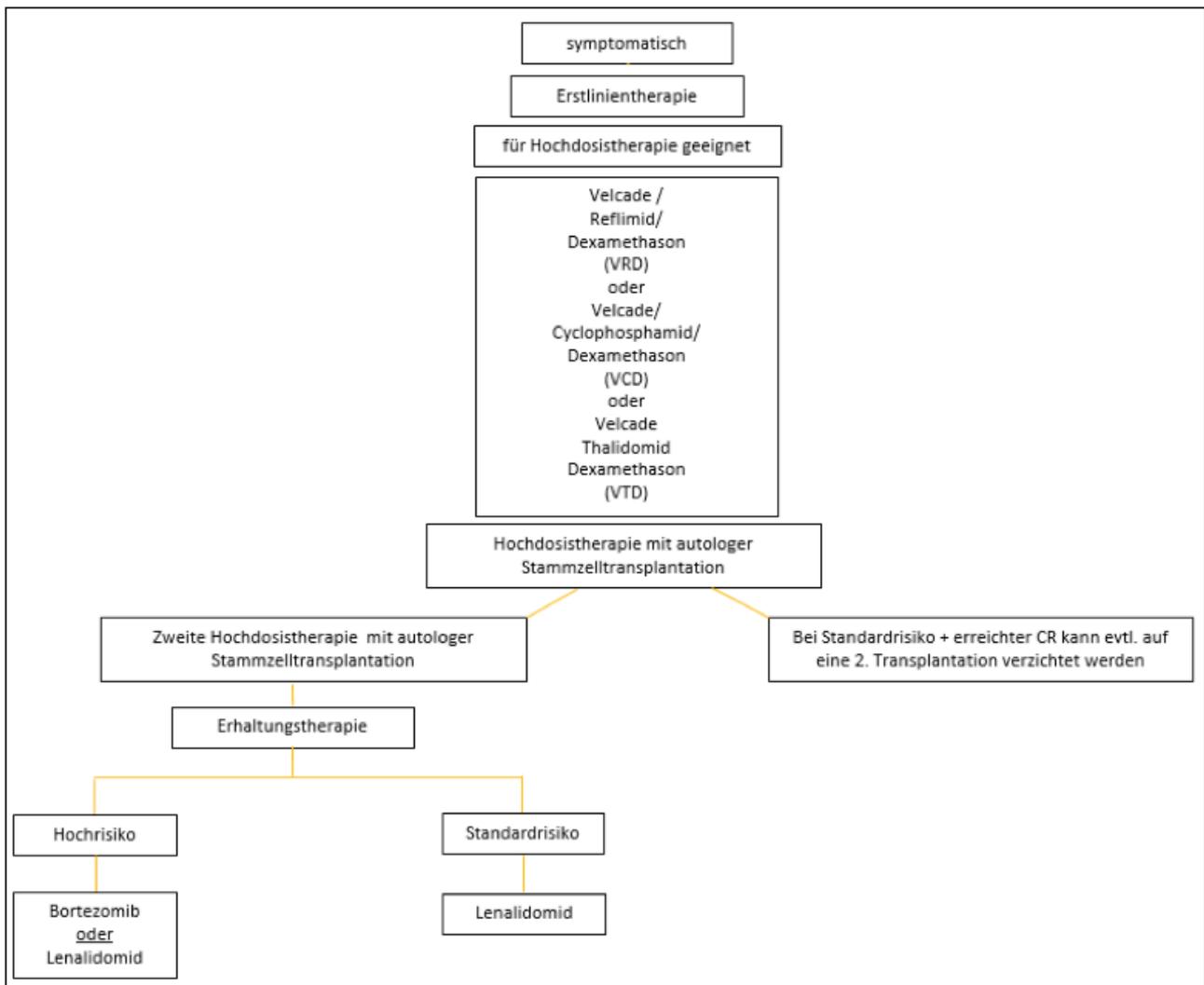


2.1 MULTIPLES MYELOM

Mitglieder: Hermann Einsele, Hartmut Goldschmidt, Christian Straka, Igor Blau, Martin Gramatzki, Bernd Metzner, Nicolaus Kröger, Hans Salwender, Monika Engelhardt

Version 1, Stand August 2018

Therapie – Algorithmus bei Ersttherapie



Für Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet

Begrenzend für die Indikation zur autologen Stammzelltransplantation sind die Nebenwirkungen der Hochdosistherapie. Medikament der ersten Wahl ist Melphalan in einer Dosierung von 200 mg/m². Jedoch mit der Möglichkeit die Melphalandosierung auf 140 mg/m² bei signifikanten Komorbiditäten und/oder höherem Alter zu reduzieren. Eine obere Altersgrenze für die Indikation zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist nicht definierbar und von vielen anderen Faktoren als dem Alter abhängig und daher besteht

international auch kein Konsensus zur Altersgrenze. Die Mehrzahl der randomisierten Studien zum Wert dieser Therapie schlossen Patienten bis zum Alter von 65, die US Intergroup und die beiden deutschen Studiengruppen Patienten bis zum Alter von 70 bzw. 75 Jahren ein. In den USA werden Stammzelltransplantationen bei Patienten mit MM bis zu einem Alter von 78 Jahren von den Krankenversicherungen erstattet. Wichtige Kriterien für die Eignung zur Transplantation sind das biologische Alter mit guten Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbiditäten.^{1,2} Straka 2016, Merz 2016, Engelhardt Haematologica 2016, 2017, Gay 2018.^{3,4}

Komorbiditäten und Komorbiditätsindices

Im Allgemeinen liegt eine Komorbidität vor, wenn ≥ 2 andere diagnostizierte Erkrankungen bestehen. Die Schwere einer Komorbidität nimmt mit zunehmendem Alter zu. Der allgemeine Gesundheitszustand und die Funktionstüchtigkeit werden durch relevante und gehäufte Komorbiditäten deutlich herabgesetzt und sind bei Tumorerkrankungen mit einem kürzeren OS assoziiert. Zu den Komorbiditäten zählen isolierte Organfunktionsstörungen, aber auch MM-assoziierte Erkrankungen, erniedrigter KPS, inklusive eine Behinderung und Gebrechlichkeit.

Um die Komorbiditäten genauer einzuschätzen, wurden verschiedene Komorbiditätsindices entwickelt: den Kaplan Feinsein Index (KFI) den Charlson Comorbidity Index (CCI) und den Hematopoietic Cell Transplant Comorbidity Index (HCT-CI), eine Weiterentwicklung des CCI. Der HCT-CI und KFI erwiesen sich in initialen Testungen auch für die Risikostratifizierung des MM als hilfreich. Dabei zeigte sich ein vermindertes PFS und OS bei erhöhten HCT-CI und KFI. Der sog. MCI setzt sich dabei aus den 3 Faktoren KPS, Lungen- und Nierenfunktion (anhand eGFR) zusammen, die sich in einem multivariaten Cox Regressionsmodell mit Variablenselektion aus insgesamt 10 Komorbiditäten Lungenfunktionseinschränkung, Niereninsuffizienz (eGFR), KPS, Alter, Zweitneoplasie, Leber-, Herzfunktionseinschränkung, Hypertension, Schmerz und Diabetes als signifikante prognostische Faktoren fürs MM bezüglich PFS und OS erwiesen. Dabei zeigte sich eine klare PFS und OS-Trennung von fitten MM-Patienten mit 0 MCI-Risikofaktoren, von intermediär-fitten mit 1 Risikofaktor. Im Vergleich zu HCT-CI, KFI und CCI zeigte der MCI in Bezug auf Risikoklassifizierung von fitten bzw. fragilen Myelompatienten bezüglich PFS und OS die besten Ergebnisse um Risikopatienten für eine frühe Mortalität (innerhalb der ersten 60 Tage nach Erstdiagnose zu versterben) zu identifizieren.

Eine Verbesserung dieses MM-spezifischen Risikoscores gelang durch anschließende Validierungsuntersuchungen an umfangreichen retrospektiven und prospektiven Daten, welches einen gewichteten R-MCI aus 5 Faktoren ergab, zu denen erneut der KPS, Lungen- und Nierenfunktion, Fragilität und Alter des Patienten gehören und der mit der Zytogenetik verknüpft werden kann. Dieser trennt ebenfalls noch valider und besser fitte, intermediär-fitte und fragile Patienten, die sich bezügl. OS und PFS deutlich unterscheiden, kann bei intensiven und weniger intensiven Standardtherapie erfolgen und ist bei jüngeren und älteren Patienten gleichermaßen hilfreich, die Prognose, Therapieverträglichkeit und -Toxizität abzuschätzen. Eine Homepage (<http://www.myelomacomorbidityindex.org>) wurde eingerichtet, um diesen R-MCI sehr rasch für jeden Patienten zu ermitteln. Im Unterschied zum International Myeloma Working Group (IMWG)-Frailty Score trennt der R-MCI klar fitte von intermediär und unfitten/fragilen Patienten, ist an prospektiven Daten, sowohl an Studien- und „real-life“-Patienten und bei jüngeren und älteren MM-Patienten getestet, während der IMWG-Frailty Score - durch die notwendigen Bestandteile darin des CCI, ADL und IADL - retrospektiv praktisch nicht erhebbar ist, da die CCI, ADL und IADL-Daten der Patienten dafür meist nicht komplett vorhanden sind, wurde retrospektiv nur an GIMEMA-Studienpatienten definiert und determiniert beim Alter >80 Jahre mit IMWG-Frailty Score von 2 allein solche Patienten als fragil, die alt sind.^{3,5,6}

Induktionstherapie vor Stammzellsammlung

In der Induktionsbehandlung verbessern Kombinationstherapien mit den neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid die Ansprechraten vor und nach Stammzelltransplantation im Vergleich zur klassischen, nicht mehr empfohlenen Vincristin-Anthracyklin-haltigen Induktionstherapie (VAD). Triple-Therapien erreichen vor der Stammzellmobilisation Raten an kompletten Remissionen von 20-40%. Allerdings sind die Daten zum direkten Vergleich der verschiedenen Kombinationstherapien begrenzt. Die Wahl der initialen Therapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, muss derart sein, dass eine Stammzellapherese zum späteren Zeitpunkt nicht klinisch relevant beeinträchtigt wird.⁷ [Sonneveld, 2013]. Die Auswahl orientiert sich an der Verfügbarkeit der Arzneimittel für die Erstlinientherapie und den Nebenwirkungen. Empfohlene Schemata sind in folgender Tabelle zusammengefasst. Die Erfassung der Komorbiditäten wird häufig über den Komorbiditätsindex erfasst:

Tabelle 1: Empfohlene Kombinationen zur Induktionstherapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind []

Kombinationstherapie	Anmerkungen
Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCD) ⁸ [Einsele, 2017]	Wirksamkeit und Sicherheit sind in Phase-III-Studien belegt. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie
Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRD) ⁹ [Attal, 2017]	Wirksamkeit und Sicherheit sind in Phase-III-Studien belegt. Lenalidomid ist von der EMA noch nicht für die Induktionstherapie zugelassen. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Polyneuropathie und Thrombembolien.
Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (VTD) ¹⁰ [Cavo, 2010]	Wirksamkeit und Sicherheit sind in Phase-III-Studien belegt. VTD ist von der EMA für die Induktionstherapie zugelassen. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Polyneuropathie und Thrombembolien.

Autologe Stammzelltransplantation – Einzel oder Tandem

In Der Zeitpunkt der Stammzellsammlung wird primär oder in Abhängigkeit vom Ansprechen festgelegt. Häufig erfolgt die Stammzellsammlung nach 3-4 Zyklen. Die Induktion vor der Stammzellsammlung sollte nicht mehr als 6 Zyklen (v.a. bei IMiD – enthaltender Induktionstherapie) umfassen. Maßnahmen zur Stammzellmobilisierung sind

- Chemotherapie (Cyclophosphamid, Cyclophosphamid/Etoposid, Cyclophosphamid/Adriamycin/Dexamethason) gefolgt von G-CSF
- G-CSF (Steady State)
- ggf. Kombination von G-CSF und Plerixafor

Die Stammzellsammlung sollte binnen 6 Wochen nach Abschluss der Induktion erfolgen (siehe auch Kapitel Stammzellmobilisierung und Stammzellsammlung). Die autologe Transplantation sollte zeitnah nach erfolgreicher Stammzellsammlung durchgeführt werden.

Bei der Tandemtransplantation erfolgt die Durchführung einer zweiten autologen Transplantation im zeitlichen Abstand von < 6 Monaten vor Eintritt eines Rezidivs.¹¹ [Morris, 2004]. Grundlage der Empfehlung und der Verbreitung des Konzeptes einer Tandemtransplantation waren zwei randomisierte Studien, in welchen eine Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten gezeigt wurde. Aktuell ist die Datenlage zum Stellenwert der Tandemtransplantation nicht eindeutig.¹² [Naumann-Winter, 2012]. Retrospektive Subgruppenanalysen, Langzeitanalysen und Ergebnisse weiterer Studien (EMN02, DSMM XIII) belegen ein besseres progressionsfreies und Gesamtüberleben durch eine Tandemtransplantation bei folgenden Patienten:

- persistierendes monoklonales Protein, d. h. keine komplette oder keine VGPR nach der ersten Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- Hochrisiko-Zytogenetik (HR-ZG) + ISS III (Cavo et al. ASH 2017)
- Extramedulläre Manifestation

Eine aktuelle Analyse der weltweit größten Studie (EMN02) zum Vergleich Einfach- vs. Doppeltransplantation, welche auf dem Amerikanischen Hämatologenkongress 2017 vorgetragen wurde, zeigt einen Vorteil der Doppeltransplantation für die Gesamtgruppe im PFS, wobei der Effekt bei der Hochrisikogruppe (HR-ZG + ISS III) am deutlichsten ist.

Voraussetzung für die Überlegung einer Tandemtransplantation ist das Fehlen kritischer Komplikationen im Rahmen der ersten ASZT.

Konditionierung

Melphalan

Melphalan in der Dosis von 200 mg/m² als Einzelgabe oder verteilt auf 2 Tage (2 x 100 mg/m²) ist die Standardkonditionierung, die in randomisierten Studien im Vergleich zu einem Nicht-Transplantationsarm signifi-

kante Überlegenheit gezeigt hat¹³⁻¹⁶ und im Vergleich zu Melphalan 140 mg plus 8 Gy Ganzkörperbestrahlung gleiche Effektivität aber weniger Toxizität gezeigt hat.¹⁷

Dosis von Melphalan

Melphalan 200 mg/m² gilt nach den randomisierten Studien^{13,14} als die Standarddosierung. Eine niedrigere Melphalandosierung wurde überwiegend in Phase II und historischen Vergleichen getestet. Eine randomisierte Studie verglich Tandem Melphalan 200 mg/m² versus Tandem Melphalan 100 mg/m² mit signifikant verbessertem progressionsfreiem Überleben für Melphalan 200 mg/m² und borderline signifikantes (p = 0,8) Gesamtüberleben (86 vs. 36 Monate).¹⁸

Melphalan 140 mg/m² wird derzeit häufig bei älteren Patienten, Patienten mit Komorbidität und Niereninsuffizienz eingesetzt. Eine Studie aus Little Rock bei ≥ 70-jährigen Myelompatienten zeigte für Melphalan 140 mg/m² weniger Toxizität und Mortalität Melphalan 200 mg/m².¹⁹ In Deutschland wurde die weltweit größte Studie zur Hochdosistherapie älterer Patienten mit Multiplem Myelom durchgeführt. Die prospektive Phase-III-Studie DSMM II zeigte die gute Verträglichkeit und hohe Wirksamkeit von Melphalan 140 mg/m² (Tandem) bei diesen Patienten, speziell auch ein vorteilhaftes PFS und OS bei Patienten mit zytogenetischem Niedrigrisiko. Patienten die älter als 65 Jahre waren, zeigten gleich gute Ergebnisse wie jüngere Patienten. (Straka 2016)²⁰

Direkte randomisierte Dosisvergleiche fehlen bisher und eine generelle Reduktion von Melphalan auf 140 mg/m² wird nicht empfohlen.²¹ Eine große, retrospektive Studie der EBMT zeigte allerdings im Vergleich von Melphalan 200 mg/m² zu 140 mg/m² für die Gesamtgruppen keinen Unterschied im PFS und OS, jedoch einen Vorteil für 200 mg/m² nur bei Patienten, die weniger als eine partielle Remission bereits vor HD-Therapie hatten, während Patienten mit VGPR und CR eher von Melphalan 140 mg/m² profitierten.

Melphalan Kombinationen

Um die Anti-Myelom-Effektivität zu steigern, wurden zahlreiche Kombinationen mit Melphalan überwiegend in Phase-II Studien durchgeführt. Überwiegend wurde die Kombination Busulfan plus Melphalan untersucht, jedoch war Busulfan oral (12 mg/kg) plus Melphalan (200 mg/m²) relativ toxisch mit 8% veno occlusive disease,²² während reduziertes Busulfan (9,6 mg/kg) plus Melphalan (140 mg/m²) eine bessere Verträglichkeit zeigte und ein besseres Progressions-freies Überleben im Vergleich zu einer historischen Melphalan 200 mg/m² Gruppe.²³

Cyclophosphamid 120 mg/kg plus Melphalan 200 mg/m² sowie Idarubicin plus Melphalan zeigten erhöhte Toxizität im historischen Vergleich zu Melphalan allein, ohne ein besseres Überleben zu induzieren.^{24,25} Vergleichbare Überlebensergebnisse im historischen Vergleich zeigten Studien von Melphalan in Kombination mit Carmustin,^{26,27} Topotecan²⁸ und Mitoxantron.²⁹ Vielversprechend im historischen Vergleich war die Kombination aus Bortezomib plus Melphalan, jedoch zeigte hier eine prospektive, randomisierte Studie keinen Vorteil für die Bortezomib/Melphalan Kombination; allerdings waren die Patienten dieser Studie auch alle mit Bortezomib vortherapiert und die zusätzliche Bortezomib-Konditionierungsgabe nur 4 Gaben beinhaltend (personal communication Prof. Philippe Moreau, 1/2018).³⁰

Bendamustin, eine alkylierende Substanz, wurde sowohl als Monosubstanz als auch in Kombination mit Melphalan (200 mg/m²) untersucht, aber vergleichende Untersuchungen fehlen.^{31,32}

Radiotherapie und Radiopharmazeutika

Ganzkörperbestrahlung (8 Gy) in Kombination mit Melphalan (140 mg/m²) war toxischer ohne Überlebensverbesserung im randomisierten Vergleich mit Melphalan 200 mg/m².¹⁷ Modifizierte Ganzkörperbestrahlung wie Total Marrow Irradiation (9 Gy) plus Busulfan (12 mg/kg) plus Cyclophosphamid zeigte im randomisierten Vergleich gegenüber Melphalan 200 mg/m² keine Überlegenheit im Überleben,³³ wobei Melphalan hier 2 x mit je 200 mg/m² als Tandem Transplantation gegeben wurde. Frühe Phase I/II mit Radiotherapie (153fM oder 166Holmium) in Kombination mit Melphalan 200 mg/m² sind effektiv, wurden jedoch noch nicht mit Standard Melphalan verglichen.^{34,35}

Konsolidierung und Erhaltung

Die Konsolidierungstherapie ist eine kurzzeitige Therapie, die die Remissionstiefe verbessern soll, während die Erhaltungstherapie eine bereits erreichte Remission zu erhalten sucht.

Die Konsolidierung verfolgt somit denselben Zweck wie die vorangegangene Hochdosistherapie, weswe-

gen ihr isolierter Nutzen schwieriger nachzuweisen ist, zumal die Wirkung über, wie oben erwähnt, einen kurzen Zeitraum erreicht werden muss. Ihr Nutzen kann am besten abgeleitet werden von der Vielzahl von Studien, die gezeigt haben, dass eine tiefere Remission prognostisch günstig ist – je tiefer, je besser. Das Erreichen einer kompletten Remission (CR) ist – unabhängig von der gewählten Therapie (Hochdosis bzw. konventionell) – günstiger bezogen auf das Überleben.³⁶ Auch mit langjähriger Nachbeobachtung scheint die Hochdosis-Melphalan-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation ein kuratives Potential zu haben. Voraussetzung: das Erreichen einer CR.^{37,38} Auch eine über die CR hinausgehende Remission (sCR oder MRD) ist zusätzlich prognostisch günstig für das Überleben.^{39,40}

Hieraus ergibt sich der Nutzen der Konsolidierung insbesondere für Patienten mit einer Sub-maximalen Remission. Hierzu wurden verschiedene Regime verwandt, z.B. Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason VTD.⁴¹ Die bekannteste Konsolidierungstherapie ist allerdings die zweite Hochdosistherapie. Seit der IFM94-Studie von Attal et al. ist diese für Patienten etabliert, die nach der ersten Hochdosistherapie keine sehr gute partielle Remission (VGPR) erreicht haben.⁴²

Nach einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann eine Konsolidierung z.B. mit Kombinationen wie Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason oder Bortezomib [Einsele, 2017] durchgeführt werden.⁴³ Daten randomisierter Studien [Stamina, EMN2] sind nicht eindeutig. Zum jetzigen Zeitpunkt wird eine Konsolidierung nach Hochdosistherapie nicht als Standard empfohlen.

Erhaltung

Eine Erhaltungstherapie mit Steroiden, Zytostatika oder Interferon-alpha hatte unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen keinen positiven Nutzen gezeigt und kann daher nicht empfohlen werden. Diese Situation hat sich durch die neueren Arzneimittel und Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit geändert. Aktuelle Daten können so zusammengefasst werden:

- Die Erhaltungstherapie mit dem Immunmodulator Lenalidomid führt in der Metaanalyse zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Beobachtung ohne Therapie (Median 2,5 Jahre). Die Erhaltungstherapie soll auch bei Patienten in CR weitergeführt werden.⁴⁴ Begrenzende Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 ist die Myelosuppression. Die Rate sekundärer Neoplasien ist erhöht. Die Lenalidomid Erhaltung ist nach autologer Stammzelltransplantation von der EMA zugelassen und wird von den Krankenkassen in Deutschland finanziert.
- Bei Hochrisikopatienten mit Niereninsuffizienz, del(17p) oder t(4;14) kann nach einer Bortezomib-haltigen Induktion und Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine Bortezomib-Erhaltungstherapie über 2 Jahre erwogen werden, entsprechend dem Protokoll der GMMG-HD4/HOVON65-Studie. Die Bortezomib-Erhaltung führt gegenüber Thalidomid zur Verlängerung der Überlebenszeit.⁴⁵ [Goldschmidt, 2017]. Die Erhaltungstherapie mit Bortezomib ist allerdings bisher nicht zugelassen. Es muss eine gesonderte Kassenanfrage erfolgen.

Rezidiv-Transplantation

Entsprechend internationaler Empfehlungen kann eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation im Rezidiv dann sinnvoll sein, wenn der Patient nach der Durchführung einer Transplantation mindestens 12-18 Monate progressionsfrei blieb oder nach einer Tandemtransplantation mindestens 3 Jahre ohne Progress seiner Krankheit überlebt hat. Voraussetzung für einen guten Erfolg einer Rezidiv-Transplantation ist die erneute, eventuell modifizierte Induktionstherapie mit bereits sehr gutem Ansprechen vor Durchführung der Hochdosis-Therapie.

Bei der Entscheidung zu einer Rezidiv-Transplantation sollte auch die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsspektrum der ersten Transplantation mitberücksichtigt werden.

Bei Patienten mit schweren Komplikationen (Infektionen, Organfunktionsstörung) nach Transplantation sollte auf die erneute Durchführung einer Hochdosistherapie-Stammzelltransplantation eher verzichtet werden.

Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass nach einer Transplantation im Rezidiv oder im Progress nach erster oder den ersten beiden durchgeführten Transplantationen die progressionsfreie Zeit eher kürzer als nach der ersten bzw. den ersten zwei Transplantationen sein wird. In dieser Situation sollte daher auch eine Erhaltungstherapie mit dem Patienten besprochen werden.

Literatur

1. **Straka C, Liebisch P, Salwender H, et al.** Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica* 2016;101:1398-406.
2. **Merz M, Jansen L, Castro FA, et al.** Survival of elderly patients with multiple myeloma-Effect of upfront autologous stem cell transplantation. *Eur J Cancer* 2016;62:1-8.
3. **Engelhardt M, Domm AS, Dold SM,** A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017 May;102(5):910-921
4. **Gay F, Engelhardt M, Terpos E,** From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*. 2018 Feb;103(2):197-211
5. **Larocca A, Dold SM, Zweegman S,** Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia*. 2018 Apr 25. doi: 10.1038/s41375-018-0142-9. [Epub ahead of print] Review.
6. **Ludwig H, Delforge M, Facon T,** Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2018 May 2. doi: 10.1038/s41375-018-0040-1. [Epub ahead of print] Review.
7. **Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, et al.** Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol* 2013;31:3279-87.
8. **Einsele H, Engelhardt M, Tapprich C, et al.** Phase II study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy in multiple myeloma: DSMM XI trial. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(4):586-597
9. **Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al.** Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. IFM 2009 Study. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1311-1320.
10. **Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al.** Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. GIMEMA Italian Myeloma Network. *Lancet*. 2010 Dec 18;376(9758):2075-85.
11. **Morris C, Iacobelli S, Brand R, et al.** Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. *J Clin Oncol* 2004;22:1674-81.
12. **Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P, Bohlius J, Engert A, Schnell R.** First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD004626.
13. **Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al.** A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.
14. **Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al.** High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-83.
15. **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. *J Clin Oncol* 2006;24:929-36.
16. **Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al.** Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:895-905.
17. **Moreau P, Facon T, Attal M, 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 Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99:731-5.
18. **Palumbo A, Brinchen S, Bruno B, et al.** Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood* 2010;115:1873-9.
19. **Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.** Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001;114:600-7.
20. **Merz M, Neben K, Raab MS, et al.** Autologous stem cell transplantation for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol* 2014;25:189-95.
21. **Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, et al.** Melphalan 140mg/m² or 200mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica* 2017.
22. **Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, et al.** Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 2010;95:1913-20.
23. **Blanes M, Lahuerta JJ, Gonzalez JD, et al.** Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:69-74.
24. **Desikan KR, Tricot G, Dhodapkar M, et al.** Melphalan plus total body irradiation (MEL-TBI) or cyclophosphamide (MEL-CY) as a conditioning regimen with second autotransplant in responding patients with myeloma is inferior compared to historical controls receiving tandem transplants with melphalan alone. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:483-7.
25. **Fenk R, Schneider P, Kropff M, et al.** High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of a randomised study. *Br J Haematol*

2005;130:588-94.

26. **Comenzo RL, Hassoun H, Kewalramani T, et al.** Results of a phase I/II trial adding carmustine (300 mg/m²) to melphalan (200 mg/m²) in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:345-9.
27. **Chen AI, Negrin RS, McMillan A, et al.** Tandem chemo-mobilization followed by high-dose melphalan and carmustine with single autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:516-21.
28. **Kazmi SM, Saliba RM, Donato M, et al.** Phase II trial of high-dose topotecan, melphalan and CY with autologous stem cell support for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:510-5.
29. **Beaven AW, Moore DT, Sharf A, Serody JS, Shea TC, Gabriel DA.** Infusional mitoxantrone plus bolus melphalan as a stem cell transplant conditioning regimen for multiple myeloma. *Cancer Invest* 2011;29:214-9.
30. **Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al.** Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood* 2010;115:32-7.
31. **Mark TM, Reid W, Niesvizky R, et al.** A phase 1 study of bendamustine and melphalan conditioning for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:831-7.
32. **Breitkreutz I, Becker N, Benner A, et al.** Dose-intensified bendamustine followed by autologous peripheral blood stem cell support in relapsed and refractory multiple myeloma with impaired bone marrow function. *Hematol Oncol* 2016;34:200-7.
33. **Knop S, Bauer K, Hebart H, et al.** A randomized comparison of total-marrow irradiation, Busulfan and cyclophosphamide with tandem high-dose melphalan in patients with multiple myeloma. *Blood* 2007;110:223a-4a.
34. **Giralt S, Bensinger W, Goodman M, et al.** 166Ho-DOTMP plus melphalan followed by peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: results of two phase 1/2 trials. *Blood* 2003;102:2684-91.
35. **Dispenzieri A, Wiseman GA, Lacy MQ, et al.** A Phase II study of (153)Sm-EDTMP and high-dose melphalan as a peripheral blood stem cell conditioning regimen in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol* 2010;85:409-13.
36. **Gay F, Larocca A, Wijermans P, et al.** Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011;117:3025-31.
37. **Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, et al.** Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:529-34.
38. **Lehners N, Becker N, Benner A,** Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response. *Cancer Med.* 2018 Feb;7(2):307-316. doi: 10.1002/cam4.1283. Epub 2017 Dec 28.
39. **Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, et al.** Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. *J Clin Oncol* 2013;31:2540-7.
40. **Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, et al.** Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31:4529-35.
41. **Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al.** Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120:9-19.
42. **Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al.** Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502.
43. **Einsele H, Knop S, Vogel M, et al.** Response-adapted consolidation with bortezomib after ASCT improves progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31:1463-6.
44. **Goldschmidt H, Mai EK, Dürig J, et al.** Response-Adapted Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma: Results from the Multicenter Phase III GMMG-MM5 Trial. *Blood* 2017;130:400-.
45. **Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al.** Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 2018;32:383-90.