

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

Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Die Alloimmuntherapie beim rezidierten Multiplen Myelom: Ergebnisse einer retrospektiven Analyse



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lea-Kristin Schemmel

aus **Lülsfeld**

Würzburg, September 2017

Referent: Prof. Dr. med. Stefan Knop
Korreferent: Prof. Dr. med. Matthias Eyrich
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Multiples Myelom	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Risikofaktoren	2
1.4 Pathogenese	2
1.5 Klinik	4
1.6 Diagnose	5
1.7 Stadieneinteilung	9
1.8 Prognostische Faktoren	10
1.9 Therapie	13
1.9.1 Therapie nach Erstdiagnose	14
1.10 Rezidiv	17
1.10.1 Definitionen	17
1.10.2 Rezidivtherapie	18
1.11 Allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom	19
1.11.1 Auto-allo Konzept	21
1.11.2 Allogene Stammzelltransplantation beim Rezidiv	22
1.12 Fragestellung	23
2 Patienten und Methoden	24
2.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung	24
2.2 Statistische Analyse	28
2.3 Klinische Endpunkte	30
3 Auswertung	32
3.1 Charakteristika bei Erstdiagnose und vor der allogenen Stammzelltransplantation	32
3.2 Charakteristika der allogenen Stammzelltransplantation	34
3.3 Charakteristika des Verlaufs nach der allogenen Stammzelltransplantation	36
3.4 Analysen zum Ansprechen	38

3.4.1	Bestes Ansprechen	38
3.4.2	Ansprechen am Ende des Beobachtungszeitraumes	39
3.5	Univariate Analysen des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens	40
3.5.1	Analyse des Gesamtüberlebens	40
3.5.1.1	Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren	41
3.5.2	Analyse des progressionsfreien Überlebens	48
3.5.2.1	Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren	49
3.5.3	Zusammenfassung - Univariate Analysen	55
3.6	Multivariate Analysen des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens	56
3.6.1	Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens	56
3.6.2	Multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens	58
3.7	Kumulative Inzidenz der <i>Non Relapse Mortality</i> , der akuten und chronischen <i>Graft-versus-Host Disease</i>	61
3.7.1	Kumulative Inzidenz der <i>Non Relapse Mortality</i>	61
3.7.2	Kumulative Inzidenz der akuten <i>Graft-versus-Host Disease</i>	64
3.7.3	Kumulative Inzidenz der chronischen <i>Graft-versus-Host Disease</i>	68
3.8	<i>Graft-versus-Host Disease-free, Relapse-free Survival</i>	72
4	Diskussion	73
5	Zusammenfassung	88
6	Literaturverzeichnis	89
7	Appendix	102

Verzeichnis der Tabellen

<i>Tabelle 1:</i> CRAB-Kriterien nach <i>Kyle et al.</i> (Kyle and Rajkumar, 2009)	6
<i>Tabelle 2:</i> Plasmazellneoplasien - Diagnosekriterien (Rajkumar et. al., 2014)	6
<i>Tabelle 3:</i> Stadieneinteilung nach <i>Durie/Salmon</i> (Durie and Salmon, 1975)	9
<i>Tabelle 4:</i> Stadieneinteilung nach <i>ISS</i> (Greipp et al., 2005)	10
<i>Tabelle 5:</i> Prognostische Faktoren (Mikhael et al., 2013)	11
<i>Tabelle 6:</i> Risikogruppen nach <i>IMWG</i> (Chng et al., 2014)	12
<i>Tabelle 7:</i> <i>Revised International Staging System</i> R-ISS (Palumbo et al., 2015)	12
<i>Tabelle 8:</i> Risikostratifizierung (Laubach et al., 2016)	18
<i>Tabelle 9:</i> Ein- bzw. Ausschlusskriterien	24
<i>Tabelle 10:</i> Remissionskriterien der <i>IMWG</i> (Durie et al., 2006)	26
<i>Tabelle 11:</i> Variablen in der Analyse	31
<i>Tabelle 12:</i> Charakteristika bei Erstdiagnose und im Verlauf vor alloSZT	32
<i>Tabelle 13:</i> Ansprechen nach Primärtherapie	33
<i>Tabelle 14:</i> Charakteristika der alloSZT	34
<i>Tabelle 15:</i> Charakteristika nach alloSZT	36
<i>Tabelle 16:</i> Eingesetzte Post-Transplantation-Therapie-Strategien	38
<i>Tabelle 17:</i> Univariate Analyse - OS - Variablen des Verlaufs vor alloSZT	43
<i>Tabelle 18:</i> Univariate Analyse - OS - Variablen der alloSZT	46
<i>Tabelle 19:</i> Univariate Analyse - OS - Variablen des Verlaufs nach alloSZT	47
<i>Tabelle 20:</i> Univariate Analyse - PFS - Variablen des Verlaufs vor alloSZT	51
<i>Tabelle 21:</i> Univariate Analyse - PFS - Variablen der alloSZT	54
<i>Tabelle 22:</i> Univariate Analyse - PFS - Variablen des Verlaufs nach alloSZT	55
<i>Tabelle 23:</i> Multivariate Analyse - OS	58
<i>Tabelle 24:</i> Multivariate Analyse - PFS	60
<i>Tabelle 25:</i> Univariate Analyse - NRM	64
<i>Tabelle 26:</i> Univariate Analyse - aGvHD	67
<i>Tabelle 27:</i> Univariate Analyse - cGvHD	71

Verzeichnis der Abbildungen

<i>Abbildung 1:</i> Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (OS)	40
<i>Abbildung 2:</i> Kaplan-Meier-Kurven (OS) - Teil 1	41
<i>Abbildung 3:</i> Kaplan-Meier-Kurven (OS) -Teil 2	42
<i>Abbildung 4:</i> Kaplan-Meier-Kurven (OS) -Teil 3	43
<i>Abbildung 5:</i> Kaplan-Meier-Kurven (OS) - Teil 4	44
<i>Abbildung 6:</i> Kaplan-Meier-Kurven (OS) - Teil 5	45
<i>Abbildung 7:</i> Kaplan-Meier-Kurven (OS) - Teil 6	46
<i>Abbildung 8:</i> Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS)	48
<i>Abbildung 9:</i> Kaplan-Meier-Kurven (PFS) - Teil 1	49
<i>Abbildung 10:</i> Kaplan-Meier-Kurven (PFS) - Teil 2	50
<i>Abbildung 11:</i> Kaplan-Meier-Kurven (PFS) - Teil 3	52
<i>Abbildung 12:</i> Kaplan-Meier-Kurven (PFS) - Teil 4	53
<i>Abbildung 13:</i> Forest plot (OS)	56
<i>Abbildung 14:</i> Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (OS) - Vergleich	57
<i>Abbildung 15:</i> Forest plot (PFS)	59
<i>Abbildung 16:</i> Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) - Vergleich	59
<i>Abbildung 17:</i> Kumulative Inzidenz (NRM)	61
<i>Abbildung 18:</i> Kumulative Inzidenz (NRM) - Teil 1	62
<i>Abbildung 19:</i> Kumulative Inzidenz (NRM) - Teil 2	63
<i>Abbildung 20:</i> Kumulative Inzidenz (aGvHD)	64
<i>Abbildung 21:</i> Kumulative Inzidenz (aGvHD) - Teil 1	65
<i>Abbildung 22:</i> Kumulative Inzidenz (aGvHD) - Teil 2	66
<i>Abbildung 23:</i> Kumulative Inzidenz (aGvHD) - Teil 3	67
<i>Abbildung 24:</i> Kumulative Inzidenz (cGvHD)	68
<i>Abbildung 25:</i> Kumulative Inzidenz (cGvHD) - Teil 1	69
<i>Abbildung 26:</i> Kumulative Inzidenz (cGvHD) - Teil 2	70
<i>Abbildung 27:</i> Kumulative Inzidenz (cGvHD) - Teil 3	71
<i>Abbildung 28:</i> Graft-versus-Host Disease-free, Relapse-free Survival (GPFS)	72

Verzeichnis des Appendix

<i>Anhang 1:</i> Konditionierungsregime	102
<i>Anhang 2:</i> Komorbiditätsscore für Patienten vor alloSZT (Sorrer et al., 2005)	104
<i>Anhang 3:</i> Einteilung der GvHD - Teil 1	105
<i>Anhang 4:</i> Einteilung der GvHD - Teil 2	106
<i>Anhang 5:</i> Einteilung der GvHD - Teil 3	107

Verzeichnis der Abkürzungen

+	positiv oder und
-	negativ
->	von x zu y
%	Prozent
<	kleiner als
=	gleich
>	größer
≤	kleiner gleich
≥	größer gleich
©	Copyright
aGvHD	Akute <i>Graft-versus-Host Disease</i>
ALAT	Alanin-Aminotransferase
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
amp	Amplifikation
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASBMT	<i>American Society of Blood and Marrow Transplantation</i>
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
Aug	August
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
Bili	Bilirubin
BMI	Body-Mass-Index
BMT CTN	<i>Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network</i>
bRAD	Lenalidomid/Adriamycin/Dexamethason
Bu	Busulfan
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>

cGvHD	Chronische <i>Graft-versus-Host Disease</i>
CMV	Cytomegalie Virus
CR	<i>complete remission</i> (komplette Remission) oder Cyclophosphamid/Lenalidomid
Cy	Cytarabin
Cyclo	Cyclophosphamid
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> (Desoxyribonukleinsäure)
d100	<i>day 100</i> (Tag 100)
del	Deletion
dl	Deziliter
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
e.V.	Eingetragener Verein
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance</i>
eMM	Extramedulläres Multiples Myelom
et al.	und andere
f	<i>female</i> (weiblich)
FDG-PET	Fluordeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FEV1	Einsekundenkapazität
FGFR3	<i>Fibroblast growth factor receptor 3</i>
FISH	<i>fluorescence in situ hybridization</i> (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)
FLC	Freie Leichtketten
Flu	Fludarabin
g	Gramm
GEKID	<i>Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.</i>
ggf.	gegebenenfalls
GI	gastrointestinal
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

GRFS	<i>GvHD-free, Relapse-free survival</i> (GvHD-freies, Rezidiv-freies Überleben)
GvHD	<i>Graft-versus-Host Disease</i> (Graft-versus-Host Reaktion)
GvM	<i>Graft-versus-Myeloma</i>
h	<i>hour</i> (Stunde)
HCT-CI	<i>Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index</i>
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
HR	Hochrisiko
IBMTR	<i>International Bone Marrow Transplantation Registry</i>
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMiDs	Immunmodulatoren
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS	<i>International Staging System</i>
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Knochenmark
KOF	Körperoberfläche
KPS	<i>Karnofsky performance score</i>
KRD	Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m	<i>male</i> (männlich)
MAC	myeloablative Konditionierung
MAF	<i>avian musculoaponeurotic fibrosarcoma</i>
max.	maximal
Mel	Melphalan
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
min.	mindestens
MIP	<i>Macrophage inflammatory protein 1</i>

MKPS	Mitralklappenprolaps
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mmol	Millimol
MMSET	<i>multiple myeloma SET domain</i>
MRD	<i>matched related donor</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MUD	<i>matched unrelated donor</i>
NF- κ B	<i>nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
NRM	<i>Non Relapse Mortality</i> (Nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalität)
O ₂	Sauerstoff
Okt	Oktober
OKT3	Muromonab-CD3
OPG	Osteoprotegerin
OS	<i>overall survival</i> (Gesamtüberleben)
p	Wahrscheinlichkeit
PBSCT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PD	<i>progressive disease</i> (Progression)
PFS	<i>progression free survival</i> (progressionsfreies Überleben)
pPTTS	primäre Post-Transplantations-Therapie-Strategie
PR	<i>partial remission</i> (partielle Remission)
prim.	primär
PTTS	Post-Transplantations-Therapie-Strategie
QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module</i>
RA	Rheumatoide Arthritis
RANKL	<i>Receptor Activator of NF-κB Ligand</i>
RD	Lenalidomid/Dexamethason

red.	reduziert
Rev	Revlimid©
RIC	dosisreduzierte Konditionierung
R-ISS	<i>Revised International Staging System</i>
sCR	<i>stringent complete remission</i> (stringente komplette Remission)
SD	<i>stable disease</i> (stabile Erkrankung)
SFGM-TC	<i>Société Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire</i>
SLAMF7	<i>signaling lymphocytic activation molecule F7</i>
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
sPTTS	sekundäre Post-Transplantations-Therapie-Strategie
SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokation oder Zeit
TD	Thalidomid/Dexamethason
TIA	transitorische ischämische Attacke
Treo	Treosulfan
USA	<i>United States of America</i> (Vereinigte Staaten von Amerika)
VCD	Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VGPR	<i>very good partial remission</i> (sehr gute partielle Remission)
VRD	Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason
VRD-PACE	Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason- Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid
vs.	versus
VTD	Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason
VTD-PACE	Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason- Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid
w	weiblich
WHSC1	<i>Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate 1</i>
x	mal
ZfKD	<i>Zentrum für Krebsregisterdaten</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Multiples Myelom

1.1 Definition

Das Multiple Myelom als Erkrankung des B-Zell-Systems ist charakterisiert durch die maligne klonale Proliferation von Plasmazellen im Knochenmark. Diese Myelomzellen produzieren monoklonales Protein, das Paraprotein, welches im Serum und Urin als sogenannter M-Gradient nachgewiesen werden kann. Je nach sezerniertem Paraprotein werden Schwereketten-, Leichtketten- und asekretorische Myelome unterschieden. Am häufigsten tritt das Myelom der Klasse IgG auf, gefolgt vom IgA-, Leichtketten- (Kappa und Lambda), IgD- und IgE-Typ.

Klinisch führen die Erkrankung selbst und die Ablagerung der Immunglobuline zu Symptomen und Funktionsstörungen an Knochen, Nieren, ZNS und der Blutbildung (Kyle, 1975).

Die Begriffe Plasmozytom und Multiples Myelom werden häufig als Synonym verwendet und bezeichnen unterschiedliche Erscheinungsformen der Plasmazellerkrankung. Während beim Plasmozytom nur eine Tumormanifestation diagnostiziert werden kann, treten beim Multiplen Myelom mehrere Erkrankungsherde auf (International Myeloma Working, 2003). Zudem muss die Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) vom Multiplen Myelom abgegrenzt werden. Bei der MGUS als benigne Erkrankung wird zwar monoklonales Immunglobulin sezerniert, es kommt allerdings nicht zu Krankheitssymptomen.

1.2 Epidemiologie

In epidemiologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Auftreten des Multiplen Myeloms Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter und Ethnie aufweist: Männer, Patienten im höheren Lebensalter und die afro-amerikanischen Bevölkerung erkranken häufiger. Das Multiple Myelom macht ca. 1 % aller Neoplasien aus und ist damit die dritthäufigste maligne hämatologische Erkrankung (Kyle et al., 2003, Sant et al., 2010, Siegel et al., 2016, Waxman et al., 2010).

Laut Berechnungen der *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID)* und des *Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD)* im *Robert Koch-Institut* erkrankten 2010 ca. 2780 Frauen und 3360 Männer in Deutschland am Multiplen Myelom (Katalinic A, 2013).

Als Erkrankung des höheren Lebensalters ist das Auftreten vor dem 45. Lebensjahr selten (2 %), das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 74 Jahren bei Frauen und bei 71 Jahren bei Männern.

1.3 Risikofaktoren

Die Ätiologie des Multiplen Myeloms bleibt nach wie vor ungeklärt, obwohl mehrere Faktoren identifiziert werden konnten, die das Erkrankungsrisiko erhöhen.

Die Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) gilt als Präkanzerose des Multiplen Myeloms. *Kyle et al.* gaben das Risiko der Progression einer MGUS zum Multiplen Myelom mit 1 % an (Kyle et al., 2002).

Eine Assoziation zwischen familiär gehäuften Auftreten und der Erkrankung wurde für das Multiple Myelom beschrieben (Lynch et al., 2001). Als weitere Faktoren wurden die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen und chemischer Substanzen aus der Landwirtschaft und der Petrochemie untersucht (Pearce et al., 1986). Der Einfluss von Ernährung bleibt umstritten, jedoch konnte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Übergewichtige nachgewiesen werden. Kontrovers diskutiert werden sozioökonomische Faktoren wie Bildung und Einkommen (Alexander et al., 2007).

1.4 Pathogenese

Die Tumorbilogie des Myeloms wurde in den letzten Jahren immer besser verstanden. Die Erkenntnisse auf molekularer Ebene spielen schon heute eine wichtige Rolle in der Diagnose, der Risikoabschätzung und in der Therapie des Multiplen Myeloms.

Bereits in den 1990er Jahren wurde die Bedeutung der klonalen Heterogenität und Evolution für die Pathogenese des Multiplen Myeloms erkannt. Diese Theorie der klonalen Evolution wurde in den letzten Jahren erweitert, sodass Epigenetik, Tumorstammzellen, genetische Instabilität und die Mikroumgebung des Myeloms die

Mechanismen der Chemorefraktilität bzw. -resistenz beeinflussen (Yang and Lin, 2015).

Chesi et al. beschrieben zusammenfassend wichtige molekulare Gruppen, die den Krankheitsverlauf beeinflussen (Chesi and Bergsagel, 2013, Chesi and Bergsagel, 2011):

- die Translokation t(4;14) mit Dysregulation von WHSC1/MMSET und FGFR3,
- die Deletion del(17p) mit Dysregulation von Transkriptionsfaktoren der MAF Familie
- die Cyclin-D-Translokation oder Hyperdiploidie

In einem Mehrstufenkonzept führen weitere genetische Ereignisse zur Krankheitsprogression und klonalen Heterogenität.

Lohr et al. konnten durch die DNA-Sequenzierung von 203 Myelom-Patienten nicht nur die genetische Heterogenität zwischen den einzelnen Patienten, sondern auch die Diversität jedes einzelnen Multiplen Myeloms durch die Koexistenz mehrerer Myelom-Subklone nachweisen (Lohr et al., 2014). Diese inter- und intratumorale Heterogenität stellt die Entwicklung zielgerichteter Therapie vor eine Herausforderung.

Das weitere Wachstum und Überleben der Myelomzelle ist eng an die Interaktion zwischen Knochenmark und neoplastischen Plasmazellen gebunden. Durch Adhäsion an Knochenmark-Stromazellen und durch die Induktion verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren schafft sich die Myelomzelle eine protektive Mikroumgebung im Knochenmark. Die Myelomzellen sezernieren verschiedene Faktoren wie *Receptor Activator of NF- κ B Ligand* (RANKL), *Osteoprotegerin* (OPG) und *Macrophage inflammatory protein* (MIP)-1 α sowie der Zytokine *IL-6* und *IL-3*, wodurch Osteoklasten vermehrt aktiviert werden (Roodman, 2009).

Gleichzeitig ist die Funktion der Osteoblasten gestört und deren Aktivität supprimiert, sodass ein Überwiegen der Osteoklasten mit gesteigerter Knochenresorption resultiert (Hameed et al., 2014). Bei der Plasmazellleukämie wird die leukämische Ausschwemmung in das periphere Blut durch den Verlust verschiedener Oberflächenmoleküle getriggert (Fernandez de Larrea et al., 2013). Störungen der Angiogenese, weitere Mutationen und ein spezielles Muster der Adhäsionsmoleküle

führen zur Ansiedlung außerhalb des Knochenmarks, dem extramedullären Plasmozytom (Wirk et al., 2013).

1.5 Klinik

Das klinische Bild des Multiplen Myeloms ist häufig unspezifisch, sodass Symptome schon über Monate vor Diagnosestellung bestehen können (Friese et al., 2009).

Klinisch präsentiert sich das neu diagnostizierte Myelom meist mit Knochenschmerzen bzw. -frakturen, Fatigue und Gewichtsverlust (Kyle et al., 2003). Zudem kann eine gesteigerte Infektneigung auftreten.

Laborchemisch gibt neben einer Anämie und Verschlechterung der Nierenfunktion vor allem eine gesteigerte Blutsenkungsgeschwindigkeit, die Sturzsenkung, Hinweis auf ein Multiples Myelom.

Die lokale oder generalisierte Destruktion des Skeletts kann bei 80 % der Patienten radiologisch als osteolytische Läsion, Wirbelkörperfraktur oder Osteoporose nachgewiesen werden. Metabolisch führt der gesteigerte Knochenumbau zu einer Hyperkalzämie (Kyle et al., 2003).

Die Verdrängung des Knochenmarks und die konsekutiv supprimierte Hämatopoese bewirken eine Anämie, Leukopenie und Thrombopenie. Zusätzlich tragen die verminderte Erythropoetin-Produktion der Niere und eine mangelhafte Eisenverwertung im Rahmen der chronischen Erkrankung zur Anämie bei (Ludwig et al., 2004). Veränderungen der Hämostase manifestieren sich als Blutung oder Thrombose (Dispenzieri and Kyle, 2005).

Die Niereninsuffizienz ist eine typische Komplikation des Multiplen Myeloms. Da die Resorptionskapazität für Leichtketten in den proximalen Tubuli überschritten wird, fällt das Paraprotein in den Nierentubuli als *Tamm-Horsefall*-Protein aus und schädigt die Niere. Sekundär tragen Hyperkalzämie, Dehydratation und Medikamente zur Nierenfunktionsminderung bei (Dimopoulos et al., 2008). Als Zeichen einer *Bence-Jones*-Proteinurie beobachten Patienten häufig schäumenden Urin.

Infektionen als eine häufige Todesursache der Erkrankung treten meist als Komplikation der Chemotherapie auf; Niereninsuffizienz und Hypogammaglobulinämie

erhöhen zusätzlich das Risiko für Infektionen (Dispenzieri and Kyle, 2005).

Ein Hyperviskositätssyndrom wird im Vergleich zur Makroglobulinämie Waldenström beim Multiplen Myelom selten beobachtet. Eine erhöhte Blutviskosität manifestiert sich als Kopfschmerz und Schwindel, als Sehstörung, Nierenversagen oder auch Blutung (Kwaan, 2013).

Im Rahmen einer AL-Amyloidose kommt es durch Ablagerung fehlgefalteter Proteine zu Organschäden. Betroffen sind Niere (nephrotisches Syndrom), Herz (restriktive Kardiomyopathie) und/oder Leber (Leberversagen) sowie das Nervensystem (periphere und autonome Neuropathie) (Mahmood et al., 2014).

1.6 Diagnose

Die *International Myeloma Working Group (IMWG)* grenzt das symptomatische Myelom vom *Smouldering Myeloma* ohne Symptome, der MGUS, dem solitärem Plasmozytom und der Plasmazellleukämie ab.

Für die Diagnose Multiples Myelom müssen laut *IMWG* folgende Kriterien erfüllt sein (Rajkumar et al., 2014):

- ≥ 10 % Plasmazellen im Knochenmark
- Biopsie mit Nachweis eines Plasmozytoms
- Vorliegen eines Myelom-definierenden Events

Myelom-definierende Events umfassen die klassischen *CRAB*-Kriterien (Tabelle 1) und seit der Überarbeitung der *IMWG* Diagnosekriterien 2014 auch Biomarker, die bei asymptomatischen Patienten mit einem 80 %igen Risiko einer Krankheitsprogression im Lauf von zwei Jahren einhergehen:

- ≥ 60 % Plasmazellen im Knochenmark
- Leichtkettenquotient ≥ 100
- > 1 fokale Läsion im MRT

Die Erweiterung der Kriterien erlaubt eine frühere Diagnosestellung und Therapieeinleitung auch ohne Vorliegen von Endorganschäden.

Tabelle 1: CRAB-Kriterien nach Kyle et al. (Kyle and Rajkumar, 2009)

C	Hyperkalzämie	Serum Kalzium $\geq 11,5$ mg/100 ml
R	Renale Insuffizienz	Serum Kreatinin $\geq 1,73$ mmol/l
A	Anämie	Hämoglobin 2 g/dl unter Norm oder ≤ 10 g/dl
B	Knochenläsionen	lytische Läsionen, Osteoporose oder pathologische Frakturen

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Kriterien zur Diagnosesicherung weiterer Plasmazell-Dyskrasien.

Tabelle 2: Plasmazellneoplasien - Diagnosekriterien (Rajkumar et. al., 2014)

Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS)

alle drei Kriterien müssen erfüllt sein:

- monoklonales Paraprotein im Serum < 3 mg/dl
- klonale Plasmazellen im Knochenmark < 10 %
- Fehlen von Endorganschäden (CRAB-Kriterien), die einer Plasmazellneoplasie zugeordnet werden müssen

Smoldering Multiples Myelom (asymptomatisches Multiples Myelom)

beide Kriterien müssen erfüllt sein:

- monoklonales Paraprotein (IgG oder IgA) im Serum > 3 mg/dl und/oder klonale Plasmazellen im Knochenmark ≥ 10 %
- Fehlen von Endorganschäden (CRAB-Kriterien), die einer Plasmazellneoplasie zugeordnet werden müssen

Makroglobulinämie Waldenström

alle drei Kriterien müssen erfüllt sein:

- monoklonales IgM beliebiger Konzentration
- ≥ 10 % Knochenmarkinfiltration durch kleine Lymphozyten (intertrabekuläres Befallsmuster) mit plasmozytoider oder Plasmazelldifferenzierung und charakteristischen Immunphänotyp (IgM+, CD5+/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-)
- Auftreten von Symptomen (Anämie, Hyperviskosität, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie)

Solitäres Plasmozytom

alle vier Kriterien müssen erfüllt sein:

- bioptisch gesicherte solitäre Läsion von Knochen oder Weichteilgewebe
- normales Knochenmark ohne Nachweis von klonalen Plasmazellen
- keine weiteren Läsionen in der Bildgebung von Wirbelsäule und Becken
- Fehlen von Endorganschäden (CRAB-Kriterien), die einer Plasmazellneoplasie zugeordnet werden müssen

Systemische AL-Amyloidose

alle vier Kriterien müssen erfüllt sein:

- Symptome im Rahmen einer systemischen Amyloidose (Organbefall von Herz, Niere, Magen-Darm-Trakt, Leber, autonomen und peripheren Nervensystem, Lunge, Weichteilgewebe)
- Gewebsbiopsie (subkutanes Fett, Knochenmarkbiopsie oder tiefe Rektumbiopsie) mit Nachweis von Kongorot-positiven, interstitiellen oder vaskulären Amyloid-Ablagerungen
- Immunelektromikroskopie und Massenspektroskopie zum Nachweis der Leichtketten-Amyloidose
- Nachweis der zugrundeliegenden Plasmazell-Erkrankung (Bestimmung der monoklonalen Leichtketten durch Proteinelektrophorese und Immunfixation im Serum und Urin, Messung der freien Leichtketten im Serum, Knochenmarkbiopsie mit Nachweis der Plasmazellvermehrung)

POEMS-Syndrom

beide Hauptkriterien müssen erfüllt sein:

- Polyneuropathie
- MGUS (meist vom Lambda Typ)

zusätzlich ein weiteres Hauptkriterium:

- Sklerotische Knochenläsionen
- *Castleman Disease*
- erhöhte Serum VEGF-Spiegel

zusätzlich ein Nebenkriterium:

- Organomegalie/Lymphadenopathie
- extravasaler Volumenüberschuss (Ödeme, Ergüsse)
- Endokrinopathie
- Hautveränderung
- Papillenödem
- Thrombozytose/Polyzythämie

Im Rahmen der Erstdiagnostik wird die Durchführung verschiedener laborchemischer und radiologischer Untersuchungen empfohlen (Kyle and Rajkumar, 2009). Dabei werden auch Parameter zur Abschätzung der Prognose und des Risikos berücksichtigt.

Labortests beinhalten (Dimopoulos et al., 2011):

- Blutbild inklusive Differentialblutbild und Blutausstrich
- Klinische Chemie (Leberwerte, Nierenretentionswerte, Albumin, Elektrolyte)
- Serumelektrophorese
- Immunfixation im Serum
- Quantifizierung der Immunglobuline
- Bestimmung der freien Leichtketten und Berechnung des Kappa-Lambda-Verhältnisses
- 24h-Sammelurin mit Bestimmung des Gesamteiweißes, Urinelektrophorese und Immunfixation im Urin
- Serum β 2-Mikroglobulin und Laktatdehydrogenase

Histologische Diagnostik:

- Knochenmarkspunktion mit Immunphänotypisierung, zytogenetischer Untersuchung, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und Plasmazell-Labeling-Index
- Biopsie bei Verdacht auf ein solitäres Plasmozytom

Bildiagnostik (Derlin and Bannas, 2014):

- Als Standarduntersuchung wird das konventionelle Röntgenbild zunehmend von der Low-Dose-Computertomographie abgelöst
- Zur Detektion von extramedullären Manifestationen kommen auch die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) zum Einsatz

1.7 Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms hat sich neben der Klassifizierung nach *Durie/Salmon* das *International Staging System (ISS)* etabliert (Tabellen 3 und 4).

Die im *Durie/Salmon*-System erhobenen Parameter korrelieren gut mit der Tumormasse, aber nur begrenzt mit der Prognose der Patienten (Hari et al., 2009).

Weiterer Kritikpunkt der *Durie/Salmon*-Klassifikation ist die Quantifizierung der Osteolysen als Diagnostik und Untersucher abhängig (Kyle and Rajkumar, 2009).

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach *Durie/Salmon* (Durie and Salmon, 1975)

Stadium	
I	alle folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none">- Hämoglobin > 10 g/dl- Kalzium im Serum < 12 mg/dl- Osteolyse ≤ 1- IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl im Serum oder Leichtketten < 4 g/dl im 24h-Sammelurin
II	weder Stadium II noch III
III	mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none">- Hämoglobin < 8,5 g/dl- Kalzium im Serum > 12 mg/dl- Osteolysen > 1- IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl im Serum oder Leichtketten > 12 g/dl im 24h-Sammelurin
Zusatz	
A	Kreatinin < 2 mg/dl im Serum
B	Kreatinin > 2 mg/dl im Serum

Hingegen erlaubt das *ISS* eine einfachere Bestimmung und eine bessere Einordnung im Hinblick auf die Prognose der Erkrankung. Limitierend auf die Verwendung dieses Systems wirkt sich allerdings die Tatsache aus, dass es erst nach der Diagnosestellung eine Klassifizierung erlaubt (Kyle and Rajkumar, 2009).

In den letzten Jahren wurde zunehmend eine Erweiterung der Einteilung gefordert um die einzelnen Gruppen besser zu charakterisieren.

Dabei sollen prognostische Faktoren aus zytogenetischen und modernen radiologischen Untersuchungen einfließen (Hari et al., 2009, Bataille et al., 2013).

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach ISS (Greipp et al., 2005)

Stadium	
I	β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l Albumin > 3,5 g/dl
II	weder Stadium I noch III
III	β 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l

1.8 Prognostische Faktoren

Bei heterogenen Erkrankungen wie dem Multiplen Myelom müssen Prognosefaktoren identifiziert werden, um Vorhersagen über Therapieansprechen und Überlebenszeit der einzelnen Patienten treffen zu können. Diese ermöglichen die Gruppeneinteilung der Myelom-Patienten je nach Risikoprofil und erleichtern die Wahl der individuell geeigneten Therapieform. Bei der risikoadaptierten Behandlungsstrategie gilt es, die therapieassoziierte Toxizität zu minimieren und das Überleben zu verbessern.

Sowohl patientenspezifische Faktoren als auch Tumorbiologie, Tumorlast und Therapieansprechen müssen im Hinblick auf die Prognose bedacht werden (Tabelle 5). Dabei ist die prognostische Bedeutung der Zytogenetik größer als der traditionelle Faktor Krankheitsstadium.

Das Therapieansprechen korreliert mit dem Gesamtüberleben von Myelom-Patienten und kann somit in prognostische Überlegungen einbezogen werden. Dabei ist ein statistisch signifikant längeres *Overall Survival* (OS) mit dem Erreichen und dem Erhalt min. einer *very good partial remission* (VGPR) assoziiert (Lonial and Anderson, 2014). Genetische Aberrationen zählen zu den prognostisch relevanten Faktoren beim Multiplen Myelom und sind wichtiger Bestandteil in der Risikostratifizierung.

Table 5: Prognostische Faktoren (Mikhael et al., 2013)

<p>Tumorbiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> Ploidiegrad del(17p)- (p53 Deletion) t(14;16) t(14;20) t(4;14) del(13q) bei konventioneller zytogenetischer Untersuchung Veränderungen auf Chromosom 1 t(11;14) t(6;14) Laktatdehydrogenase Präsentation als Plasmazellleukämie Hochrisiko-Profil in Genexpressionsanalyse <p>Tumorlast</p> <ul style="list-style-type: none"> Stadium nach <i>Durie/Salmon</i> Stadium nach dem <i>International Staging System</i> Extramedulläres Myelom <p>Patient</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance</i> (ECOG)-Status Alter Nierenfunktion

Da die mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesenen Translokationen t(4;14), t(14;16) und t(14;20), die Deletionen del(17q) und del(1q) sowie der Zugewinn von 1p mit einer schlechteren Prognose verbunden sind, soll laut *International Myeloma Working Group (IMWG)* bei Erstdiagnose das Vorliegen einer del(17p), t(4;14) und ggf. t(14;16) geprüft werden (Sonneveld et al., 2016).

Tabelle 6: Risikogruppen nach IMWG (Chng et al., 2014)

	Parameter	Medianes OS
Hochrisiko	- ISS II/III und - t(4;14) oder - del(17p)	2 Jahre
Standardrisiko	weder Hoch- noch Niedrigrisiko	7 Jahre
Niedrigrisiko	- ISS I/II und - keine t(4;14), del(17p) und +1q21 und - Alter < 55 Jahre	> 10 Jahre

Die *IMWG* empfiehlt 2014 die in Tabelle 6 aufgeführte Einteilung zur Prognoseabschätzung und Risikostratifizierung. Diese vereint die Parameter aus dem *ISS* und genetische Befunde (Chng et al., 2014).

In den überarbeiteten Internationalen Staging Kriterien *R-ISS (Revised International Staging System)* werden Faktoren der Tumorlast (*ISS*) mit Krankheitscharakteristika (Zytogenetik, Laktatdehydrogenase) kombiniert, um eine Prognoseabschätzung vornehmen zu können (Tabelle 7) (Palumbo et al., 2015).

Tabelle 7: Revised International Staging System (R-ISS) (Palumbo et al., 2015)

Stadium	5-Jahres-Überleben
I - β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l - Albumin > 3,5 g/dl - keine Hochrisiko-Zytogenetik - Normwertige Serumlaktatdehydrogenase	82 %
II weder Stadium II noch III	62 %
III - β 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l - Hochrisiko-Zytogenetik [t(4;14), t(14;16), oder del(17p)] oder erhöhte Serumlaktatdehydrogenase	40 %

Diese Risikostratifizierungen geben allerdings keine Empfehlung für spezifische Behandlungsregime der einzelnen Gruppen. Die Einteilungen sollen vielmehr eine Orientierungshilfe bei der Wahl der Therapie bieten und als Standard zum Vergleich in zukünftigen Studien dienen. Ergebnisse verschiedener Studiengruppen zeigen allerdings bereits jetzt Vorteile gewisser Regime im Therapieansprechen von Hochrisiko-Patienten. Die ungünstige Prognose der Translokation t(4;14) kann durch Anwendung von Bortezomib in der Induktions- und Erhaltungstherapie in Kombination mit der autologen Stammzelltransplantation (autoSZT) teilweise überschrieben werden. Diese Therapiestrategie kann möglicherweise auch ein Risikoprofil mit der Deletion del(17q) überwinden (Bergsagel et al., 2013).

In Zukunft gilt es, für die Hochrisiko-Gruppe neue Ansätze, wie die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) und Immuntherapien, weiter zu erforschen um die Behandlung zu optimieren.

1.9 Therapie

Mit der steigenden Anzahl verfügbarer Substanzen haben sich die Behandlungsmöglichkeiten des Multiplen Myeloms in den letzten Jahren erweitert und verbessert. Der Paradigmenwechsel und die große Heterogenität in der Myelom-Therapie führen zu Diskussionen über einheitliche Konzepte. Uneinigkeit herrscht weiterhin bei der grundsätzlichen Frage nach dem Therapieziel: Heilung oder Krankheitskontrolle. Zu entscheiden ist, ob mit aggressiven Therapieoptionen eine Komplettremission erzielt werden soll oder unter Berücksichtigung der Lebensqualität sequentielle Regime zur Anwendung kommen (Rajkumar et al., 2011a).

Die Therapieindikation wird anhand der *IMWG* Kriterien gestellt (Rajkumar et al., 2014).

Das therapeutische Konzept des Multiplen Myeloms umfasst neben der systemischen Chemotherapie auch lokale Behandlungsmaßnahmen wie Bestrahlungen und chirurgische Therapien. Supportive Therapiekonzepte sehen den Einsatz von Bisphosphonaten und Substanzen zur Infektions- und Thromboseprophylaxe vor. Neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ist es das Ziel, eine Komplettremission und somit auch ein längeres progressionsfreies und behandlungsfreies Überleben zu erreichen. Das interdisziplinäre Konzept richtet sich darauf, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten bzw. zu verbessern und die Nebenwirkungen der Therapie zu minimieren (Mateos et al., 2014).

1.9.1 Therapie nach Erstdiagnose

Die therapeutischen Möglichkeiten haben sich in den letzten Jahren durch den kombinierten Einsatz der sogenannten neuen Substanzen (Immunmodulatoren IMiDs und Proteasom-Inhibitoren) deutlich verbessert. Dabei sind nicht alle Wirkmechanismen dieser Substanzen bekannt. Als Inhibitoren der katalytischen Aktivität von Proteasomen sind Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib proapoptotisch und antiproliferativ aktiv. Die immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid haben eine komplexe antineoplastische Aktivität und wirken tumorizidal, immunmodulatorisch und antiangiogen (Ocio et al., 2014).

Da das *overall survival* (OS) durch eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) um ca. 12 Monate verlängert werden kann, gilt die Hochdosis-Chemotherapie mit autoSZT nach wie vor als Standardtherapie für geeignete Myelom-Patienten (Child et al., 2003). Somit wird das weitere Vorgehen nach Diagnosestellung von den Komorbiditäten und dem Risikoprofil des Patienten bestimmt. In die Entscheidung, ob ein Patient Hochdosis-Chemotherapie fähig ist, fließen das Alter, der Allgemeinzustand und Komorbiditäten des Patienten ein, sodass diese individuell zu treffen ist und definitive Altersobergrenzen nicht existieren.

Durch eine Induktionstherapie soll bei Hochdosis-Kandidaten eine Reduktion der Tumorlast, eine Symptomreduktion und die Verhinderung von Endorganschäden erreicht werden, um dann nach Stammzellapherese die Hochdosis-Chemotherapie mit autoSZT durchzuführen. Für die Wahl der Induktionstherapie stehen verschiedene Kombinationen zur Verfügung. Die initial eingesetzten Chemotherapeutika sollten jedoch so gewählt werden, dass die Stammzellapherese im Verlauf erfolgen kann.

Die Kombination von Thalidomid und Dexamethason (TD) konnte Ansprechraten von 65-75 % erreichen, ist jedoch Lenalidomid/Dexamethason (RD) im progressionsfreien Überleben (*progression free survival, PFS*), im Gesamtüberleben (*overall survival, OS*) und bei den Ansprechraten unterlegen. Aufgrund des erhöhten Thromboserisikos während der Therapie mit IMiDs wird eine prophylaktische Antikoagulation empfohlen.

Als Induktionstherapie wird bevorzugt Bortezomib kombiniert in Schemata wie Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason (VCD), Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD) oder Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (VRD) eingesetzt. Prognostisch ist der Einsatz von Bortezomib bei genetischen Risikopatienten mit der Translokation t(4;14) und der Deletion del(17p) vorteilhaft. Durch die subkutane Gabe von Bortezomib konnte das Auftreten schwerwiegender peripherer Polyneuropathien verhindert werden (Moreau et al., 2011).

Vielversprechend ist der kombinierte Einsatz des neuen Proteasom-Inhibitors Carfilzomib. Die Rolle der Kombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (KRD) in der Erstlinientherapie muss jedoch klinisch noch weiter validiert werden.

Die Kombination aus Bortezomib/Thalidomid oder Lenalidomid/Dexamethason-Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid (VTD-PACE/VRD-PACE) kann bei bereits initial aggressivem Multiplen Myelom wie der Plasmazellleukämie oder einem ausgeprägten extramedullären Befall gegeben werden.

Der Zeitpunkt der Hochdosis-Chemotherapie ist umstritten. Entweder folgt die autoSZT der Stammzellapherese oder die Induktionstherapie wird fortgeführt und die autoSZT folgt beim Rezidiv. Durch die frühe autoSZT kann jedoch die kumulative Chemotherapie Dosis mit potentiellen Nebenwirkungen minimiert werden.

Patienten, die keine VGPR erreichen konnten oder Patienten mit einem Risikoprofil, wie einem extramedullären Myelom (eMM) oder der Deletion del(17p), können von einer zweiten autoSZT (sogenannte Tandem auto-SZT) Nutzen ziehen.

Andere Patienten können nach autoSZT von Erhaltungstherapien mit Lenalidomid, Bortezomib, und Thalidomid profitieren, dieser Benefit muss jedoch gegen potentielle Risiken abgewogen werden und die Effektivität weiter evaluiert werden.

Die Gabe von Lenalidomid nach autoSZT verlängert das PFS, birgt jedoch ein erhöhtes Risiko für Neutropenien und Zweitmalignome (Kyle, 2011). Eine Bortezomib-Erhaltung wirkt positiv auf das PFS bei Myelom-Patienten mit der Deletion del(17p) (Sonneveld et al., 2012).

Das *Alexanian Schema* mit Melphalan und Prednison galt lange Zeit als Goldstandard in der Therapie für nicht transplantable Patienten (Alexanian et al., 1969). Jedoch wandelte der Einsatz neuer Substanzen auch die Therapie nicht transplantationsfähiger Patienten. Kommt eine Hochdosis-Chemotherapie nicht in Frage sollte eine Bortezomib-haltige Therapie über 12-18 Monate oder eine Therapie mit IMiDs bis zum Progress erfolgen. Bei Patienten mit Hochrisiko-Profil ist eine Erhaltungstherapie zu überlegen. (Rajkumar, 2016, Rajkumar, 2011)

1.10 Rezidiv

Mit dem Einsatz der neuen Substanzen konnte das Überleben von Myelom-Patienten verbessert werden, eine Heilung ist jedoch weiterhin nicht möglich und mit 5-6 Jahren bleibt das mediane Überleben niedrig. Viele Patienten erleiden sequentielle Rezidive mit immer kürzeren krankheitsfreien Intervallen (Kumar et al., 2004).

1.10.1 Definitionen

Der Krankheitsprogress (*progressive disease*, PD) ist definiert als ein 25 %iger Anstieg im Vergleich zum niedrigsten je gemessenen Wert folgender Myelom-Parameter:

- M-Gradient im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl)
- M-Gradient im Urin (absoluter Anstieg von ≥ 200 mg/24h)
- Prozentuale Knochenmarksinfiltration (min. 10 % absoluter Anstieg) bei Patienten ohne messbaren M-Gradient und ohne messbare Leichtketten
- Leichtkettenquotient (absoluter Anstieg ≥ 10 mg/dl) bei Patienten ohne messbaren M-Gradient

Als PD gilt auch die Diagnose neuer Knochen- oder Weichteilläsionen, eine eindeutige Größenzunahme vorbestehender Läsionen oder eine Hyperkalzämie $> 11,5$ mg/dl im Serum ohne sonstige Ursache.

Als refraktäres Myelom hingegen wird eine Erkrankung mit fehlendem Therapieansprechen oder Progress innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Chemotherapie bezeichnet.

Rezidiert und refraktär sind Myelome, falls sie auf die Rezidivtherapie nicht ansprechen oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Behandlung einen Progress entwickeln. Primär refraktäre Myelom-Patienten sprechen bereits auf die Erstlinientherapie nicht an. (Rajkumar et al., 2011b, Anderson et al., 2008)

1.10.2 Rezidivtherapie

Bei der Diagnose eines Progresses sind Informationen über den initialen Krankheitsverlauf zur weiteren Risikostratifizierung wichtig (Tabelle 8). *Laubach et al.* definierten einen Hochrisiko-Krankheitsprogress als Rezidiv mit Vorliegen negativ prognostischer zytogenetischer Veränderungen (del(17p), amp(1q21) oder t(4;14)). Dies gilt auch bei einem extramedullären Befall, kurzen Ansprechen auf die Erstlinientherapie, hohem Stadium nach *ISS* und einer Plasmazellleukämie oder einem klinisch fulminantem Verlauf (Laubach et al., 2016).

Tabelle 8: Risikostratifizierung (Laubach et al., 2016)

Charakteristika des Myeloms Zytogenetik Organfunktion extramedullärer Befall
Charakteristika der bisherigen Therapie Dauer des Ansprechens Progress unter laufender Therapie Toxizität der bisherigen Therapie
Charakteristika des Patienten Allgemeinzustand Nebenerkrankungen Therapiewunsch Therapieziel

Therapieoptionen für rezidierte oder refraktäre Myelome beinhalten die Stammzelltransplantation, den Einsatz neuer Therapieregime bzw. neuer Substanzen für den Patienten, die erneute Gabe bereits angewandter Chemotherapeutika oder experimentelle Therapien im Rahmen klinischer Studien (Laubach et al., 2016, Nooka et al., 2015, Giralt et al., 2015, Holstein et al., 2015).

Die Hochdosis-Chemotherapie mit autoSZT ist eine geeignete Therapieoption für Patienten, deren Erstlinientherapie keine autoSZT beinhaltete und die für ein Hochdosis-Konzept geeignet sind.

Sollte nach erfolgter autoSZT ein Rezidiv nach mehr als 18 Monaten krankheitsfreiem Intervall auftreten, kann eine erneute autoSZT diskutiert werden. Auch stellt die Wiederholung des initialen Therapieregimes bei guter Verträglichkeit eine Option dar. Falls es zu einem frühen Progress nach oder während der Erstlinientherapie kommt, sollte das Regime auf für den Patienten noch unbekannte Substanzen gewechselt werden.

Es wird empfohlen in der Rezidivtherapie die Kombination folgender Substanzklassen anzuwenden:

- Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib oder Carfilzomib
- Immunmodulatorische Substanzen wie Lenalidomid, Pomalidomid oder Thalidomid
- Monoklonale Antikörper wie Daratumumab oder Elotuzumab
- Klassische Chemotherapeutika wie Alkylanzien und Anthrazykline

1.11 Allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom

Durch die alloSZT als potentiell kurative Therapieoption kann eine langfristige Krankheitskontrolle erreicht werden. Das Verfahren birgt jedoch - selbst bei optimaler Patientenselektion - das Risiko einer im Vergleich zur autoSZT signifikant erhöhten Therapie-assoziierten Mortalität sowie langfristigen Einschränkungen der Lebensqualität beispielsweise durch das Auftreten einer chronischen *Graft-versus-Host Disease* (cGVHD).

Lange Zeit wurde die Kombination aus Ganzkörperbestrahlung und Chemotherapie als Vollkonditionierung vor der Transplantation von Fremdzellen angewandt. Die Intention war es, eine maximale anti-Tumorwirkung mit der für die Transplantation alloSZT notwendigen optimalen autologen Lymphodepletion zu verbinden. Limitierend war dabei jedoch die hohe Therapie-assoziierte Mortalität bzw. Nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalität (*Non Relapse Mortality*, NRM). Die NRM betrug in Analysen einzelner Zentren und multizentrischer Registern bis zu 49 % (Lokhorst et al., 2010).

Als prognostisch günstiger erwiesen sich die frühe Transplantation nach

Diagnosestellung (innerhalb eines Jahres), die Chemosensibilität mit Erreichen einer kompletten Remission (*complete remission*, CR) vor Transplantation sowie eine geringe Zahl an Vortherapien (Bensinger et al., 1996, Gahrton et al., 1995). Zudem zeigte die Analyse des *International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR)* einen Überlebensvorteil für Patienten mit einem Karnofsky-Index > 70 % vor Transplantation (4-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit 35 % vs. 15 %) (Lokhorst et al., 2010).

Im Vergleich zur autoSZT wirkt sich die hohe NRM nach allogener Transplantation negativ auf das Gesamtüberleben aus. Die retrospektive Analyse der *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* aus dem Jahr 1996 zeigte trotz geringerer Rezidivraten nach allogener Transplantation ein signifikant besseres Überleben in der autologen Gruppe (medianes Überleben 34 Monate vs. 18 Monate). *Björkstrand et al.* führten dies auf die höhere NRM in der allogenen Gruppe zurück (41 % vs. 13 %) (Bjorkstrand et al., 1996).

In der prospektiven Studie des *US Intergroup Trail (S9321)* wurde der Studienarm der allogenen Transplantation aufgrund der 53 % NRM innerhalb der ersten drei Monate geschlossen. Jedoch wurde in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten ein Plateau im Gesamtüberleben beobachtet (Barlogie et al., 2006).

Die *EBMT* führte den Rückgang der NRM im Vergleich von Patienten, die zwischen 1994 und 1998 und denen, die zwischen 1983 und 1993 transplantiert wurden, auf die Verbesserung supportiver Maßnahmen und Optimierung der Konditionierungsregime zurück. Hierdurch konnte die frühe Mortalität durch interstitielle Pneumonitiden, virale und bakterielle Infekte reduziert werden (Gahrton et al., 2001). In der Folge traten dann formal myeloablative, aber dosisreduzierte Konditionierungsregime (myeloablative RIC) in den Vordergrund.

Im Gegensatz zur vollen Konditionierung steht beim Prinzip der dosisreduzierten, Konditionierung ein durch den Donor vermittelter und somit allogener, zellulärer Immuneffekt im Vordergrund. Durch den Einsatz weniger aggressiver Chemotherapien oder die alleinige Bestrahlung konnten die Nebenwirkungen deutlich reduziert werden. Pionierarbeiten zeigten vielversprechende Ergebnisse mit einem Rückgang der frühen NRM und Erreichen guter Remissionen (Badros et al., 2001).

2005 publizierte das *EBMT* eine Analyse von 229 Myelom-Patienten, die nach dosisreduzierter Konditionierung eine alloSZT erhalten hatten (Crawley et al., 2005). Das 3-Jahres-OS betrug 40,6 %, das 3-Jahres-PFS 21,3 %. Auch hier wurde eine niedrige NRM Rate mit 22 % beobachtet. Prognostisch günstig wirkten sich in der Analyse der *EBMT* die Chemosensibilität, das Erreichen einer kompletten Remission sowie das Auftreten einer cGvHD aus. Die antineoplastische Wirkung des Transplantats mit einem durch den Donor induzierten zellulären Immuneffekt versteht man somit auch als *Graft-versus-Myeloma-Effekt* (GvM-Effekt).

1.11.1 Auto-allo Konzept

Beim auto-allo Konzept wird ein zytoreduktiver Effekt der autoSZT mit den konsolidierend wirkenden immunvermittelten Mechanismen der alloSZT kombiniert. Im Vergleich zur Tandem autoSZT ist die Rate an NRM bei der auto-alloSZT erhöht. Obwohl durch das auto-allo Konzept höhere Raten an Komplettremissionen erreicht werden können, zeigten die meisten prospektiven Studien noch kein eindeutiger Überlebensvorteil für die auto-allo Gruppe (Garban et al., 2006, Krishnan et al., 2011, Lokhorst et al., 2012, Rosinol et al., 2008). Allerdings konnte in zwei Studien ein Überlebensvorteil nach Tandem auto-alloSZT im Vergleich zur Tandem autoSZT dokumentiert werden (Bruno et al., 2007, Gahrton et al., 2013). Insgesamt kann jedoch eine generelle Überlegenheit des auto-allo Konzepts bis dato nicht belegt werden. Eine potentielle Überlegenheit wäre aktuell auch im Kontext neuer Substanzen und damit verbundener effektiverer Induktions- und möglicher Konsolidierungsstrategien in neuen prospektiven Studien zu belegen. Somit lassen sich historische Ergebnisse, die eine partielle Überlegenheit des auto-allo Konzepts suggerieren, nicht sicher in die aktuelle Zeit extrapolieren.

1.11.2 Allo gene Stammzelltransplantation beim Rezidiv

Mehrere unizentrische, meist retrospektive Analysen haben über die alloSZT als Therapieoption beim rezidierten oder refraktären Multiplen Myelom berichtet (Lokhorst et al., 2010). Jedoch fehlen große prospektive allogene Therapiestudien um die Rolle der alloSZT im Rezidiv zu überprüfen.

In einer Stellungnahme der *American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)*, *European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*, *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN)*, sowie der *International Myeloma Working Group (IMWG)* kann die alloSZT als Therapieoption für geeignete Patienten mit einem frühen Rezidiv (< 2 Monate) und einer Hochrisiko-Konstellation diskutiert werden (Giralt et al., 2015). Es wird empfohlen, die alloSZT im Rahmen klinischer Studien durchzuführen - falls möglich in einem prospektiven randomisierten Studienansatz - um die Rolle der alloSZT als Therapieoption beim Rezidiv weiter evaluieren zu können. Zudem wird gefordert, die Rolle der post-allogenen Erhaltungstherapie weiter zu untersuchen.

1.12 Fragestellung

In der vorliegenden retrospektiven, unizentrischen Arbeit wurde analysiert, welche Ergebnisse durch die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) als Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms erzielt werden können. Zudem wurden prädiktive Faktoren für den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg identifiziert und untersucht.

Die folgenden Hypothesen und Fragestellungen wurden im Rahmen der Projektplanung vorab formuliert:

- Die alloSZT als Rezidivtherapie des Multiplen Myelom ist ein potentiell kurativer Behandlungsansatz.
 - *Welche zeitbezogenen Therapieergebnisse (OS, PFS) lassen sich erzielen?*
- Das Ansprechen der Therapie korreliert mit der Anzahl der Vortherapien, dem Remissionsstatus und den Komorbiditäten der Patienten vor alloSZT.
 - *Welche Parameter können als prädiktive Faktoren für ein gutes Ansprechen eruiert werden?*
- Die alloSZT überwindet eine Hochrisiko-Situation bezüglich der Zytogenetik.
 - *Gibt es Unterschiede im OS und PFS zwischen Patienten mit und ohne Hochrisiko-Zytogenetik?*
- Nach alloSZT kann ein *Graft-versus-Myeloma*-Effekt (GvM-Effekt) beobachtet werden.
 - *Welchen Effekt haben die akute und die chronische Graft-versus-Host Disease (GvHD) auf den Krankheitsverlauf nach alloSZT?*
- Patienten, die nach alloSZT keine CR erreichen, profitieren von einer Post-Transplantations-Therapie-Strategie (PTTS).
 - *Kann das Ansprechen durch eine PTTS verbessert und das OS verlängert werden?*

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde ein Kollektiv von 98 Patienten analysiert, die in den Jahren 2005 bis 2013 aufgrund eines rezidierten Multiplen Myeloms am Universitätsklinikum Würzburg allogene Stammzelltransplantiert wurden. Das Ende des Beobachtungszeitraumes wurde auf den 30.06.2014 festgelegt (Data-Cut). Die Identifizierung der Patienten erfolgte durch das Transplantationsregister des Universitätsklinikums. Im Rahmen der Aufklärung zur alloSZT wurde das Einverständnis der Patienten zur späteren Datenerhebung und Datenanalyse dokumentiert. Um verschiedene Myelom- und transplantationspezifische Parameter retrospektiv zu erheben, wurden Patientenakten aus dem elektronischen Datensystem SAP© des Universitätsklinikums Würzburg herangezogen und in Excel 2010 Version 14.6.0 (© Microsoft Corporation, 2010) katalogisiert. Durch Einsicht in die Ambulanzdaten der Medizinischen Klinik und Poliklinik II und durch die Befragung behandelnder Ärzte bzw. Kliniken wurden die Daten komplettiert.

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur Definition des Patientenkollektivs sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Ein- bzw. Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Nach Standardtherapie rezidiertes oder progredientes Multiples Myelom
- Allogene Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Würzburg in den Jahren 2005 bis 2013

Ausschlusskriterien

- Primäres auto-allo Konzept
- Zweite allogene Stammzelltransplantation
- Intervall *First-Line*-Therapie - allogene Stammzelltransplantation < 6 Monate

Als Variablen für die spätere Analyse wurden Charakteristika der Patienten bei Erstdiagnose und im Verlauf vor alloSZT sowie Charakteristika der alloSZT und dem Verlauf nach der Transplantation erhoben.

Als Patienten- und Myelom-spezifische Parameter wurden Geburtsdatum und Geschlecht der Patienten, Datum der Erstdiagnose, Myelom Typ und Stadium nach *Durie/Salmon* erfasst. Falls verfügbar, wurde der Knochenstatus im Sinne vom Auftreten von Osteolysen dokumentiert. Als Hochrisiko-Situation bzgl. der Zytogenetik gilt laut der *IMWG* der Nachweis der Deletion del(17p) sowie die Translokation t(4;14) (Sonneveld et al., 2016).

Die Dokumentation des Stadiums nach den Kriterien der *ISS* war unvollständig und wurde daher in der Analyse nicht berücksichtigt. Ebenso waren die Daten zu den Laborwerten bei Primärdiagnose sehr lückenhaft und gingen nicht in die Auswertung ein.

Die Erstlinientherapie wurde auf Anzahl der autoSZT, Ansprechen und Einsatz neuer Substanzen untersucht. Zur Charakterisierung des Krankheitsverlaufs vor alloSZT definierten wir eine Therapielinie als Gesamtheit der Therapien bis zum (erneuten) Krankheitsprogress. Die Anzahl dieser Therapielinien wurde dementsprechenden dokumentiert. Außerdem war das Auftreten einer extramedullären Manifestation und einer Plasmazelleukämie von Interesse.

Der genaue Verlauf der Transplantation wurde mit Hilfe der in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg etablierten Stammbblätter für alloSZT Patienten verfolgt. In die Erhebung als patientenspezifische Faktoren zum Zeitpunkt der alloSZT gingen der Remissionsstatus, das Vorhandensein einer extramedullären Manifestation, der CMV-Status und der *Sorrow-Score* ein.

Die Beurteilung des Remissionsstatus erfolgte anhand der Kriterien der *IMWG* (Tabelle 10) (Durie et al., 2006). Dabei wurde die Krankheitssituation durch wissenschaftliche Mitarbeiter der Medizinischen Klinik und Poliklinik II unabhängig überprüft bzw. retrospektiv erhoben, sobald diese nicht primär dokumentiert war.

Tabelle 10: Remissionskriterien der IMWG (Durie et al., 2006)

Stringent complete response (sCR)

- Erfüllung der Kriterien für eine CR (siehe unten)
- und*
- Normaler FLC-Quotient
- und*
- Kein Nachweis von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark
(*Nachweis mittels Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz*)

Complete response (CR)

- Negative Immunfixation im Serum und Urin
- und*
- Weichteilmanifestationen nicht nachweisbar
- und*
- < 5 % Plasmazellen im Knochenmark
- oder*
- Normalisierung des FLC-Quotienten, falls M-Protein nicht bestimmbar

Very good partial response (VGPR)

- M-Protein im Serum und Urin nachweisbar mittels Immunfixation, nicht aber mittels Elektrophorese mit ≥ 90 % Reduktion des M-Proteins im Serum und M-Protein im Urin < 100 mg/24h
- oder*
- > 90 % Reduktion des Quotienten, falls M-Protein nicht bestimmbar

Partial response (PR)

- ≥ 50 % Reduktion des M-Proteins im Serum
- und*
- ≥ 90 % Reduktion des M-Proteins im Urin oder < 200 mg/24h im Urin
- und*
- > 50 % Reduktion der Initialen Weichteilmanifestation/-en
- oder*
- > 50 % Reduktion des Quotienten, falls M-Protein nicht bestimmbar
- oder*
- > 50 % Reduktion der Plasmazellinfiltration im Knochenmark, falls FLC-Quotient nicht messbar und Initiale KM-Infiltration > 30 %

Stable disease (SD)

- Weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt

Progressive disease (PD)

> 25 % Anstieg im Vergleich zum niedrigsten je gemessenen Wert eines Myelom-Parameters:

- Serum M-Protein (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl)
- Urin M-Protein (absoluter Anstieg von ≥ 200 mg/24h)
- KM-Infiltration (> 10 % absoluter Anstieg), nur falls M-Protein und FLC nicht bestimmbar
- FLC-Quotienten (absoluter Anstieg ≥ 10 mg/dl), nur falls M-Protein nicht bestimmbar

oder

- Neue oder Größenzunahme bestehender Weichteilmanifestationen oder bestehender Osteolysen

oder

- Entwicklung einer Hyperkalzämie ($> 11,5$ mg/dl) ohne andere Ursache

Der vor alloSZT eingesetzte *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)* zur Beurteilung des Allgemeinzustandes wurde, insofern nicht unmittelbar klinisch dokumentiert, retrospektiv bestimmt (Appendix, Anhang 5) (Sorrer et al., 2005). Dazu mussten ein Echokardiogramm, ein Elektrokardiogramm und eine Lungenfunktion in den Voruntersuchungen der Transplantation vorliegen.

Zu den jeweiligen Spendern dokumentierten wir Geschlecht, Alter, HLA-Match und CMV-Status. Transplantations-spezifische Charakteristika beinhalten das Konditionierungsregime, die primären GvHD-Prophylaxe und die Spezifikation des Grafts (Quelle, Anzahl CD34⁺ und CD3⁺ Zellen).

Die weitere Versorgung und Therapie konnte anhand von Ambulanznotizen und Arztbriefen erfasst werden. Zum Verlauf nach alloSZT wurden eine mögliche CMV-Reaktivierung bzw. -Erkrankung sowie die akute und die chronische GvHD erhoben. Die aGvHD und cGvHD klassifizierten wir nach den in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg gültigen Kriterien (Appendix, Anhang 6-8) (Glucksberg et al., 1974, Filipovich et al., 2005). Die vorliegende Analyse verzichtet auf eine genaue Einteilung der cGvHD und erfasst lediglich das Auftreten. *Graft-versus-Host-Reaktionen* nach einer Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) wurden ebenfalls zur cGvHD gerechnet, sobald diese nach Tag 100 beobachtet wurden.

Eine Post-Transplantations-Therapie-Strategie (PTTS) wurde auf Datum des Beginns, Art (Chemotherapie, Lenalidomid, DLI), Ansprechen vor der Therapie bzw. bestes Ansprechen während oder nach der Therapie untersucht. Im Falle eines Progresses wurden das Datum sowie der Beginn und die Art der folgenden Therapie dokumentiert.

Die Therapieergebnisse wurden durch beste und zuletzt dokumentierte Remission, Remissionsstatus an Tag 100 nach alloSZT, Zeitpunkt eines Progresses und Tag des letzten Kontaktes bzw. Todestag charakterisiert. Es wurden wiederum die Kriterien der *IMWG* angewendet. Zudem wurde die Todesursache erfasst.

2.2 Statistische Analyse

Die erhobenen und tabellarisch in Excel 2010 Version 14.6.0 (© Microsoft Corporation, 2010) erfassten Daten wurden mit den Programmen *SPSS Statistics* 22.0.0.0 (©IBM, 2013) und R 3.2.4 (© R *Foundation for Statistical Computing*, 2016) statistisch analysiert. Zur statistischen Auswertung wurden deskriptive und analytische Methoden angewandt und durch graphische Darstellung veranschaulicht.

Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Die deskriptive Analyse von kategorialen Parametern wurde mit absoluten und prozentualen Fallzahlen dargestellt, die von ordinalen Parametern mit Median und Streubereich (Minimum und Maximum). Resultate der Regressionsanalyse nach *Cox* wurden mit *Hazard Ratio (HR)*- bzw. p -Werten sowie Angabe des 95 % Konfidenzintervalls angegeben. Die Ergebnisse der *Kaplan-Meier*-Analyse und der univariaten *Cox*-Regression sowie die kumulative Inzidenzen wurden in Kurvendiagrammen veranschaulicht. Auf der y -Achse wurde dabei die Wahrscheinlichkeit für das OS, das PFS und das GRFS bzw. die kumulative Inzidenz aufgetragen, auf der x -Achse der Beobachtungszeitraum der alloSZT in Tagen.

Anhand klinischer Überlegungen wurden Variablen mit potentiell vorhandenem Einfluss auf die Ereignisrate identifiziert (Tabelle 11).

Mittels *Kaplan-Meier*-Methode wurde für die untersuchten klinischen Endpunkte OS, PFS und GRFS eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Für Gruppenvergleiche diente der *Log-Rank*-Test.

Im Vergleich zur *Kaplan-Meier*-Methode ermöglicht die Regressionsanalyse nach *Cox* sowohl univariate als auch multivariate Berechnungen, anhand derer Korrelationen zwischen klinischen Risikofaktoren und Endpunkten bestimmt werden können. Ein weiterer Vorteil des Modells ist die Berücksichtigung zeitabhängiger Kovariablen. Als zeitabhängig wurde in vorliegender Analyse die aGvHD, die cGvHD und die Post-Transplantations-Therapie-Strategie berechnet. Hierbei wird beachtet, dass die Werte dieser Variablen nicht als fix am Tag 0 angegeben werden können, sondern sich im Zeitverlauf ändern.

Mithilfe der *Kaplan-Meier*-Methode wurden die klinischen, zeitbezogenen Endpunkte OS, PFS und GRFS als Überlebenszeitkurven dargestellt. Zudem wurden jede Variable jeweils einer *Kaplan-Meier*-Analyse unterzogen und Gruppenvergleiche mittels *Log-Rank*-Test durchgeführt. Der genaue Einfluss einer einzelnen Variable auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses wurde durch eine univariate *Cox*-Regression untersucht und mit Angabe der *Hazard Ratio (HR)*- bzw. *p*-Werten sowie des 95 % Konfidenzintervalls dargestellt.

Der prognostische Einfluss von Variablen, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) auf klinische Endpunkte hatten, wurde multivariat in der *Cox*-Regression untersucht. Jedoch wurden auch Variablen berücksichtigt und in die multivariate Analyse aufgenommen, deren möglicher Einfluss anhand klinischer Überlegungen hypothetisch postuliert wurde (Tabelle 11). Die multivariate Regressionsanalyse nach *Cox* wurde zur Berücksichtigung möglicher Interaktionen zunächst mit schrittweiser Rückwärts-Selektion durchgeführt. In das *Cox*-Modell wurden hierfür zunächst alle Variablen aufgenommen und auf einen signifikanten Einfluss getestet. Variablen mit dem schwächsten Beitrag wurden solange schrittweise aus dem Modell entfernt, bis alle verbleibenden Variablen einen signifikanten Einfluss aufwiesen. Diese Variablen wurden erneut durch Vorwärtsselektion getestet. Hierbei

wird beginnend mit der maximal einflussreichsten Variable durch schrittweises Hinzufügen weiterer Variablen deren Beitrag zum Modell getestet.

Ein Maß für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses innerhalb eines Zeitraums ist die kumulative Inzidenz. Die kumulative Inzidenz der NRM, der aGvHD und der cGvHD wurde berechnet. Da für einzelne Untersuchungsendpunkte konkurrierende Ereignisse existieren, wurde die kumulative Inzidenz mit kompetitiver Risikoanalyse berechnet. Das kompetitive Risiko berücksichtigt, dass aufgrund kompetitiver Ereignisse bzw. Komplikationen ein Endpunkt nicht erreicht werden kann. Analog der Empfehlung des *EBMT* galt für den Untersuchungsendpunkt NRM als kompetitives Ereignis der Progress, als kompetitives Risiko für die cGvHD und die aGvHD der Tod. Gruppenvergleiche wurden mittels *Gray's Test* durchgeführt.

(Klein et al., 2001b, Klein et al., 2001a, Iacobelli and Committee, 2013, Scrucca et al., 2007, Iacobelli, 2003, J. Apperley, 2012)

2.3 Klinische Endpunkte

Der Tag der alloSCT wurde als Tag 0 festgelegt, so dass das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) als Zeitraum zwischen Tag 0 und Todestag bzw. letztem Tag des *Follow-up* bei Überlebenden definiert werden konnte. Das progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS) definiert das Intervall zwischen Tag 0 bis zum Progress, Tod oder letztem Tag des *Follow-up*. Das GvHD-freie, progressionsfreie Überleben (*GvHD-free, Relapse-free Survival*, GRFS) gibt den Zeitraum von Tag 0 bis Eintreten einer akuten °III-IV GvHD, einer cGvHD, eines Progresses oder des Todes an. Dieser sogenannte *Composite Endpoint* soll Morbiditäten nach alloSCT in Überlebensanalysen berücksichtigen und somit die Lebensqualität objektivieren.

Die Nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalität (*Non Relapse Mortality*, NRM) bezeichnet Todesfälle ohne vorhergehenden Progress.

Tabelle 11: Variablen in der Analyse

Variablen in der univariaten Analyse	
MM Typ	(IgG / IgA / Leichtketten / andere)
MM Stadium Durie/Salmon	(I+II / III)
Zytogenetik	(ja / nein)
t(4;14)	(ja / nein)
del(17p)	(ja / nein)
eMM im Verlauf vor alloSZT	(ja / nein)
Plasmazellleukämie im Verlauf vor alloSZT	(ja / nein)
Therapielinien vor alloSZT	(1-3 / 4-9)
Alter bei alloSZT	(≤ 56 Jahre / > 56 Jahre)
Transplantationsjahr	(05-07 / 08-10 / 11-13)
Remission vor alloSZT	(VGPR+CR / PR+SD / PD)
HLA-Match	(MRD+MUD / mm / Haplo)
Geschlecht - Donor/Empfänger	(identisch / w->m / m->w)
Alter - Donor	(≤ 38 Jahre / > 38 Jahre)
<i>Sorrow-Score</i>	(0-3 / 4-6)
aGvHD	(Grad 0-1 / Grad 2-4)
cGvHD	(ja / nein)
PTTS	(prim. / nein)
Variablen in der multivariaten Analyse	
Zytogenetik	(ja / nein)
t(4;14)	(ja / nein)
del(17p)	(ja / nein)
eMM im Verlauf vor alloSZT	(ja / nein)
Therapielinien vor alloSZT	(1-3 / 4-9)
Remission vor alloSZT	(VGPR+CR / PR+SD / PD)
<i>Sorrow-Score</i>	(0-3 / 4-6)
aGvHD	(Grad 0-1 / Grad 2-4)
cGvHD	(ja / nein)
PTTS	(prim. / nein)

3 Auswertung

3.1 Charakteristika bei Erstdiagnose und vor der allogenen Stammzelltransplantation

Unter Anwendung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien konnten 98 Patienten identifiziert werden. Tabelle 12 zeigt die Patientencharakteristika bei Erstdiagnose und vor alloSZT.

Tabelle 12: Charakteristika bei Erstdiagnose und im Verlauf vor alloSZT

<i>Patientencharakteristik</i>	<i>n (%)</i>
Alter, Median (Spanne), Jahre	55,5 (36-68)
Geschlecht, weiblich/männlich	39 (39,8) / 59 (60,2)
Erstdiagnose	Aug 1991 - Okt 2012
Typ	
IgG	48 (49,0)
IgA	25 (25,5)
Leichtketten	19 (19,4)
andere	6 (6,1)
Leichtketten	
kappa	63 (64,3)
lambda	34 (34,7)
asekretorisch	1 (1,0)
Stadium <i>Durie/Salmon</i>	
I	10 (10,2)
II	19 (19,4)
III	66 (67,3)
nicht bekannt	3 (3,1)
Stadium <i>Durie/Salmon, Niere</i>	
A	18 (18,4)
B	64 (65,3)
nicht bekannt	6 (6,1)
Osteolysen	
0	9 (9,2)
1	9 (9,2)
> 1	63 (64,3)
nicht bekannt	17 (17,3)

Entwicklung aus MGUS	6 (6,1)
Hochrisiko-Zytogenetik, <i>ja/nein/nicht bekannt</i>	18 (18,4) / 75 (76,5) / 5 (5,1)
del(17p)	7 (7,1)
t(4;14)	8 (8,2)
del(17p13) t(4;14)	3 (3,1)
eMM vor alloSZT	37 (37,8)
Plasmazellleukämie vor alloSZT	8 (8,2)
Erstlinientherapie, <i>autoSZT</i>	89 (90,8)
einfache autoSZT	31 (31,6)
Tandem autoSZT	58 (59,2)
Einsatz neuer Substanzen, <i>ja</i>	42 (42,9)
Erhaltung nach Erstlinientherapie, <i>ja</i>	62 (63,2)

Eine Übersicht über das Ansprechen nach Primärtherapie zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: Ansprechen nach Primärtherapie

Remission nach Primärtherapie	n (%)
CR	22 (22,4)
VGPR	23 (23,5)
PR	19 (19,4)
SD	6 (6,1)
PD	15 (15,3)
nicht bekannt	13 (13,3)

3.2 Charakteristika der allogenen Stammzelltransplantation

Eine Übersicht der Transplantationscharakteristika gibt Tabelle 14. Eine genaue Übersicht über die eingesetzten Konditionierungsregime ist im Appendix, Anhang 1 zu finden.

Tabelle 14: Charakteristika der alloSZT

Patientencharakteristik	n (%)
Zeitpunkt alloSZT, <i>erste/letzte</i>	17.03.2005 / 20.12.2013
2005-2007	15 (15,3)
2008-2010	39 (39,8)
2011-2013	44 (44,9)
Alter bei alloSZT, Median (Spanne), <i>Jahre</i>	55,5 (36 - 68)
Therapielinien vor alloSZT, 1-3/4-9	34 (34,7) / 64 (65,3)
Remission vor alloSZT	
CR	4 (4,1)
VGPR	12 (12,2)
PR	37 (37,8)
SD	25 (25,5)
PD	20 (20,4)
eMM direkt vor alloSZT	23 (23,7)
<i>Sorrow-Score</i>	
0-3	82 (83,7)
4-6	12 (12,2)
nicht bekannt	4 (4,1)
Konditionierungsregime	
Flu/Treo	74 (75,5)
andere	23 (23,5)
Vollkonditionierung	1 (1,0)
ATG Gabe, <i>ja</i>	70 (71,4)
ATG Fresenius®	20 (20,4)
ATG Genzyme/Sanstat®	49 (50)
Hersteller nicht bekannt	1 (1,0)
Stammzellquelle, <i>PBSCT/KM</i>	94 (95,9) / 4 (4,1)

HLA-Status	
MRD	20 (20,4)
MUD	50 (51,0)
mm	18 (18,4)
Haplo	10 (10,2)
Anzahl CD34 positive Zellen, Median (Spanne) bekannt bei <i>n</i>	6 (1,1 -11,3) [$\times 10^6$ /kgKG] 94 (95,9)
Anzahl CD3 positive Zellen, Median (Spanne) bekannt bei <i>n</i>	2,475 (0,01 - 8) [$\times 10^8$ /kgKG] 54 (55,1)
Geschlecht Spender	
weiblich	30 (30,6)
männlich	63 (64,3)
nicht bekannt	5 (5,1)
Geschlecht - Donor/Empfänger	
identisch	54 (55,1)
f/m, m/f	39 (39,8)
f -> m	16 (16,3)
m -> f	23 (23,5)
CMV-Status - Donor/Empfänger	
neg/neg	37 (37,8)
pos/pos	31 (31,6)
neg/pos	22 (22,4)
pos/neg	8 (8,2)
Primäre Immunsuppression	
MMF/Sirolimus	27 (27,6)
CsA/MTX	25 (25,5)
CsA/MMF	23 (23,5)
andere	18 (18,4)
keine Immunsuppression	5 (5,1)

3.3 Charakteristika des Verlaufs nach der allogenen Stammzelltransplantation

Die Charakteristika des Verlaufs nach alloSZT sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Charakteristika nach alloSZT

Patientencharakteristik	n (%)
CMV-Reaktivierung, <i>ja</i>	58 (59,2)
CMV-Erkrankung, <i>ja</i>	4 (4,1)
aGvHD °II-IV, <i>ja</i>	22 (22,5)
°II	12 (12,2)
°III	4 (4,1)
°IV	6 (6,1)
cGvHD, <i>ja</i>	44 (44,9)
Post-DLI	17 (17,3)
Auftreten nach alloSZT, Median (Spanne)	169,5 (100 - 914) [Tage]
pPTTS, <i>ja</i>	21 (21,4)
Beginn nach alloSZT, Median (Spanne)	128 (35 - 1312) [Tage]
sPTTS, <i>ja</i>	32 (32,7)
Remission vor pPTTS	
CR	2 (2,1)
VGPR	4 (4,1)
PR	4 (4,1)
SD	11 (11,2)
Tod vor Tag 100, <i>ja</i>	23 (23,5)
Progress vor Tag 100, <i>ja</i>	23 (23,5)
Remission an Tag 100	
CR	13 (13,3)
VGPR	6 (6,1)
PR	11 (11,2)
SD	14 (14,3)
PD	31 (31,6)

Beste Remission	
CR	21 (21,4)
VGPR	9 (9,2)
PR	8 (8,2)
SD	14 (14,3)
PD	30 (30,6)
Todesursache	
Myelom bedingt	44 (44,9)
NRM	28 (28,6)
Infektion	25 (25,5)
GvHD	1 (1,0)
Akute Aortendissektion	1 (1,0)
Toxizität	1 (1,0)
Hirnblutung/Thrombozytopenie	1 (1,0)

Eine primäre Post-Transplantations-Therapie-Strategie (pPTTS) wurde bei 21 (21,4 %) Patienten angewandt. Zweiunddreißig (32,7 %) Patienten erhielten bei Progress Therapien im Sinne einer sekundären Post-Transplantations-Therapie-Strategie (sPTTS). Durch die pPTTS konnten bei vier Patienten eine Verbesserung des Remissionsstandes erreicht werden. Bei sieben Patienten konnte die Remission erhalten werden. Bei sechs Patienten kam es unter PTTS zum Progress. Bei zwei Patienten verschlechterte sich der Remissionsstand, bei zwei anderen war die Remission nach PTTS nicht bekannt bzw. nicht erhoben. Die eingesetzten PTTS sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 16: Eingesetzte Post-Transplantation-Therapie-Strategien

Post-Transplantation-Therapie-Strategie	Patienten [n]
VRCD + DLI	5
Rev	5
VCD	3
Alemtuzumab	1
Thalidomid	1
Thalidomid + DLI	1
VCD, Rev, Cyclo	1
VCD, CR + DLI	1
VCD, VRCD + DLI	1
DLI	1
VCD, CR + DLI, bRAD	1

VRCD (Bortezomib/ Lenalidomid/Cyclophosphamid/Dexamethason)

DLI (Donor-Lymphozyten-Infusion)

Rev (Lenalidomid)

VCD (Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason)

CR (Cyclophosphamid/Lenalidomid)

bRAD (Lenalidomid/Adriamycin/Dexamethason)

3.4 Analysen zum Ansprechen

3.4.1 Bestes Ansprechen

Insgesamt konnten 21 (21,4 %) Patienten eine CR erreichen, hiervon befanden sich zwei Patienten vor alloSZT in einer CR, vier Patienten in einer VGPR, sieben Patienten in PR, fünf Patienten in SD und drei Patienten, die vor alloSZT progredient waren, konnten eine CR erreichen. Von den Patienten mit CR kam es bei fünf Patienten im weiteren Verlauf zu einer PD.

Bei neun (9,2 %) Patienten konnte nach alloSZT eine VGPR dokumentiert werden. Hier war das Ansprechen vor alloSZT wie folgt: ein Patient in CR, drei in VGPR, drei in PR und zwei in SD. Fünf dieser neun Patienten waren im weiteren Verlauf progredient.

Acht (8,2 %) Patienten konnten als bestes Ansprechen nach alloSZT eine PR erreichen. Hierunter befanden sich vier Patienten zuvor in einer PR und vier Patienten in einer SD.

Zwei Patienten waren nach Erreichen der PR als Ansprechen auf die alloSZT progredient.

Zwei Patienten mit VGPR vor alloSZT, acht Patienten mit PR vor alloSZT, zwei Patienten mit SD vor alloSZT und zwei Patienten mit PD vor alloSZT, erreichten eine SD als bestes Ergebnis nach alloSZT (insgesamt 14 Patienten, 14,3 %). Hiervon erlitten später neun Patienten einen Progress.

Dreißig (30,6 %) Patienten waren trotz alloSZT primär progredient. Das Ansprechen dieser Gruppe vor alloSZT war wie folgt: ein Patient mit VGPR, 12 Patienten mit PR, acht Patienten mit SD, neun Patienten mit PD.

Bei 16 (16,3 %) Patienten konnte aufgrund des frühen Todes nach alloSZT keine Remission erhoben werden.

3.4.2 Ansprechen am Ende des Beobachtungszeitraumes

Am Ende des Beobachtungszeitraumes nach einem medianen *Follow-up* von 192 Tagen befanden sich noch 16 (16,3 %) Patienten in einer CR. Zwei dieser Patienten waren primär nach alloSZT progredient und konnten durch sekundäre Post-Transplant-Therapie-Regime (sPTTS) ein Ansprechen erreichen.

Drei (3,1 %) Patienten waren in einer VGPR, diese konnte bei zwei der Patienten wiederum durch ein sPTTS erreicht werden.

Bei sieben (7,1 %) Patienten konnte zum Ende der Datenerhebung eine PR dokumentiert werden, wobei ein Patient dieses Ansprechen nach sPTTS erreichte.

Eine SD wurde bei sechs (6,1 %) Patienten erreicht, drei dieser Patienten erreichten die SD nach sPTTS.

Ein Progress fand sich am Ende des Beobachtungszeitraumes bei 50 (51,0 %) Patienten.

3.5 Univariate Analysen des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens

3.5.1 Analyse des Gesamtüberlebens

In der untersuchten Kohorte betrug die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 36,2 % und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 22,0 % (Abbildung 1).

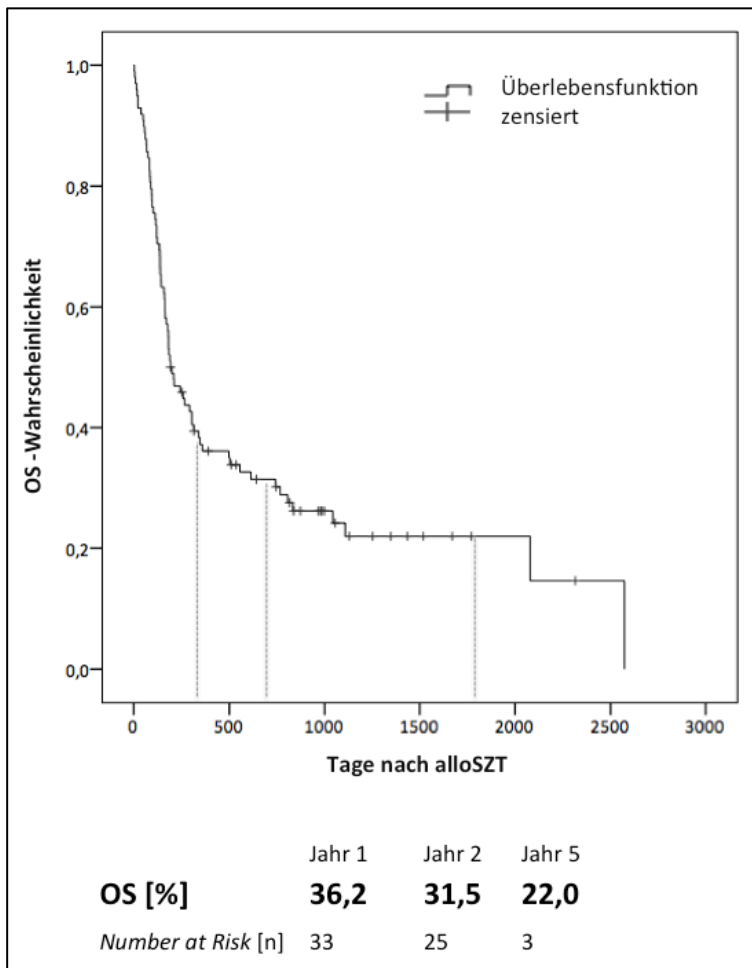


Abbildung 1: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (OS)

3.5.1.1 Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren

Einen Überblick über die Ergebnisse der univariaten Analyse geben Tabellen 17-19 sowie Abbildungen 2-7.

Keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit hatte der Subtyp des Multiplen Myeloms ($p=0,693$), wobei Subtypen IgG, IgA, das Leichtketten-Myelom und andere unterschieden wurden.

Auch das Krankheitsstadium bei Erstdiagnose stellte keinen Risikofaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit dar ($p=0,766$).

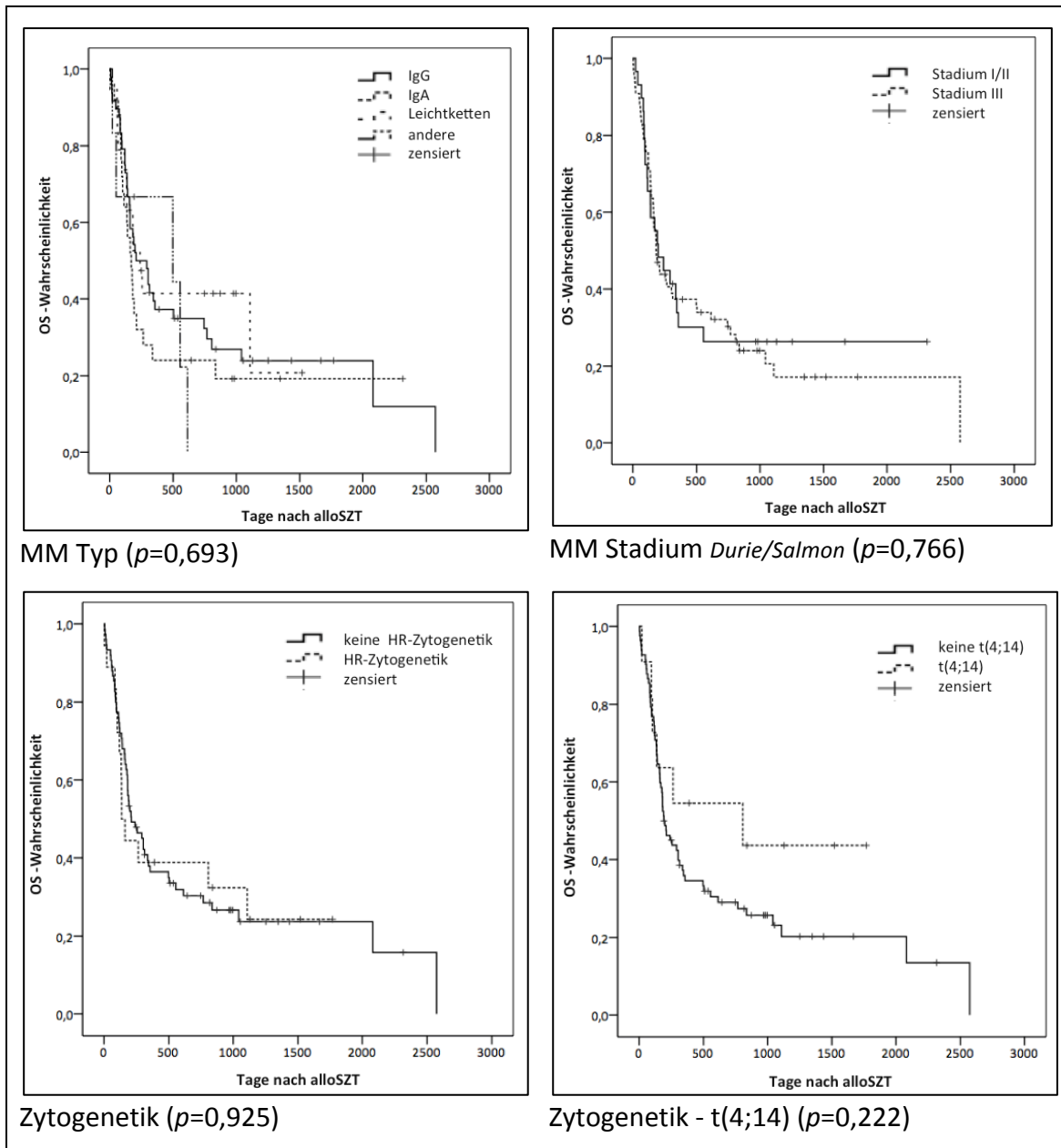


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven (OS) - Teil 1

Das Vorliegen einer Hochrisiko-Zytogenetik im Sinne einer Deletion del(17p) zeigte in der univariaten Analyse einen Trend für eine schlechtere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit, jedoch keinen signifikanten Einfluss ($p=0,059$). Beim Vorliegen einer Translokation t(4;14) konnte dieser Trend nicht nachgewiesen werden ($p=0,222$). Die gemeinsame univariate Analyse beider zytogenetischen Veränderungen ergab keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,925$).

Wurde eine Plasmazelleleukämie im Verlauf vor alloSZT dokumentiert, so hatte diese keine Bedeutung für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,102$).

Als relevante vor alloSZT vorliegende Risikofaktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit konnten in der univariaten Analyse das extramedulläre Myelom (eMM) sowie die Anzahl der Therapielinien vor alloSZT identifiziert werden.

Lag im Verlauf vor alloSZT ein extramedullärer Befall des Myeloms vor, so bedeutete dies ein signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,006$).

Den stärksten negativen Einfluss auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit hatte in der univariaten Analyse die Anzahl der Therapielinien ($p<0,001$). Eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten hierbei Patienten, die nur mit 1-3 Therapielinien vor alloSZT behandelt wurden.

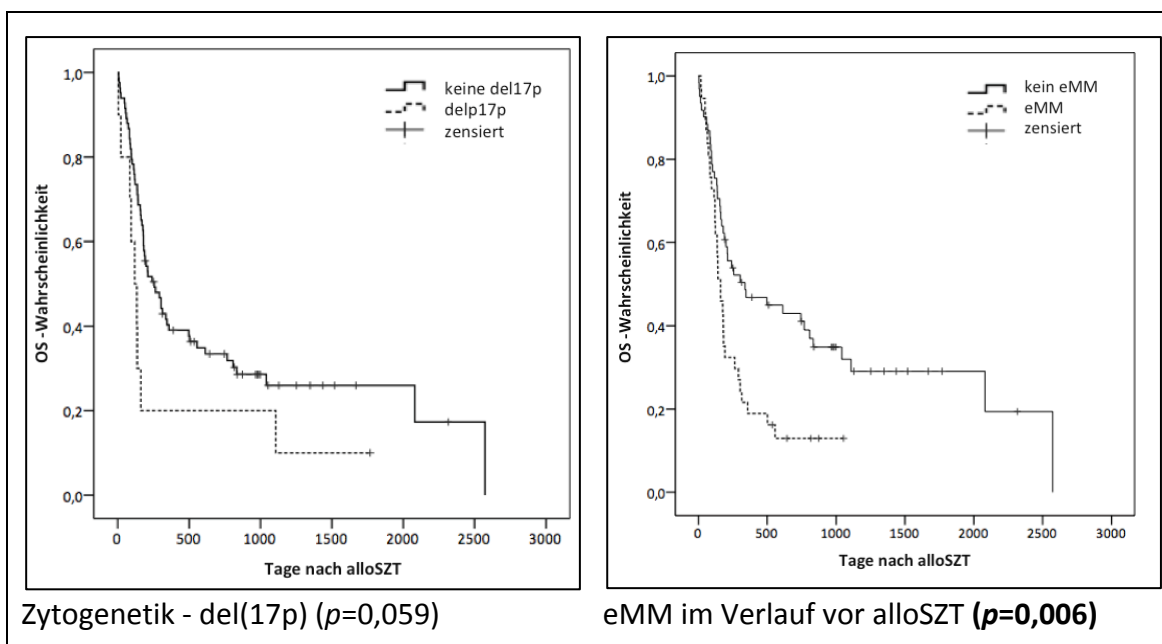


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven (OS) - Teil 2

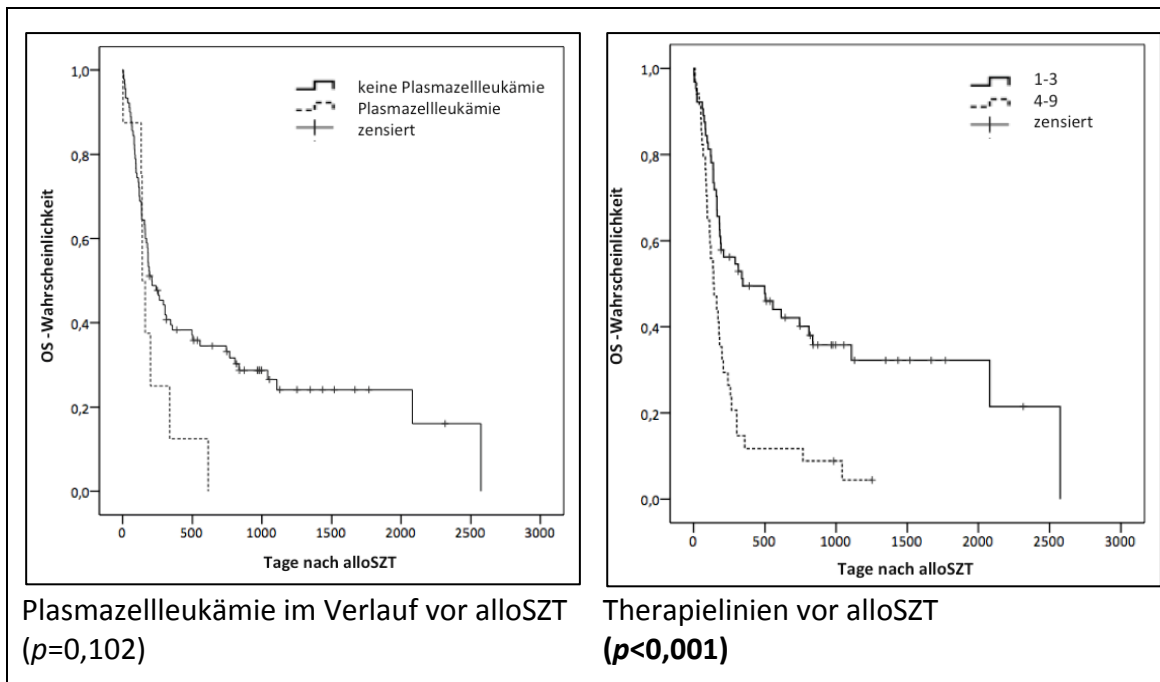


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven (OS) - Teil 3

Tabelle 17: Univariate Analyse - OS - Variablen des Verlaufs vor alloSCT

Variable		p^*	HR	95% CI
MM Typ		0,693		
	IgA / IgG	0,373	1,283	0,741 - 2,220
	Leichtketten / IgG	0,686	0,874	0,454 - 1,682
	andere / IgG	0,618	1,270	0,496 - 3,252
MM Stadium <i>Durie/Salmon</i>	III / I+II	0,766	1,081	0,649 - 1,801
Zytogenetik	kein HR / HR	0,925	1,030	0,560 - 1,892
	t(4;14)	0,222	0,592	0,255 - 1,372
	del(17p)	0,059	1,981	0,974 - 4,026
eMM im Verlauf vor alloSCT	nein / ja	0,006	1,944	1,207 - 3,131
Plasmazellleukämie im Verlauf vor alloSCT	nein / ja	0,102	1,857	0,883 - 3,905
Therapielinien vor alloSCT	4-9 / 1-3	<0,001	2,432	1,514 - 3,907

*fett = signifikante p-Werte

Das Alter zum Zeitpunkt der alloSZT war in der univariaten Analyse statistisch nicht signifikant ($p=0,351$). Auch das Alter des Spenders hatte keine Bedeutung für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,309$).

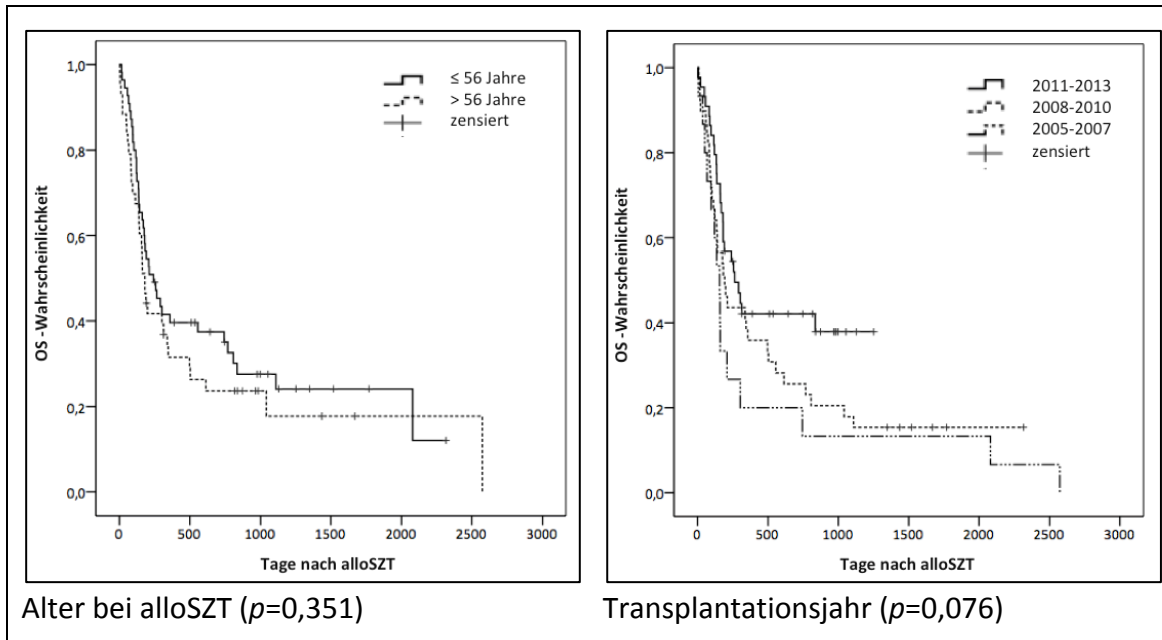


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven (OS) - Teil 4

Die Geschlechterkonstellation von Patient und Spender zeigte keinen Überlebensvorteil ($p=0,149$).

In der Analyse der Histokompatibilität zeigte sich ein Trend für eine bessere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei Vorliegen eines MRD/MUD Spenders im Vergleich zur Gruppe der haploid transplantierten Patienten ($p=0,064$). Insgesamt hatte das HLA-Match keine Bedeutung für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,149$).

Ein Trend zum besseren Überleben konnte zudem in der Analyse des Transplantationsjahres gesehen werden ($p=0,076$). Hierbei zeigte sich eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich der Gruppen 2011-2013 vs. 2005-2007 mit Vorteil für die später transplantierten Patienten ($p=0,032$).

Ein signifikanter Unterschied ergab sich in den Gruppenvergleichen bezüglich der Remission vor alloSZT und des *Sorrow-Scores*.

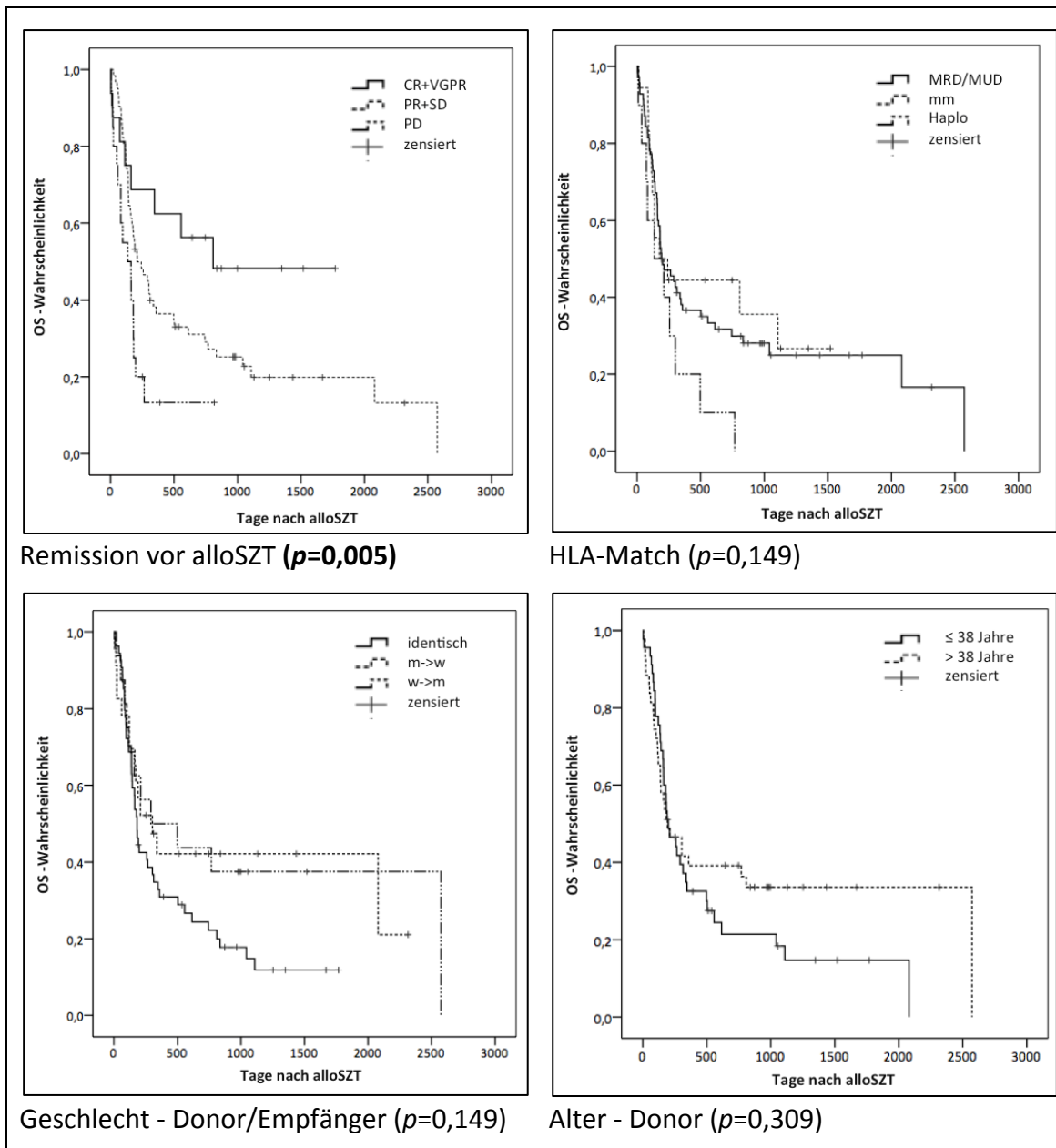
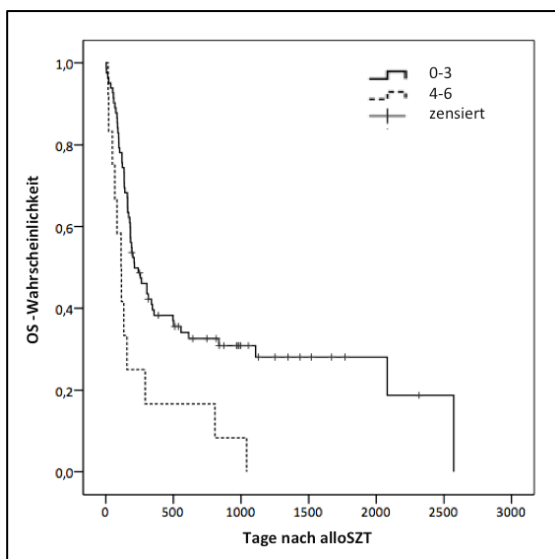


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven (OS) - Teil 5

Je besser das Ansprechen vor alloSZT, desto besser war die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,005$). Besonders die Patienten mit CR und VGPR vor alloSZT zeigten im Vergleich zu denjenigen mit PD vor alloSZT einen Überlebensvorteil ($p=0,002$). Auch der Allgemeinzustand vor alloSZT - objektiviert und dokumentiert anhand des *Sorrow-Scores* - verbesserte die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant ($p=0,004$). Patienten mit einem niedrigen *Sorrow-Score* (0-3) zeigten ein besseres *Outcome*.



Sorrer-Score ($p=0,004$)

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven (OS) - Teil 6

Tabelle 18: Univariate Analyse - OS - Variablen der alloSZT

Variable		p^*	HR	95 % CI
Alter bei alloSZT	> 56 Jahre /	0,351	1,246	0,785 - 1,977
	≤ 56 Jahre			
Transplantationsjahr		0,076		
	05-07 / 08-10	0,107	1,529	0,921 - 2,562
	05-07 / 11-13	0,032	2,063	1,066 - 3,996
Remission vor alloSZT		0,005		
	PR+SD / VGPR+CR	0,096	1,897	0,893 - 4,027
	PD / VGPR+CR	0,002	3,844	1,627 - 9,083
HLA-Match		0,149		
	mm / MRD+MUD	0,776	0,913	0,485 - 1,716
	Haplo / MRD+MUD	0,064	1,908	0,963 - 3,781
Geschlecht - Donor/Empfänger		0,149		
	w->m / identisch	0,127	0,623	0,339 - 1,145
	m->w / identisch	0,128	0,585	0,293 - 1,167
Alter - Donor	> 38 Jahre /	0,309	0,774	0,472 - 1,268
	≤ 38 Jahre			
Sorrer-Score	4-6 / 0-3	0,004	2,537	1,353 - 4,759

*fett = signifikante p -Werte

In der univariaten Analyse wurde die Zeitabhängigkeit der Variablen aGvHD, cGvHD und PTTS berücksichtigt. Da die graphische Darstellung aufgrund der Zeitabhängigkeit nicht möglich ist, wurde in dieser Arbeit darauf verzichtet.

Das Auftreten einer akuter GvHD nach alloSZT hatte keine relevante Bedeutung für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,300$). Auch hatten die Patienten mit chronischer GvHD keinen Überlebensvorteil im Vergleich mit den Patienten ohne Auftreten einer GvHD.

Wurde ein primäres PTTS zur Remissionserhaltung oder -vertiefung eingesetzt, so konnte hiermit keine verbesserte Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit erzielt werden.

Tabelle 19: Univariate Analyse - OS - Variablen des Verlaufs nach alloSZT

Variable		p *	HR	95 % CI
aGvHD ¹	Grad 2-4 / Grad 0+1	0,300	1,330	0,776 - 2,279
cGvHD ¹	nein / ja	0,814	0,923	0,475 - 1,793
PTTS ¹	nein / ja	0,108	0,544	0,259 - 1,143

*fett = signifikante p-Werte, ¹ als zeitabhängige Kovariate berechnet

3.5.2 Analyse des progressionsfreien Überlebens

Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) nach dem ersten Jahr betrug 24,2 % und nach vier Jahren 7,1 % (Abbildung 10). Eine 5-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit konnte nicht erhoben werden. Zum einen kam es bei vielen Patienten rasch nach alloSZT zu einem Progress, zum anderen war der Beobachtungszeitraum einiger Patienten der Kohorte zu gering.

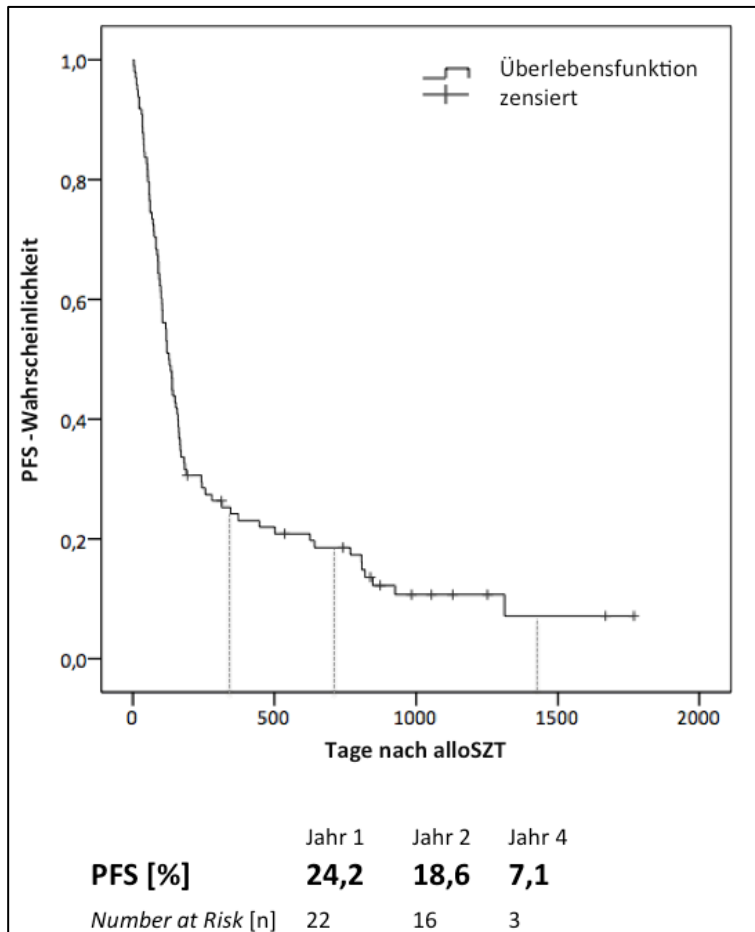


Abbildung 8: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS)

3.5.2.1 Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren

Einen Überblick über die Ergebnisse der univariaten Analyse geben Tabellen 20-22 sowie Abbildungen 9-12. Der Subtyp des Multiplen Myeloms hatte in der univariaten Analyse insgesamt keinen signifikanten Einfluss auf die PFS-Wahrscheinlichkeit ($p=0,224$), obwohl sich im einzelnen Vergleich ein signifikanter Vorteil bezüglich der PFS-Wahrscheinlichkeit für Patienten mit einem Multiplen Myelom Typ IgG im Vergleich zu Patienten mit einem Multiplen Myelom Typ IgA ($p=0,043$) ergab.

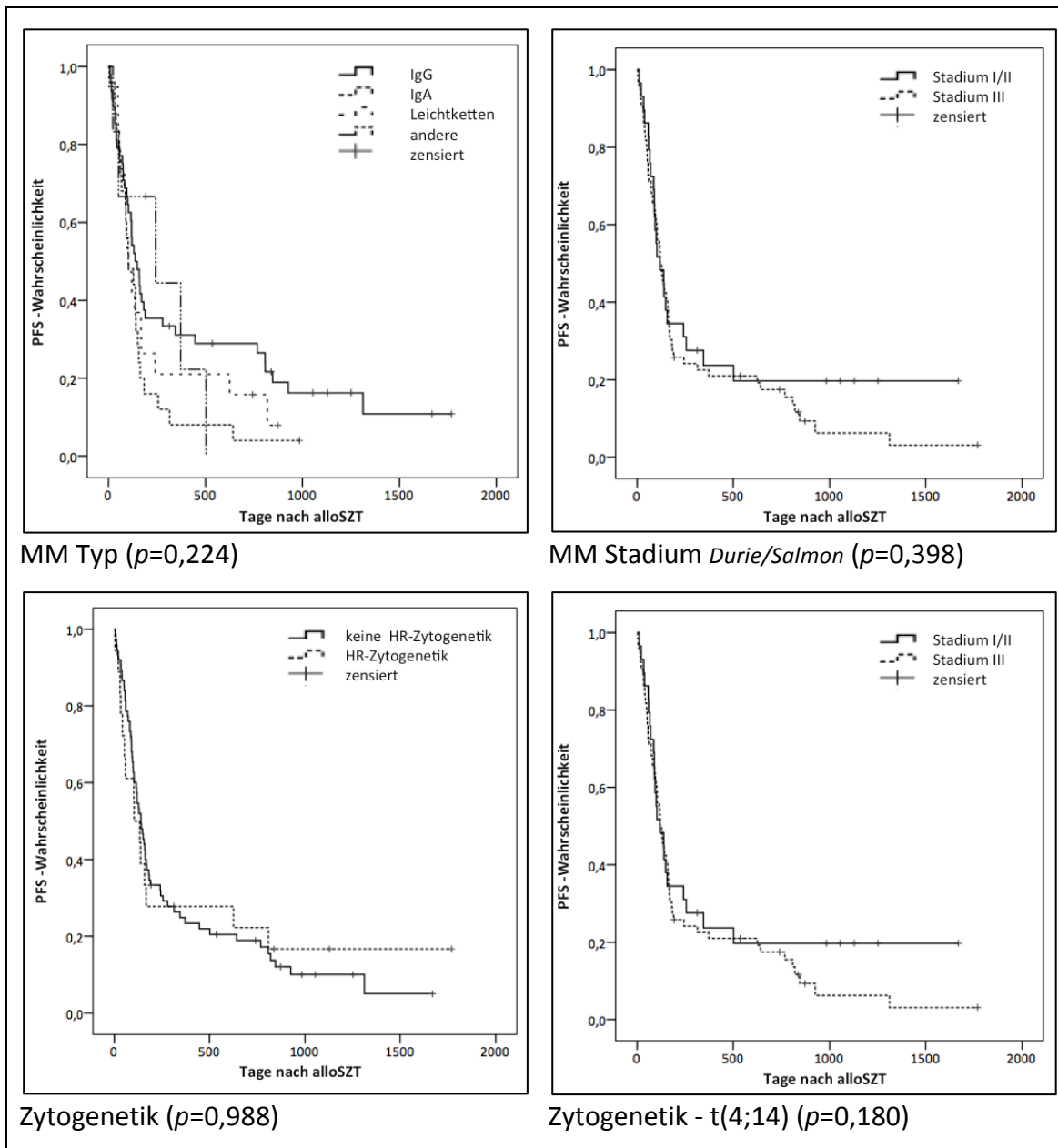


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven (PFS) - Teil 1

Das Stadium nach *Durie/Salmon* bei Erstdiagnose des Myeloms hatte keine Bedeutung für die PFS-Wahrscheinlichkeit ($p=0,398$).

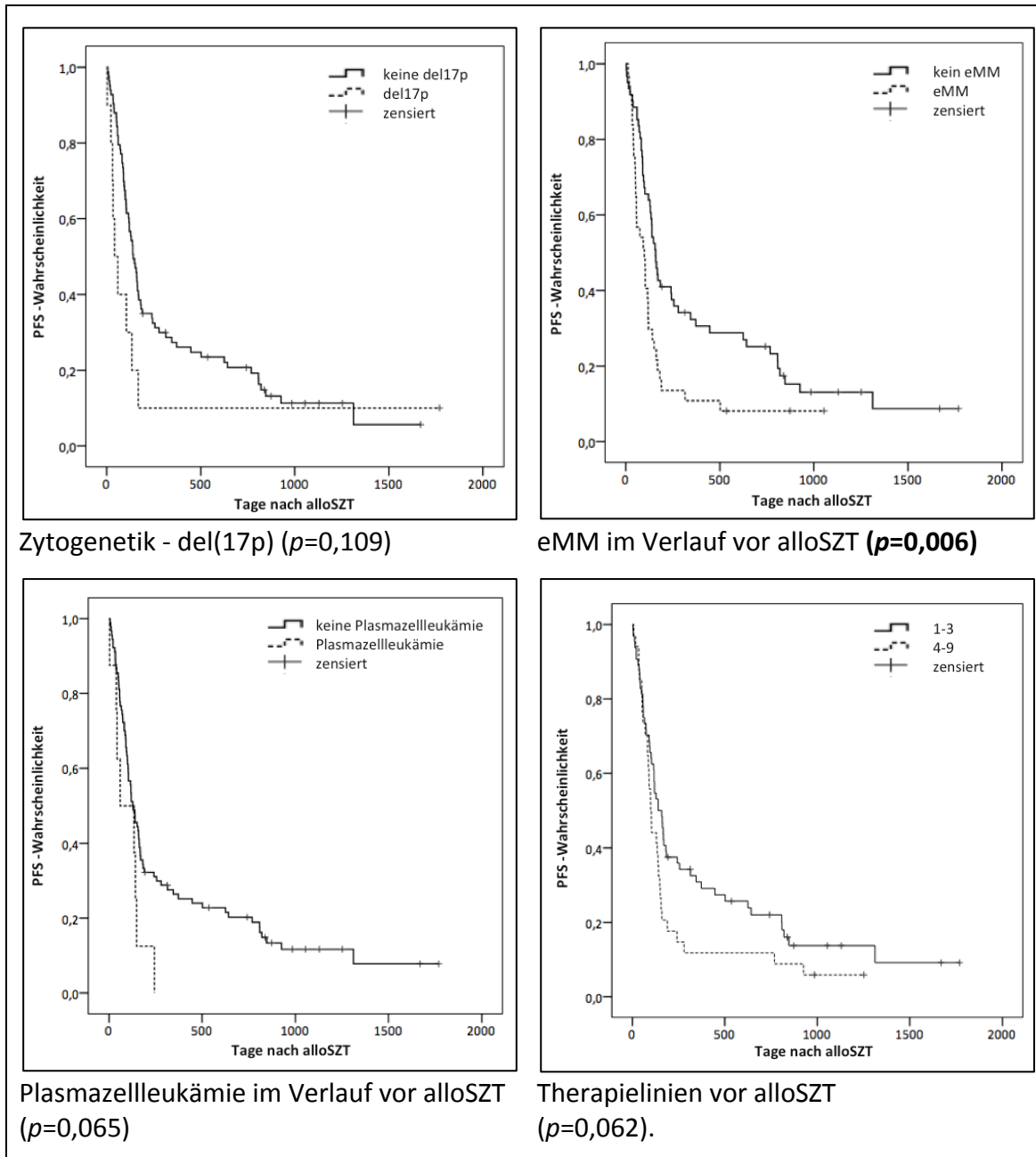


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven (PFS) - Teil 2

Das Vorliegen einer Hochrisiko-Zytogenetik definiert als Deletion del(17p) ($p=0,109$) und Translokation t(4;14) ($p=0,180$) war ohne signifikanten Einfluss auf die PFS-Wahrscheinlichkeit.

Eine tendenziell jedoch nicht signifikant schlechtere die PFS-Wahrscheinlichkeit zeigte das Vorliegen einer Plasmazelleukämie im Verlauf vor alloSZT ($p=0,065$), sowie eine hohe Anzahl Therapielinien (4-9) vor alloSZT ($p=0,062$).

Eine signifikant bessere PFS-Wahrscheinlichkeit hatten Patienten ohne extramedulläres Myelom (eMM) vor alloSZT ($p=0,006$).

Tabelle 20: Univariate Analyse - PFS - Variablen des Verlaufs vor alloSZT

Variable		p *	HR	95% CI	
MM Typ	IgA / IgG	0,224			
	Leichtketten / IgG	0,043	1,708	1,081 - 2,869	
	andere / IgG	0,293	1,361	0,767 - 2,415	
MM Stadium <i>Durie/Salmon</i>	III / I+II	0,896	1,065	0,417 - 2,722	
		0,398	1,231	0,760 - 1,996	
Zytogenetik	kein HR / HR	0,988	0,996	0,567 - 1,748	
	t(4;14)	nein / ja	0,180	0,605	0,290 - 1,262
	del(17p)	nein / ja	0,109	1,775	0,879 - 3,584
eMM im Verlauf vor alloSZT	nein / ja	0,006	1,860	1,196 - 2,893	
Plasmazelleukämie im Verlauf vor alloSZT	nein / ja	0,065	2,006	0,957 - 4,204	
Therapielinien vor alloSZT	4-9 / 1-3	0,062	1,525	0,979 - 2,376	

*fett = signifikante p -Werte

Wie schon bei der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nahmen das Alter des Patienten ($p=0,819$) und das Alter des Spenders ($p=0,320$) bei der alloSZT keinen relevanten Einfluss auf die PFS-Wahrscheinlichkeit.

Die Histokompatibilität hatte keine relevante Bedeutung für die PFS-Wahrscheinlichkeit ($p=0,412$). Auch die Geschlechterkonstellation zwischen Patient und Spender konnte nicht als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden ($p=0,426$).

Im Vergleich der Transplantationsjahre konnte eine tendenziell jedoch nicht signifikant bessere PFS-Wahrscheinlichkeit in der Gruppe der späten Transplantation (2011-2013) im Vergleich mit den früh transplantierten Patienten (2005-2007) gesehen werden

($p=0,065$). Insgesamt ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen den Transplantationsjahren ($p=0,159$).

Jedoch zeigte sich ein Trend zur besseren die PFS-Wahrscheinlichkeit für Patienten mit niedrigem *Sorrow-Score* (0-3) und somit gutem Allgemeinzustand ($p=0,064$).

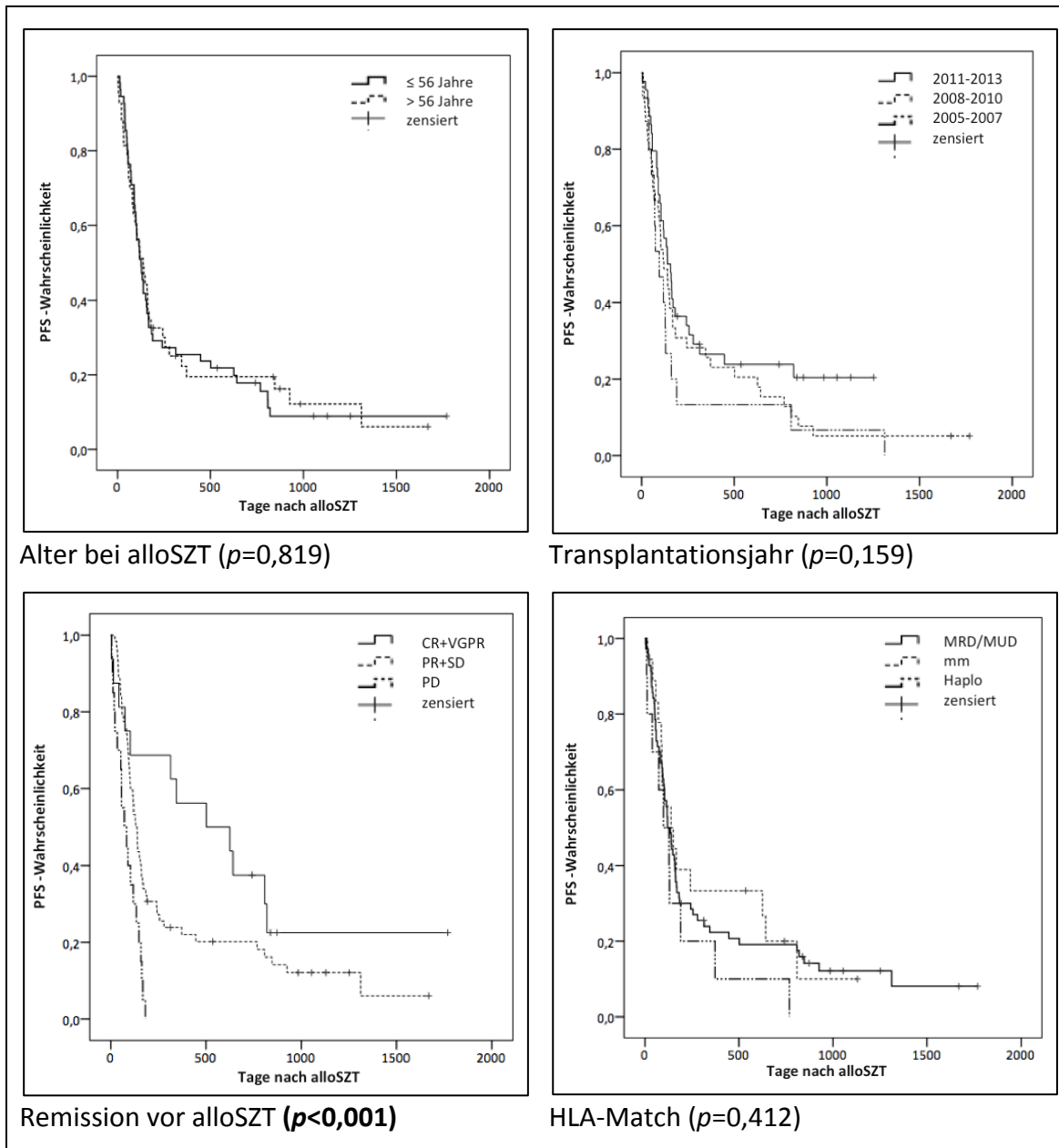


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven (PFS) - Teil 3

In der univariaten Analyse zeigte sich als signifikanter protektiver Faktor für eine gute PFS-Wahrscheinlichkeit ein gutes Ansprechen vor alloSZT im Sinne einer CR oder VGPR ($p=0,001$). Der Vorteil dieser Patienten zeigte sich am deutlichsten im Gruppenvergleich mit Patienten mit einer PD vor alloSZT.

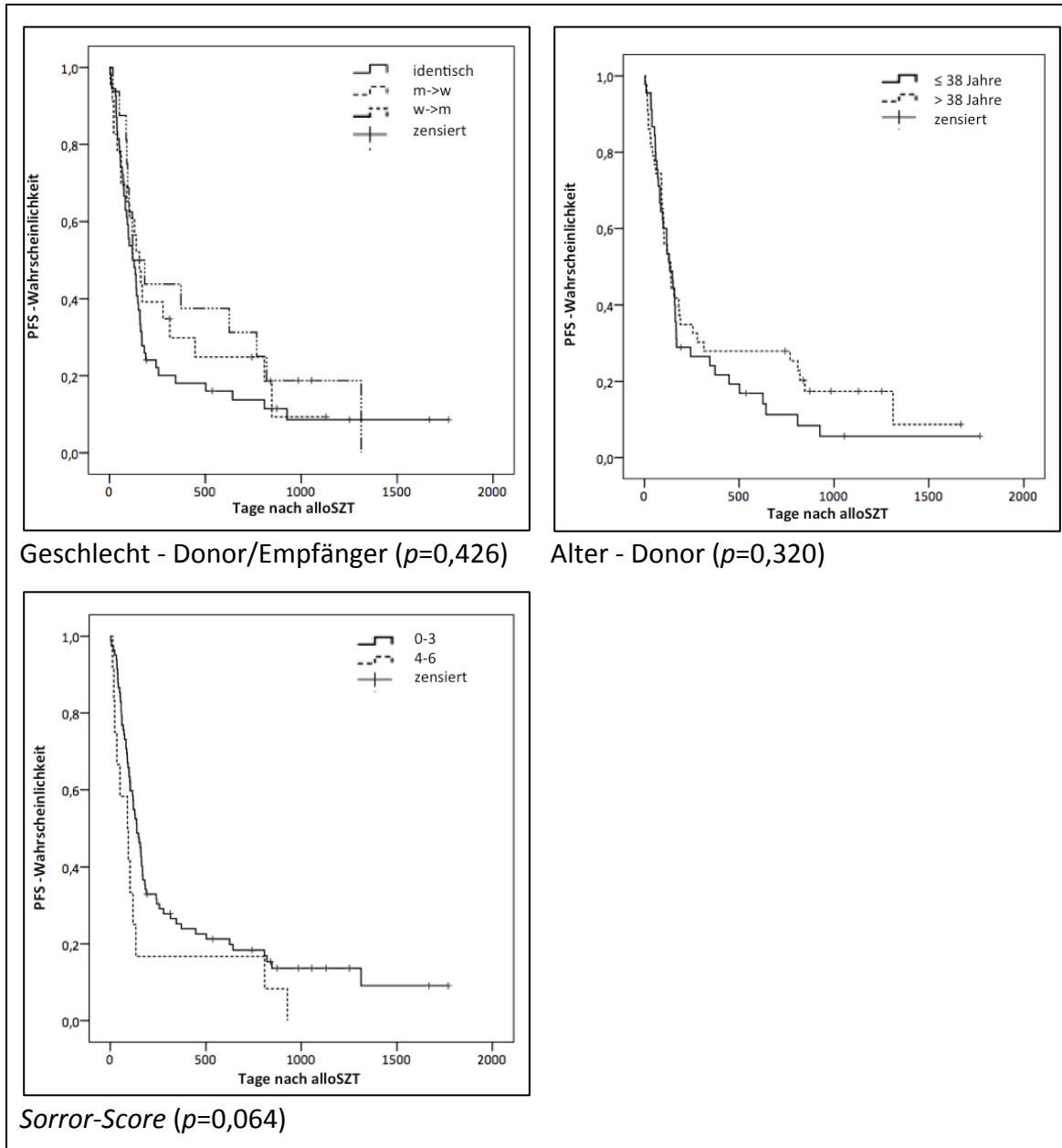


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven (PFS) - Teil 4

Tabelle 21: Univariate Analyse - PFS - Variablen der alloSZT

Variable		p *	HR	95 % CI
Alter bei alloSZT	> 56 Jahre / ≤ 56 Jahre	0,819	0,951	0,620 - 1,460
Transplantationsjahr		0,159		
	05-07 / 08-10	0,221	1,339	0,839 - 2,136
	05-07 / 11-13	0,065	1,778	0,964 - 3,280
Remission vor alloSZT		< 0,001		
	PR+SD / VGPR+CR	0,084	1,749	0,928 - 3,297
	PD / VGPR+CR	< 0,001	4,406	2,061 - 9,420
HLA-Match		0,412		
	mm / MRD+MUD	0,734	0,906	0,514 - 1,599
	Haplo / MRD+MUD	0,226	1,515	0,773 - 2,972
Geschlecht - Donor/Empfänger		0,426		
	w->m / identisch	0,407	0,798	0,468 - 1,361
	m->w / identisch	0,235	0,695	0,382 - 1,267
Alter - Donor	> 38 Jahre / ≤ 38 Jahre	0,320	0,795	0,505 - 1,250
Sonor-Score	4-6 / 0-3	0,064	1,793	0,968 - 3,322

*fett = signifikante p-Werte

Wie schon in der univariaten Analyse des OS und wie in Kapitel 2 beschrieben, wurden aGvHD, cGvHD und PTTS als zeitabhängige Variablen analysiert und somit nicht als Graphik dargestellt.

Keine Relevanz für die PFS-Wahrscheinlichkeit hatten das Auftreten einer akuten GvHD ($p=0,612$) oder das Einsetzen einer PTTS ($p=0,417$).

Die univariate Analyse zeigte einen negativen Einfluss des Auftretens einer chronischen GvHD auf die PFS-Wahrscheinlichkeit ($p=0,017$).

Tabelle 22: Univariate Analyse - PFS - Variablen des Verlaufs nach alloSZT

Variable		p *	HR	95 % CI
aGvHD ¹	Grad 2-4 / Grad 0+1	0,612	0,871	0,510 - 1,487
cGvHD ¹	nein / ja	0,017	2,326	1,161 - 4,661
PTTS ¹	nein / ja	0,417	1,290	0,697 - 2,390

*fett = signifikante p-Werte, ¹als zeitabhängige Kovariate berechnet

3.5.3 Zusammenfassung - Univariate Analysen

In der univariaten Analyse zeigte sich ein Vorteil in der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit für Patienten ohne extramedullären Befall vor alloSZT, wenigen Vortherapien (1-3), gutem Ansprechen vor alloSZT (CR oder VGPR) und gutem Allgemeinzustand (*Sorrow-Score* 0-3 Punkte).

Die PFS-Wahrscheinlichkeit wurde positiv beeinflusst durch Fehlen eines extramedullären Befalls des Myeloms vor alloSZT, durch Erreichen einer CR oder VGPR vor alloSZT und durch Abwesenheit einer chronischen GvHD.

3.6 Multivariate Analysen des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens

Anhand der Ergebnisse der univariaten Analysen und klinischer Überlegungen wurde die Unabhängigkeit einzelner Variablen in multivariaten Analysen untersucht.

3.6.1 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Das Ergebnis der multivariaten Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens ist in Tabelle 23 zusammengefasst und eine Übersicht zeigt Abbildung 13.

Als unabhängiger negativ prognostischer Risikofaktor für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit konnte das Vorliegen einer Deletion del(17p) im Sinne einer Hochrisiko-Zytogenetik ($p=0,035$), ein schlechter Allgemein- und Gesundheitszustand (*Sorrow-Score* von 4-6 Punkten) ($p=0,013$), das Auftreten eines eMM im Verlauf vor alloSZT ($p=0,003$), sowie eine hohe Anzahl an Therapien vor alloSZT (4-9 Therapielinien) ($p=0,001$) identifiziert werden. Das Auftreten eines eMM im Verlauf vor alloSZT war mit einem 2,167-fach (HR 2,167; 95 % CI 1,298 - 3,617) erhöhten Sterberisiko verbunden, die Hochrisiko-Zytogenetik mit del(17p) erhöhte das Sterberisiko um das 2,184-fache (HR 2,184; 95 % CI 1,056 - 4,516), 4-9 Therapielinien vor alloSZT erhöhten das Sterberisiko im Vergleich zu max. 3 Therapielinien um das 2,425-fache (HR 2,425; 95 % CI 1,442 - 4,080) und Patienten mit 4-6 Punkten im *Sorrow-Score* hatten ein 2,287-fach (HR 2,287; 95 % CI 1,187 - 4,408) erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit max. 3 Punkten.

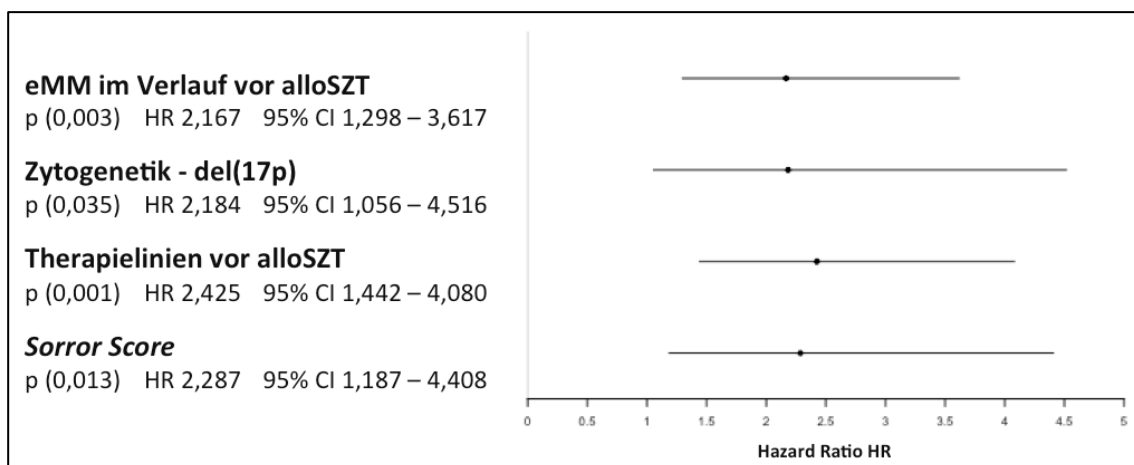


Abbildung 13: Forest plot (OS)

Folglich hatten Patienten ohne eMM, in gutem Allgemeinzustand, ohne Hochrisiko-Zytogenetik und mit wenigen Therapien vor alloSZT einen signifikanten Überlebensvorteil.

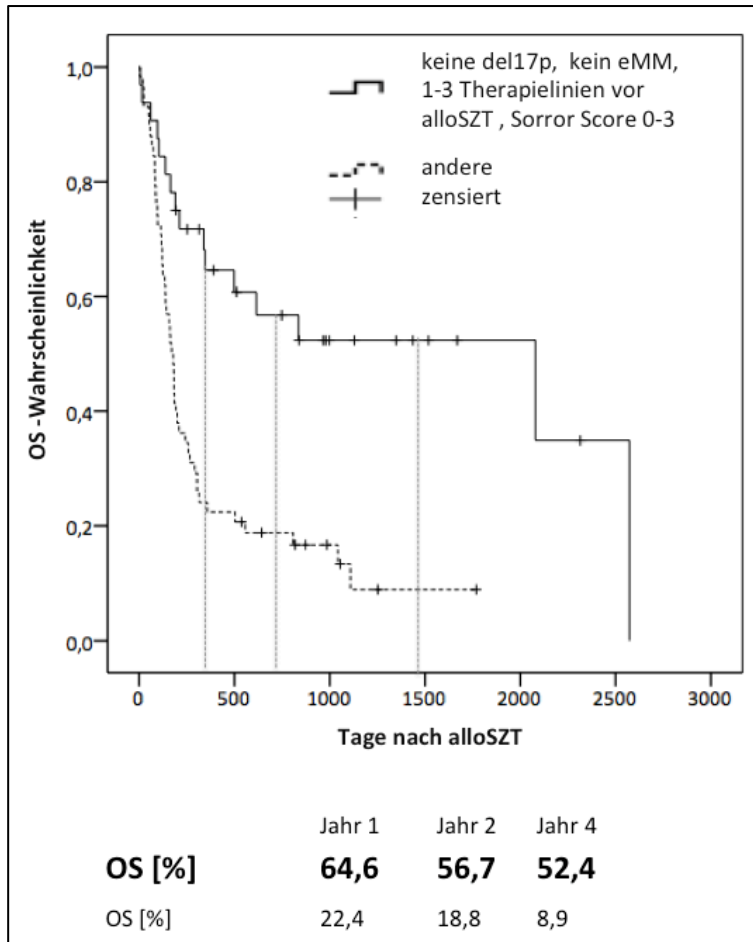


Abbildung 14: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (OS) - Vergleich

Im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit diesen prognostisch günstigen Merkmalen und denjenigen mit Risikofaktoren zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil ($p < 0,001$) (Abbildung 14) mit einer 1- bzw. 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 64,6 % bzw. 52,4 % im Vergleich zu 22,4 % bzw. 8,9 % .

Tabelle 23: Multivariate Analyse - OS

Variable		p *	HR	95 % CI
Hochrisiko-Zytogenetik del(17p)	nein / ja	0,035	2,184	1,056 - 4,516
<i>Sorrow-Score</i>	4-6 / 0-3	0,013	2,287	1,187 - 4,408
eMM im Verlauf vor alloSZT	nein / ja	0,003	2,167	1,298 - 3,617
Therapielinien vor alloSZT	4-9 / 1-3	0,001	2,425	1,442 - 4,080

*fett = signifikante *p*-Werte

3.6.2 Multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens

Tabelle 24 und Abbildung 15 stellt das Ergebnis der multivariaten Analyse bezüglich des PFS dar.

Die multivariate Analyse mit Berücksichtigung zeitabhängiger Variablen konnte den extramedullären Befall vor alloSZT ($p=0,007$), einen schlechten Allgemeinzustand im Sinne eines *Sorrow-Score* von 4-6 Punkten ($p=0,007$), das Auftreten einer cGvHD ($p=0,003$) und einen schlechten Remissionsstatus vor alloSZT ($p=0,002$) als unabhängige Risikofaktoren für das progressionsfreie Überleben identifizieren. Das Auftreten einer cGvHD nach alloSZT war mit einem 2,891-fach (*HR* 2,891; 95 % *CI* 1,434 - 5,828) erhöhten Progressionsrisiko verbunden, das Auftreten eines eMM im Verlauf vor alloSZT bedeutete ein 1,904-fach (*HR* 1,904; 95 % *CI* 1,195 - 3,035) erhöhtes Progressionsrisiko und das Erreichen einer PR oder SD vor alloSZT erhöhte das Progressionsrisiko 2,137-fach (*HR* 2,137; 95 % *CI* 1,121 - 4,075) im Vergleich zu Patienten in CR oder VPGR. Eine PD vor alloSZT erhöhte das Progressionsrisiko 4,101-fach (*HR* 4,101; 95 % *CI* 1,893 - 8,884) im Vergleich zu Patienten in CR oder VPGR. Patienten mit einem *Sorrow-Score* von 4-6 Punkten vor alloSZT hatten ein 2,416-fach (*HR* 2,416; 95 % *CI* 1,268 - 4,603) erhöhtes Risiko für eine Progression im Vergleich zu Patienten mit einem *Sorrow-Score* von max. 3 Punkten.

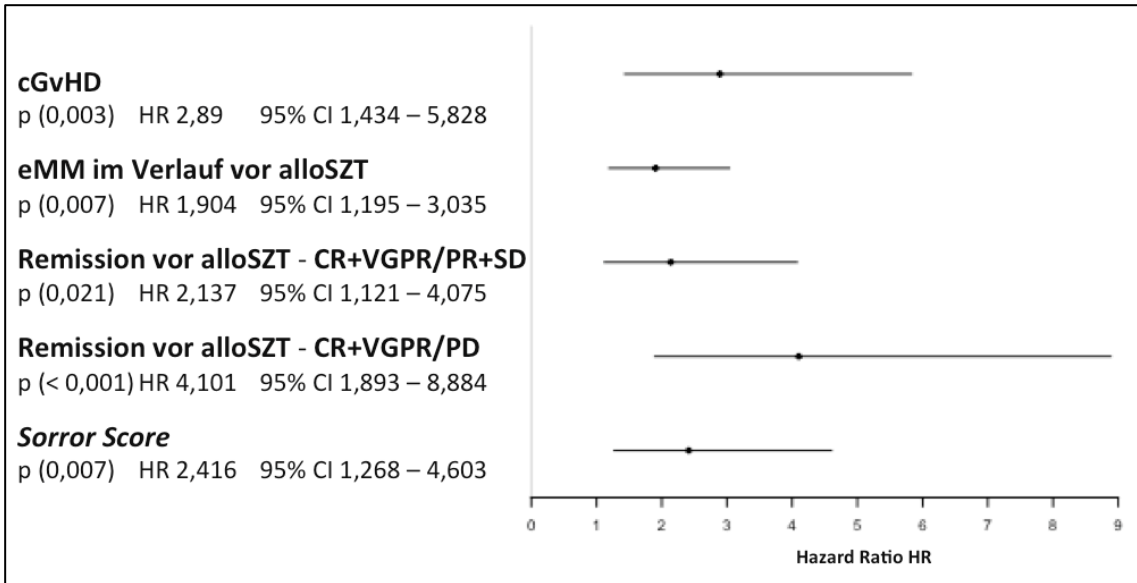


Abbildung 15: Forest plot (PFS)

Somit ergab sich ein deutlicher Vorteil für Patienten ohne eMM, mit gutem Allgemeinzustand, ohne cGvHD und mit CR oder VGPR vor alloSZT (Abbildung 16).

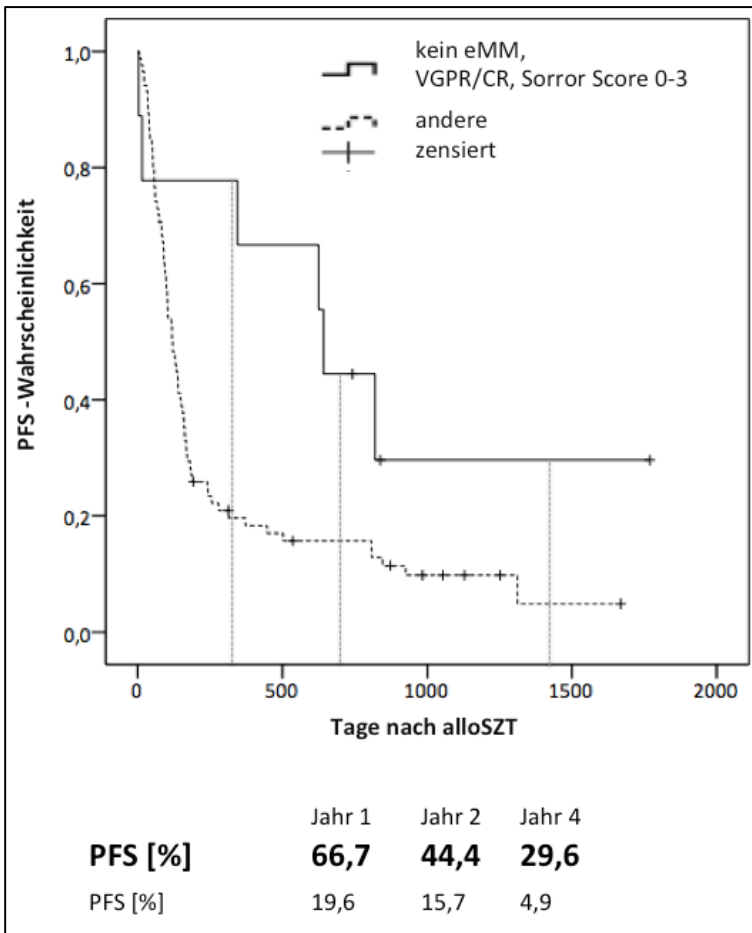


Abbildung 16: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (PFS) - Vergleich

Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne Risikofaktoren war signifikant dem Überleben der Gruppe mit negativ prognostischen Merkmalen überlegen ($p < 0,001$). Im Vergleich lag die 1- bzw. 4-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit bei 66,7 % bzw. 29,6 % vs. 19,6 % bzw. 4,9 %.

Tabelle 24: Multivariate Analyse - PFS

Variable		<i>p</i> *	<i>HR</i>	<i>95 % CI</i>
eMM im Verlauf vor alloSZT	nein / ja	0,007	1,904	1,195 - 3,035
Sorrer-Score	4-6 / 0-3	0,007	2,416	1,268 - 4,603
cGvHD	nein / ja	0,003	2,891	1,434 - 5,828
Remission vor alloSZT		0,002		
	PR+SD / VGPR+CR	0,021	2,137	1,121 - 4,075
	PD / VGPR+CR	< 0,001	4,101	1,893 - 8,884

*fett = signifikante p-Werte

3.7 Kumulative Inzidenz der *Non Relapse Mortality*, der akuten und chronischen *Graft-versus-Host Disease*

Das kompetitive Ereignis für das Auftreten der *Non Relapse Mortality* (NRM) war der Progress, als kompetitives Risiko für die aGvHD und die cGvHD galt der Tod.

3.7.1 Kumulative Inzidenz der *Non Relapse Mortality*

Bei 28 Patienten (28,6 %) war die Todesursache Nicht-Rezidiv-bedingt. Die Todesursachen zeigt Tabelle 15.

Die kumulative Inzidenz der NRM an Tag 100 betrug 16,3 %, nach einem Jahr 26,6 % und nach drei Jahren 29,1 % (Abbildung 17).

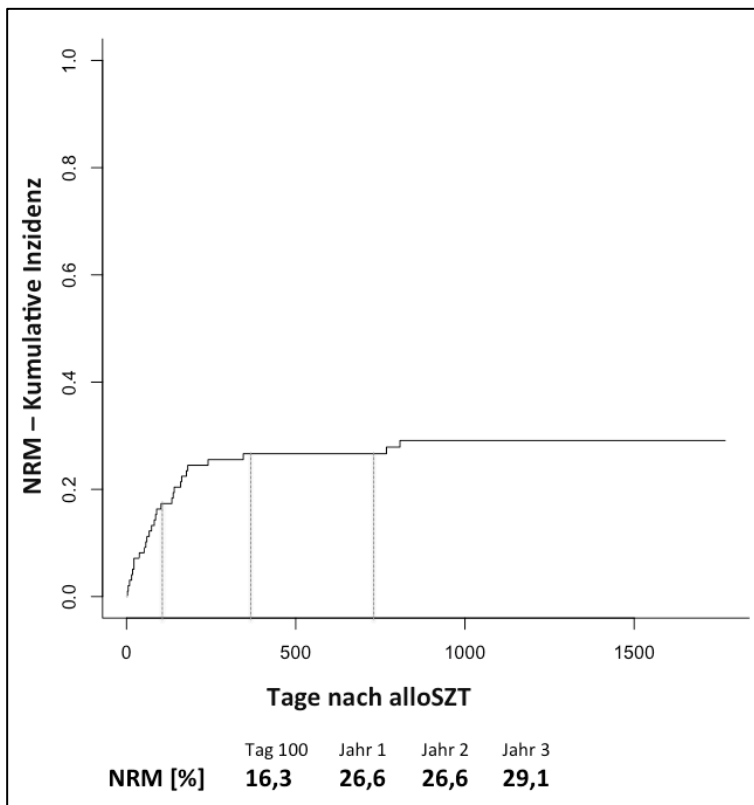


Abbildung 17: Kumulative Inzidenz (NRM)

In der kompetitiven Risikoanalyse hatte die Histokompatibilität ($p=0,757$) und das Alter des Donors ($p=0,562$) keine Bedeutung für die NRM. Auch eine CMV-Reaktivierung ($p=0,265$) und eine Radiatio im Rahmen der Konditionierung ($p=0,119$) hatten keinen relevanten Einfluss auf die NRM. Der *Sorrow-Score* beeinflusste die NRM nicht ($p=0,599$).

Ein Trend zur geringeren kumulativen Inzidenz der NRM konnte in der Gruppe der Patienten, die bei alloSZT jünger als 56 Jahre waren, gesehen werden ($p=0,077$).

Die NRM war signifikant niedriger bei den Patienten mit gutem Remissionsstatus vor alloSZT ($p=0,044$) und bei Patienten mit wenigen Vorthérapien ($p=0,019$).

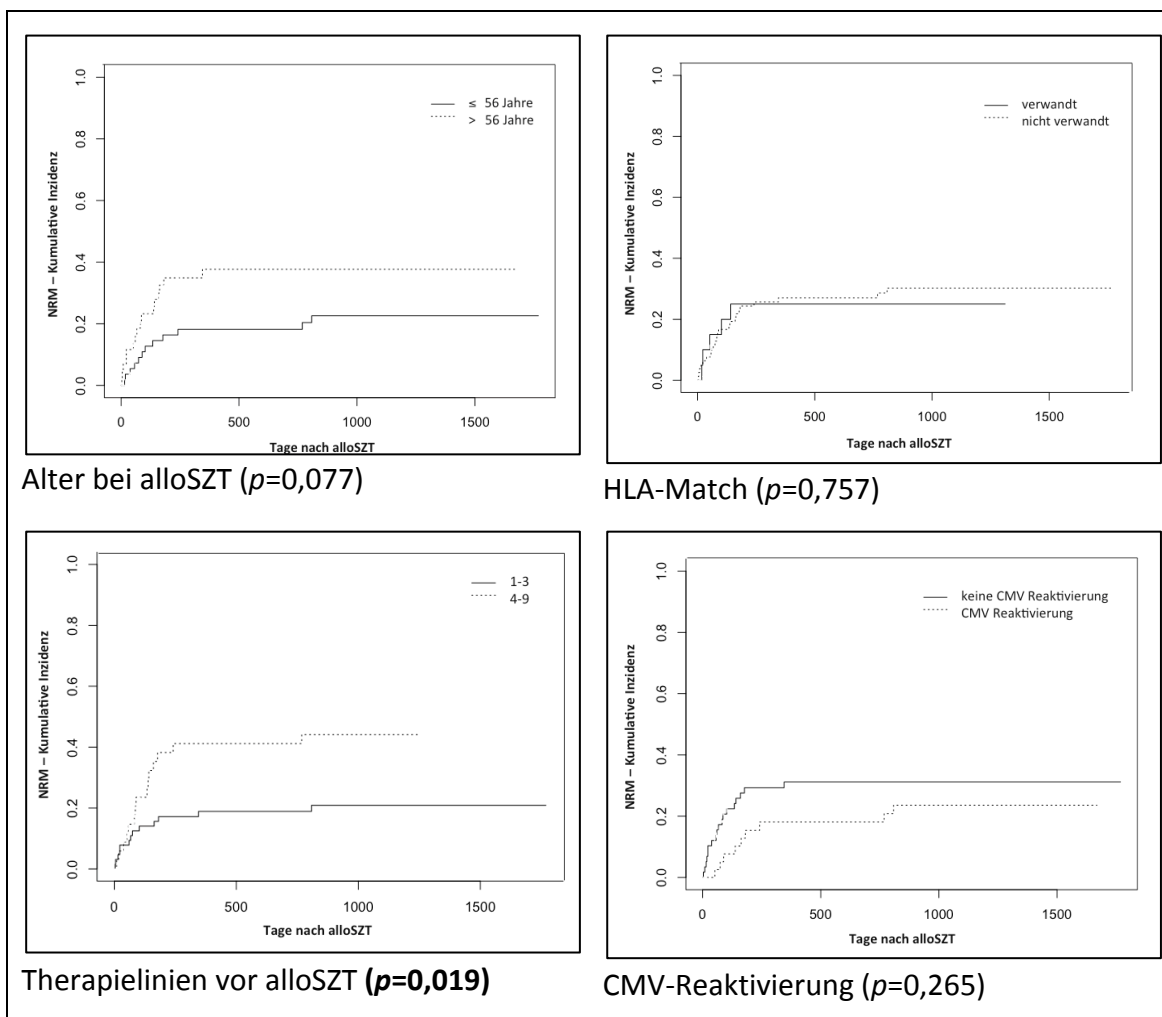
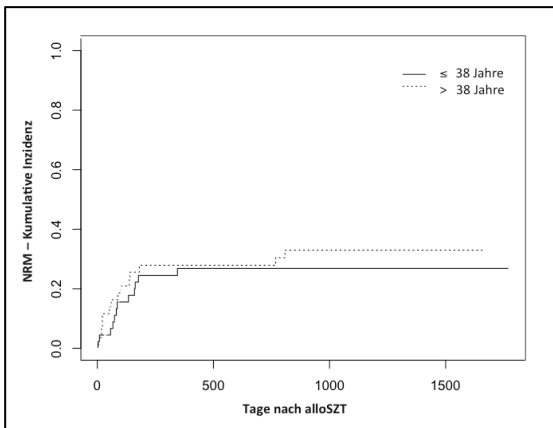
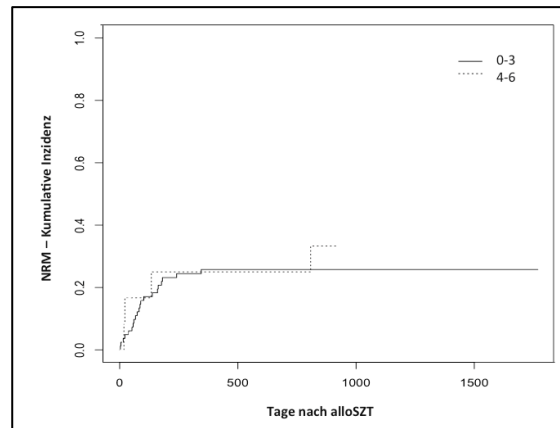


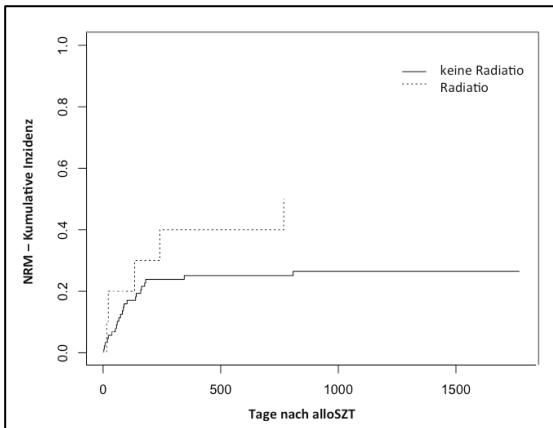
Abbildung 18: Kumulative Inzidenz (NRM) - Teil 1



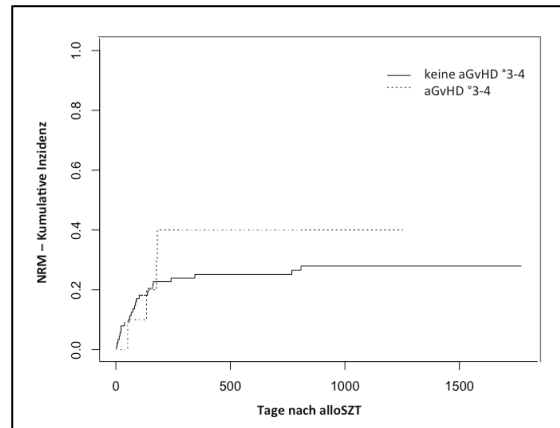
Alter - Donor ($p=0,562$)



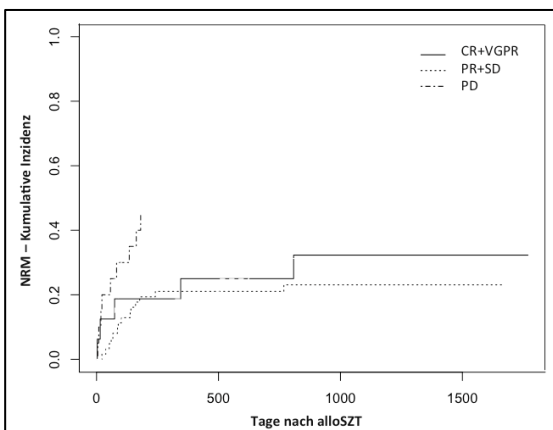
Sorrow-Score ($p=0,599$)



Radiatio vor alloSZT ($p=0,119$)



Akute GvHD °III-IV ($p=0,497$)



Remission vor alloSZT ($p=0,045$)

Abbildung 19: Kumulative Inzidenz (NRM) - Teil 2

Tabelle 25: Univariate Analyse - NRM

Variable		p *
Alter bei alloSZT	≤ 56 Jahre / > 56 Jahre	0,077
HLA-Match	verwandt/nicht verwandt	0,757
Therapielinien vor alloSZT	1-3 / 4-9	0,019
CMV-Reaktivierung	nein / ja	0,265
Alter - Donor	≤ 38 Jahre / > 38 Jahre	0,562
<i>Sorrow-Score</i>	0-3 / 4-6	0,599
Radiatio vor alloSZT	nein / ja	0,119
Akute GvHD °III-IV	nein / ja	0,497
Remission vor alloSZT	VGPR+CR / PR+SD / PD	0,045

*fett = signifikante p-Werte

3.7.2 Kumulative Inzidenz der akuten *Graft-versus-Host Disease*

Die kumulative Inzidenz der aGvHD °II-IV betrug an Tag 100 22,8 % (Abbildung 20).

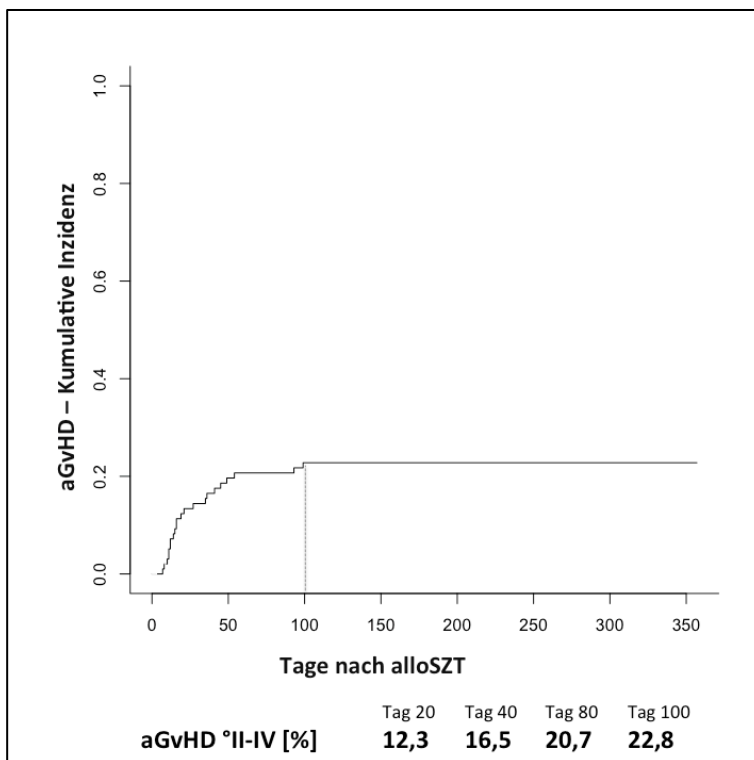


Abbildung 20: Kumulative Inzidenz (aGvHD)

Einen signifikanten Einfluss auf die kumulative Inzidenz der aGvHD hatte die Anzahl der Therapielinien vor alloSZT ($p=0,008$).

In der Analyse potentieller Risikofaktoren für das Auftreten einer aGvHD konnte für folgende Merkmale keine Bedeutung gezeigt werden:

Alter des Patienten ($p=0,756$) und des Donors ($p=0,516$) bei alloSZT, Stammzellquelle ($p=0,866$), Histokompatibilität ($p=0,749$), Geschlechterkonstellation ($p=0,443$), Gabe von ATG ($p=0,733$), CMV-Reaktivierung ($p=0,640$), Anzahl der autoSZT ($p=0,601$), Sorrow-Score ($p=0,826$), Anzahl CD34⁺ Zellen ($p=0,451$), Radiatio vor alloSZT ($p=0,748$).

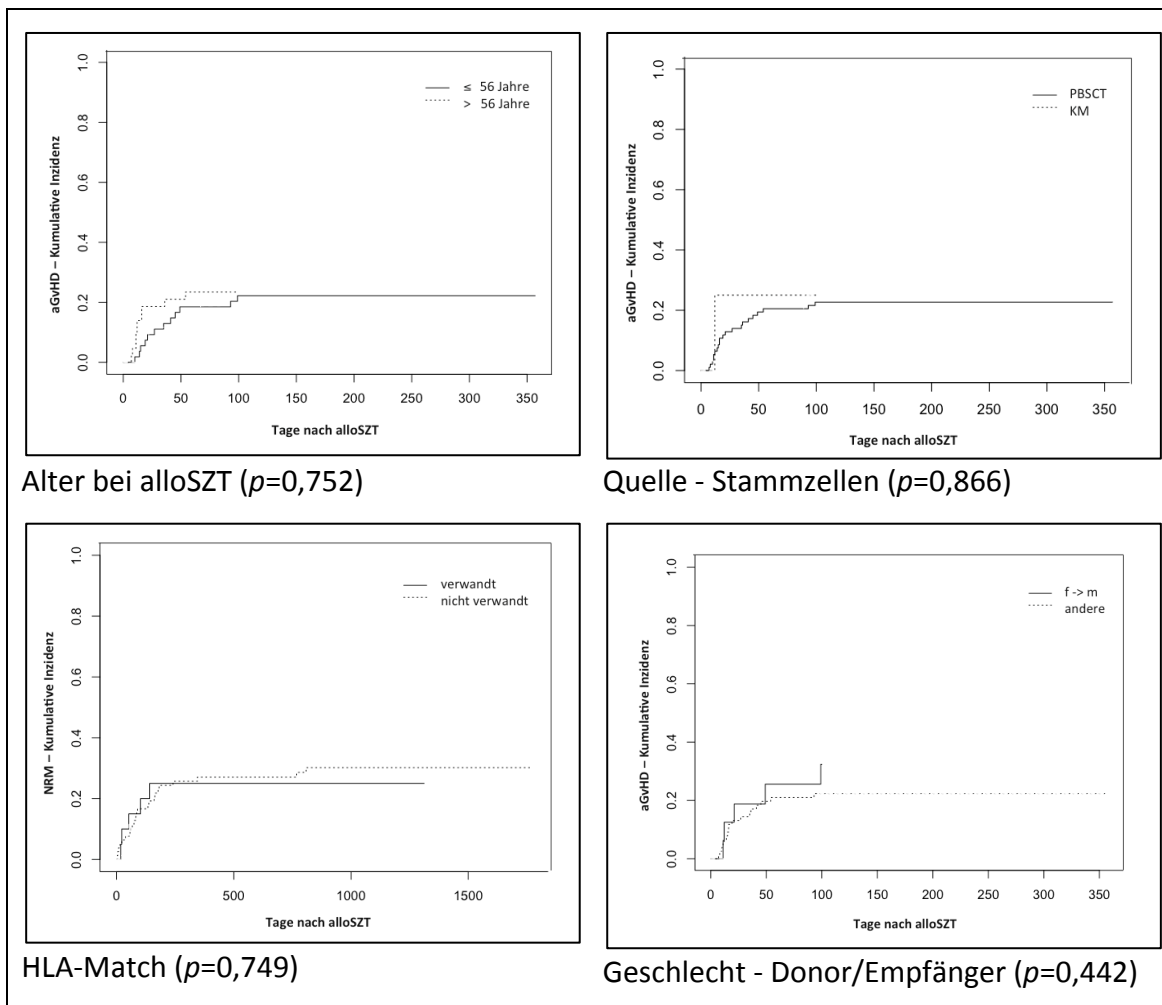
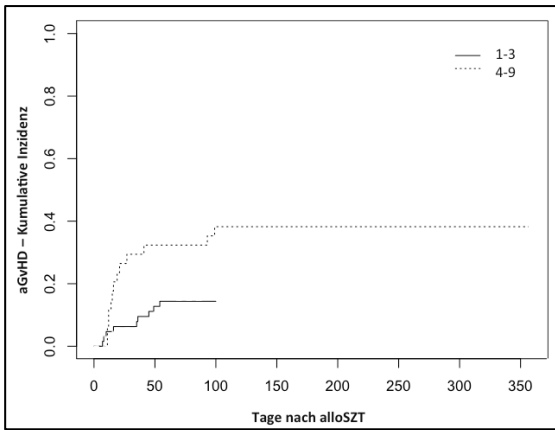
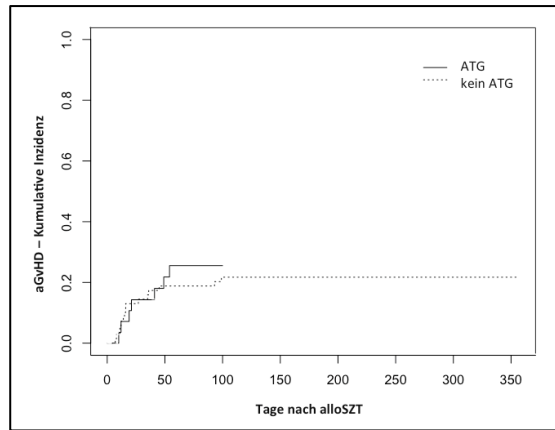


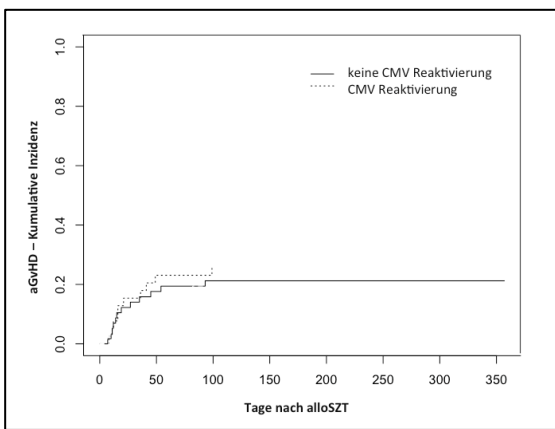
Abbildung 21: Kumulative Inzidenz (aGvHD) - Teil 1



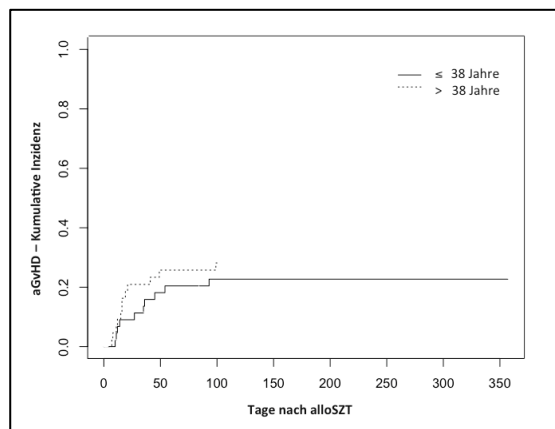
Therapielinien vor alloSCT ($p=0,008$)



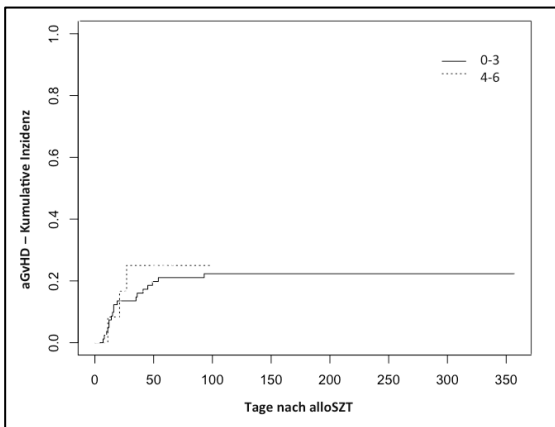
Gabe von ATG ($p=0,733$)



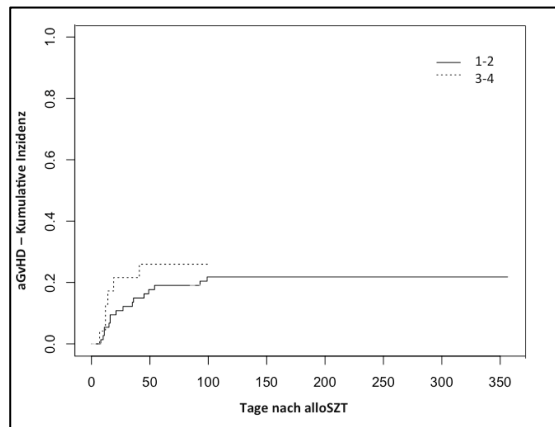
CMV-Reaktivierung ($p=0,640$)



Alter - Donor ($p=0,516$)



Sorrow-Score ($p=0,826$)



Anzahl autoSCT ($p=0,600$)

Abbildung 22: Kumulative Inzidenz (aGVHD) - Teil 2

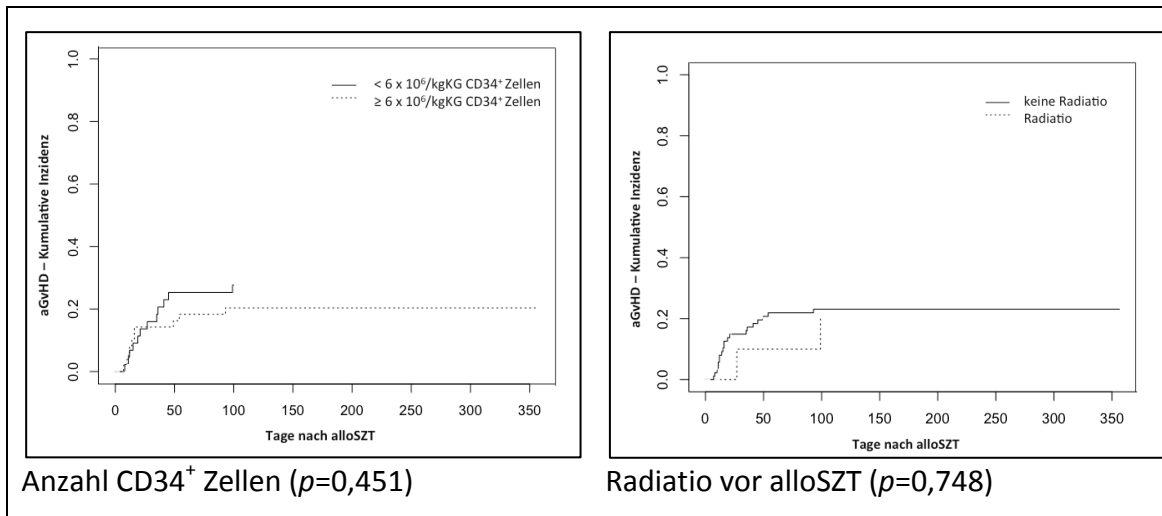


Abbildung 23: Kumulative Inzidenz (aGvHD) - Teil 3

Tabelle 26: Univariate Analyse - aGvHD

Variable		p^*
Alter bei alloSCT	≤ 56 Jahre / > 56 Jahre	0,752
Quelle - Stammzellen	PBSCT / KM	0,866
HLA-Match	verwandt/nicht verwandt	0,749
Geschlecht - Donor/Empfänger	f -> m / andere	0,442
Therapielinien vor alloSCT	1-3 / 4-9	0,008
Gabe von ATG	nein / ja	0,733
CMV-Reaktivierung	nein / ja	0,640
Alter - Donor	≤ 38 Jahre / > 38 Jahre	0,516
Sonor-Score	0-3 / 4-6	0,826
Anzahl autoSCT	1-2 / 3-4	0,600
Anzahl CD34 ⁺ Zellen	$< 6 \times 10^6/\text{kgKG}$ CD34 ⁺ Zellen / $\geq 6 \times 10^6/\text{kgKG}$ CD34 ⁺ Zellen	0,451
Radiatio vor alloSCT	nein / ja	0,747

*fett = signifikante p -Werte

3.7.3 Kumulative Inzidenz der chronischen *Graft-versus-Host Disease*

Die kumulative Inzidenz der cGvHD lag nach einem Jahr bei 37,5 % und nach zwei Jahren bei 58,8 % (Abbildung 24).

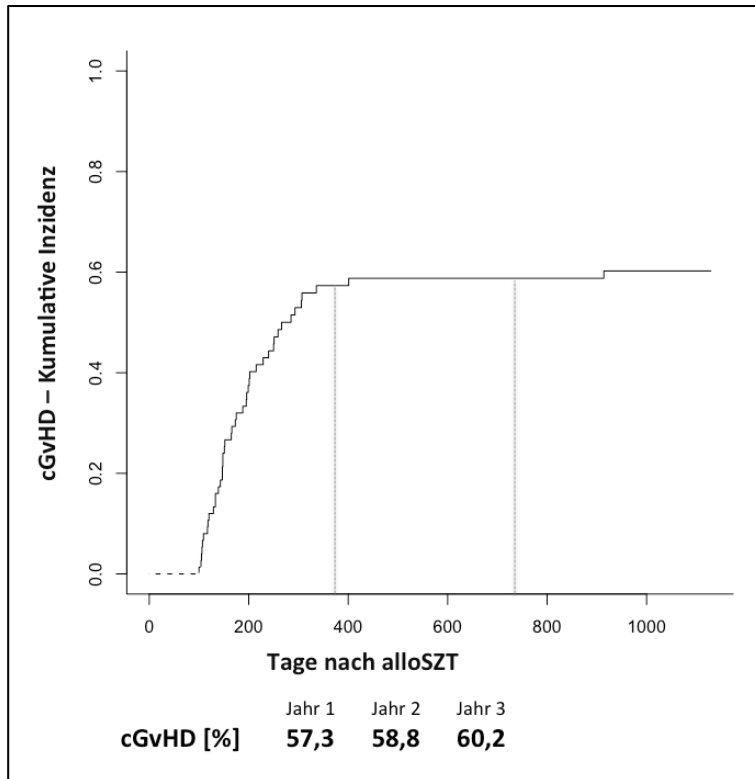


Abbildung 24: Kumulative Inzidenz (cGvHD)

Relevante Einflussfaktoren für das Auftreten einer cGvHD konnten außer dem *Sorrow-Score* nicht identifiziert werden. In der Analyse war ein niedriger *Sorrow-Score* zwar mit einer signifikant ($p=0,011$) höheren kumulativen Inzidenz einer cGvHD assoziiert, jedoch ist diese Aussage eingeschränkt zu betrachten: Patienten mit einem *Sorrow-Score* von 4-6 Punkten überlebten nicht bis Tag 100 und können somit formal nicht an einer cGvHD erkranken.

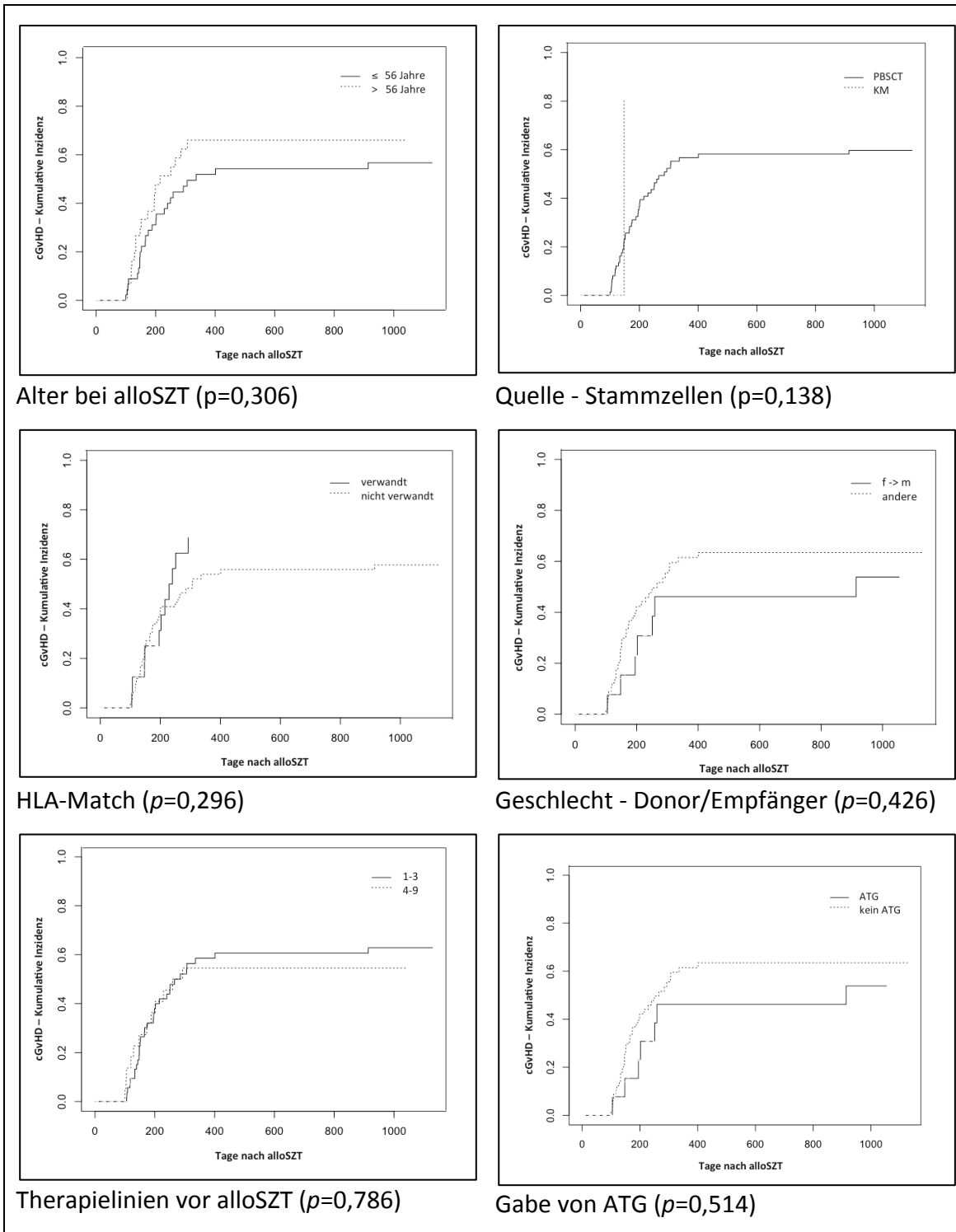
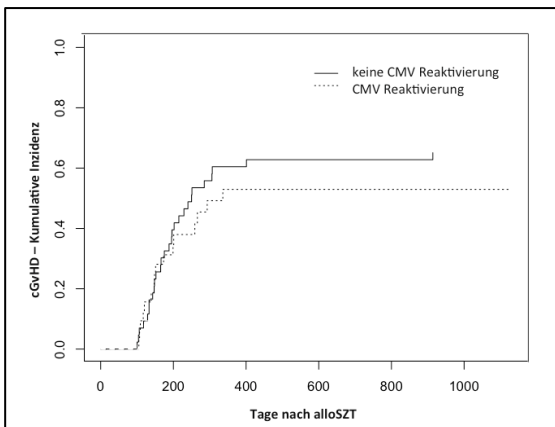
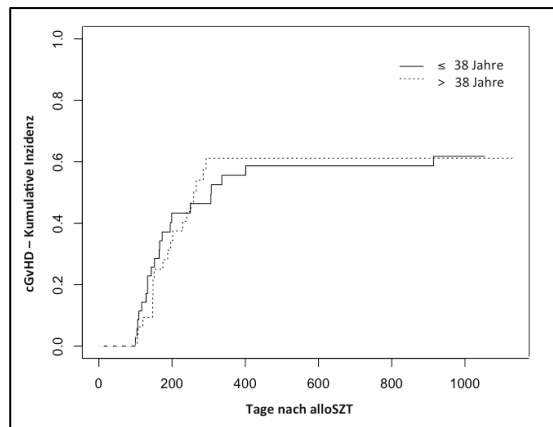


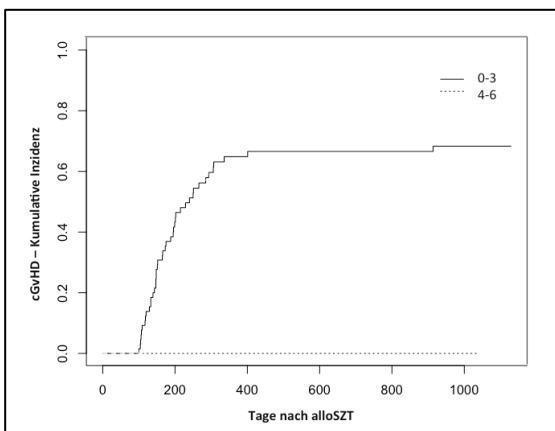
Abbildung 25: Kumulative Inzidenz (cGVHD) - Teil 1



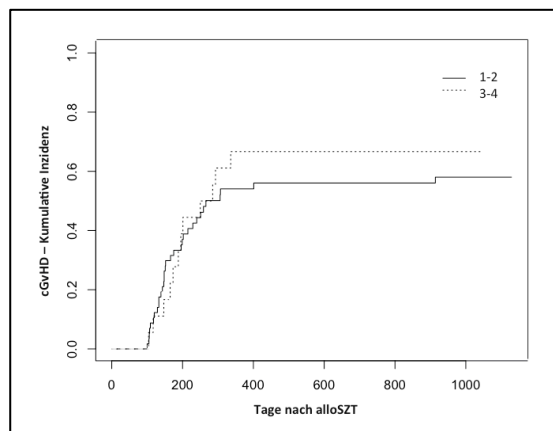
CMV-Reaktivierung ($p=0,387$)



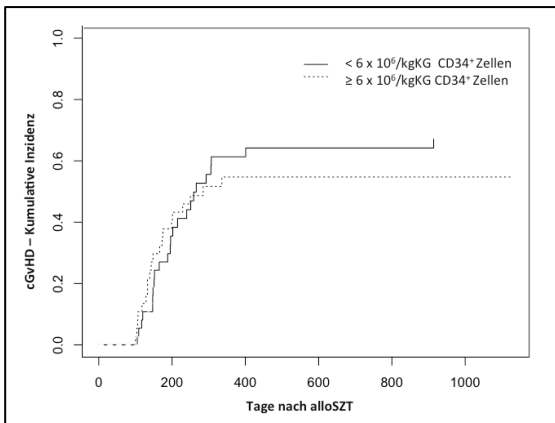
Alter - Donor ($p=0,893$)



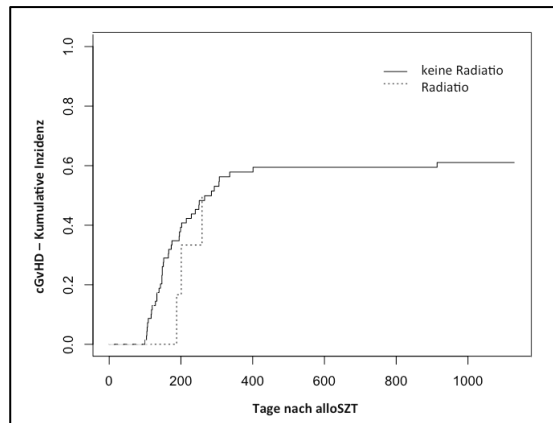
Sorrow-Score ($p=0,011$)



Anzahl autoSCT ($p=0,656$)



Anzahl CD34⁺ Zellen ($p=0,654$)



Radiatio vor alloSCT ($p=0,768$)

Abbildung 26: Kumulative Inzidenz (cGVHD) - Teil 2

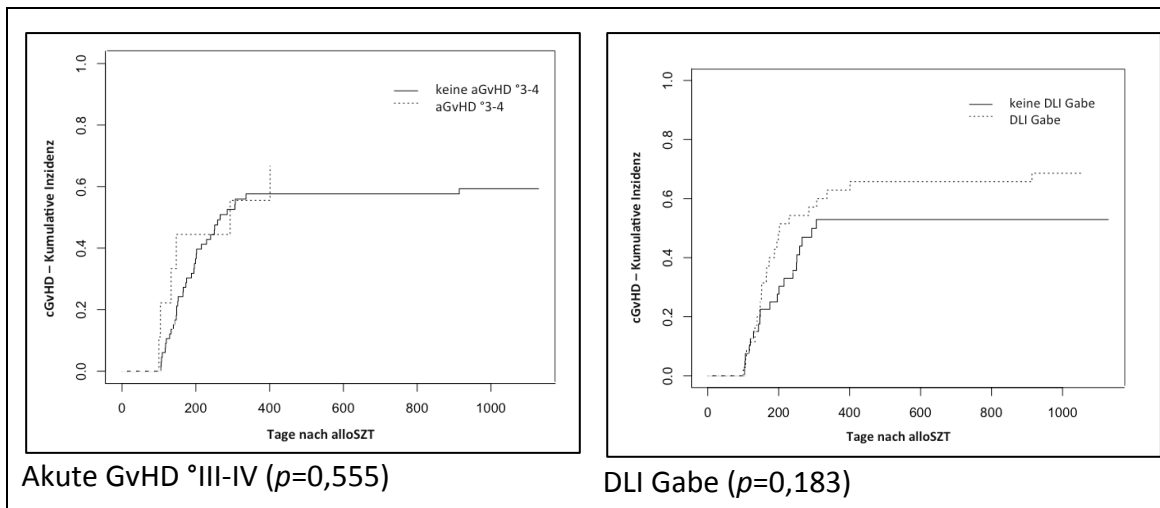


Abbildung 27: Kumulative Inzidenz (cGvHD) - Teil 3

Tabelle 27: Univariate Analyse - cGvHD

Variable		p
Alter bei alloSZT	≤ 56 Jahre / > 56 Jahre	0,306
Quelle - Stammzellen	PBSCT / KM	0,138
HLA-Match	verwandt/nicht verwandt	0,296
Geschlecht - Donor/Empfänger	f -> m / andere	0,426
Therapielinien vor alloSZT	1-3 / 4-9	0,786
Gabe von ATG	nein / ja	0,514
CMV-Reaktivierung	nein / ja	0,387
Alter - Donor	≤ 38 Jahre / > 38 Jahre	0,893
Sonor-Score	0-3 / 4-6	0,011
Anzahl autoSZT	1-2 / 3-4	0,656
Anzahl CD34 ⁺ Zellen	< 6 x 10 ⁶ /kgKG CD34 ⁺ Zellen / ≥ 6 x 10 ⁶ /kgKG CD34 ⁺ Zellen	0,654
Radiatio vor alloSZT	nein / ja	0,768
Akute GvHD °III-IV	nein / ja	0,555
DLI Gabe	nein / ja	0,183

3.8 Graft-versus-Host Disease-free, Relapse-free Survival

Werden all die Patienten betrachtet, die am Ende des Beobachtungszeitraumes ohne Progress und ohne GvHD am Leben waren, kann das GvHD-freie, progressionsfreie Überleben (*GvHD-free, Relapse-free Survival, GRFS*) berechnet werden. Das GRFS gibt den Zeitraum von Tag 0 bis Eintreten einer akuten GvHD °III-IV, einer chronischen GvHD, eines Progresses oder des Todes an. In Abwesenheit all jener Events, die das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten einschränken, ist das GRFS Ausdruck für Lebensqualität. In der untersuchten Kohorte betrug die GRFS-Wahrscheinlichkeit nach einem Jahr 5,4 % und nach fünf Jahren 2,2 % (Abbildung 28).

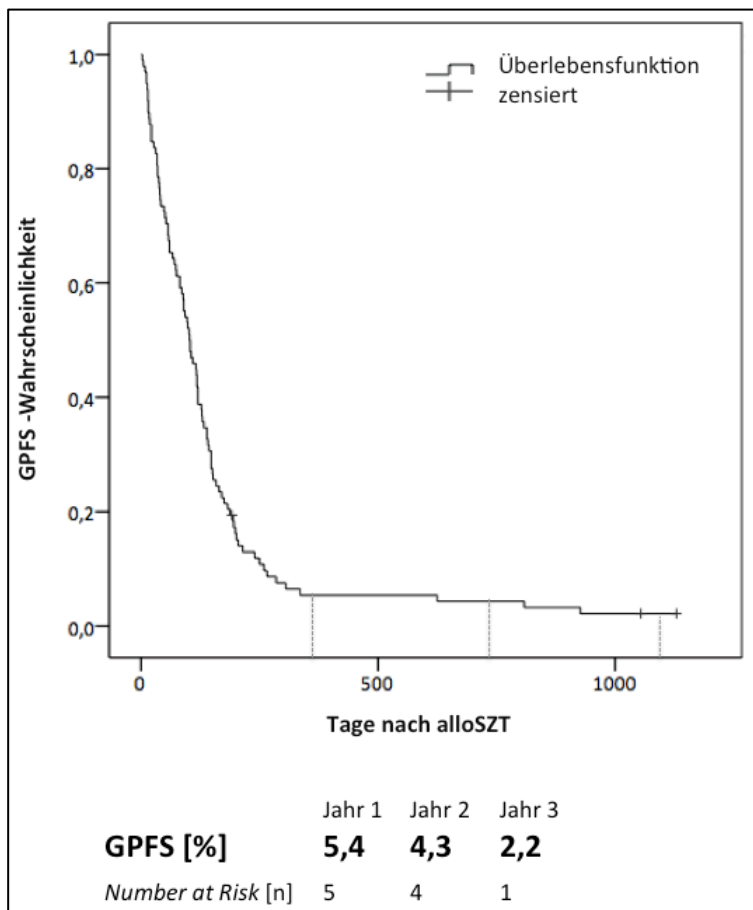


Abbildung 28: Graft-versus-Host Disease-free, Relapse-free Survival (GPFS)

4 Diskussion

In der modernen Behandlung des Multiplen Myeloms stehen verschiedene Therapieprinzipien und -optionen für den Fall eines Rezidivs zur Verfügung. Die Wahl der Rezidivtherapie ist individuell zu treffen, um die Myelom-Eigenschaften und Patientencharakteristika einzubeziehen. Hierbei sollten neben Ansprechraten und Potenz der Therapie auch Verträglichkeit und Lebensqualität berücksichtigt werden.

Die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) ist aufgrund des potentiell kurativen Ansatzes vor allem für jüngere Myelom-Patienten eine attraktive Option. Da ein klarer Überlebensvorteil durch die alloSZT noch nicht belegt ist, zählt die alloSZT außerhalb von klinischen Studien nicht zur etablierten Standardtherapie des Multiplen Myeloms. Gerade in der attraktiv erscheinenden Kombination mit den neuen Therapeutika sind prospektive Studien zur Effektivität der alloSZT ausstehend. Von großer Bedeutung ist hierbei die Frage „wer, wie und wann“ für eine alloSZT in Frage kommt.

Trotz des nach wie vor kontrovers diskutierten Einsatzes der alloSZT beim Multiplen Myelom konnte die *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* eine steigende Zahl allogenen transplantierten Myelom-Patienten verzeichnen (Sobh et al., 2016). Die Analyse der *EBMT* zeigte, dass die alloSZT als Therapieoption beim Rezidiv im Vergleich der europäischen Länder am häufigsten in Deutschland zum Einsatz kam, was wohl auch auf der Finanzierung durch die Krankenkassen zurückzuführen ist, die in anderen Ländern nicht ohne weiteres gegeben ist. Jedoch war der Anteil an *upfront*-alloSZT in Deutschland niedriger.

Durch die retrospektive Betrachtung der alloSZT beim rezidierten Multiplen Myelom am Universitätsklinikum Würzburg präsentiert die vorliegende Arbeit Erkenntnisse über Effektivität und unabhängig prognostische Risikofaktoren dieses Therapieansatzes. Der retrospektive Ansatz birgt Limitierungen, was sich nicht zuletzt in einer begrenzten Aussagekraft der hier zusammengestellten Erkenntnisse im Vergleich zu prospektiven Studien niederschlägt. Allerdings sind solche prospektiven Studien rar, weshalb der unizentrischen retrospektiven Analyse dennoch eine relevante Bedeutung zukommt.

Durch die im Voraus formulierten Hypothesen und der daraus resultierenden Planung dieser Untersuchung sowie einer darauf abgestimmten Datenerhebung und statistischen Analyse wurde die Qualität der retrospektiven Auswertungen sicherlich gesteigert.

Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten, wurden in der Analyse die Empfehlungen der *EBMT* zur Definition von klinischen Endpunkten angewandt.

Auch bei anderen Klassifizierungen wie der GvHD und Remissionskriterien wurden international geltende Standards berücksichtigt.

Mit 98 Patienten stand uns ein substantielles Patientenkollektiv für eine sinnvolle retrospektive Analyse zur Verfügung. Zudem war es durch die detaillierte Erfassung von Patientencharakteristika möglich, deren Einfluss auf die Langzeitergebnisse zu untersuchen.

Die alloSZT als Therapie nach Rezidiv stellte für jeden einzelnen Patienten eine sehr individuelle Entscheidung nach Abwägung von Risiken und Nutzen, besonderer Berücksichtigung des Patientenwunsches sowie kritischer Debatten in den Stammzell- und Myelom-Konferenzen dar. Dies spiegelt sich auch in der Heterogenität der verwendeten Konditionierungsregime, Immunsuppressionsstrategien und Vorgehensweisen bei einem Rezidiv oder Progress der Myelom Erkrankung wider.

Die Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive eingeschränkt. Nicht nur die Anzahl der transplantierten Patienten und die Erfassung von Patientencharakteristika unterscheiden sich, sondern auch der Zeitpunkt der Transplantation und das Studiendesign selbst. Häufig wird die alloSZT als Therapieoption generell analysiert und erst in Subanalysen zwischen alloSZT als Konsolidierungstherapie oder als Rezidivtherapie differenziert. Als Resultat stellt die alloSZT im Rezidiv selbst einen negativen Risikofaktor für das *Outcome* dar (Donato et al., 2014, Majolino et al., 2007).

Mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 22,0 % bzw. einer 4-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit von 7,1 % in unserer Kohorte sind die Ergebnisse mit denen der Untersuchungen des *MD Anderson Cancer Centers, Houston/Texas, USA*. vergleichbar. 2010 untersuchten *Efebera et al.* die alloSZT als Rezidivtherapie bei 51

Myelom-Patienten (Efebera et al., 2010). Ähnlich wie in unserer Analyse waren diese Patienten multipel vortherapiert. Unserer Berechnung (2-Jahres-OS-Wahrscheinlichkeit 31,5 %) entsprechend lag die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 32 %. Auch erreichten die Patienten des *MD Anderson Cancer Centers* eine 2-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit von 19 % entsprechend unserer Gruppe (2-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit 18,6 %).

Die Therapieergebnisse nach alloSZT variierten hingegen stark zwischen einzelnen berichteten Untersuchungen und konsistente Ergebnisse fehlen:

Donato et al. analysierten die Therapieergebnisse nach alloSZT von 56 Myelom-Patienten am *John Theurer Cancer Center, Hackensack/New Jersey, USA*, und beschrieben eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 59 % und eine 5-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit von 38 %. Die Subanalyse ergab jedoch eine deutlich bessere OS- bzw. PFS-Wahrscheinlichkeit in der Konsolidierungsgruppe im Vergleich zu den 30 im Rezidiv transplantierten Patienten (5-Jahres-OS 38 % vs. 82 % bzw. 5-Jahres-PFS 57 % vs. 21 %).

In der bizenrischen retrospektiven Studie von *Shimoni et al.* wurden 50 Patienten mit Multiplen Myelom untersucht, die eine Fludarabin/Melphalan gestützte dosisreduzierte Konditionierung nach Rezidiv des Myeloms erhielten (Shimoni et al., 2010). Durch diesen Ansatz konnte nach 6,4 Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. PFS-Wahrscheinlichkeit von 34 % bzw. 26 % erreicht werden.

Auner et al. analysierten in einer Studie der *EBMT* 413 Patienten mit Multiplen Myelom, die nach autoSZT einen Progress bzw. ein Rezidiv erlitten und beschrieben eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 30 % und eine medianes PFS von 9,6 Monaten (Auner et al., 2013).

Die *Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO)* um *Majolino et al.* führten eine Analyse von 53 allogenen SZT nach dosisreduzierter Konditionierung mit Thiotepa, Fludarabin und Melphalan durch (Majolino et al., 2007). 33 dieser Patienten rezidierten nach vorheriger autoSZT. Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. die 3-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit lag bei 45 % bzw. 37 %. Die Überlebensdaten für die Gruppe der rezidierten Myelome wurden nicht angegeben.

In einer Untersuchung der *EBMT* gaben *Crawley et al.* das Ergebnis 229 allogentransplantierten Myelom-Patienten mit einer 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. 3-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit von 40,6 % bzw. 21,3 % nach einem medianem Nachbeobachtungszeitraum von 28 Monaten an (*Crawley et al.*, 2005).

Generell lassen sich die oben beschriebenen unterschiedlichen Studienergebnisse durch die heterogenen Studienkohorten erklären. So haben die verschiedenen Zentren sehr unterschiedliche Patienten für die allogene SZT berücksichtigt und unterschiedliche Strategien angewendet. Dazu kommt der Einfluss der neuen Therapeutika in der Myelom-Therapie. Dies macht die dringende Notwendigkeit der Durchführung zeitgemäßer prospektiver, vorzugsweise randomisierter Studien deutlich.

Mit zunehmendem Verständnis über Signal- und Regulationswege des Tumors und der Tumor-Mikroumgebung werden neue Angriffspunkte der Myelom-Therapie gefunden und in Studien geprüft. Bei der Wahl der geeigneten Rezidivtherapie muss heutzutage unweigerlich die Potenz dieser Substanzen evaluiert werden. Im Vergleich zur alloSZT als Rezidivtherapie können diese Behandlungsprotokolle ähnliche Ergebnisse auch ohne die Risiken der hohen NRM und der GvHD erlangen. In einer Phase III Studie zeigten *Stewart et al.* die Effizienz des 2. Generationen Proteasom-Inhibitors Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (*Stewart et al.*, 2015). Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Lenalidomid und Dexamethason erhielt, konnte eine signifikante Verbesserung des PFS durch den zusätzlichen Einsatz von Carfilzomib gezeigt werden (medianes PFS 26,3 vs. 17,6 Monate). Trotz höherer Raten an arterieller Hypertonie und venöserer Thrombosen berichtete die Carfilzomib-Gruppe über eine bessere Lebensqualität, gemessen mittels Fragebogen der *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30)*. Zusätzlich verspricht vor allem die Entwicklung monoklonaler Antikörper weitere Verbesserungen in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms.

Nach vielversprechenden Ergebnissen von Phase I/II Studien zum Einsatz des CD38-Antikörpers Daratumumab beim Myelom Rezidiv, überzeugt Daratumumab auch in

Kombination mit anderen Substanzen: In der POLLUX-Studie konnte durch die Kombination von Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason eine 1-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit von 83,2 % beobachtet werden (Dimopoulos et al., 2016), die Therapie mit Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason in der CASTOR-Studie erzielt eine 1-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit von 60,7 % (Palumbo et al., 2016).

Die ELOQUENT-2-Studie analysierte die Therapie mit Elotuzumab, einem Antikörper gegen *signaling lymphocytic activation molecule F7* (SLAMF7), kombiniert mit Lenalidomid und Dexamethason: die 1-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit lag bei 68 % - auch bei Patienten mit del(17p) als Hochrisiko-Merkmal (Lonial et al., 2015). Durch die Kombination aus Elotuzumab/Bortezomib/Dexamethason konnte ein 1-Jahres-PFS-Wahrscheinlichkeit von 40 % erreicht werden (Jakubowiak et al., 2016).

Erfolg versprechend ist zudem, dass diese neuen Therapiekombinationen auch mit einer geringeren Rate an schwerwiegenden Komplikationen gute Ergebnisse erreichten. Langzeitergebnisse der oben genannten Studien stehen allerdings noch aus. Betrachtet man das OS und PFS unserer Kohorte, so scheinen die neuen Therapieoptionen trotz des nicht kurativen Therapieansatzes insbesondere aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils und der guten Verträglichkeit attraktiv. Unter dem Gesichtspunkt der Lebensqualität und der *cure-versus-control* Debatte muss der Stellenwert der monoklonalen Antikörper vor allem auch bei Hochrisiko-Patienten weiter evaluiert werden.

Mit dem Einsatz dosisreduzierter, nicht myeloablativer Konditionierungsregime wurde die Rate an Therapie-assoziiertes Toxizität reduziert. Aber auch durch selektivere Identifikation von Patienten vor alloSZT und Fortschritte in der supportiven Behandlung konnten die NRM-Raten in den letzten Jahren gesenkt werden.

Die kumulative Inzidenz der NRM in unserer Analyse entsprach den Berechnungen des EBMT in ihrer Analyse zur alloSZT beim Multiplen Myelom (3-Jahres-NRM 29,1 % vs. 29 %) (Sobh et al., 2016). Ähnliche Ergebnisse wurden von Shimoni et al. und Crawley et al. in ihren Untersuchungen beobachtet (Shimoni et al., 2010, Crawley et al., 2005).

Als negative Einflussfaktoren wurden in der Literatur eine aGvHD °III/IV, mehr als zwei

vorherige autoSZT, die vorherige Radiatio, ein Alter > 50 Jahre, eine weibliche Spenderin für männliche Patienten sowie eine Krankheitsdauer von über einem Jahr beschrieben (Donato et al., 2014, Kroger et al., 2010, Crawley et al., 2005).

Diese Risikofaktoren konnten wir nicht bestätigen. Der signifikant negative Einfluss eines schlechten Remissionsstands und multipler Vortherapien auf die kumulative Inzidenz der NRM in vorliegender Analyse betont die Notwendigkeit der Remissionsoptimierung vor dem Einsatz immuntherapeutischer Strategien wie der alloSZT sowie deren potentiellen Einfluss auch auf die Therapieverträglichkeit. Zusammenfassend unterstreicht dieses Ergebnis die Bedeutung einer optimalen Patientenselektion und schlussendlich die Notwendigkeit weiterer Evaluation in geeigneten Studien.

Mit 20,7 % war die kumulative Inzidenz der aGvHD in unserer Analyse deutlich geringer als in der Gruppe von *Donato et al.* (Kumulative Inzidenz aGvHD °II-IV 35,4 %). Als Faktoren, die mit einem signifikant geringeren Auftreten einer aGvHD einhergingen, identifizierten *Donato et al.* ein dosisreduziertes Konditionierungsregime, die alloSZT als Konsolidierung sowie eine gute Krankheitskontrolle (\geq PR). Diese Beobachtungen konnten wir in unserer Analyse nicht bestätigen. Eine Subanalyse für die Gruppe der Patienten mit alloSZT beim Rezidiv wurde nicht durchgeführt, wodurch die Vergleichbarkeit mit unserer Gruppe eingeschränkt wird.

Die kumulative Inzidenz der cGvHD wurde von *Donato et al.* mit 50 % angegeben, in unserem Patientenkollektiv lag sie mit 58,8 % höher. Entsprechend der aGvHD konnten wir keine ähnlichen Risikofaktoren identifizieren.

Die verbesserten Therapieergebnisse nach alloSZT - insbesondere ein längeres PFS nach alloSZT - wurden einem *Graft-versus-Myeloma*-Effekt (GvM-Effekt) zugeschrieben (Einsele et al., 2003, Beaussant et al., 2015, Donato et al., 2014, Khaled et al., 2009).

Durch Beobachtungen wie das Erreichen einer kompletten Remission nach Donorlymphozytengabe und Ansprechen nach Absetzen der Immunsuppression,

schien die Existenz des GvM-Effekts im Kontext einer bestehenden GvHD plausibel zu sein (Lokhorst et al., 2000, Lokhorst et al., 2004, Zeiser et al., 2004a). Interessanterweise und anders als initial in der Hypothese formuliert, ergab sich in unserer Analyse ein negativer Einfluss der cGvHD auf das PFS. Somit scheint ein im Rahmen einer GvHD potentiell bestehender GvM-Effekt keinen Gesamtvorteil auf die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit auszuüben. Kontrovers zur Literatur hatte die cGvHD sogar einen negativen Einfluss auf das PFS (Donato et al., 2014). *Donato et al.* konnten in der multivariaten Analyse die cGvHD als protektiven unabhängigen Faktor für das OS und PFS identifizieren und sahen dadurch die Bedeutung des GvM-Effekts unterstützt. Allerdings muss einschränkend vermerkt werden, dass in der Erhebung von *Donato et al.* primäre allogene Therapiekonzepte mit der alloSZT in der Rezidivsituation vermischt wurden.

Crawley et al. beobachteten, dass die cGvHD dann als scheinbar protektiver GvM-Effekt wirkt, wenn eine limitierte Ausprägung der cGvHD vorliegt (Crawley et al., 2005). Sobald die cGvHD sich im Schweregrad ausprägt, nahm der GvM-Effekt ab. Der Verlust des protektiven Effekts wurde auf den folglich höheren Einsatz von Immunsuppressiva zurückgeführt, welche auch die GvM-Aktivität und die Alloimmunität unterdrücken.

Limitation unserer Analyse ist die fehlende Unterscheidung zwischen limitierter und extensiver chronischer GvHD. Welchen Ausprägungsgrad die cGvHD bei den von uns untersuchten Patienten hatte, wurde nicht erfasst. Gründe hierfür liegen im retrospektiven Studiendesign. Die Ausprägung der cGvHD wurde meist nicht dokumentiert, vor allem dann, wenn Patienten sich in anderen Zentren zur Nachsorge vorstellten. Zudem unterliegt die Klassifizierung einer hohen Untersucherabhängigkeit. Der Einsatz der Immunsuppression infolge einer cGvHD wurde nicht weiter analysiert. Möglicherweise wurde - wie bereits von *Crawley et al.* beobachtet - auch in vorliegendem Patientenkollektiv der GvM-Effekt durch den notwendigen Einsatz einer Immunsuppression bei cGvHD unterdrückt. Denkbar ist zudem eine Überlagerung des GvM-Effekts durch die Summierung von Komplikationen wie einer schwere aGvHD oder durch die Toxizität der Konditionierungsregime.

Der Großteil der hier untersuchten Patienten stellte generell eine Gruppe von

Hochrisiko-Myelom-Patienten dar, die primär chemorefraktär immer wieder rezidierten. Nachdem das Krankheitsansprechen vor einer alloSZT eine hohe Bedeutung hat, stellt sich auch die Frage, ob ein GvM-Effekt ein progredientes und aggressives Myelom mit selektionierten resistenten Myelomzellen bewältigen kann. Auch *Pawarode et al.* beobachteten, dass in einer Hochrisiko-Gruppe wie in vorliegender Population der GvM-Effekt weniger aktiv ist (*Pawarode et al., 2016*). Somit wäre zu diskutieren, ob eine zu hohe Tumorlast und/oder der schnelle Krankheitsprogress einem nachhaltigen und wirksamen GvM-Effekt entgegenwirken. Letztlich bleibt fraglich, ob der negativ prognostische Einfluss der cGvHD in der vorliegenden Untersuchung dem Hochrisiko-Profil unserer Patienten geschuldet ist.

Für das PFS unserer Kohorte war der Remissionsstatus vor alloSZT von signifikanter unabhängiger Bedeutung.

Einsele et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse 22 allogenen transplantierte Myelom-Patienten, die nach erfolgter autoSZT rezidierten. Sie beschrieben einen signifikanten Vorteil ($p=0,025$) im progressionsfreien Überleben der Gruppe, die vor alloSZT chemosensitiv war (*Einsele et al., 2003*). Hierbei wurde chemosensitiv als Erreichen einer PR oder besser definiert und mit SD/PD verglichen. *Perez-Simon et al.* und *Crawley et al.* konnten die Bedeutung des Remissionsstatus vor alloSZT auch für ein besseres OS zeigen (*Perez-Simon et al., 2006, Crawley et al., 2005*).

Korrelat für das Krankheitsansprechen war die Reduktion der Tumorlast vor alloSZT und die Chemosensibilität auch auf molekularer Ebene.

Eng hiermit assoziiert war die Anzahl der Vortherapien. Mehrfach konnte der negative Einfluss multipler Vortherapien auf das *Outcome* nach alloSZT gezeigt werden.

Auch in unserer Kohorte wurde das Gesamtüberleben signifikant durch die Anzahl der Vortherapien beeinflusst.

Die Behandlung mit mehr als drei Therapielinien vor alloSZT galt somit als negativ prognostischer Faktor. Die Bedeutung für das PFS währenddessen war nicht so stark ausgeprägt und erreichte auch keine Signifikanz, wenngleich ein Trend erkennbar war. Denkbar ist, dass aufgrund der Vortherapien die Fitness eingeschränkt ist und somit

die Morbidität der Patienten steigt. Da durch multiple Vortherapien auch die NRM Rate signifikant stieg, scheint für das kürzere OS die Toxizität der Therapie und deren Verträglichkeit verantwortlich zu sein.

In der multivariaten Analyse von *Perez-Simon et al.* waren weniger als zwei Therapielinien vor alloSZT signifikant mit einem längeren PFS assoziiert (Perez-Simon et al., 2006). Mehr als zwei autoSZT beeinflussten das Gesamtüberleben in der Studie von *Crawly et al.* negativ. Auch in der Registerstudie von *Roos-Weil et al.* wurde die Vorbehandlung mit mehr als zwei Therapielinien als unabhängiger Risikofaktor für OS und PFS identifiziert (Roos-Weil et al., 2011).

Der negative Einfluss von multiplen Vortherapien und von einem schlechten Ansprechen ist auf die Pathogenese des Myeloms zurückzuführen. Übereinstimmend mit der Mehrstufentheorie von *Chesi et al.* und der Erkenntnis zur intratumoralen Heterogenität, postuliert von *Lohr et al.*, kommt es im Krankheitsverlauf zur Selektion aggressiver Myelomzellen, welche durch Resistenzmechanismen den angewandten Therapieregime entgehen können (Chesi and Bergsagel, 2013, Lohr et al., 2014). Ein aggressiver bzw. therapieresistenter Krankheitsverlauf kann somit als Ausdruck einer Risikokonstellation gewertet werden.

Den zur Risikostratifizierung vor einer alloSZT angewendete *Charlson Comorbidity Index (CCI)* entwickelten *Sorrer et al.* 2005 weiter zum *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)* (Sorrer et al., 2005). Hierdurch sollten prätransplant Komorbiditäten erfasst und gewichtet werden. Der *HCT-CI* verbesserte im Vergleich zum ursprünglichen *CCI* die Detektionsrate von Komorbiditäten von 35 % auf 62 %. *Farina et al.* konnten den *HCT-CI* als signifikanten Prädiktor für das PFS und OS identifizieren, jedoch schien die Anwendbarkeit beim Multiplen Myelom eingeschränkt (Farina et al., 2009). Obwohl die Bedeutung von Komorbiditäten auf den Krankheitsverlauf von Neoplasien hervorgehoben wurde (Wedding et al., 2007, Deschler et al., 2010), gibt bisher es zur wenige Untersuchungen zum Einfluss auf das *Outcome* nach alloSZT beim Multiplen Myelom.

In der prospektiven Studie der *University of Michigan* lag der mediane *HCT-CI* bei

3 Punkten (Pawarode et al., 2016). Der Einfluss des *Sorrow-Scores* auf das OS bzw. PFS wurde durch *Pawarode et al.* nicht untersucht. Schwere und lebensbedrohliche Toxizitäten wurden jedoch nur bei Patienten mit hohem *HCT-CI* beobachtet.

In unserer Analyse wurden die prätransplant Komorbiditäten, erfasst durch den *HCT-CI* nach *Sorrow*, als signifikanter unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben identifiziert. Hierdurch wird die Notwendigkeit eines guten Risikoassessments vor alloSZT unterstrichen und auch die Anwendbarkeit des *HCT-CI* validiert.

Mit den *IMWG Score* und dem *Freiburger Comorbidity Index (FCI)* stehen neben dem *HCT-CI* weitere Scores zum Risikoassessment speziell für Myelom-Patienten zur Verfügung, wobei der *FCI* noch klinisch etabliert und weiter untersucht werden muss (Engelhardt et al., 2016, Kleber et al., 2013).

Das Auftreten eines extramedullären Myeloms (eMM) - bei Erstdiagnose oder als Rezidiv - ist mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert (Varettoni et al., 2010, Usmani et al., 2012, Rasche et al., 2012). Als Hochrisiko-Merkmal werden sowohl OS als auch PFS negativ beeinflusst, sodass empfohlen wird, Patienten mit einem eMM aggressiv zu behandeln (Giralt et al., 2015).

Es wird postuliert, dass das eMM durch einen Plasmazell-Subklon entsteht, welcher durch hohe Plasmazellproliferation, Veränderungen in Adhäsionsmolekülen, Mechanismen der Angiogenese und genetischen Mutationen gekennzeichnet ist. Dieser Subklon kann der Immunkontrolle entkommen und in einem toleranten Mikromilieu überleben (Blade et al., 2011, Wirk et al., 2013).

Ob ein extramedullärer Befall und die damit assoziierte schlechte Prognose durch eine alloSZT überschrieben werden kann, bleibt fraglich. Bisher wurden keine repräsentativen Studien durchgeführt, welche die alloSZT als Therapieoption beim eMM evaluieren. Aus einzelnen Beobachtungen lassen sich jedoch Schlussfolgerungen ziehen.

Terpos et al. untersuchten Myelom-Patienten mit extramedullärem Rezidiv nach autoSZT oder alloSZT und konnten ein insgesamt schlechtes Überleben hiernach zeigen

(medianes Überleben von 12 Monaten) (Terpos et al., 2005). Das längste Überleben mit 28 Monaten konnte durch eine zweite mini-alloSZT und DLI erreicht werden, was einen GvM-Effekt nahe legt. In der Analyse von *Fassas et al.*, welche 18 Myelom-Patienten mit einem ZNS-Rezidiv untersuchte, konnte das längste Überleben durch eine allogene Transplantation erreicht werden (Fassas et al., 2002). Die Empfehlung lautete dementsprechend, dass Hochrisiko-Myelom-Patienten früh über die Möglichkeit einer alloSZT als Konsolidierungstherapie aufgeklärt werden sollen.

Einer Studie zufolge werden eMM Rezidive nach alloSZT signifikant geringer bei Patienten mit Lenalidomid in der Therapie vor alloSZT beobachtet. Der Einsatz von Lenalidomid soll durch eine T-Zell-Co-Stimulation das allogene Immunrepertoire und somit den GvM-Effekt unterstützen. Darüber hinaus wirkt Lenalidomid als anti-Angiogenese-Molekül der Ausschüttung von autokrinen und angiogenetischen Faktoren durch das eMM entgegen (Vincent et al., 2015).

In der Analyse von 70 allogenen transplantierten Myelom-Patienten erlitt ein Drittel ein extramedulläres Rezidiv, auch dann, wenn eine cGvHD vorlag (Perez-Simon et al., 2006). Dies unterstützt die Hypothese, dass ein eMM einer allogenen Immunreaktion bzw. dem GvM-Effekt entgehen kann. Im Widerspruch hierzu steht die Beobachtung von *Zeiser et al.*, dass extramedulläre Rezidive nach alloSZT durch DLI therapiert werden können (Zeiser et al., 2004b).

Denkbar wäre, dass mehrere Faktoren Einfluss auf die negative Prognose eines eMM nach alloSZT nehmen. Möglicherweise wird das schlechte *Outcome* für Patienten mit Hochrisiko-Profil wie einem eMM zusätzlich durch eine hohe Tumorlast und ein schlechtes Therapieansprechen vor alloSZT potenziert. Nach multiplen Vortherapien kann sich zudem im Krankheitsverlauf ein maligner Subklon entwickeln, welcher die Alloimmunität umgehen kann. In vorliegender Analyse konnte die negativ prognostische Potenz eines eMM bestätigt werden. Da sowohl OS ($p < 0,003$) als auch PFS ($p < 0,007$) negativ durch das Vorliegen eines eMM beeinflusst wurden, legt die vorliegende Analyse nahe, dass die alloSZT die Risikokonstellation eines eMM nicht überschreiben kann.

Zur Findung optimaler Behandlungsstrategien für eMM sollten in zukünftigen

prospektiven Studien Subanalysen für diese Hochrisiko-Patienten durchgeführt werden. Auch neue innovative Strategien sollten verfolgt werden, um die schlechten Therapieergebnisse von eMM Patienten zu verbessern.

Genetische Aberrationen zählen zu den prognostisch relevanten Faktoren beim Multiplen Myelom und sind wichtiger Bestandteil in der Risikostratifizierung. Die *IMWG* empfiehlt daher mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) das Vorliegen einer del(17p), t(4;14) und evtl. t(14;16) zu prüfen (Sonneveld et al., 2016).

Die Rolle der alloSZT in einer zytogenetischen Risikosituation bleibt auch aufgrund der spärlichen Datenlage umstritten. Folgende Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Hochrisiko-Zytogenetik:

Kröger et al. analysierten 2013 prospektiv das *Outcome* von 73 Myelom-Patienten nach erfolgter primärer Tandem auto-allo Transplantation (Kroger et al., 2013). Die Hochrisiko-Genetik mit del(17p) und t(4;14) - detektiert mittels FISH - hatte kein Einfluss auf das 5-Jahres-OS (24 % vs. 30 %) und -PFS (50 % vs. 54 %), sodass die *upfront*-auto-alloSZT in dieser Kohorte die ungünstigen genetischen Merkmale überschreiben konnten. Auch in der retrospektiven multizentrischen Registerstudie der *Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)* wurden 143 allogenen transplantierte Patienten erfasst (Roos-Weil et al., 2011). Es konnten keine Unterschiede in den Therapieergebnissen zwischen Patienten mit oder ohne Hochrisiko-Zytogenetik del(17p)/t(4;14) detektiert werden. Deshalb wird die alloSZT als potentielle Therapiestrategie für Hochrisiko-Zytogenetik angesehen.

In der prospektiven Studie zum Einfluss zytogenetischer Abnormalitäten auf die Ergebnisse allogenen transplanierter Patienten identifizierten *Schilling et al.* das Vorliegen einer del(17p) als unabhängigen negativen Risikofaktor für das PFS (Schilling et al., 2008). Die del(17p) war zudem mit einer signifikant höheren Rezidivrate (73 % vs. 54 %) assoziiert. Das OS wurde nicht durch die Zytogenetik beeinflusst. Fünfzig dieser 101 Patienten waren multipel vortherapiert, während 51 Patienten im Rahmen eines primären auto-allo Konzept transplantiert wurden. Entsprechend unserer Analyse konnten *Schilling et al.* in einer Subanalyse der vortherapierten

Patienten einen signifikanten ungünstigen Einfluss der del(17p) zeigen.

Dies unterstützt unsere Beobachtung, dass bei Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom der prognostisch negative Einfluss einer del(17p) durch eine alloSZT nicht überschrieben werden kann und die del(17p) ein unabhängiger Risikomarker bleibt.

Von der *IMWG* wird die alloSZT als mögliche Therapiestrategie beim Vorliegen einer del(17p) und t(4;14) nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen. Aufgrund der aktuellen Datenlage sollte diese früh im Krankheitsverlauf erfolgen, jedoch rückt der Stellenwert der alloSZT in der Ära neuer Substanzen zunehmend in den Hintergrund (Sonneveld et al., 2016). Als Standardtherapie für Patienten mit zytogenetischem Hochrisiko-Profil bei Erstdiagnose wird die Tandem Hochdosis-Chemotherapie mit autoSZT empfohlen.

Bei rezidierten Myelom-Patienten mit Hochrisiko-Profil konnte ein gutes Ansprechen mit monoklonalen Antikörpern gegen CD38 (Daratumumab) oder SLAMF7 (Elotuzumab) in Kombination mit RD (Lenalidomid/Dexamethason) sowie mit der Kombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (KRD) erreicht werden, Langzeitdaten fehlen jedoch (van de Donk et al., 2016, Jakubowiak et al., 2012, Stewart et al., 2015).

Unsere Ergebnisse konnten keinen Vorteil für Patienten mit der Hochrisiko-Zytogenetik del(17p) nachweisen. Da sich Aussagen über die Zytogenetik unserer Patienten rein auf die Datenlage stützen und somit die Methodik der zytogenetischen Untersuchung meist nicht nachvollziehbar war, wirkt sich das teilweise Fehlen der von der *IMWG* geforderten FISH-Analyse limitierend auf unsere Analyse aus.

Trotz Ansprechen nach alloSZT besteht aufgrund einer minimalen residuellen Krankheitsaktivität ein Rezidivrisiko. Aufgrund eines möglichen GvM-Effekts scheint eine Immuntherapie - als DLI oder eine Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen wie Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib - geeignet um das *Outcome* nach alloSZT zu verbessern, die Remission zu vertiefen bzw. zu erhalten und Rezidive nach alloSZT zu behandeln.

Kröger et al. konnten 2001 in einem Fallreport erstmals zeigen, dass DLI nach alloSZT

bei Multiplen Myelom die Remissionstiefe verbessern kann (Kroger et al., 2001).

Die Ansprechrate auf DLI bei 54 Myelom-Patienten mit Rezidiv nach alloSZT betrug 52 % mit Erreichen einer CR in 17 % (Lokhorst et al., 2004). Als prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf DLI wurde von *Lokhorst et al.* das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD identifiziert. Folglich wurde DLI das Potential zur Induktion eines GvM-Effektes zugesprochen. Da die Remission nach DLI nicht lange erhalten werden konnte, forderten *Lokhorst et al.* die Kombination von DLI mit immunmodulatorischen Substanzen. Ein immunologischer synergistischer Effekt zwischen Lenalidomid und DLI im Sinne eines GvM-Effekts wurde von *El-Cheikh et al.* suggeriert (El-Cheikh et al., 2012). Die in Publikationen beschriebenen Ansprechraten auf Thalidomid mit DLI, Thalidomid und Lenalidomid alleine, variierten zwischen 29 % und 67 % (Kroger et al., 2004, Mohty et al., 2005, Kneppers et al., 2011). Trotz guter Ansprechraten und überzeugenden OS bzw. PFS wird der Einsatz von Lenalidomid in der Erhaltungstherapie nach alloSZT aufgrund schlechter Verträglichkeit und hoher Inzidenz von aGvHD in der Literatur kontrovers diskutiert (Kneppers et al., 2011, Alsina et al., 2014).

In unserer Analyse konnte der Überlebensvorteil von einer Post-Transplantations-Therapie-Strategie (PTTS) nicht nachgewiesen werden. Limitierend auf die Aussagekraft wirkt sich die kleine Zahl der mit PTTS therapierten Patienten aus. Auch die Heterogenität der angewandten Regime schränkt die Bedeutung dieses Ergebnisses ein. Zudem ist die Untersuchung von Post-Transplantations-Therapien auf primäre Strategien beschränkt, die Anwendung beim Rezidiv nach alloSZT wurde nicht analysiert.

Jedoch konnte bei 11 der 21 Patienten, die eine primäre PTTS erhielten, eine Verbesserung oder Erhaltung der Remission verzeichnet werden.

Die PTTS muss durch weitere (prospektive) Publikationen mit größeren Fallzahlen validiert werden.

Der Erfolg einer alloSZT kann durch die alleinige Betrachtung des Gesamtüberlebens bzw. progressionsfreien Überlebens nicht gemessen werden. Als schwerwiegende

Komplikation, welche die Lebensqualität nach alloSZT einschränkt, muss auch die GvHD berücksichtigt werden, um Heilung umfassend zu definieren. Mit einem 1-Jahres-GRFS von 5,4 % im Vergleich zu einem 1-Jahres-OS von 36,2 % in unserer Kohorte wird - wie auch durch *Holtan et al.* und *Liu et al.* suggeriert - die Gesamtheit an Komplikationen durch das GRFS besser erfasst als durch das OS und PFS alleine (Holtan et al., 2015, Liu et al., 2016). Das GRFS als *Composite Endpoint* sollte die einzelnen Komponenten OS, PFS und GvHD nicht ersetzen, sondern deren Analyse ergänzen. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität muss in der Evaluation einer möglichen alloSZT unbedingt berücksichtigt werden und die Bedeutung für den Patienten selbst, das Umfeld und auch das Gesundheitssystem sollten nicht außer Acht gelassen werden.

5 Zusammenfassung

Die Behandlung des Multiplen Myeloms stellt eine Herausforderung sowohl für den Arzt als auch für den Patienten dar. Neue Therapeutika wie IMiDs und Antikörper ermöglichen Therapieerfolge, die bis dato nicht möglich schienen. Allerdings sind diese Erfolge regelhaft von kurzer Dauer, was den Wunsch nach einer potentiell kurativen Option noch verständlicher macht. Zudem verbleibt die Frage, wer tatsächlich von einer Alloimmuntherapie profitiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rezidiv allogene transplantierte Myelom-Patienten als besondere Hochrisiko-Gruppe bezüglich der Therapieergebnisse der Alloimmuntherapie untersucht.

Die retrospektive Analyse zeigte, dass nicht jeder der analysierten Patienten von der Therapie profitierte und die Ergebnisse insgesamt eher moderat waren. Innerhalb der Patientenkohorte konnten unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden, die das Therapieergebnis nach alloSZT beeinflussten. Von der Alloimmuntherapie profitierten demnach Patienten mit folgenden Risikofaktoren nicht: Patienten mit extramedullärem Myelom, in schlechtem Allgemeinzustand, mit Hochrisiko-Zytogenetik, mit vielen Vortherapien und schlechter Remission vor alloSZT.

Zusammengefasst könnte die Identifizierung von Risikofaktoren helfen, eine optimale Patientenselektion zu betreiben, um schlussendlich nur den Patienten eine Alloimmuntherapie anzubieten, die schließlich auch davon profitieren. Im Kontext des Wissenszuwachses beim Multiplen Myelom erscheint es außer Frage, dass eine genetisch derart heterogene Erkrankung optimalerweise mit einem immuntherapeutischen Konzept versorgt wird. Bei optimaler Patientenauswahl kann sicherlich eine Subgruppe einen erheblichen therapeutischen Benefit erreichen, was sogar der Kuration entsprechen könnte.

6 Literaturverzeichnis

- Alexander, D. D., Mink, P. J., Adami, H. O., Cole, P., Mandel, J. S., Oken, M. M. & Trichopoulos, D. 2007. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*, 120 Suppl 12, 40-61.
- Alexanian, R., Haut, A., Khan, A. U., Lane, M., McKelvey, E. M., Migliore, P. J., Stuckey, W. J., Jr. & Wilson, H. E. 1969. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*, 208, 1680-5.
- Alsina, M., Becker, P. S., Zhong, X., Adams, A., Hari, P., Rowley, S., Stadtmauer, E. A., Vesole, D. H., Logan, B., Weisdorf, D., Qazilbash, M., Popplewell, L. L., McClune, B., Bensinger, W., Riches, M., Giralt, S. A., Pasquini, M. C., Resource for Clinical Investigation in, B. & Marrow, T. 2014. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 1183-9.
- Anderson, K. C., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., Stewart, A. K., Weber, D., Richardson, P. & Myeloma, A. F. P. o. C. E. i. M. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 22, 231-9.
- Auner, H. W., Szydlo, R., van Biezen, A., Iacobelli, S., Gahrton, G., Milpied, N., Volin, L., Janssen, J., Nguyen Quoc, S., Michallet, M., Schoemans, H., El Cheikh, J., Petersen, E., Guilhot, F., Schonland, S., Ahlberg, L., Morris, C., Garderet, L., de Witte, T., Kroger, N., Plasma Cell Dyscrasia Sub-committee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for, B. & Marrow, T. 2013. Reduced intensity-conditioned allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after autologous transplantation: a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 48, 1395-400.
- Badros, A., Barlogie, B., Morris, C., Desikan, R., Martin, S. R., Munshi, N., Zangari, M., Mehta, J., Toor, A., Cottler-Fox, M., Fassas, A., Anaissie, E., Schichman, S. & Tricot, G. 2001. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood*, 97, 2574-9.
- Barlogie, B., Kyle, R. A., Anderson, K. C., Greipp, P. R., Lazarus, H. M., Hurd, D. D., McCoy, J., Moore, D. F., Jr., Dakhil, S. R., Lanier, K. S., Chapman, R. A., Cromer, J. N., Salmon, S. E., Durie, B. & Crowley, J. C. 2006. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*, 24, 929-36.
- Bataille, R., Annweiler, C. & Beauchet, O. 2013. Multiple myeloma international staging system: "staging" or simply "aging" system? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 13, 635-7.
- Beaussant, Y., Daguindau, E., Pugin, A., Mohty, M., Avet-Loiseau, H., Roos-Weil, D., Michallet, M., Chevalier, P., Raus, N., El-Cheikh, J., Tabrizi, R., Huyn, A., Buzyn, A., Socie, G., Vincent, L., Guilhot, F., Yakoub-Agha, I., Lenain, P., Francois, S., Beckerich, F., Lioure, B., Bulabois, C. E., Deconinck, E. & Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie, C. 2015. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: A Retrospective Study of the Societe

- Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 1452-9.
- Bensinger, W. I., Buckner, C. D., Anasetti, C., Clift, R., Storb, R., Barnett, T., Chauncey, T., Shulman, H. & Appelbaum, F. R. 1996. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood*, 88, 2787-93.
- Bergsagel, P. L., Mateos, M. V., Gutierrez, N. C., Rajkumar, S. V. & San Miguel, J. F. 2013. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*, 121, 884-92.
- Bjorkstrand, B. B., Ljungman, P., Svensson, H., Hermans, J., Alegre, A., Apperley, J., Blade, J., Carlson, K., Cavo, M., Ferrant, A., Goldstone, A. H., de Laurenti, A., Majolino, I., Marcus, R., Prentice, H. G., Remes, K., Samson, D., Sureda, A., Verdonck, L. F., Volin, L. & Gahrton, G. 1996. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 88, 4711-8.
- Blade, J., Fernandez de Larrea, C., Rosinol, L., Cibeira, M. T., Jimenez, R. & Powles, R. 2011. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol*, 29, 3805-12.
- Bruno, B., Rotta, M., Patriarca, F., Mordini, N., Allione, B., Carnevale-Schianca, F., Giaccone, L., Sorasio, R., Omede, P., Baldi, I., Bringhen, S., Massaia, M., Aglietta, M., Levis, A., Gallamini, A., Fanin, R., Palumbo, A., Storb, R., Ciccone, G. & Boccadoro, M. 2007. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*, 356, 1110-20.
- Chesi, M. & Bergsagel, P. L. 2011. Many multiple myelomas: making more of the molecular mayhem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 344-53.
- Chesi, M. & Bergsagel, P. L. 2013. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. *Int J Hematol*, 97, 313-23.
- Child, J. A., Morgan, G. J., Davies, F. E., Owen, R. G., Bell, S. E., Hawkins, K., Brown, J., Drayson, M. T., Selby, P. J. & Medical Research Council Adult Leukaemia Working, P. 2003. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 348, 1875-83.
- Chng, W. J., Dispenzieri, A., Chim, C. S., Fonseca, R., Goldschmidt, H., Lentzsch, S., Munshi, N., Palumbo, A., Miguel, J. S., Sonneveld, P., Cavo, M., Usmani, S., Durie, B. G., Avet-Loiseau, H. & International Myeloma Working, G. 2014. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*, 28, 269-77.
- Crawley, C., Lalancette, M., Szydlo, R., Gilleece, M., Peggs, K., Mackinnon, S., Juliusson, G., Ahlberg, L., Nagler, A., Shimoni, A., Sureda, A., Boiron, J. M., Einsele, H., Chopra, R., Carella, A., Cavenagh, J., Gratwohl, A., Garban, F., Zander, A., Bjorkstrand, B., Niederwieser, D., Gahrton, G., Apperley, J. F. & Chronic Leukaemia Working Party of the, E. 2005. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*, 105, 4532-9.

- Derlin, T. & Bannas, P. 2014. Imaging of multiple myeloma: Current concepts. *World J Orthop*, 5, 272-82.
- Deschler, B., Binek, K., Ihorst, G., Marks, R., Wasch, R., Bertz, H. & Finke, J. 2010. Prognostic factor and quality of life analysis in 160 patients aged > or =60 years with hematologic neoplasias treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 967-75.
- Dimopoulos, M., Kyle, R., Fermand, J. P., Rajkumar, S. V., San Miguel, J., Chanan-Khan, A., Ludwig, H., Joshua, D., Mehta, J., Gertz, M., Avet-Loiseau, H., Beksac, M., Anderson, K. C., Moreau, P., Singhal, S., Goldschmidt, H., Boccadoro, M., Kumar, S., Giralt, S., Munshi, N. C., Jagannath, S. & International Myeloma Workshop Consensus, P. 2011. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*, 117, 4701-5.
- Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Blade, J. & Ludwig, H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22, 1485-93.
- Dimopoulos, M. A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., Bahlis, N. J., Usmani, S. Z., Rabin, N., Orłowski, R. Z., Komarnicki, M., Suzuki, K., Plesner, T., Yoon, S. S., Ben Yehuda, D., Richardson, P. G., Goldschmidt, H., Reece, D., Lisby, S., Khokhar, N. Z., O'Rourke, L., Chiu, C., Qin, X., Guckert, M., Ahmadi, T., Moreau, P. & Investigators, P. 2016. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 375, 1319-1331.
- Dispenzieri, A. & Kyle, R. A. 2005. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*, 18, 553-68.
- Donato, M. L., Siegel, D. S., Vesole, D. H., McKiernan, P., Nyirenda, T., Pecora, A. L., Baker, M., Goldberg, S. L., Mato, A., Goy, A. & Rowley, S. D. 2014. The graft-versus-myeloma effect: chronic graft-versus-host disease but not acute graft-versus-host disease prolongs survival in patients with multiple myeloma receiving allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 1211-6.
- Durie, B. G., Harousseau, J. L., Miguel, J. S., Blade, J., Barlogie, B., Anderson, K., Gertz, M., Dimopoulos, M., Westin, J., Sonneveld, P., Ludwig, H., Gahrton, G., Beksac, M., Crowley, J., Belch, A., Boccadoro, M., Cavo, M., Turesson, I., Joshua, D., Vesole, D., Kyle, R., Alexanian, R., Tricot, G., Attal, M., Merlini, G., Powles, R., Richardson, P., Shimizu, K., Tosi, P., Morgan, G., Rajkumar, S. V. & International Myeloma Working, G. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 1467-73.
- Efebera, Y. A., Qureshi, S. R., Cole, S. M., Saliba, R., Pelosini, M., Patel, R. M., Koca, E., Mendoza, F. L., Wang, M., Shah, J., Alousi, A., Hosing, C., Popat, U., Kebriaei, P., Anderlini, P., Khouri, I. F., Champlin, R., Giralt, S. & Qazilbash, M. H. 2010. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 1122-9.
- Einsele, H., Schafer, H. J., Hebart, H., Bader, P., Meisner, C., Plasswilm, L., Liebisch, P., Bamberg, M., Faul, C. & Kanz, L. 2003. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol*, 121, 411-8.

- El-Cheikh, J., Crocchiolo, R., Furst, S., Ladaique, P., Castagna, L., Faucher, C., Granata, A., Oudin, C., Lemarie, C., Calmels, B., Stoppa, A. M., Schiano De Colella, J. M., Duran, S., Chabannon, C. & Blaise, D. 2012. Lenalidomide plus donor-lymphocytes infusion after allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with high-risk multiple myeloma. *Exp Hematol*, 40, 521-7.
- Engelhardt, M., Dold, S. M., Ihorst, G., Zober, A., Moller, M., Reinhardt, H., Hieke, S., Schumacher, M. & Wasch, R. 2016. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*, 101, 1110-9.
- Farina, L., Bruno, B., Patriarca, F., Spina, F., Sorasio, R., Morelli, M., Fanin, R., Boccadoro, M. & Corradini, P. 2009. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*, 23, 1131-8.
- Fassas, A. B., Muwalla, F., Berryman, T., Benramdane, R., Joseph, L., Anaissie, E., Sethi, R., Desikan, R., Siegel, D., Badros, A., Toor, A., Zangari, M., Morris, C., Angtuaco, E., Mathew, S., Wilson, C., Hough, A., Harik, S., Barlogie, B. & Tricot, G. 2002. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J Haematol*, 117, 103-8.
- Fernandez de Larrea, C., Kyle, R. A., Durie, B. G., Ludwig, H., Usmani, S., Vesole, D. H., Hajek, R., San Miguel, J. F., Sezer, O., Sonneveld, P., Kumar, S. K., Mahindra, A., Comenzo, R., Palumbo, A., Mazumber, A., Anderson, K. C., Richardson, P. G., Badros, A. Z., Caers, J., Cavo, M., LeLeu, X., Dimopoulos, M. A., Chim, C. S., Schots, R., Noeul, A., Fantl, D., Mellqvist, U. H., Landgren, O., Chanan-Khan, A., Moreau, P., Fonseca, R., Merlini, G., Lahuerta, J. J., Blade, J., Orłowski, R. Z. & Shah, J. J. 2013. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 27, 780-91.
- Filipovich, A. H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J. R., Lee, S. J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., Cowen, E. W., Dinndorf, P., Farrell, A., Hartzman, R., Henslee-Downey, J., Jacobsohn, D., McDonald, G., Mittleman, B., Rizzo, J. D., Robinson, M., Schubert, M., Schultz, K., Shulman, H., Turner, M., Vogelsang, G. & Flowers, M. E. 2005. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11, 945-56.
- Friese, C. R., Abel, G. A., Magazu, L. S., Neville, B. A., Richardson, L. C. & Earle, C. C. 2009. Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 50, 392-400.
- Gahrton, G., Iacobelli, S., Bjorkstrand, B., Hegenbart, U., Gruber, A., Greinix, H., Volin, L., Narni, F., Carella, A. M., Beksac, M., Bosi, A., Milone, G., Corradini, P., Schonland, S., Friberg, K., van Biezen, A., Goldschmidt, H., de Witte, T., Morris,

- C., Niederwieser, D., Garderet, L., Kroger, N. & Subcommittee, E. C. M. W. P. P. C. D. 2013. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*, 121, 5055-63.
- Gahrton, G., Svensson, H., Cavo, M., Apperly, J., Bacigalupo, A., Bjorkstrand, B., Blade, J., Cornelissen, J., de Laurenzi, A., Facon, T., Ljungman, P., Michallet, M., Niederwieser, D., Powles, R., Reiffers, J., Russell, N. H., Samson, D., Schaefer, U. W., Schattenberg, A., Tura, S., Verdonck, L. F., Vernant, J. P., Willemze, R., Volin, L., European Group for, B. & Marrow, T. 2001. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983--93 and 1994--8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol*, 113, 209-16.
- Gahrton, G., Tura, S., Ljungman, P., Blade, J., Brandt, L., Cavo, M., Facon, T., Gratwohl, A., Hagenbeek, A., Jacobs, P. & et al. 1995. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 13, 1312-22.
- Garban, F., Attal, M., Michallet, M., Hulin, C., Bourhis, J. H., Yakoub-Agha, I., Lamy, T., Marit, G., Maloisel, F., Berthou, C., Dib, M., Caillot, D., Deprijck, B., Ketterer, N., Harousseau, J. L., Sotto, J. J. & Moreau, P. 2006. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*, 107, 3474-80.
- Giralt, S., Garderet, L., Durie, B., Cook, G., Gahrton, G., Bruno, B., Hari, P., Lokhorst, H., McCarthy, P., Krishnan, A., Sonneveld, P., Goldschmidt, H., Jagannath, S., Barlogie, B., Mateos, M., Gimsing, P., Sezer, O., Mikhael, J., Lu, J., Dimopoulos, M., Mazumder, A., Palumbo, A., Abonour, R., Anderson, K., Attal, M., Blade, J., Bird, J., Cavo, M., Comenzo, R., de la Rubia, J., Einsele, H., Garcia-Sanz, R., Hillengass, J., Holstein, S., Johnsen, H. E., Joshua, D., Koehne, G., Kumar, S., Kyle, R., Leleu, X., Lonial, S., Ludwig, H., Nahi, H., Nooka, A., Orłowski, R., Rajkumar, V., Reiman, A., Richardson, P., Riva, E., San Miguel, J., Tureson, I., Usmani, S., Vesole, D., Bensinger, W., Qazilbash, M., Efebera, Y., Mohty, M., Gasparreto, C., Gajewski, J., LeMaistre, C. F., Bredeson, C., Moreau, P., Pasquini, M., Kroeger, N. & Stadtmauer, E. 2015. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 2039-51.
- Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C. D., Neiman, P. E., Clift, R. A., Lerner, K. G. & Thomas, E. D. 1974. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 18, 295-304.
- Hameed, A., Brady, J. J., Dowling, P., Clynes, M. & O'Gorman, P. 2014. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis*, 7, 33-42.

- Hari, P. N., Zhang, M. J., Roy, V., Perez, W. S., Bashey, A., To, L. B., Elfenbein, G., Freytes, C. O., Gale, R. P., Gibson, J., Kyle, R. A., Lazarus, H. M., McCarthy, P. L., Milone, G. A., Pavlovsky, S., Reece, D. E., Schiller, G., Vela-Ojeda, J., Weisdorf, D. & Vesole, D. 2009. Is the International Staging System superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*, 23, 1528-34.
- Holstein, S. A., Richardson, P. G., Laubach, J. P. & McCarthy, P. L. 2015. Management of relapsed multiple myeloma after autologous stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 793-8.
- Holtan, S. G., DeFor, T. E., Lazaryan, A., Bejanyan, N., Arora, M., Brunstein, C. G., Blazar, B. R., MacMillan, M. L. & Weisdorf, D. J. 2015. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 125, 1333-8.
- Iacobelli, M. L. a. S. 2003. STATISTICAL GUIDELINES FOR EBMT [Online]. Available: https://portal.ebmt.org/sites/clint2/clint/Documents/StatGuidelines_oct2003.pdf [Accessed].
- Iacobelli, S. & Committee, E. S. 2013. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 48 Suppl 1, S1-37.
- International Myeloma Working, G. 2003. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*, 121, 749-57.
- J. Apperley, E. C., E. Gluckman, T. Masszi 2012. The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation.
- Jakubowiak, A., Offidani, M., Pegourie, B., De La Rubia, J., Garderet, L., Laribi, K., Bosi, A., Marasca, R., Laubach, J., Mohrbacher, A., Carella, A. M., Singhal, A. K., Tsao, L. C., Lynch, M., Bleickardt, E., Jou, Y. M., Robbins, M. & Palumbo, A. 2016. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood*, 127, 2833-40.
- Jakubowiak, A. J., Dytfeld, D., Griffith, K. A., Lebovic, D., Vesole, D. H., Jagannath, S., Al-Zoubi, A., Anderson, T., Nordgren, B., Detweiler-Short, K., Stockerl-Goldstein, K., Ahmed, A., Jobkar, T., Durecki, D. E., McDonnell, K., Mietzel, M., Couriel, D., Kaminski, M. & Vij, R. 2012. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*, 120, 1801-9.
- Katalinic A, P. R. 2013. Hochrechnung des institut für Krebs epidemiologie e.V., Lübeck für icd10: C90 auf Basis der Daten der Krebsregister BY, BR, HB, HH, MV, NI, NW (Reg.Bez. Münster) SL, SN, SH (2005-2009) [Online]. Available: <http://www.GEKID.de> [Accessed].
- Khaled, Y., Mellacheruvu, S., Reddy, P., Peres, E. & Mineishi, S. 2009. Long-term outcomes following myeloablative allogeneic transplantation for multiple myeloma compared to autologous transplantation and the impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant*, 44, 325-6.
- Kleber, M., Ihorst, G., Gross, B., Koch, B., Reinhardt, H., Wasch, R. & Engelhardt, M. 2013. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma

- patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 13, 541-51.
- Klein, J. P., Rizzo, J. D., Zhang, M. J. & Keiding, N. 2001a. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part 2: Regression modeling. *Bone Marrow Transplant*, 28, 1001-11.
- Klein, J. P., Rizzo, J. D., Zhang, M. J. & Keiding, N. 2001b. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part 1: unadjusted analysis. *Bone Marrow Transplant*, 28, 909-15.
- Kneppers, E., van der Holt, B., Kersten, M. J., Zweegman, S., Meijer, E., Huls, G., Cornelissen, J. J., Janssen, J. J., Huisman, C., Cornelisse, P. B., Bruijnen, C. P., Emmelot, M., Sonneveld, P., Lokhorst, H. M., Mutis, T. & Minnema, M. C. 2011. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood*, 118, 2413-9.
- Krishnan, A., Pasquini, M. C., Logan, B., Stadtmauer, E. A., Vesole, D. H., Alyea, E., 3rd, Antin, J. H., Comenzo, R., Goodman, S., Hari, P., Laport, G., Qazilbash, M. H., Rowley, S., Sahebi, F., Somlo, G., Vogl, D. T., Weisdorf, D., Ewell, M., Wu, J., Geller, N. L., Horowitz, M. M., Giral, S., Maloney, D. G. & Blood Marrow Transplant Clinical Trials, N. 2011. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*, 12, 1195-203.
- Kroger, N., Badbaran, A., Zabelina, T., Ayuk, F., Wolschke, C., Alchalby, H., Klyuchnikov, E., Atanackovic, D., Schilling, G., Hansen, T., Schwarz, S., Heinzlmann, M., Zeschke, S., Bacher, U., Stubig, T., Fehse, B. & Zander, A. R. 2013. Impact of high-risk cytogenetics and achievement of molecular remission on long-term freedom from disease after autologous-allogeneic tandem transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 398-404.
- Kroger, N., Kruger, W., Renges, H., Zabelina, T., Stute, N., Jung, R., Wittkowsky, G., Kuse, R. & Zander, A. 2001. Donor lymphocyte infusion enhances remission status in patients with persistent disease after allografting for multiple myeloma. *Br J Haematol*, 112, 421-3.
- Kroger, N., Shimoni, A., Schilling, G., Schwerdtfeger, R., Bornhauser, M., Nagler, A., Zander, A. R., Heinzlmann, M., Brand, R., Gahrton, G., Morris, C., Niederwieser, D. & de Witte, T. 2010. Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol*, 148, 323-31.
- Kroger, N., Shimoni, A., Zagrivnaja, M., Ayuk, F., Lioznov, M., Schieder, H., Renges, H., Fehse, B., Zabelina, T., Nagler, A. & Zander, A. R. 2004. Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*, 104, 3361-3.
- Kumar, S. K., Therneau, T. M., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Witzig, T. E., Lust, J. A., Larson, D. R., Kyle, R. A. & Greipp, P. R.

2004. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 79, 867-74.
- Kwaan, H. C. 2013. Hyperviscosity in plasma cell dyscrasias. *Clin Hemorheol Microcirc*, 55, 75-83.
- Kyle, R. A. 1975. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*, 50, 29-40.
- Kyle, R. A. 2011. Role of maintenance therapy after autologous stem cell transplant for multiple myeloma: lessons for cancer therapy. *Mayo Clin Proc*, 86, 419-20.
- Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M. & Greipp, P. R. 2003. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78, 21-33.
- Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23, 3-9.
- Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. F. & Melton, L. J., 3rd 2002. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 346, 564-9.
- Laubach, J., Garderet, L., Mahindra, A., Gahrton, G., Caers, J., Sezer, O., Voorhees, P., Leleu, X., Johnsen, H. E., Streetly, M., Jurczyszyn, A., Ludwig, H., Mellqvist, U. H., Chng, W. J., Pilarski, L., Einsele, H., Hou, J., Turesson, I., Zamagni, E., Chim, C. S., Mazumder, A., Westin, J., Lu, J., Reiman, T., Kristinsson, S., Joshua, D., Roussel, M., O'Gorman, P., Terpos, E., McCarthy, P., Dimopoulos, M., Moreau, P., Orłowski, R. Z., Miguel, J. S., Anderson, K. C., Palumbo, A., Kumar, S., Rajkumar, V., Durie, B. & Richardson, P. G. 2016. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 30, 1005-17.
- Liu, Y. C., Chien, S. H., Fan, N. W., Hu, M. H., Gau, J. P., Liu, C. J., Yu, Y. B., Hsiao, L. T., Chiou, T. J., Tzeng, C. H., Chen, P. M. & Liu, J. H. 2016. Prognostic Factors on the Graft-versus-Host Disease-Free and Relapse-Free Survival after Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Stem Cells Int*, 2016, 5143071.
- Lohr, J. G., Stojanov, P., Carter, S. L., Cruz-Gordillo, P., Lawrence, M. S., Auclair, D., Sougnez, C., Knoechel, B., Gould, J., Saksena, G., Cibulskis, K., McKenna, A., Chapman, M. A., Straussman, R., Levy, J., Perkins, L. M., Keats, J. J., Schumacher, S. E., Rosenberg, M., Multiple Myeloma Research, C., Getz, G. & Golub, T. R. 2014. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell*, 25, 91-101.
- Lokhorst, H., Einsele, H., Vesole, D., Bruno, B., San Miguel, J., Perez-Simon, J. A., Kroger, N., Moreau, P., Gahrton, G., Gasparetto, C., Giralt, S., Bensinger, W. & International Myeloma Working, G. 2010. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 28, 4521-30.
- Lokhorst, H. M., Schattenberg, A., Cornelissen, J. J., van Oers, M. H., Fibbe, W., Russell, I., Donk, N. W. & Verdonck, L. F. 2000. Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol*, 18, 3031-7.

- Lokhorst, H. M., van der Holt, B., Cornelissen, J. J., Kersten, M. J., van Oers, M., Raymakers, R., Minnema, M. C., Zweegman, S., Janssen, J. J., Zijlmans, M., Bos, G., Schaap, N., Wittebol, S., de Weerd, O., Ammerlaan, R. & Sonneveld, P. 2012. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood*, 119, 6219-25; quiz 6399.
- Lokhorst, H. M., Wu, K., Verdonck, L. F., Laterveer, L. L., van de Donk, N. W., van Oers, M. H., Cornelissen, J. J. & Schattenberg, A. V. 2004. The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood*, 103, 4362-4.
- Lonial, S. & Anderson, K. C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*, 28, 258-68.
- Lonial, S., Dimopoulos, M., Palumbo, A., White, D., Grosicki, S., Spicka, I., Walter-Croneck, A., Moreau, P., Mateos, M. V., Magen, H., Belch, A., Reece, D., Beksac, M., Spencer, A., Oakervee, H., Orłowski, R. Z., Taniwaki, M., Rollig, C., Einsele, H., Wu, K. L., Singhal, A., San-Miguel, J., Matsumoto, M., Katz, J., Bleickardt, E., Poulart, V., Anderson, K. C., Richardson, P. & Investigators, E.-. 2015. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 373, 621-31.
- Ludwig, H., Pohl, G. & Osterborg, A. 2004. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2, 233-41.
- Lynch, H. T., Sanger, W. G., Pirruccello, S., Quinn-Laquer, B. & Weisenburger, D. D. 2001. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst*, 93, 1479-83.
- Mahmood, S., Palladini, G., Sancharawala, V. & Wechalekar, A. 2014. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica*, 99, 209-21.
- Majolino, I., Davoli, M., Carnevalli, E., Locasciulli, A., Di Bartolomeo, P., Scime, R., Corradini, P., Selleri, C., Narni, F., Musso, M., Bregni, M., Olivieri, A., De Fabritiis, P., Pogliani, L., Arbelaez, J. E., Ruscio, C., Bacigalupo, A. & Gitmo, I. 2007. Reduced intensity conditioning with thiotepa, fludarabine, and melphalan is effective in advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 48, 759-66.
- Mateos, M. V., Leleu, X., Palumbo, A. & San Miguel, J. F. 2014. Initial treatment of transplant-ineligible patients in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*, 7, 67-77.
- Mohty, M., Attal, M., Marit, G., Bulabois, C. E., Garban, F., Gratecos, N., Rio, B., Vernant, J. P., Sotto, J. J., Cahn, J. Y., Blaise, D., Jouet, J. P., Facon, T. & Yakoub-Agha, I. 2005. Thalidomide salvage therapy following allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective study from the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) and the Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant*, 35, 165-9.
- Moreau, P., Pylypenko, H., Grosicki, S., Karamanesht, I., Leleu, X., Grishunina, M., Rekhman, G., Masliak, Z., Robak, T., Shubina, A., Arnulf, B., Kropff, M., Cavet, J., Esseltine, D. L., Feng, H., Girgis, S., van de Velde, H., Deraedt, W. &

- Harousseau, J. L. 2011. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 12, 431-40.
- Nooka, A. K., Kastritis, E., Dimopoulos, M. A. & Lonial, S. 2015. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 125, 3085-99.
- Ocio, E. M., Richardson, P. G., Rajkumar, S. V., Palumbo, A., Mateos, M. V., Orłowski, R., Kumar, S., Usmani, S., Roodman, D., Niesvizky, R., Einsele, H., Anderson, K. C., Dimopoulos, M. A., Avet-Loiseau, H., Mellqvist, U. H., Turesson, I., Merlini, G., Schots, R., McCarthy, P., Bergsagel, L., Chim, C. S., Lahuerta, J. J., Shah, J., Reiman, A., Mikhael, J., Zweegman, S., Lonial, S., Comenzo, R., Chng, W. J., Moreau, P., Sonneveld, P., Ludwig, H., Durie, B. G. & Miguel, J. F. 2014. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*, 28, 525-42.
- Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Richardson, P., Caltagirone, S., Lahuerta, J. J., Facon, T., Bringhen, S., Gay, F., Attal, M., Passera, R., Spencer, A., Offidani, M., Kumar, S., Musto, P., Lonial, S., Petrucci, M. T., Orłowski, R. Z., Zamagni, E., Morgan, G., Dimopoulos, M. A., Durie, B. G., Anderson, K. C., Sonneveld, P., San Miguel, J., Cavo, M., Rajkumar, S. V. & Moreau, P. 2015. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, 33, 2863-9.
- Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., Spicka, I., Hungria, V., Munder, M., Mateos, M. V., Mark, T. M., Qi, M., Schechter, J., Amin, H., Qin, X., Deraedt, W., Ahmadi, T., Spencer, A., Sonneveld, P. & Investigators, C. 2016. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 375, 754-66.
- Pawarode, A., Mineishi, S., Reddy, P., Braun, T. M., Khaled, Y. A., Choi, S. W., Magenau, J. M., Harris, A. C., Connelly, J. A., Kitko, C. L., Parkin, B. L., Goldstein, S. C., Yanik, G. A., Levine, J. E., Ferrara, J. L. & Couriel, D. R. 2016. Reducing Treatment-Related Mortality Did Not Improve Outcomes of Allogeneic Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for High-Risk Multiple Myeloma: A University of Michigan Prospective Series. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 54-60.
- Pearce, N. E., Smith, A. H., Howard, J. K., Sheppard, R. A., Giles, H. J. & Teague, C. A. 1986. Case-control study of multiple myeloma and farming. *Br J Cancer*, 54, 493-500.
- Perez-Simon, J. A., Sureda, A., Fernandez-Aviles, F., Sampol, A., Cabrera, J. R., Caballero, D., Martino, R., Petit, J., Tomas, J. F., Moraleda, J. M., Alegre, A., Canizo, C., Brunet, S., Rosinol, L., Lahuerta, J., Diez-Martin, J. L., Leon, A., Garcia, A., Vazquez, L., Sierra, J., San Miguel, J. F. & Grupo Espanol de, M. 2006. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. *Leukemia*, 20, 542-5.
- Rajkumar, S. V. 2011. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*, 8, 479-91.

- Rajkumar, S. V. 2016. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 91, 719-34.
- Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastiris, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., Jagannath, S., Sezer, O., Kristinsson, S. Y., Caers, J., Usmani, S. Z., Lahuerta, J. J., Johnsen, H. E., Beksac, M., Cavo, M., Goldschmidt, H., Terpos, E., Kyle, R. A., Anderson, K. C., Durie, B. G. & Miguel, J. F. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 15, e538-48.
- Rajkumar, S. V., Gahrton, G. & Bergsagel, P. L. 2011a. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood*, 118, 3205-11.
- Rajkumar, S. V., Harousseau, J. L., Durie, B., Anderson, K. C., Dimopoulos, M., Kyle, R., Blade, J., Richardson, P., Orłowski, R., Siegel, D., Jagannath, S., Facon, T., Avet-Loiseau, H., Lonial, S., Palumbo, A., Zonder, J., Ludwig, H., Vesole, D., Sezer, O., Munshi, N. C., San Miguel, J. & International Myeloma Workshop Consensus, P. 2011b. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117, 4691-5.
- Rasche, L., Bernard, C., Topp, M. S., Kapp, M., Duell, J., Wesemeier, C., Haralambieva, E., Maeder, U., Einsele, H. & Knop, S. 2012. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Ann Hematol*, 91, 1031-7.
- Roodman, G. D. 2009. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*, 23, 435-41.
- Roos-Weil, D., Moreau, P., Avet-Loiseau, H., Golmard, J. L., Kuentz, M., Vigouroux, S., Socie, G., Furst, S., Soulier, J., Le Gouill, S., Francois, S., Thiebaut, A., Buzyn, A., Maillard, N., Yakoub-Agha, I., Raus, N., Fermand, J. P., Michallet, M., Blaise, D., Dhedin, N. & Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie, C. 2011. Impact of genetic abnormalities after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma: a report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Haematologica*, 96, 1504-11.
- Rosinol, L., Perez-Simon, J. A., Sureda, A., de la Rubia, J., de Arriba, F., Lahuerta, J. J., Gonzalez, J. D., Diaz-Mediavilla, J., Hernandez, B., Garcia-Frade, J., Carrera, D., Leon, A., Hernandez, M., Abellan, P. F., Bergua, J. M., San Miguel, J., Blade, J. & Programa para el Estudio y la Terapeutica de las Hemopatias Malignas y Grupo Espanol de, M. 2008. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 112, 3591-3.
- Sant, M., Allemani, C., Tereanu, C., De Angelis, R., Capocaccia, R., Visser, O., Marcos-Gragera, R., Maynadie, M., Simonetti, A., Lutz, J. M., Berrino, F. & Group, H. W. 2010. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 116, 3724-34.

- Schilling, G., Hansen, T., Shimoni, A., Zabelina, T., Perez-Simon, J. A., Gutierrez, N. C., Bethge, W., Liebisch, P., Schwerdtfeger, R., Bornhauser, M., Otterstetter, S., Penas, E. M., Dierlamm, J., Ayuk, F., Atanackovic, D., Bacher, U., Bokemeyer, C., Zander, A., San Miguel, J., Nagler, A. & Kroger, N. 2008. Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*, 22, 1250-5.
- Scrucca, L., Santucci, A. & Aversa, F. 2007. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant*, 40, 381-7.
- Shimoni, A., Hardan, I., Ayuk, F., Schilling, G., Atanackovic, D., Zeller, W., Yerushalmi, R., Zander, A. R., Kroger, N. & Nagler, A. 2010. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-term follow-up. *Cancer*, 116, 3621-30.
- Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. 2016. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 66, 7-30.
- Sobh, M., Michallet, M., Gahrton, G., Iacobelli, S., van Biezen, A., Schonland, S., Petersen, E., Schaap, N., Bonifazi, F., Volin, L., Meijer, E., Niederwieser, D., ElCheikh, J., Tabrizi, R., Fegeux, N., Finke, J., Bunjes, D., Cornelissen, J., Einsele, H., Bruno, B., Potter, M., Fanin, R., Mohty, M., Garderet, L. & Kroger, N. 2016. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*, 30, 2047-2054.
- Sonneveld, P., Avet-Loiseau, H., Lonial, S., Usmani, S., Siegel, D., Anderson, K. C., Chng, W. J., Moreau, P., Attal, M., Kyle, R. A., Caers, J., Hillengass, J., San Miguel, J., van de Donk, N. W., Einsele, H., Blade, J., Durie, B. G., Goldschmidt, H., Mateos, M. V., Palumbo, A. & Orłowski, R. 2016. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*, 127, 2955-62.
- Sonneveld, P., Schmidt-Wolf, I. G., van der Holt, B., El Jarari, L., Bertsch, U., Salwender, H., Zweegman, S., Vellenga, E., Broyl, A., Blau, I. W., Weisel, K. C., Wittebol, S., Bos, G. M., Stevens-Kroef, M., Scheid, C., Pfreundschuh, M., Hose, D., Jauch, A., van der Velde, H., Raymakers, R., Schaafsma, M. R., Kersten, M. J., van Marwijk-Kooy, M., Duehrsen, U., Lindemann, W., Wijermans, P. W., Lokhorst, H. M. & Goldschmidt, H. M. 2012. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*, 30, 2946-55.
- Sorrer, M. L., Maris, M. B., Storb, R., Baron, F., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G. & Storer, B. 2005. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 106, 2912-9.
- Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., Hajek, R., Rosinol, L., Siegel, D. S., Mihaylov, G. G., Goranova-Marinova, V., Rajnics, P., Suvorov, A., Niesvizky, R., Jakubowiak, A. J., San-Miguel, J. F., Ludwig, H., Wang, M., Maisnar, V., Minarik, J., Bensinger, W. I., Mateos, M. V., Ben-Yehuda, D., Kukreti, V., Zojwalla, N., Tonda, M. E., Yang, X., Xing, B., Moreau, P., Palumbo,

- A. & Investigators, A. 2015. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 372, 142-52.
- Terpos, E., Rezvani, K., Basu, S., Milne, A. E., Rose, P. E., Scott, G. L., Rahemtulla, A., Samson, D. & Apperley, J. F. 2005. Plasmacytoma relapses in the absence of systemic progression post-high-dose therapy for multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 75, 376-83.
- Usmani, S. Z., Heuck, C., Mitchell, A., Szymonifka, J., Nair, B., Hoering, A., Alsayed, Y., Waheed, S., Haider, S., Restrepo, A., Van Rhee, F., Crowley, J. & Barlogie, B. 2012. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*, 97, 1761-7.
- van de Donk, N. W., Moreau, P., Plesner, T., Palumbo, A., Gay, F., Laubach, J. P., Malavasi, F., Avet-Loiseau, H., Mateos, M. V., Sonneveld, P., Lokhorst, H. M. & Richardson, P. G. 2016. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood*, 127, 681-95.
- Varettoni, M., Corso, A., Pica, G., Mangiacavalli, S., Pascutto, C. & Lazzarino, M. 2010. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*, 21, 325-30.
- Vincent, L., Ceballos, P., Plassot, C., Meniane, J. C., Quittet, P., Navarro, R., Cyteval, C., Szablewski, V., Lu, Z. Y., Kanouni, T., Moreaux, J., Cartron, G., Klein, B. & Fegueux, N. 2015. Factors influencing extramedullary relapse after allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 5, e341.
- Waxman, A. J., Mink, P. J., Devesa, S. S., Anderson, W. F., Weiss, B. M., Kristinsson, S. Y., McGlynn, K. A. & Landgren, O. 2010. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*, 116, 5501-6.
- Wedding, U., Rohrig, B., Klippstein, A., Pientka, L. & Hoffken, K. 2007. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 133, 945-50.
- Wirk, B., Wingard, J. R. & Moreb, J. S. 2013. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: the iceberg phenomenon. *Bone Marrow Transplant*, 48, 10-8.
- Yang, W. C. & Lin, S. F. 2015. Mechanisms of Drug Resistance in Relapse and Refractory Multiple Myeloma. *Biomed Res Int*, 2015, 341430.
- Zeiser, R., Bertz, H., Spyridonidis, A., Houet, L. & Finke, J. 2004a. Donor lymphocyte infusions for multiple myeloma: clinical results and novel perspectives. *Bone Marrow Transplant*, 34, 923-8.
- Zeiser, R., Deschler, B., Bertz, H., Finke, J. & Engelhardt, M. 2004b. Extramedullary vs medullary relapse after autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in multiple myeloma (MM) and its correlation to clinical outcome. *Bone Marrow Transplant*, 34, 1057-65.

7 Appendix

Anhang 1: Konditionierungsregime

Konditionierungsregime	Patienten (%)
Bu 3,2 mg/kg d-5 bis d-3 / Mel 140 mg/m ² d-2	1 (1,0)
Cy 2000 mg d-4 / Mel 50mg/m ² d-3 bis d-2	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-4 bis d-2 / Treo 14000 mg/m ² d-4 bis d-2	2 (2,0)
Flu 30 mg/m ² d-5 bis d-1 / Treo 14000 mg/m ² d-5 bis d-3	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-5 bis d-3 / Mel 70 mg/m ² d-3 bis d-2	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-5 bis d-4 / Mel 40 mg/m ² d-4 bis d-3 / Thiotepa 5mg/kg d-2	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-2 / Bu 0,8 mg/kg 4xtgl d-4, d-3	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-2 / Cy 2500mg abs. d-3 bis d-2	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-2 / Mel 50 mg/m ² d-3 bis d-2	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-2 / Mel 70 mg/m ² d-3 bis d-2	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-2 / Mel 75 mg/m ² d-3 bis d-2	2 (2,0)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-2 / Mel 75mg/m ² d-3 bis d-2	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-2 / Treo 12000 mg/m ² d-6 bis d-4	14 (14,3)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-2 / Treo 14000 mg/m ² d-4 bis d-2	8 (8,2)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-2 / Treo 14000 mg/m ² d-6 bis d-4	18 (18,4)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-4 / Treo 14000 mg/m ² d-6 bis d-4	27 (27,6)
Flu 30 mg/m ² d-6 bis d-4/ Mel 60mg/m ² d-4 bis d-3 / Thiotepa 2x5mg/kg d-2	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-7 bis d-5 / Treo 14000 mg/m ² d-5 bis d-3	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-8 bis d-4 / Mel 60 mg/m ² d-2 bis d-1 / Thiotepa 2x5mg/kg d-3 / OKT-3 d-5 bis d14	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-8 bis d-4 / Mel 60 mg/m ² d-2 bis d-1 / Thiotepa 2x5mg/kg d-7	1 (1,0)

Flu 30 mg/m ² d-8 bis d-4 / Mel 60 mg/m ² d-2 bis d-1 / Thiotepa 5mg/kg d-3 bis d-2	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-8 bis d-4 / Mel 60 mg/m ² d-2 bis d-1 / Thiotepa 2x5mg/kg d-3	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-8 bis d-4 / Mel 60 mg/m ² d-2 bis d1 / Thiotepa 2x5mg/kg d-3	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-8 bis d-4 / Mel 60 mg/m ² d-2 bis d1 / Thiotepa 2x5mg/kg d-3 / OKT3 5mg d-5 bis d+7	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-8 bis d-4 / Mel 60 mg/m ² d-2 bis d1 / Thiotepa 2x5mg/kg d-3 / OKT3 5mg d-5 bis d+14	1 (1,0)
Flu 30 mg/m ² d-8 bis d-6 / OKT3 5mg d-5, bei Abbruch 1x Cyclo 500mg abs. zur Überbrückung, dann Wiederaufnahme	1 (1,0)
Flu Dosis-red 50% 30mg/m ² d-4 bis d-2 / Treo 10000 mg/m ² d-4 bis d-2	1 (1,0)
Mel 50 mg/m ² d-3 bis d-2	1 (1,0)
Mel 50 mg/m ² d-4 bis d-3	1 (1,0)
Mel 70 mg/m ² d-5 bis d-4	1 (1,0)
Thiotepa 5 mg/kg d-5 / Mel 100 mg/m ² d-4 bis d-3	1 (1,0)
Thiotepa 5mg/kg d-3 / Mel 50 mg/m ² d-4 bis d-3	1 (1,0)
Vel 1,3 mg/m ² d-5, d-2 / Cyclo 60mg/kg d-3, d-2	1 (1,0)

Anhang 2: Komorbiditätsscore für Patienten vor alloSZT (Sorrer et al., 2005)

			Beschreibung
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	1	Arrhythmien	Vorhofflattern, Vorhofflimmern, Sick-Sinus-Syndrom, ventrikuläre Arrhythmien
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	1	Herzerkrankungen	KHK, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Auswurffraktion $\leq 50\%$
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	1	entzündliche Darmerkrankungen	Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	1	Diabetes	falls medikamentöse Behandlung erforderlich
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	1	zerebrovaskuläre Erkrankung	TIA, Apoplex oder Hirnblutung
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	1	psychische Erkrankung	Depressionen oder Angstzustände, die psychiatrische Beratung oder Behandlung erfordern
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	1	leichtere Lebererkrankung	chronische Hepatitis, erhöhtes Bilirubin bis zum 1,5-fachen Normwert oder erhöhte GOT/GPT bis zum 2,5-fachen Normwert
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	1	Übergewicht	bei einem BMI > 35
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	1	Infektionen	falls antibiotische Therapie über den Tag der Transplantation hinaus erforderlich
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	2	rheumatische Erkrankungen	SLE, RA, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica, "mixed connective tissue disease"
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	2	Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre	nur wenn behandlungsbedürftig
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	2	stärkere Nierenerkrankung	Serumkreatinin $> 2\text{mg/dl}$, Dialysepflichtigkeit, post Nierentransplantation
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	2	leichtere Lungenerkrankung	Diffusions- und/oder Einsekundenkapazität $\leq 65\%$ oder Dyspnoe bei leichter Belastung
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	3	solider Tumor	alle früher behandelten Tumoren inklusive MM außer sonstigen Hauttumoren
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	3	Herzklappenfehler	außer MKPS
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	3	schwere Lungenerkrankung	Diffusions- und/oder Einsekundenkapazität $\leq 65\%$ oder Ruhedyspnoe oder Sauerstoffbedarf
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	3	schwerere Lebererkrankung	Leberzirrhose, erhöhtes Bilirubin $> 1,5$ -facher Normwert oder erhöhte GOT/GPT $> 2,5$ -facher Normwert
Gesamtscore:			

Anhang 3: Einteilung der GvHD - Teil 1

GVHD-Einteilung			
Patient: _____		Geburtsdatum: _____	
<u>Kategorien der akuten GVHD (aGVHD) und der chronischen GVHD (cGVHD)</u>			
(nach Filipovich et al., BBMT 2005, 11: 945-955)			
Kategorie	Eintritt der Symptome (nach allogener SZT oder DLI)	Zeichen der aGVHD (Staging-Bogen aGVHD)	Zeichen der cGVHD (Staging-Bogen cGVHD)
Akute GVHD			
Klassische aGVHD	<= d100	Ja	Nein
Pers./rekurrente/„late-onset“ aGVHD	> d100	Ja	Nein
Chronische GVHD			
Klassische cGVHD	Kein Zeitlimit	Nein	Ja
„Overlap“-Syndrom	Kein Zeitlimit	Ja	Ja

Anhang 4: Einteilung der GvHD - Teil 2

Stagingbogen zur akuten GvHD

Patient: _____ Geburtsdatum: _____ Untersuchungsdatum: _____

Einteilung der akuten GVHD

(aus Studienprotokoll MC-FludT.14L)

(acc. to Glucksberg et al., 1974; Przepiorka et al., 1995; Shulman et al., 1980)

1. Individual organs

Stage*	0	1	2	3	4
Skin	No evidence of GvHD	Exanthema < 25 % BS	Exanthema 25 - 50 % BS	generalized Erythroderma	generalized Erythroderma, bullous formation and desquamation
Liver	Bilirubin <34 µmol/l (<2 mg/dl)	Bilirubin 34 - 50 µmol/l (2-3 mg/dl)	Bilirubin 51 - 100 µmol/l (3-6 mg/dl)	Bilirubin 101 - 255 µmol/l (6-15 mg/dl)	Bilirubin > 255 µmol/l (> 15 mg/dl)
Gut	Diarrhoea < 500 ml/day	Diarrhoea 500 - 1000 ml/day or persisting nausea	Diarrhoea 1000 - 1500 ml/day	Diarrhoea > 1500 ml/day for ≥ 3 days	Severe pain +/- ileus

* Criteria for grading minimum degree of organ involvement required conferring that grade.

2. Overall grade of acute GvHD

Grade	Skin	Gut	Liver
0	0	0	0
I	1 to 2	0	0
II	3* or	1 or	1
III	0 to 3, and	2 to 3 or	2 to 4
IV	4, or	4, or	0 to 4 plus 4 of skin or liver

Grade	0	I	II	III	IV
Skin	0	1 - 2	3, or	0 - 3 and	4, or
Gut	0	0	1, or	2 - 3 or	4
Liver	0	0	1	2 - 4	and 0 - 4
		no clinical impairment	mild clinical impairment	moderate clinical impairment	extreme clinical impairment

Anhang 5: Einteilung der GvHD - Teil 3

Stagingbogen zur chronischen GvHD				
Patient: _____ Geburtsdatum: _____ Untersuchungsdatum: _____				
Einteilung der chronischen GVHD (© Prof. D. Wolf, Regensburg):				
(nach Filipovich et al., BBMT 2005, 11: 945-955)				
Organbeteiligung				
Stadium	0	I	II	III
Allgemeinzustand	Asymptomatisch und voll aktiv (ECOG 0, KPS/Lansky 100%)	Symptomatisch; aber keine Einschränkung im Alltag, ambulante Betreuung; Körperliche Einschränkung bei Anstrengung (ECOG 1, KPS/Lansky 80-90%)	Symptomatisch; ambulante Betreuung; Pat. kann sich selbst versorgen; > 50% der wachen Stunden außerhalb des Bettes (ECOG 2, KPS/Lansky 60-70%)	Symptomatisch; Pat. kann sich nur eingeschränkt selbst versorgen; > 50% der wachen Stunden im Bett (ECOG 3-4, KPS/Lansky < 60%)
Haut maculopapilläres Exanthem lichenoides Exanthem papulär-squamös ichtiös (extreme Schuppung) Hyperpigmentation Hypopigmentation Keratosis pilaris Erythem Erythroderma Poikiloderma Scleroderma Pruritus Haarbefall Nägelveränderungen %KOF	Keine Veränderungen	< 18% KOF mit lichenoiden, oder Ichthyosis-artigen Veränderungen, <u>keine</u> sklerodermiformen Veränderungen	18-50% KOF mit lichenoiden oder sklerodermiformen oder Ichthyosis-artigen Veränderungen aber keine „gefesselte Haut“, (Falten können noch erzeugt werden)	> 50% KOF mit lichenoiden oder sklerodermiformen oder Ichthyosis-artigen Veränderungen, sklerodermiforme Veränderungen, keine Faltenbildung möglich, „gefesselte Haut“ oder Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke oder Ulzerationen oder extremen Pruritus
Mund	keine Symptome Keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	milde Symptome mit typischen Veränderungen, aber normale orale Ernährung möglich	moderate Symptome und partielle Einschränkung der oralen Einfuhr	schwere Symptome mit typischen Veränderungen erhebliche Einschränkung der oralen Einfuhr
Augen Schirmer-Test >10 6-10 <5 nicht erfolgt	Keine Veränderungen	milde Augentrockenheit ohne Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität, <3x /Tag Augentropfen, asymptomatische Keratokonjunktivitis sicca	moderate symptomatische Keratokonjunktivitis, >3x/Tag Augentropfen oder Verschluss Tränenkanal <u>ohne</u> Beeinträchtigung des Sehvermögens	schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens durch Pseudomembranen Cornealulcera Sehverlust* Schmerzen, welche spezielle Brillengläser erfordert
GI-Trakt Gewicht: _____ kg	Keine Veränderungen	Schluckbeschwerden, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Durchfall ohne signifikanten Gewichtsverlust (Gewichtsverlust <5%)	Symptome mit Gewichtsverlust 5-15%	Symptome mit Gewichtsverlust >15% parenterale Zusatzernährung erforderlich oder Ösophagiale Dilatation erforderlich

Genital-Trakt	keine Symptome Keine Veränderungen oder minimale unspezifische Veränderungen	Symptome mit milden typischen Veränderungen aber kein Effekt auf Koitus und minimale Beschwerden bei gyn. Untersuchung	Symptome mit typischen Veränderungen und Schmerzen bei Koitus oder gyn. Untersuchung	Symptome mit schweren typischen Veränderungen (Strikturen, Verwachsungen der Labien, schwere Ulzerationen, Einführen des Spekulum nicht möglich)
Leber	Keine Veränderungen, normale Leberfunktion	Bili, ALAT, ASAT, AP < als 2x oberer Normwert (Bili < 51mmol/l)	Bili > 3mg/dl (>51µmol/l) oder Bilirubin und ALAT, ASAT, AP 2-5x oberer Normwert	Bili (>94µmol/l, >5,5mg/dl) oder ALAT, ASAT, AP >5x oberer Normwert
Lunge FEV1: _____ % DLCO: _____ %	keine Symptome FEV1<80% oder LFS =2	milde Symptome (z.B. Luftnot bei Treppensteigen) FEV1 60-79% oder LFS 3-5	moderate Symptome (z.B. Luftnot bei Gehen auf ebener Fläche) FEV1 40-59% oder LFS 6-9	Ruhedyspnoe (O2 Bedarf) FEV1 ≤39 oder LFS 10-12 Sauerstoffgabe erforderlich
Gelenke/ Fascien	Keine Kontrakturen	leichte Steifheit der Arme und Beine, leichte Bewegungseinschrän- kung ohne Beein- trächtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Steifheit der Arme und Beine oder Gelenkkontrakturen oder Erythem durch Fasciitis, moderate Beeinträchtigung der Beweglichkeit, (milde Beeinträchtigung der ATL)**	Schwere Gelenk- kontrakturen mit Beeinträchtigung der ATL (Unfähigkeit sich die Schuhe zuzubinden, Knöpfe aufzuknöpfen oder sich anzuziehen)
<p>***ATL = Aktivitäten des tägl. Lebens. Das Staging der pulmonalen Beteiligung sollte immer nach Symptomen und der pulmonalen Funktion (PFT) erfolgen. Im Falle einer Diskrepanz von Symptomen und der PFT sollte der höhere von beiden Werten benutzt werden.. Das Staging sollte primär mit dem Lung Function Score (LFS) erfolgen. Falls die DLCO nicht verfügbar ist, sollte die FEV1 benutzt werden Der LFS ist ein globaler Lungenfunktionswert bei Diagnose der Bronchiolitis obliterans. Dabei wird der % Wert des erwarteten Wertes von FEV1 und DLCO (korrigiert mit Hämatokrit aber nicht mit alveolar Volumen) in einen numerischen Wert umgewandelt: > 80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; < 40% = 6. Der LFS entsteht durch die Summe aus FEV1 Wert + DLCO Wert, mit einem Bereich von 2-12.</p> <p>andere Organbeteiligungen: _____ (die Schwere wird nach Beeinträchtigung der ATL beurteilt (mild =1, moderat =2, schwer =3))</p>				