a patient with Mollities . *Royal Society of London* 1848; 138: 55- 62

Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ, Semenza GL. Pathways for Oxygen Regulation and Homeostasis: The 2016 Albert Lasker Basic Medical Research Award. *JAMA*. 2016 Sep 27; 316(12): 1252-3

Kahler O; Zur Symptomatology of multiple Myeloma. Prager med. Ws. Jg. 14, 1889, S. 33–35, S. 44–49

Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, Robak T, Hajek R, Liebisch P, Goranov S, Hulin C, Bladé J, Caravita T, Avet-Loiseau H, Moehler TM, Pattou C, Lucy L, Kueenburger E, Glasmacher A, Zerbib R, Facon T. Thalidomide versus Dexamethasone for The Treatment of relapsed and/or refractory Multiple Myeloma: Results from OPTIMUM, a randomized trial; Haematologica May, 2012; 97: 784-791

Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, San Miguel J, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group Consensus Criteria for Response and Minimal Residual Disease Assessment in Multiple Myeloma; Lancet Oncol. 2016 Aug; 17(8):328-346

Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, Miller K, Gandhi AK, Kang J, Karasawa S, Carmel G, Jackson P, Abbasian M, Mahmoudi A, Cathers B, Rychak E, Gaidarova S, Chen R, Schafer PH, Handa H, Daniel TO, Evans JF, Chopra R. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide; Leukemia 2012; 26: 2326–2335

Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, Drach J, Adam Z, Labar B, Egyed M, Spicka I, Gisslinger H, Greil R, Kuhn I, Zojer N, Hinke A. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. Blood 2009 Apr 9; 113(15): 3435-42

Maier, 2007: Molekulare Mechanismen der Glukokortikoid-abhängigen Hemmung des IgE-Rezeptor- Signalweges in Mastzellen. <https://d-nb.info/985768444/34> (Zugriffsdatum: 18.8.2019)

Martin LR, Williams SL, Haskard KB, Dimatteo MR. The challenge of patient adherence. Ther Clin Risk Manag. 2005 Sep;1(3):189-99

McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, Brinchen S, Musto P, Anderson KC, Caillot D, Gay F, Moreau P, Marit G, Jung SH, Yu Z, Winograd B, Knight RD, Palumbo A, Attal M. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. A Meta-Analysis; J Clin Oncol. 2017 Oct 10; 35(29): 3279-3289

McCarthy P, M.D., Owzar K, Ph.D., Hofmeister C, M.D., Hurd D, M.D., Hassoun H, M.D., Richardson P, M.D., Giralt S, M.D., Stadtmauer E, M.D., Weisdorf D, M.D., Vij R, M.D., Moreb J, M.D., Callander N, M.D.. et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma; N Engl J Med, 2012; 366:1770-1781

Moreau P. How i treat myeloma with new agents. Blood 2017;130(13):1507-1513

Onkodin, 2011: 10 Prognosefaktoren: 10.4 Genetische Prognosefaktoren.
<https://www.onkodin.de/e2/e80834/e82030/e82070/> (Zugriffsdatum 19.10.19)

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Brinchen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group; Journal of oncology 10.9.2015; 33 (26), 2863-2869

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Brinchen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orłowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group; Journal of oncology 10.9.2015; 33(26): 2866

Tabelle OS und Tabelle PFS

Ratiopharm, 2019: Fachinformation.
<https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Melphalan-ratiopharm%2050%20m>

g%20Pulver%20und%20Losungsmittel%20zur%20Herstellung%20einer%20Injektions-%20bzw.%20Infusionslosung%20-%204.pdf?pzn=14287910 (Zugriffsdatum: 19.10.19)

Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group.

Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2010 Jan;11(1): 29-37

Rajkumar. *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevir, 2004. Thalidomide: tragic past and promising future. [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)62157-5/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)62157-5/fulltext) (Zugriffsdatum: 4.9.2019)

Rakjumar, SV. Multiple Myeloma: 2011 update on diagnosis, risk, stratification and management; *american journal of haematology* 2011; 86: 57-65

Rajkumar SV. Thalidomide: tragic past and promising future. *Mayo Clin Proc.* 2004 Jul;79(7): 899-903

Ribatti D, Vacca A. New Insights in Anti-Angiogenesis in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul; 19(7): 2031

Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlason A, Ali R. Incidence of Haematological Malignancies by Ethnic Group in England, 2001-7. *Br J Haematol.* 2013 Nov; 163(4):465-477

Tiselius, A new apparatus for electrophoretic analysis of colloidal mixtures. *Transactions of the Faraday Society* 25.1.1937

Tokunga E, Yamamoto T, Ito E, Shibata N. Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers; *Sci Rep.* 2018; 8: 17131

Universitätsklinikum Heidelberg. Goldschmidt H, 2019: GMMG-MM5-Studie - Übersicht. <https://www.orpha.net/data/eth/DE/ID84801D.pdf> (Zugriffsdatum 01.11.2019) GMMG-MM5-Protokoll (Arm A1 und B1 mit PAD; Arm A2 und B2 mit VCD)

Walensi. 2019: Interferon-Gamma. <https://flexikon.doccheck.com/de/Interferon-gamma>
(Zugriffsdatum: 4.8.2019)

Wang, PhD, Jen-Chywan, Harris, MD, PhD. Glucocorticoid Signaling – from Molecules to Mice to Men; New York: Springer 2015; 328-329

Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide Alone or With Dexamethasone for Previously Untreated Multiple Myeloma, Journal of clinical oncology

9. Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Georg Feldmann bedanken, der mir dieses spannende Thema zu Verfügung gestellt hat. Er hat mir ermöglicht, mich in die Daten einarbeiten zu können und mich die ganze Zeit über immer wieder freundlich, mit seinem fachlichen Wissen und seiner Erfahrung unterstützt. Dieses Thema war genau das, was ich mir für eine Doktorarbeit erhofft hatte, und ich bin dankbar dafür, dass ich so immer wieder Anreize bekommen habe, mich intensiver mit dem Thema beschäftigen zu können.

Ich möchte mich bei der Leitung der Medizinischen Klinik III der Bonner Universitätsklinik, Herrn Prof. Dr. med. Brossart, sowie den dort angehörigen Kolleginnen und Kollegen bedanken. Sie ermöglichten mir, diese Studie in ihrem Hause durchzuführen und haben mir jederzeit die Gelegenheit gegeben, meine Daten hierfür sammeln und auswerten zu können.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Freunden, auf deren Zuspruch und Unterstützung ich jederzeit zählen konnte. Ohne deren Rückhalt wäre ein solches Projekt wohl kaum machbar gewesen.

Aber mein ganz besonderer Dank geht an meine drei Kinder, die mich trotz ihres jungen Alters immer wieder angespornt und mit so viel Verständnis darauf Rücksicht genommen haben, dass ich meinen Traum, zu Ende zu studieren und diese Arbeit machen zu können, erfüllen konnte. Ich bin so dermaßen stolz darauf, dass ihr so tolle Kinder seid und danke Euch dafür!