

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele**

*Bedeutung des seriell bestimmten Spender-Chimärismus nach allogener
Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom*
Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Lea Kristin Dissen
aus Köln**

Würzburg, August 2019

Referent: Prof. Dr. med Stefan Knop
Korreferent: Prof. Dr. med. Paul-Gerhardt Schlegel
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.02.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine fantastischen Eltern,
Dr. Josef und Eva Maria Dissen

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Das Multiple Myelom	1
1.1.1 Definition Multiples Myelom	1
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie	3
1.1.3 Pathogenese	3
1.1.4 Klinik und Komplikationen	5
1.1.5 Diagnostik	6
1.1.6 Stadieneinteilung	7
1.1.7 Remissionsstadien	8
1.1.8 Therapie	9
1.1.8.1 allogene Stammzelltransplantation	11
1.2 Chimärismus	13
1.3 Fragestellung	14
2 Patienten und Methoden	15
2.1 Patienten	15
2.1.1 Patientenkohorte	15
2.1.2 Ethikvotum	15
2.1.3 Datenschutzvotum	15
2.1.4 Patientencharakteristika	16
2.1.5 Spender – Empfänger	17
2.2 Chimärismusanalyse	18
2.3 Statistische Methoden	19
2.3.1 Deskriptive Statistik	19
2.3.1.1 Klinische Daten	19
2.3.1.2 Chimärismusdaten	20
2.3.2 Univariate Überlebensanalyse	21
2.3.3 Multivariable Überlebensanalyse	21
3 Ergebnisse	23
3.1 Chimärismusanalyse	23
3.1.1 Engraftment	23
3.1.1.1 Chimärismusabfall	24

3.1.1.2 Chimärismusabfall ohne Rezidiv/Progression des MM	25
3.1.1.3 Chimärismusabfall mit Rezidiv/Progression des MM	26
3.1.1.4 Chimärismusabfall im peripheren Blut	26
3.1.1.5 Chimärismusabfall im Knochenmark	27
3.1.2 Chimärismusanalyse bei Auftreten eines Rezidivs	27
3.2 Art des Rezidivs	30
3.3 Univariate Analyse von Faktoren mit möglichen Einfluss auf das Endergebnis	32
3.3.1 Therapielinien und Remissionsstatus vor der allo SZT	33
3.3.2 Extramedulläre Erkrankung	35
3.3.3 Zytogenetik	36
3.3.4 Konditionierungstherapie und ATG	37
3.3.5 Charakteristika der Spender	38
3.3.6 weitere Vergleichsmerkmale	38
3.4 Zeitabhängige Variablen	38
3.4.1 chronische GVHD	39
3.4.2 DLI	40
3.5 Multivariable Analyse	42
4 Diskussion	44
5 Zusammenfassung	49
6 Literaturverzeichnis	50
7 Abkürzungsverzeichnis	58
8 Tabellenverzeichnis	60
9 Abbildungsverzeichnis	61
10 Anhang	62
Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Das Multiple Myelom

1.1.1 Definition

Das Multiple Myelom (synonym M.Kahler) gehört zu der Gruppe der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome und ist durch die klonale Proliferation terminal differenzierter Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert (1).

Mindestens 10% des Knochenmarks müssen durch monoklonale Plasmazellen infiltriert sein, um die Diagnose eines Multiplen Myeloms stellen zu können. Zusätzlich muss mindestens einer der folgenden Parameter vorliegen, um eine Behandlung zu beginnen: ein sogenannter Endorganschaden oder mindestens ein positiver Biomarker (2). Die Endorganschäden sind durch die CRAB-Kriterien „hypercalcemia“ (Hyperkalziämie), „renal disease“, „anemia“ und „bone disease“ (Knochenläsionen) charakterisiert. (vgl. Tabelle 1). Als Biomarker für das Multiple Myelom sind aktuell ein involvierte/nicht-involvierte Freileichtketten-Quotient über 100, klonale Plasmazellen im Knochenmark über 60% oder mehr als eine fokale Läsion im Ganzkörper-Magnet-Resonanztomographie zulässig. (vgl. Tabelle 2) (2).

CRAB-Kriterien	<ul style="list-style-type: none">• Hyperkalziämie: Serumkalzium $>0,25$ mmol/l (>1mg/dl) oberhalb des oberen Normwertes oder $2,75$mmol/l (>11 mg/dl)• Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance <40ml pro min oder Serumkreatinin >177µmol/l (>2mg/dl)• Anämie: >2 g/dl unter dem unteren Normwert oder Hb < 10 g/dl• Knochenläsionen: ≥ 1 Läsion mittels Röntgenaufnahme, CT oder PET-CT
----------------	---

Tabelle 1 CRAB-Kriterien

Biomarker	<ul style="list-style-type: none">• Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$• Verhältnis von beteiligten zu unbeteiligten freien Leichtketten im Serum ≥ 100 (Werte basieren auf dem serum Freelite assay von Binding Site)• Mehr als eine fokale Läsion im MRT > 5mm
-----------	---

Tabelle 2 Biomarker

Beim Multiplen Myelom mit einer extramedullären Manifestation – auch extramedulläre Erkrankung (Extramedullary Disease =EMD) genannt – werden monoklonale Plasmazellherde außerhalb des Knochenmarks festgestellt (3). Bei ca. 7-15% der Patienten wird eine EMD bei Erstdiagnose festgestellt. 6-20% der Patienten mit einem Rezidiv haben zudem eine EMD (4). Zu den Manifestationen gehören durch hämatogene Streuung entstandene, unabhängige Absiedlungen in Weichteilen und Organen, die Plasmazell-Leukämie, sowie Weichteiltumore mit direkter Verbindung zu ossären Herden (5). Die Patienten mit einer EMD weisen eine schlechtere Prognose auf (6-8). Bei der Plasmazell-Leukämie können Plasmazellen im Blut nachgewiesen werden. Per Definition müssen ein Anteil von 5 % der Zellen im manuellen Differenzialblutbild Plasmazellen sein und/oder eine absolute Plasmazellzahl von $\geq 0,5 \times 10^9/l$ vorliegen (2). Man unterscheidet eine primäre Form, d.h. bei Primärdiagnose auftretend (ca. 60-70% der Fälle) und eine sekundäre Form bei Patienten im Rezidiv (ca. 30-40%). Die Wahrscheinlichkeit bei Erkrankung an einem multiplen Myelom eine sekundäre Plasmazellleukämie zu entwickeln liegt bei ca. 1-2%. Diese Verlaufsform weist eine rasche Progredienz auf und hat eine sehr schlechte Prognose (9).

Man unterscheidet das symptomatische Multiple Myelom zudem von der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und dem „schwelenden Myelom“ (engl. smoldering myeloma). Die MGUS ist charakterisiert durch eine M-Protein – als M-Protein oder Paraprotein werden funktionslose, (un)vollständige Antikörper bezeichnet, die durch maligne entartete B-Zellklone produziert werden – unter 30g/l im Serum, klonale Plasmazellen im Knochenmark unter 10%, fehlende Organ- oder Knochenläsionen und das Fehlen von anderen proliferativen B-Zell-Erkrankungen (2). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein kumulatives Risiko von 1% pro Jahr besteht aus dem MGUS ein Multiples Myelom zu entwickeln (10). Es besteht keine Indikation für eine Therapie, jedoch sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Das schwelende Myelom (engl. smoldering myeloma) oder auch asymptomatische Myelom ist eine langsame Verlaufsform des Multiplen

Myeloms mit monoklonalen Immunglobulinen über oder gleich 30g/l und die Anzahl der klonalen Plasmazellen im Knochenmark über oder gleich 10%. Es weist jedoch keine Endorganschäden auf und ist daher asymptomatisch. Es muss wie das MGUS nicht therapiert werden, jedoch sollte es auch regelmäßig überwacht werden (2). Das schwelende Myelom weist ein Risiko von ca. 10% pro Jahr auf in ein Multiples Myelom zu transformieren (11).

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Das Multiple Myelom gehört mit ca. 10% zu den am häufigsten diagnostizierten hämatologischen Tumoren (dritthäufigste Neoplasie nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen) und ist der häufigste Tumor von Knochenmark und Knochen (2). Die Inzidenz liegt bei 5 Erkrankungen pro 100000 Einwohner bei Männern und 3-4 Erkrankungen pro 100000 Einwohner bei Frauen in Deutschland und hat sich in den letzten Jahren kaum verändert (12). Die Inzidenz in den USA wird mit 4,3 Erkrankungen pro 100000 Einwohnern ähnlich angegeben (2). Afroamerikaner erkranken doppelt so oft an einem Multiplen Myelom im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung, während die niedrigsten Inzidenzraten aus China und Japan berichtet werden, (13-17). Die Erkrankung tritt selten vor dem 35. Lebensjahr auf, die Erkrankungshäufigkeit steigt jedoch ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 66 Jahre (18). Eine familiäre Häufung ist selten, für Verwandte ersten Grades konnte jedoch ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden (19). Die Ätiologie der Erkrankung ist bislang unbekannt. Es werden jedoch verschiedene Faktoren wie eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlen, Pestiziden und Produkte der Gummiverarbeitung, sowie Adipositas und chronische Infektionen diskutiert (20-22).

1.1.3 Pathogenese

In den Keimzentren der peripheren lymphatischen Organe findet meistens die maligne Entartung der B-Zellen statt. Bei Eintritt in diese Keimzentren haben die B-Zellen schon einen Teil der Differenzierung, nämlich die V-D-J-Rearrangements und den Isotyp-switch, durchlaufen. Bei den folgenden

Differenzierungsschritten treten genetische Veränderungen auf, die dann zur Entstehung einer monoklonalen Plasmazell-Erkrankung führen (23). Bei verschiedenen Studien konnte in über 40% der Multiplen Myelom Fälle eine Trisomie von mindestens einem Chromosomen in den neoplastischen Plasmazellen nachgewiesen werden. Darüber hinaus weist eine andere Gruppe der Patienten typischerweise eine Translokation vor und zwar unter Beteiligung des Chromosoms 14, an der Stelle, wo die Gene liegen, die für die schweren Immunglobulinketten kodieren (24). Man spricht auch von einer primären IgH-Translokation.

Das Vorliegen einer Translokation $t(4; 14)$, $t(14; 16)$ und $t(14; 20)$ sowie die Deletion 17p13 und 1p und der Zugewinn von 1q sind mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Zusätzlich wurden auch die Monosomie 13 und die Deletion 13q als schlechte Prognosemarker diskutiert (25, 26). Nach Einführung von neuen Medikamenten wie z.B. Bortezomib – einem Proteasom-Inhibitor – zeigt sich jedoch in neueren Studien eine verbesserte Prognose für Patienten mit der Translokation $t(4;14)$ (27, 28), während insbesondere die Deletion 17p13 und 1p sowie die Amplifikation von 1q weiterhin eine schlechte Prognose aufweisen (28, 29).

Die klonale Vermehrung der entarteten Plasmazelle führt zu einer Knochenmarksinfiltration mit einer Verdrängung der normalen Hämatopoese und in vielen Fällen auch mit der Zerstörung des Knochens. Die Zerstörung des Knochens beruht auf einem Ungleichgewicht von Osteoklasten aktivierenden und Osteoblastenhemmenden Faktoren. Die malignen Plasmazellen sezernieren Wachstumsfaktoren und Zytokine, die zur einer Überproduktion von RANKL (receptor activator of NFkB ligand) und einer Hemmung der Produktion von Osteoprotegerin führen mit der Folge eines verstärkten Knochenabbaus (30). Die Plasmozytomzellen bilden Immunglobuline eines einzigen Idiotypen = monoklonale Immunglobuline. Am häufigsten (50%) wird Immunglobulin G (IgG) exprimiert, im Weiteren IgA zu 20% und IgD zu 2%. 20% der Patienten exprimieren nur Leichtketten(kappa oder lambda). Leichtketten-Myelome werden auch als Bence-Jones-Myelom bezeichnet (31). Eine Ausnahme stellen Patienten mit dem sogenannten asekretorischen Multiplen Myelom dar, bei

denen kein erhöhtes monoklonales Protein nachgewiesen werden kann. Patienten mit assekretorischen Multiplen Myelom machen ca. 2-3% der Multiplen Myelom Patienten aus (32).

1.1.4 Klinik und Komplikationen

Das Multiple Myelom ist bei Diagnosestellung zu 20% asymptomatisch (33). Oft findet man initial nur unspezifische Allgemeinsymptome wie Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit, Inappetenz, Durstgefühl, Gewichtsabnahme und leichtes Fieber. Ansonsten wird das klinische Erscheinungsbild oft erst durch die Symptome geprägt, die infolge der malignen Plasmazellproliferation, der Paraproteinproduktion, des Nierenversagens und der Immundefizienz entstehen (34). Die oben bereits beschriebenen CRAB-Kriterien sind dabei die typischen klinischen Symptome im Verlauf der Erkrankung.

Die häufigsten initialen klinischen Symptome sind Knochenschmerzen, Anämie, pathologische Frakturen und schwere bakterielle Infekte (35).

Vor allem die Knochenschmerzen werden oft zu Beginn der Erkrankung als „Rheuma“, Spondylosis deformans oder Lumbago fehlinterpretiert. Sie werden durch die Osteolysen hervorgerufen und sind oft fluktuierend, belastungsabhängig und können durch Kompressionsfrakturen oder pathologische Frakturen progredient werden. Zirka 80% der Patienten weisen röntgenologisch bei Diagnosestellung diffuse Osteopenie und/oder Osteolysen auf. Charakteristisch sind osteolytische, wie ausgestanzt erscheinende Defekte der Knochenstruktur wie man sie zum Beispiel am Schädel – bei dem sogenannte Schrotschussschädel-, am Becken und an der Wirbelsäule erkennen kann (36).

Die Anämie als Zeichen der Knochenmarkverdrängung durch die klonalen Plasmazellen tritt häufig auch im Verlauf der Erkrankung auf. Eine normozytäre, normochrome Anämie (Hämoglobin < 12g/dl) ist bei ca. 70% bereits bei Diagnosestellung nachweisbar und äußert sich oft mit Blässe, Schwäche, Müdigkeit, Palpitationen und Belastungsdyspnoe (18). Durch Blutungen aufgrund einer möglichen Thrombozytopenie und der Beeinträchtigung der

Thrombozytenaggregationsfähigkeit infolge der hohen Paraproteinkonzentration wird die Anämie oft verstärkt (37). Auch die Leukozyten können durch die Myelomzellen im Knochenmark verdrängt werden. Bei ca. 50% der Patienten kann im Differenzialblutbild eine milde Neutropenie festgestellt werden (18). Die Leukozytopenie beziehungsweise speziell die Granulozytopenie sind auch mitverantwortlich für die erhöhte Infektanfälligkeit. Zusätzlich sind die erniedrigte Plasmakonzentration der normalen Immunglobuline (Antikörpermangel), die Beeinträchtigung der primären Immunantwort auf Antigenstimulation mit verzögerter und reduzierter IgM-Produktion und schnellem Konzentrationsabfall des Immunglobulins und die zelluläre Immundefizienz, die durch die pathologische, quantitative und qualitative Veränderungen von B- und T-Zell-Populationen bedingt ist, als Faktoren der erhöhten Infektanfälligkeit bekannt (38).

Die Pathologie der Nierenschädigung beim multiplen Myelom ist multifaktoriell. Unter anderem kommt es durch Ablagerungen von Immunglobulin oder Leichtketten in den Nierentubuli (Cast-Nephropathie) sowie in den Basalmembranen der Glomeruli (Amyloidose) zur Schädigung der Niere. Bei zirka 50% kommt es zu einer Niereninsuffizienz und 10% werden durch diese Schädigungen dialysepflichtig (33).

Die Hyperkalzämie und ihre Komplikationen treten oft erst im fortgeschrittenen Stadium des Multiplen Myeloms auf. Durch den massiven Knochenabbau kommt es zu einer verstärkten Freisetzung von Kalzium mit hyperkalzämischen Krisen. Die Patienten leiden an Polyurie, Erbrechen und Somnolenz und die Nierenfunktion kann sich bis zum akuten Nierenversagen weiter verschlechtern (33).

1.1.5 Diagnostik

Häufig kann bereits vor Diagnosestellung eine deutlich erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit („Sturzsenkung“) mit einem 1-Stunden-Wert $>100\text{mm}$ nach der Westergren-Methode festgestellt werden (33). Zur einer kompletten Diagnostik bei Verdacht auf ein Multiples Myelom gehören ein komplettes Blutbild, die Laborwerte von Serum-Kalzium und von

Serumkreatinin, eine Serum und Urin-Protein-Elektrophorese mit Immunfixation, eine Untersuchung der freien Leichtketten im Serum und eine Knochenmarkuntersuchung. Zusätzlich sollte ein Ganzkörper-CT oder ein 18F-FDG PET/CT oder zumindestens ein konventionelles Röntgen des gesamten Skelettes (sog. Pariser Schema) zur Detektion von osteolytischen Knochenläsionen durchgeführt werden (32). Das 18F-FDG PET/CT ist eine spezielle Bildgebung, die mittels einem mit dem Radionuklid Fluor-18 markierten Zuckermoleküls einen erhöhten Stoffwechsel in malignen Geweben im menschlichen Körper nachweist.

Die Knochenszintigraphie zur Detektion von Knochenläsionen dagegen ist nicht geeignet, weil die osteolytischen Herde keine neuen Knochenformationen aufweisen und sich somit dieser Untersuchungsform entziehen (39). Bei Patienten mit fraglichem smoldering myeloma oder bei fraglichem Verdacht von fokalen Knochenmarkläsionen sollte ein Ganzkörper-MRT oder zumindest eine MRT von Becken und Wirbelsäule durchgeführt werden (40). Zur Sicherung der Diagnose eines multiplen Myeloms werden die Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (vgl. Tabelle 1) verwendet.

1.1.6 Stadieneinteilung

Zu der Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms gibt es zwei bekannte internationale Klassifikationen. Bereits 1975 wurde von Durie und Salmon die nach ihnen benannte erste Stadieneinteilung veröffentlicht. Sie sollte zur Prognose des Gesamtüberlebens der Patienten und mit der Tumormasse korrelieren (41) (vgl. Tabelle 3).

<u>Stadium I:</u> Erfüllung aller 4 Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hämoglobin-Wert > 10g/dl 2. Serum-Kalzium-Wert normal 3. Röntgenologisch normales Skelett oder nur eine solitäre Osteolyse 4. Geringe Konzentrationen monoklonaler Immunglobuline IgG <5 g/dl, IgA <3g/dl, Bence-Jones-Protein im Urin <4g/24h
<u>Stadium II:</u>	Weder zu Stadium I noch zu Stadium III passend
<u>Stadium III:</u> Eines oder mehrere Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hämoglobin-Wert < 8,5 g/dl 2. Serum-Kalzium-Wert erhöht 3. Fortgeschrittene osteolytische Knochenveränderungen

	4. Hohe Konzentrationen monoklonaler Immunglobuline IgG >7 g/dl, IgA >5g/dl, Bence-Jones-Protein im Urin >12g/24h
--	---

Tabelle 3 Durie und Salmon Klassifikation

2005 wurde dann das International Staging System (ISS) eingeführt, mit der Intention eine bessere Voraussage über das Gesamtüberleben zu treffen. Für die Einteilung sind nur die beiden Laborparameter β 2-Mikroglobulin (β 2-M) und Albumin im Serum erforderlich (42) (vgl. Tabelle 4). β 2-Mikroglobulin ist die leichte Kette des HLA1-Antigens und auf nahezu allen Zelltypen nachweisbar, insbesondere aber auf Lymphozyten. Da bei Lymphomen und auch dem Multiplen Myelom die Tumormasse dem Lymphozytenumsatz entspricht, wird β 2-Mikroglobulin ein wichtiger Faktor. Es wurde zudem festgestellt, dass die β 2-M-Konzentration ein wichtiger prognostischer Faktor ist (43, 44).

Stadium	Kriterien	Definition
I	Niedriges β 2-M	β 2-M <3,5 mg/l Albumin \geq 3,5 g/dl
II	Weder Stadium I noch III	β 2-M < 3,5 mg/l Albumin > 3,5 g/dl oder β 2-M = 3,5 mg/l bis < 5,5 mg/dl
III	Hohes β 2-M	β 2-M \geq 5,5mg/dl

Tabelle 4 ISS Klassifikation

1.1.7 Remissionstadien

2006 wurde von der IMGW ein System zur Klassifikation der Remissionstadien eingeführt, um den Erfolg einer Therapie besser einordnen und verschiedene Therapieregime besser miteinander vergleichen zu können (45):

- Complete Response (CR): weder in der Immunfixation im Serum noch im Urin kann ein Paraprotein festgestellt werden, außerdem darf keine Weichteilinfiltation vorliegen und weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark vorhanden sein
- Very good partial Response (VGPR): in der Immunfixation darf ein Paraprotein nachweisbar sein, jedoch nicht in Elektrophorese oder es

muss ein Rückgang des M-Gradientens im Serum um über 90% gegeben haben und der M-Gradient im Urin kleiner als 100mg/24h sein

- Partial Response (PR): der M-Gradient muss mindestens 50% im Serum oder 90% im Urin abgenommen haben
- Stable Disease (SD): keines der anderen Kriterien trifft zu
- Progressive Disease (PD): das Rezidiv ist definiert durch einen Anstieg des M-Proteins um mindestens 25% über den Ausgangswert bzw. das Plateau in der Remission und mindestens 0,5g/dl im Serum oder 200mg/24h im Urin. Auch extramedulläre Herde oder deren Wachstum sowie mehr als 25% Plasmazellen im Knochenmark oder neue Knochenläsionen werden als Progress definiert.

1.1.8 Therapie

Grundsätzlich besteht bei Patienten mit Multiplen Myelom erst dann eine Indikation zur Therapie, wenn die Erkrankung symptomatisch - mit den oben erwähnten myelombedingter Organschädigungen gemäß der CRAB-Kriterien oder den Biomarkern (vgl. Tabelle 2) - wird (33).

Bei der Therapieauswahl entscheidet man bei den Patienten zu welcher Risikogruppe sie gehören. Man unterscheidet eine Gruppe mit Standard-Risiko, von einer mit einem hohen Risiko für frühe Rezidive und kurzem Überleben (35) (vgl. Tabelle 5).

Risikogruppe	Charakteristika	Anteil bei Diagnosestellung	Mittleres Überleben nach Diagnosestellung
Hohes Risiko	ISS Stadium II/III und die Translokation t(4; 14) oder die Deletion del(17p13)	20%	2 Jahre
Niedriges Risiko	ISS Stadium I/II und jünger als 55 Jahre alt und keine t(4; 14), del(17p13) oder 1q21-Veränderungen	20%	10 Jahre
Standard-Risiko		60%	7 Jahre

Tabelle 5 Risikoeinteilung

Man unterscheidet mehrere Phasen der Therapie: die Induktionstherapie, falls der Patient dafür geeignet die Stammzelltransplantation, die Konsolidierungstherapie bzw. Erhaltungstherapie und die Therapie von einem Rezidiv (46).

Die Induktionstherapie richtet sich nach der Risikogruppe der Patienten, dem Alter der Patienten und den Komorbiditäten und beinhaltet z.B. 4 Zyklen Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit einem Standardrisiko.

Anschließend folgt bei geeigneten Patienten die Mobilisation von Blutstammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut mit Hilfe von G-CSF (Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor) und die autologe Stammzellapherese. Nach einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan folgt die autologe Stammzelltransplantation (auto SZT). Falls es bei Patienten, die jünger als 65 Jahren sind, zu keiner sehr guten Remission kommt, kann eine zweite autologe Stammzelltransplantation folgen (33, 47).

Eine Konsolidierungstherapie kann weitere Zyklen Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason enthalten (48).

Anschließend erfolgt die Erhaltungstherapie. Das Ziel dieser Medikamentengabe ist die Verhinderung eines Rezidivs. Für 2 Jahre oder als Dauertherapie bis zu einem Progress steht unter anderem Lenalidomid zur Verfügung (46, 49).

Die Therapie mit einer dreifachen Kombination wie z.B. Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason als Erhaltungstherapie nach der auto SZT wird von einigen Autoren als angemessen angesehen (50).

Bei Patienten, die über 75 Jahre alt oder multiple vorerkrankt sind, sollte die Dosis in jeder Phase angepasst werden.

Die Rezidivtherapie ist schwierig und es gibt viele Therapieregime, die sich danach richten, wie der Patient auf die vorherigen Therapien angesprochen hat, wie stark das Ausmaß des Rezidivs ist, ob der Patient für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist und ob das Rezidiv während eines

Therapieversuches oder nach Beendigung der Therapie aufgetreten ist. Falls ein Patient für eine auto SZT geeignet ist und diese noch nie erhalten hat oder die Remission über 18 Monate ohne Erhaltungstherapie oder über 36 Monate mit Erhaltungstherapie überschritten hat, sollte ein erneute Therapie mit einer Hochdosistherapie mit anschließender auto SZT begonnen werden (51). Daneben gibt es noch eine Reihe von Kombinationen, die in diversen Studien ihre Wirksamkeit gezeigt haben. Unter anderem Bortezomib plus Dexamethason, sogenannte „IMiDs“ (immunomodulatory drugs) wie Thalidomid, Lenalidomid oder Pomalidomid plus Dexamethason, Bortezomib plus Doxorubicin, Bendamustin plus Dexamethason oder eine Dreifachtherapie mit einem Proteasomeninhibitor wie Bortezomib, Carfilomib oder Ixazomib plus Dexamethason plus einem IMiD (33, 52, 53).

Die CD38⁺-Antikörper Daratumumab und SAR650984 werden ebenso wie Elotuzumab, ein Antikörper, der sich spezifisch gegen das Glykoprotein SLAMF7 (Signalling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7) eingesetzt (49, 54).

1.1.8.1 Allogene Stammzelltransplantation

Die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation (allo SZT) als Therapiemöglichkeit beim Multiplen Myelom wird in mehreren Studien kontrovers diskutiert (55-57). Generell gilt die allo SZT allgemein als einzige potenziell kurative Therapiemöglichkeit beim Multiplen Myelom. Damit verbunden ist jedoch eine erhebliche Toxizität und ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko während und nach der Transplantation.

Die Therapie mit der allo SZT besteht aus 3 Bausteinen: 1. die Konditionierung des Patienten vor der Transplantation, 2. der eigentlichen Stammzelltransplantation und 3. der Immunsuppression nach der Stammzelltransplantation.

Zusätzlich unterscheidet man zwischen einer myeloablativen und einer nicht-myeloablativen Konditionierung. Die Konditionierung besteht aus einer hochdosierten Ganzkörperbestrahlung und/oder einer intensiven Chemotherapie.

Bei der myeloablativen Konditionierung ist das Ziel, die körpereigene Blutbildung komplett zu unterbinden bzw. den Tumor komplett zu reduzieren. Damit verbunden ist jedoch eine höhere Mortalität als bei der nicht-myeloablativen Konditionierung (58).

Die nicht-ablative Konditionierung oder auch reduced-intensity-Konditionierung (RIC) ist seit den 2000er Jahren eine neue Therapieoption, insbesondere für ältere und vorerkrankte Patienten und mit einer geringeren Mortalität verbunden (59, 60). Es konnte gezeigt werden, dass eine höhere komplette Remission nach der myeloablativen Konditionierung im Vergleich zur dosisreduzierten Konditionierung erzielt wurde. Insgesamt zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied der beiden Optionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreie Überlebens (61).

Das Prinzip der nicht-myeloablativen Konditionierung ist durch immunkompetente Spenderzellen eine Tumorreduktion zu induzieren. Das zugrunde liegende Prinzip wird Graft-versus-leukaemia- oder ein Graft-versus-myeloma-Effekt genannt, d.h. eine Immunreaktion gegen die verbleibende Tumorzellen.

Die am häufigsten verwendeten Dosis-reduzierten Konditionierungsregime beim multiplen Myelom bestehen entweder aus niedrigdosierter Ganzkörperbestrahlung (2 Gy TBI) mit oder ohne Fludarabin oder aus der Kombination von Melphalan in einer mittleren Dosis (100-160 mg/m²) und Fludarabin (59, 60, 62, 63). In mehreren klinischen Studien wird jedoch auch Cyclophosphamid (64), Busulfan (65) oder Treosulfan (66) in Kombination mit Fludarabin untersucht.

Die hohe Mortalitätsrate von 0-50%(67-69), insbesondere nach myeloablativen Konditionierung hängt damit zusammen, dass es eine sehr hohe Gefahr von schwerwiegenden Infektionen gibt und dass es zur Graft-versus-Host-Disease (GVHD) kommen kann. Die Graft-versus-Host-Disease ist eine T-Zell und Antikörper vermittelte zytotoxische Reaktion von den transplantierten Immunzellen, die sich gegen den Empfänger richtet. Sie kann die Epithelzellen der Haut, den Darm und die Leber betreffen. Man unterscheidet zwischen einer akuten GVHD (aGVHD) innerhalb der ersten 100 Tagen nach der allo SZT und

der chronischen GVHD (cGVHD) nach über 100 Tagen nach der allo SZT. Bei persistierender Erkrankung oder bei Rezidiven nach allo SZT können durch die Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) und der damit verbundenen Graft-versus-Myeloma-Reaktion erneut lange Remissionen erreicht werden (70, 71). Zurzeit wird nun untersucht, in wie weit die präventive Gabe von DLI einen vorbeugenden Effekt auf eine Rezidiventwicklung hat.

1.2 Chimärismus

Der Begriff Chimäre kommt ursprünglich aus der griechischen Mythologie und leitet sich von dem griechischen Wort Chimaira, die Ziege, ab. Die Chimäre ist ein feuerschnaubendes Mischwesen aus der Halbfrau Echidna und dem hundertköpfigen Schlangwesen Typhon. Laut Homer bestand sie aus dem Kopf eines Löwen, dem Körper einer Ziege und dem Schwanz einer Schlange. 1907 wurde der Begriff von Winkler in der Medizin für einen Organismus eingeführt, der Zellpopulationen von anderen Individuen der gleichen oder einer anderen Art enthält (72). Zur Beschreibung von bestrahlten Mäusen, die allogene hämatopoetische Stammzellen erhalten haben, wurde der Begriff 1956 auch in der Transplantationsmedizin eingeführt (73).

Man unterscheidet den gemischten Chimärismus, der einen Zustand beschreibt, bei dem nach der allo SZT sowohl Spender- als auch Empfängerblutzellen nachweisbar sind, und dem kompletten Spenderchimärismus, wo nur noch Blutzellen des Spenders beim Empfänger vorhanden sind (74). Zusätzlich spricht man von einem split chimerism, wenn der Empfänger in einem Kompartiment, z.B. bei den Natural Killer-Zellen, einen kompletten Spenderchimärismus aufweist, dafür aber in einem anderen Kompartiment maximal ein gemischter Chimärismus nachweisbar ist (75, 76).

Die bereits sehr frühzeitig angewandte Methode zur Chimärismusbestimmung ist die Zytogenetik (74), die heute durch die Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) ergänzt ist. Sobald es eine chromosomale Differenz zwischen Spender- und Empfängerhämatopoese gibt, kann diese Methode angewendet werden (77). Heutzutage ist die Polymerasekettenreaktion (PCR) von einer variablen Zahl von Tandem Repeats (VNTRs) oder der sogenannten short tandem

repeats (STR) die Methode der Wahl zur Bestimmung des Spenderchimärismus (78, 79). Durch die hohe Empfindlichkeit dieser Methode können bereits nach einigen Tagen Aussagen über das Engraftment getroffen werden. Dies bereits häufig vor dem Erscheinen der ersten peripheren Blutzellen (80).

Chimärismus-Analysen sind deshalb ein Bestandteil der monatlichen Verlaufskontrollen von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen bis zu ein bis zwei Jahre nach der allo SZT. Insbesondere bei Patienten mit gemischtem Spenderchimärismus oder drohendem Rezidiv aber auch bei allen Patienten zur Beurteilung der Remission wird generell ein engmaschiges Chimärismusmonitoring von peripherem Blut und auch der Knochenmarkpunktaten empfohlen (81).

1.3 Fragestellung

Bei der vorliegenden Dissertation soll untersucht werden, ob die Analyse des Spenderchimärismus im Knochenmark und/oder im peripheren Blut ein Rezidiv nach allo SZT vorhersagen kann.

Durch das längere Überleben aufgrund der ständigen Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten bei den Patienten, die am MM erkranken, und die hohe Therapie-assoziierte Mortalität bei der allo SZT, wird die allo SZT als Therapieoption kontrovers diskutiert. In der der Dissertation zu Grunde liegenden Patientengruppe wurde daher auch untersucht, welchen Einfluss das Remissionsniveau und die Wahl der Konditionierungstherapie auf die Ergebnisse einer allo SZT - beim MM haben. Ferner wurde untersucht, ob das Auftreten einer GVHD einen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit hat. Schließlich ist die Gabe von DLI, EMD und die Rolle von Hochrisikotypen im Hinblick auf den Einfluss auf das Gesamtüberleben untersucht worden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenkohorte

In diese retrospektiven Analyse wurden 155 Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die zwischen Januar 2006 und Dezember 2014 eine allogene Stammzelltransplantation (allo SZT) in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums der Julius-Maximilian-Universität Würzburg, in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums der Carl-Gustav-Carus-Universität in Dresden oder in der DKD Helios Klinik in Wiesbaden durchliefen. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen mindestens ein Spenderchimärismus aus dem peripheren Blut oder dem Knochenmark im Labor für Molekulare Diagnostik AgenDix GmbH in Dresden bestimmt wurde. Die Chimärismusdaten wurden von AgenDix bereitgestellt. Zur Erhebung der klinischen Parameter standen die Patientenakten sowie die digitalen Daten-Programme „SAP“ bzw. „ORBIS“ zur Verfügung. Die Recherche zu dem weiteren Krankheitsverlauf nach der allo SZT erfolgte zum Teil telefonisch oder per E-Mail mit den behandelten Ärzten.

2.1.2 Ethikvotum

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, deren Daten ausschließlich im Rahmen der klinischen Routine erhoben worden sind. Ein Ethikvotum war aus diesem Grund und der von allen analysierten Patienten zuvor unterzeichneten Einverständniserklärung (siehe 2.1.3) nicht erforderlich.

2.1.3 Datenschutzvotum

Alle Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, hatten vor allogener Transplantation schriftlich die Einwilligung in der Erfassung von anonymisierten Daten zur Krankheitsgeschichte und der Weitergabe an Dritte durch das DRST (Deutsche Register für Stammzelltransplantation) gegeben. Explizit ist die Auswertung für nationale und auch internationale Forschungsvorhaben in dieser befreienden Regelung enthalten.

„Der DRST unternimmt große Anstrengungen, den Vorgaben des Datenschutzes zu genügen. Die Erfassung, Bearbeitung und Weitergabe der Daten durch das DRST-Sekretariat wurden mit den zuständigen Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Essen abgestimmt. Ferner haben sich die meldenden Zentren ihrerseits vertraglich dazu verpflichtet, ihre Arbeit durch einen lokalen Datenschutzbeauftragten ständig überprüfen zu lassen“ (siehe Anhang).

2.1.4 Patientencharakteristika

59 Patienten (38%) waren weiblich, 96 (62%) männlich. 11,6% der Patienten (n=18) waren bei Erstdiagnose unter 45 Jahre alt, 88,4% (n=137) über 45 Jahre alt. 35 Patienten (22%) durchliefen die allo SZT als Erstlinientherapie, 60 (38,7%) nach dem ersten Rezidiv und ebenfalls 60 Patienten (39%) nach dem zweiten oder anschließenden Rezidiv. Zum Zeitpunkt der allo SZT befanden sich 45 Patienten (29%) im Remissionsstadium CR/VGPR, 88 Patienten (57%) in PR/SD und 22 Patienten (14%) in dem Stadium der Progressiven Erkrankung. Die Verteilung der verschiedenen Subtypen des Multiplen Myeloms war folgendermaßen: 82 Patienten (52,9%) mit IgG, 42 (27,1%) mit IgA, 23 (14,8%) mit Leichtketten, 8 (5,2%) mit einem nicht-sekretorischen Typ und 1 Patient (0,6%) mit IgD. Der Großteil der Patienten (n=113, 73,0%) befand sich bei Erstdiagnose bereits in dem Durie und Salmon Stadium III, 22 Patienten (14,1%) im Stadium II und 13 (8,0%) in Stadium I. Zur Analyse der Zytogenetik konnten bei 88 von 155 Patienten Daten erhoben werden. Es wurde bei 54 Patienten (61,4%) ein Standardrisiko gefunden, während bei 34 Patienten (38,6%) ein FISH definiertes Hochrisikoprofil mit einer Deletion 17p (n=15), Translokation t(4;14) (n=15) oder +1q21 (n=5) vorlag.

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag bei 45 Monaten. Das Gesamtüberleben (OS) wurde ab dem Zeitpunkt der allo SZT bis zum Tod oder bis zur letzten dokumentierten Nachuntersuchung erfasst.

2.1.5 Spender-Empfänger

37 Patienten (24%) erhielten die allo SZT von einem sogenannten matched-related-donor (MRD) – einem Spender aus der eigenen Familie mit 10 von 10 übereinstimmenden HLA-Merkmalen. Die 5 wichtigsten HLA-Merkmale bzw. Humanen Leukozyten-Antigene A, B, C, DRB1 und DQB1 liegen auf einem einzigen Chromosom – nämlich Chromosom 6 – und werden gemeinsam als sogenannter Haplotyp vererbt. Ein optimaler Spender weist somit 10 übereinstimmende HLA-Merkmale (2 Haplotypen mit jeweils 5 HLA-Merkmalen) auf.

Von einem sogenannten matched-unrelated-donor (MUD) – einem unverwandten Spender mit 10 von 10 übereinstimmenden HLA-Merkmalen – erhielten 86 Patienten (55%) das Transplantat.

Die anderen 31 Patienten (20%) erhielten das Transplantat von einem mismatched related or unrelated donor (MM) – einem verwandten oder nicht-verwandten Spender mit maximal 9 von 10 übereinstimmenden HLA-Merkmalen. (vgl. Tabelle 6)

Patienten- charakteristika	fehlende Werte (%)		n	%
<45 Jahre alt	0 (0,0)		18	11,6
MM Klassifikation	0 (0,0)	IgG	82	52,9
		IgA	42	27,1
		Leichtketten	23	14,8
		IgD	1	0,6
		nicht sekretorisch	8	5,2
Salmon&Durie Stadium	4 (2,4)	I A/B	13	8
		II A/B	22	14,1
		III A/B	113	73
Zytogenetik	68 (43,8)	del 17p	15	9,6
		t (4;14)	13	8,3
		+1q21	5	3,2

		Standardrisiko	54	34,8
RIC Konditionierung	0 (0,0)		155	100
		Melphalan/ Fludarabin	63	40,6
		Treosulfan/ Fludarabin	85	54,8
		Andere	10	6,6
Immunsuppression	3 (1,9)	ATG	121	78
		Cyclosporin A, MTX	114	73,5
		Cyclosporin A, MMF	39	25,1
Spendertyp	0 (0,0)	MRD	37	23,9
		MUD	86	55,4
		MM	31	20
Zeitpunkt der allo SZT	0 (0,0)	Erstlinientherapie	35	22,6
		Zweitlinientherapie	60	38,7
		mindestens Drittlinientherapie	60	38,7
100-Tage-TRM			25	16,1

Tabelle 6 Patientencharakteristika

2.2 Chimärismusanalyse

Die Chimärismusanalyse wurde bei AgenDix GmbH – Applied Genetic Diagnostics – in Dresden durchgeführt. Die Daten wurden von AgenDix bereitgestellt. Insgesamt waren es so möglich 2324 Chimärismusbefunde (126 aus dem Knochenmark und 2198 aus dem peripheren Blut, Median: 12 pro Patient) für diese Studie auszuwerten. 12 Tage war der mediane Zeitraum von der allogenen Stammzelltransplantation bis zur ersten Beurteilung des Spenderchimärismus (Wertebereich 3-62 Tage). Der Median der

Beobachtungsdauer des Spenderchimärismus war 15 Monate (Wertebereich 0-92 Monate). (vgl. Tabelle 7)

Die Spenderchimärismen wurden durch die short-tandem-repeats(STR)-PCR-Methode (HumanType Chimera, Biotype GmbH, Dresden, Deutschland) im gesamten Blut oder im Knochenmark bestimmt, indem eine validierte und vielfältige STR-Analyse mit einer dokumentierten Sensitivität von 1% verwendet wurde (82, 83). Ein Chimärismusstatus von über 99% des Spendersignals wurde dabei als *voller* oder *kompletter Spenderchimärismus* bewertet (84). In ausgewählten Fällen wurde der T-Zell- und Granulozyten-Spenderchimärismus separat beurteilt (85) .(vgl. Tabelle 7)

Chimärismusanalysen im Agendix Labor entsprechen der DIN/ISO 15189;2013 Norm. Zudem nimmt das Labor regelmäßig an den Eignungsprüfungen von UKNEQAS teil.

Chimärismusanalysen	n	%
Insgesamt	2324	
peripheres Blut	2198	94,5
Knochenmark	126	5,4

Tabelle 7 Chimärismusanalysen

2.3 Statistische Methoden

Sämtliche Daten wurden manuell in anonymisierter Form mit der Hilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics for Windows 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) ausgewertet. Für die Darstellung der Statistiken zu der Analyse des Spenderchimärismus wurde das Programm Graph Pad Prism (Version 6.07 for Windows; GraphPad Software, La Jolla CA) angewendet (<http://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>).

2.3.1 Deskriptive Statistik

2.3.1.1 Klinische Daten

Folgende evaluierte Daten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle eingefügt und gegliedert: Geschlecht, Subtyp der schweren und leichten Ketten, Stadium nach Salmon und Durie bei Erstdiagnose, Datum der Erstdiagnose, Zytogenetik

bei Erstdiagnose, Therapien vor der allo SZT, Remissionsstatus vor der allo SZT, Datum der allo SZT, Zeitraum von Erstdiagnose bis zur allo SZT, Art der Konditionierungstherapie, Klassifikation des Stammzellspenders, Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung, akute und chronische GVHD, Remissionsstatus nach der allo SZT, Remissionsstatus zum Zeitpunkt des Follow-Ups, Datum des Rezidives, Art des Rezidives, Knochenmarkinfiltration bei Rezidiv, Lokalisation eines extramedullären Befalls, ein extramedullärer Befall oder Plasmazellleukämie vor der allo SZT, DLI als präemptive Maßnahme nach der allo SZT, Follow-Up Datum, Überlebensstatus, Todesdatum und Todesursache. Die Daten zur Person wurden pseudonymisiert.

Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf den Remissionsstatus vor der allo SZT und nach der allo SZT gelegt, um den Einfluss des Remissionsstatus auf das Ergebnis nach der allo SZT besser beurteilen zu können. Ebenso wurden die Zytogenetik und die Art der Konditionierung der einzelnen Patienten in Bezug auf ein unterschiedliches Endergebnis nach der allo SZT untersucht.

Nach den Remissionskriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und den Kriterien der International Myeloma Working Group von 2006 erhoben (45) wurde das Ansprechen der Erkrankung vor und nach der Transplantation eingeteilt und untersucht (86).

2.3.1.2 Chimärismusdaten

Mithilfe der AgenDix GmbH wurden zur Beurteilung des Spenderchimärismus folgende Parameter ebenfalls in einer Excel-Tabelle erfasst: Bester Spenderchimärismus im peripheren Blut, bester Spenderchimärismus im Knochenmark, der Spenderchimärismus zum Zeitpunkt der Rezidivs im peripheren Blut und der Spenderchimärismus zum Zeitpunkt des Rezidivs im Knochenmark.

2.3.2 Univariate Überlebensanalyse

Eine univariate Analyse ist eine eindimensionale Analyse, bei der ein einziges Merkmal in Bezug auf ein Endpunkt untersucht wird, obwohl das Merkmal von verschiedenen Variablen abhängig sein kann.

In der der Dissertation zu Grunden liegenden univariaten Analyse wurde mit der Kaplan-Meier-Methode gearbeitet. (Kaplan EL, 1985; Ziegler et al., 2007b). Als klinische Endpunkte wurden dabei in Anlehnung an die American Society of Hematology/US Food and Drug Administration Workshop on Clinical Endpoints in Multiple Myeloma (Anderson et al., 2008) bis zum Tod als Ereignis für das Gesamtüberleben (OS, overall survival) und Tod oder Progress als Ereignis für das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival) bzw. Beginn einer Rezidivtherapie definiert.

Damit die Patienten, die in Remission an den Folgen der allo SZT versterben, auch in die Statistik des PFS einfließen, war es besonders wichtig den Tod als Ereignis fürs PFS zu definieren.

So konnte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, dass ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintrat. Grafisch wurden diese Überlebenszeitanalysen durch die Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Um die Merkmale in der Überlebenszeitanalyse miteinander vergleichen zu können, wurde der Log-Rank-Test angewendet. Der Log-Rank-Test überprüft, ob die Überlebenszeiten in zwei oder mehreren Gruppen gleich lang sind. Man untersucht nicht nur einen bestimmten Zeitpunkt, sondern den gesamten Beobachtungszeitraum.

Für das PFS und das OS wurden so von der allo SZT bis zum Eintreten eines Krankheitsprogress, bis zum Tod oder bis zum letzten „Follow-Up“ univariate Vergleiche mithilfe des Log-Rank-Tests hergestellt.

2.3.2 Multivariate Überlebensanalyse

Eine multivariate Analyse ist eine mehrdimensionale Analyse, in der verschiedene Merkmale in Bezug auf einen Endpunkt, hier das Überleben untersucht werden. Sie dient der Untersuchung von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit.

Die Variablen mit einem signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p-Wert < 0.05) in den univariaten Überlebensanalysen wurden deshalb in das multivariable Modell transferiert und mit dem Cox-Regression-Modell ausgewertet (87).

Das Cox-Regression-Modell ist ein Verfahren zur Schätzung des Einfluss unabhängiger Variablen auf die Dauer bis zum Eintreten eines Ereignisses, hier das Überleben. Zum Vergleich von Überlebensraten zwischen zwei verschiedenen Gruppen von Patienten wurde die Hazard Ratio berechnet. Die Hazard Ratio ist ein deskriptives Maß und berechnet sich als ein Quotient aus den Hazardraten von zwei Gruppen. Die Hazardrate bezieht sich auf einen bestimmten Zeitraum und gibt die Wahrscheinlichkeit in diesem Zeitraum an, mit dem für einen Menschen – hier einem Patienten – ein bestimmtes Ereignis – hier das Überleben – eintritt.

Für die zeitabhängige Variablen, das heißt Variablen, die zum Startzeitpunkt – der allo SZT – noch unbekannt sind oder sich mit der Zeit verändern, wurde eine Analyse zum Zeitpunkt 6 Monate und 1 Jahr nach der allo SZT verwendet. In dieser Studie wurden folgende Parameter untersucht: die chronische GVHD und die präemptive DLI.

3 Ergebnisse

Insgesamt gesehen lag das mediane Gesamtüberleben der Patienten bei 53 Monaten. Von der allo SZT bis zum Eintreten eines Krankheitsprogresses, bis zum Tod oder bis zum letzten dokumentierten Nachuntersuchung wurde das PFS analysiert. Der Median lag hier bei 14 Monaten.

Die Therapie assoziierte Mortalität (TRM) in den ersten 100 Tagen lag bei 16%. Der Mehrheit der Patienten erhielt eine nicht-ablative Konditionierung mit Treosulfan/Fludarabin (n=85, 55%) oder Melphalan/Fludarabin (n=63, 41%).

3.1 Chimärismusanalyse

In dieser Arbeit wurde der Status des Spenderchimärismus über einen längeren Zeitraum betrachtet, um zu untersuchen, ob es zu einem Engraftment oder einem Transplantatversagen nach der allo SZT gekommen ist. Außerdem wurde das Auftreten einer Veränderung des Spenderchimärismus in Hinblick auf den Krankheitszustand nach der allo SZT – d.h. Remission, Rezidiv oder Krankheitsprogress – analysiert. Im Folgenden werden die einzelnen Analysen separat gezeigt.

3.1.1 Engraftment

Abgesehen von 2 Patienten, die sehr früh, nämlich an Tag 8 und 10 nach der allo SZT verstorben sind, haben alle anderen Patienten einen vollen/kompletten Spenderchimärismus nach der Transplantation erzielt. Es gab somit keinen Fall von primären Transplantatversagen. Auch im weiteren Beobachtungszeitraum kam es nicht zu einer Transplantatabstoßung. Wenn man den frühen Zeitraum des Engraftment – also des Anwachsens des Transplantates nach allo SZT genauer betrachtet (Tag 0-30 nach allo SZT), konnte eine Gesamtzahl von 575 Spenderchimärismen von 126 der 155 Patienten ausgewertet werden. Bei der großen Mehrheit der Patienten (97%) zeigte sich ein schnelles und stabiles Engraftment mit einem vollen Spenderchimärismus innerhalb dieser ersten 30 Tage. (Abb.1)

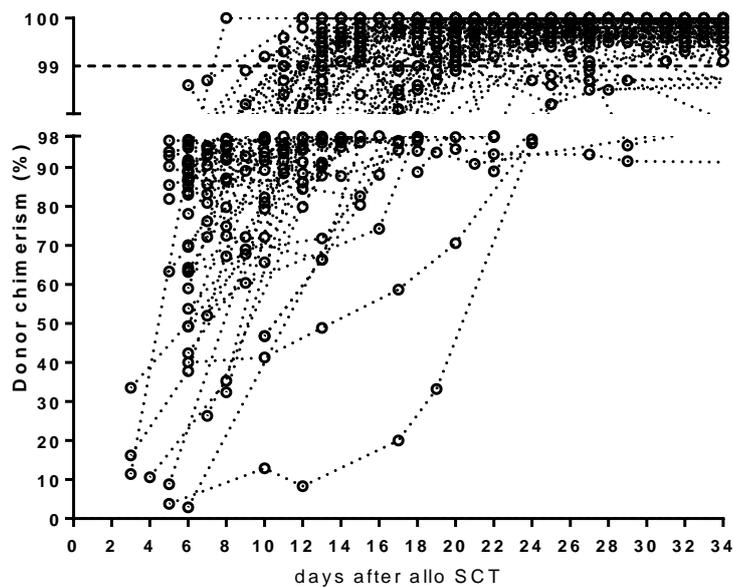


Abb.1 Engraftment in den ersten 30 Tagen

Diese Abbildung zeigt den individuellen Chimärismus von 126 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage. Die x-Achse entspricht dabei der Zeit, d.h. die Tage nach der allo SZT, die y-Achse dem Spenderchimärismus in %. Ab einem Wert $\geq 99\%$ spricht man von einem vollen oder kompletten Chimärismus (oberhalb der gestrichelten Linie).

3.1.1.1 Chimärismusabfall

Insgesamt konnte man bei 44 Patienten (28% von allen Patienten) nach der allo SZT einen Abfall des Spenderchimärismus beobachten – vor allem in den ersten sechs Monaten. Bei dem Großteil dieser Patienten (70%) mit einem abfallenden Spenderchimärismus (n=31) kam es dabei auch zu einem Rezidiv oder einem Krankheitsprogress des Multiplen Myeloms. Nur bei 13 Patienten kam es trotz anhaltender Remission zu einem abfallenden Spenderchimärismus. (Abb.2)

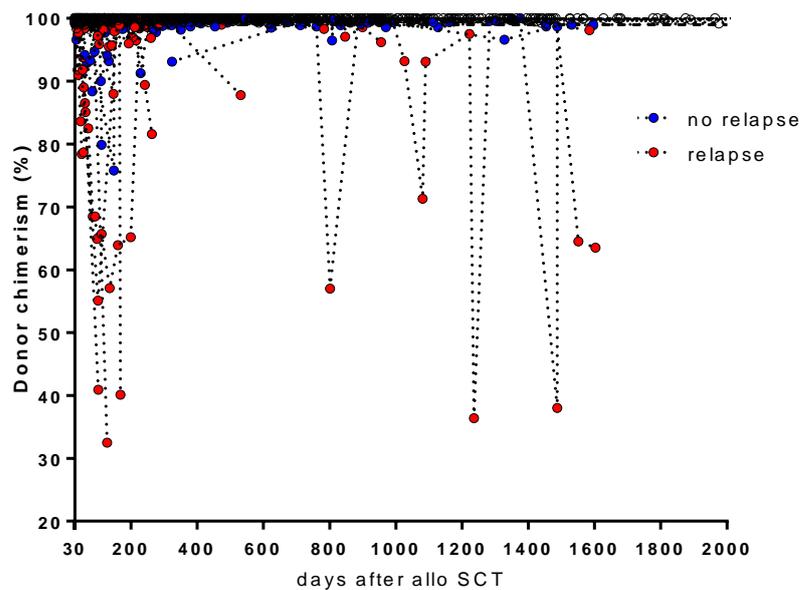


Abb.2 Abfall des Spenderchimärismus Tag 30 bis 2000

Diese Abbildung zeigt den Abfall des Spenderchimärismus bei 44 Patienten im Zeitraum nach der allo SCT. Die x-Achse entspricht dabei der Zeit, d.h. die Tage nach der allo SZT, die y-Achse dem Spenderchimärismus in %. Die roten Punkte markieren die Patienten, die ein Rezidiv erlitten, die blauen Punkten markieren Patienten in Remission.

3.1.1.2 Chimärismusabfall ohne Rezidiv/Progression des MM

Betrachtet man die Patienten mit abfallendem Spenderchimärismus in Remission nach der allo SZT, zeigte sich ein minimaler Abfall. Hauptsächlich lag der Spenderchimärismus bei diesen Patienten zwischen 98 und 99%. Lediglich 4 Patienten in Remission wiesen einen Spenderchimärismus unter 98% auf. Tiefe Chimärismusabfälle wurden bei einem Patienten mit akuter GvHD und einem Patienten mit EBV-assoziierten lymphoproliferativer Erkrankung beobachtet. Interessanterweise erhielten alle 4 Patienten die allo SZT als Teil der Erstlinientherapie (Abb.3).

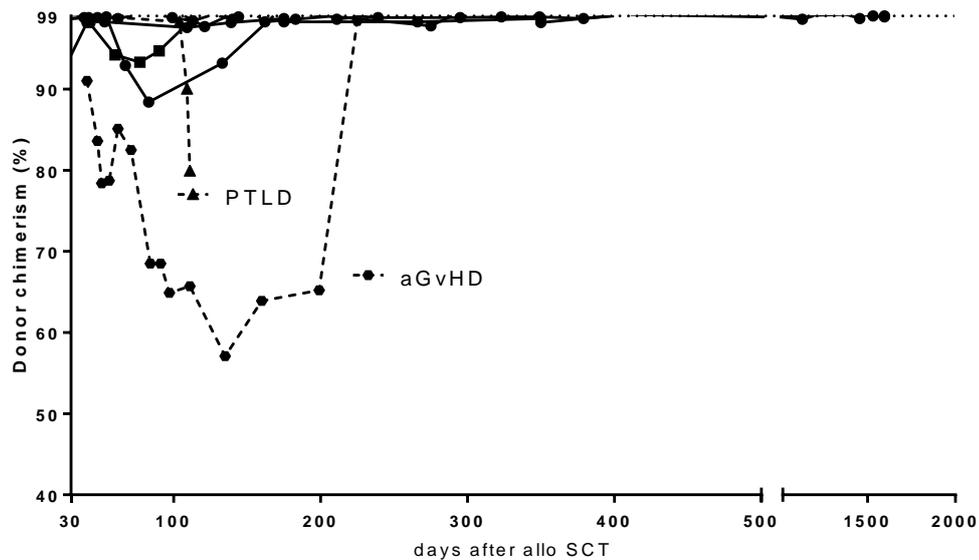


Abb.3 Abfall des Spenderchimerismus im peripheren Blut bei Patienten in Remission
 Diese Abbildung zeigt die 4 Patienten in Remission, wo es zu einem Abfall des Spenderchimerismus im peripheren Blut kam. Die x-Achse entspricht dabei der Zeit, d.h. die Tage nach der allo SZT, die y-Achse dem Spenderchimerismus. Der Fall, der mit einer aGVHD assoziiert war, ist mit der gestrichelten Linie mit den Punkten markiert. Der Fall, der mit der von EBV getriggerten PTLD – lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation – in Verbindung gebracht wird, ist mit der gestrichelten Linie mit den Dreiecken markiert.

3.1.1.3 Chimärismusabfall mit Rezidiv/Progression des MM

Bei der Betrachtung der Patienten, die ein Rezidiv entwickelt haben und dabei den vollen Spenderchimerismus verloren haben, wurde der Spenderchimerismus im peripheren Blut getrennt von dem im Knochenmarkt untersucht.

3.1.1.4 Chimärismusabfall im peripheren Blut

Bei 5 von 17 Patienten, die einen abfallenden Spenderchimerismus im peripheren Blut aufwiesen, konnte eine Plasmazelleleukämie zum Zeitpunkt des Rezidivs festgestellt werden. Diese Patienten wiesen einen Spenderchimerismus von < 98% auf. Allerdings sollte erwähnt werden, dass es kein systematisches Screening der Patienten auf eine Plasmazelleleukämie in den teilnehmenden Zentren gab, so dass die Anzahl der Patienten mit

Plasmazelleukämie ggf. noch höher ist. Ein einziger Patient erhielt zum Zeitpunkt des Rezidivs eine autologe Stammzelltransplantation, so dass sein Spenderchimärismus konsequenterweise auf 0% fiel. (Abb. 4)

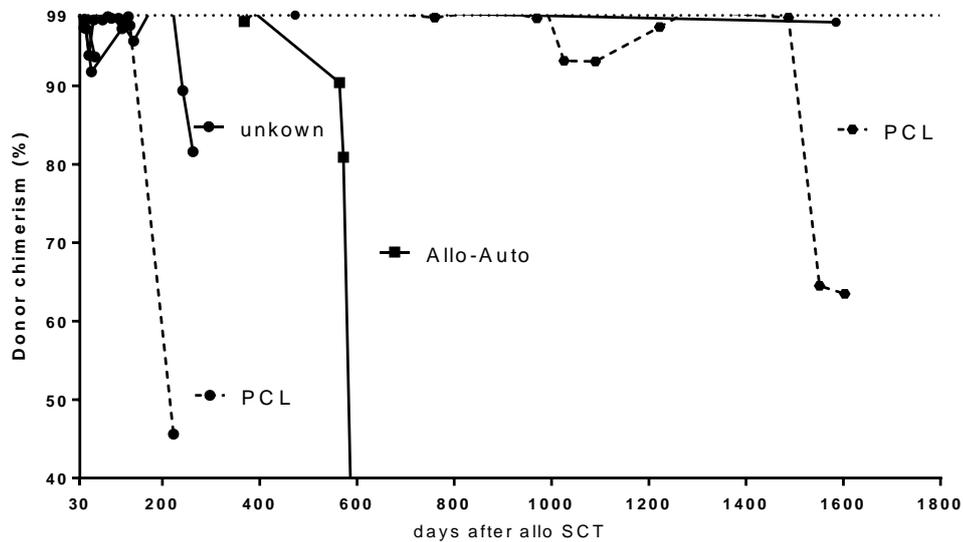


Abb.4 Abfall des Spenderchimärismus im peripheren Blut bei Patienten mit Rezidiv
 Diese Abbildung zeigt den Abfall des Spenderchimärismus im peripheren Blut bei 17 Patienten. Die x-Achse entspricht dabei der Zeit, d.h. die Tage nach der allo SZT, die y-Achse dem Spenderchimärismus in %. Die mit PCL markierten Kurven entsprechen den Patienten, die eine Plasmazelleukämie entwickelten. Die mit allo-auto markierte Kurve ist dem Patienten aus der Kohorte zuzuordnen, der im Zuge des Rezidivs eine autologe Stammzelltransplantation erhielt.

3.1.1.5 Chimärismusabfall im Knochenmark

Bei 19 Patienten konnte ein gemischter Spenderchimärismus im Knochenmark nachgewiesen werden. Davon zeigten 2 Patienten einen gemischten Spenderchimärismus in direktem Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Behandlung. (Abb.5)

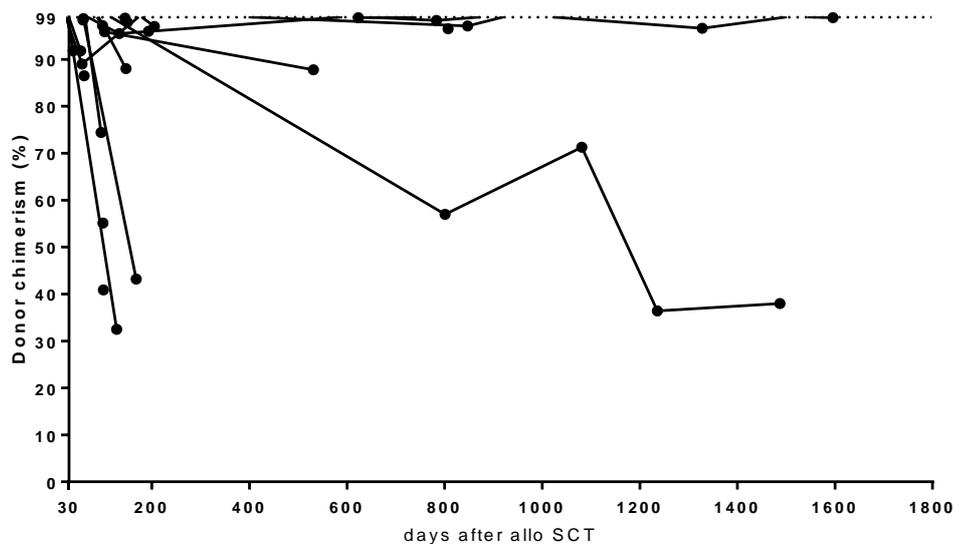


Abb.5 Abfall des Spenderchimärismus im Knochenmark

Diese Abbildung zeigt 19 Patienten mit einem gemischten Spenderchimärismus nach der allo SCT. Die x-Achse entspricht dabei der Zeit, d.h. die Tage nach der allo SZT, die y-Achse dem Spenderchimärismus in %.

In den meisten Proben konnte kein direkter proportionaler Zusammenhang zwischen der Prozentzahl der Knochenmarkinfiltration, die immunhistochemisch untersucht wurde, und der Prozentzahl des Spenderchimärismus im Knochenmark festgestellt werden.

3.1.2 Chimärismusstatus bei Auftreten eines Rezidivs

Außerdem wurde untersucht, ob ein absinkender Spenderchimärismus prädiktiv für ein Rezidiv des Multiplen Myeloms ist, indem man den Spenderchimärismus zu dem Zeitpunkt des Krankheitsprogress innerhalb eines Zeitraumes von plus/minus 50 Tagen bestimmt. Dieser Zeitrahmen wurde gewählt, da die Analyse des Spenderchimärismus nicht immer parallel mit dem serologischen Myelom Staging durchgeführt wurde. Bei der Auswertung dieser Patientengruppe hatten 76 von 155 Patienten ein Rezidiv oder Progress der Krankheit erlitten. Von diesen Patienten kam es lediglich bei 36 % (n=27) zu einem Abfall des vollen Chimärismus, sodass bei knapp 2/3 (n=49) trotz Krankheitsprogress kein Einfluss auf den Spenderchimärismus trotz mehrerer aufeinander folgender Messungen festzustellen war. Die Analyse des

Spenderchimärismus im Knochenmark war dabei geringfügig sensitiver und spezifischer für das Feststellen eines Rezidivs als die Analyse in dem peripheren Blut. Die Sensitivität bei der Untersuchung aller Proben lag bei 36%, d.h. in 36% der Fälle wurde das Rezidiv durch die Untersuchung als Rezidiv erfasst. Die Spezifität bei den Untersuchungen aller Proben lag bei 82%, d.h. in 82% der Fälle wurden die Patienten ohne Rezidiv auch durch die Analyse als rezidivfrei erfasst. Unterteilt in die beiden unterschiedlichen Untersuchungsproben Knochenmark und peripheres Blut ergab sich eine Sensitivität von 26% und eine Spezifität von 85% für peripheres Blut, und von 55% und 95% für Knochenmark. Der positive prädiktive Wert von einem gemischten Spenderchimärismus war 62%, d.h. bei 62% der Patienten mit einem gemischten Chimärismus – als Marker zur Detektion eines Rezidivs – wurde ein Rezidiv nachgewiesen. Der negative prädiktive Wert war 61%, d.h. in 61% der Fälle die in der Studie – durch das Testverfahren – als Rezidivfrei detektiert wurden, wurde auch kein Rezidiv festgestellt. (Abb. 6)

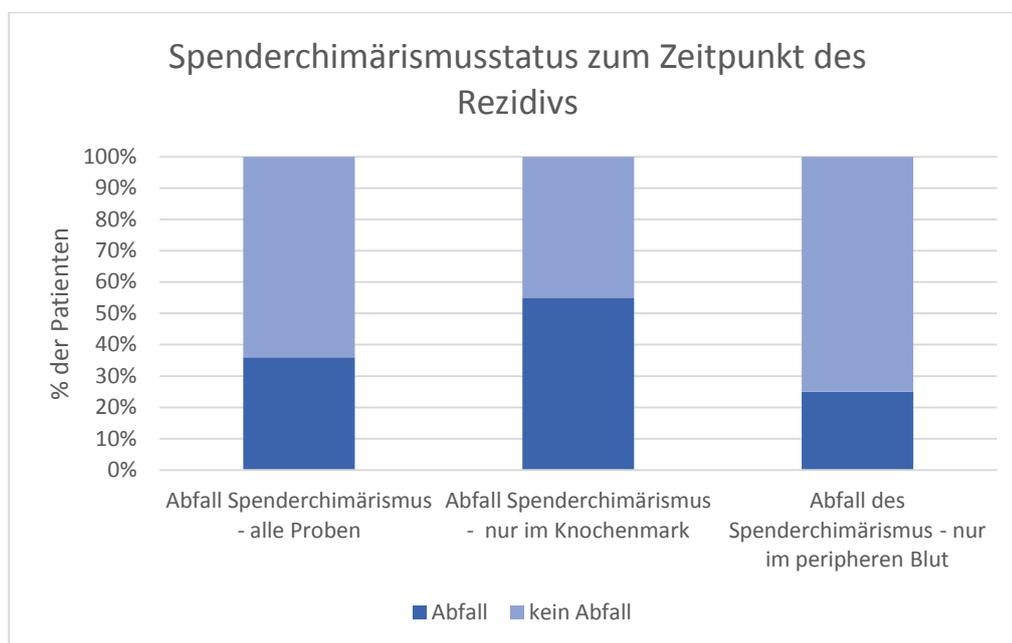


Abb.6 Spenderchimärismusstatus zum Zeitpunkt des Rezidivs

Die Abbildung zeigt den Spenderchimärismusstatus zum Zeitpunkt der Feststellung des Rezidivs. Dabei zeigt die erste Säule den Status in allen verfügbaren Proben, die zweite nur im Knochenmark und die dritte nur im peripheren Blut.

In dem festgelegten Zeitraum 50 Tage vor bzw. nach der Feststellung eines Rezidivs oder eines Krankheitsprogress, war es bei 5 Patienten (7%) mit einem Abfall des Spenderchimärismus zum Zeitpunkt des Rezidivs bereits vorzeitig zum einem Abfall gekommen. Bei weiteren 12 Patienten (16%) mit einem vollen Spenderchimärismus zu dem Zeitpunkt des serologischen Rezidivs kam es erst im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einem Abfall.

Damit man den großen Anteil der Patienten, die einen kompletten Spenderchimärismus trotz Rezidiv aufwiesen, besser verstehen konnte, wurden die Fälle unter weiteren Gesichtspunkten betrachtet: Bei 24 Patienten (32%) kam es zu einem extramedullären Progress ohne einer Beteiligung des Knochenmarks und bei weiteren 11 Patienten (14%) gab es eine relativ niedrige Knochenmarkinfiltration $\leq 15\%$. Dabei muss erneut beachtet werden, dass weder Knochenmarkpunktate zum Zeitpunkt des Rezidivs noch eine geeignete Bildgebung bei allen Patienten systematisch zur Detektion extramedullärer oder intramedullärer fokaler Läsionen durchgeführt wurden.

Vergleicht man die Gruppe mit Rezidiv und Abfall des Spenderchimärismus mit der Gruppe mit Rezidiv und konstanten Spenderchimärismus, fällt auf, dass die Gruppe mit Abfall des Spenderchimärismus tendenziell ein kürzeres PFS aufwies. ($p=0.05$) Bei der Analyse des OS in den beiden Gruppen hingegen ergab es keinen Unterschied.

Bei den Patienten, die einen Krankheitsprogress erlitten, hatte der Vergleich zwischen den Gruppen mit Abfall des Spenderchimärismus und der Gruppe mit einem konstanten Spenderchimärismus keinen prädiktiven Wert für das Gesamtergebnis ($p=0.16$).

3.2 Art des Rezidivs

Bei 76 der 155 Patienten kam es nach der allo SZT zu einem Rezidiv. Bei genauerer Betrachtung der Art des Rezidivs konnte bei einem Drittel der Patienten (25/76 Patienten) ein extramedullärer Progress registriert werden. (Abb.7)

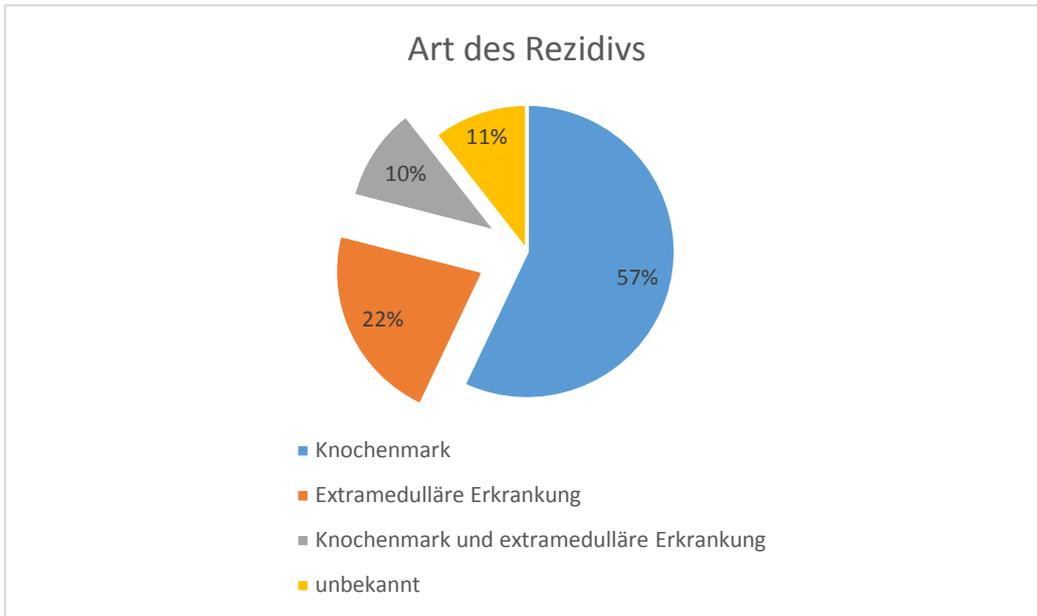


Abb. 7 Art des Rezidivs

Das Kreisdiagramm zeigt die unterschiedlichen Arten des Rezidivs in Farben.

Bei den 25 Patienten sind sowohl die Patienten miteinberechnet, die bereits vor der allo SZT an einer EMD litten (17 Patienten) als auch die Patienten die nach der allo SZT ein EMD de novo (8 Patienten) entwickelten. Am häufigsten kam es dabei zu einem EMD im Weichteilgewebe (Haut und Muskel), gefolgt von einer Plasmazelleukämie und einer viszeralen Beteiligung. Während es in 10 von 25 Fällen zu einem ausgedehnten Befall in mehreren Organen kam, gab es nur in 7 Fällen eine gleichzeitige Knochenmarkinfiltration. Eine Beteiligung des Zentralen Nervensystems bzw. der Hoden – Kompartimente, die der Immunüberwachung schlecht zugänglich sind – betraf 4 Patienten. (Abb. 8)

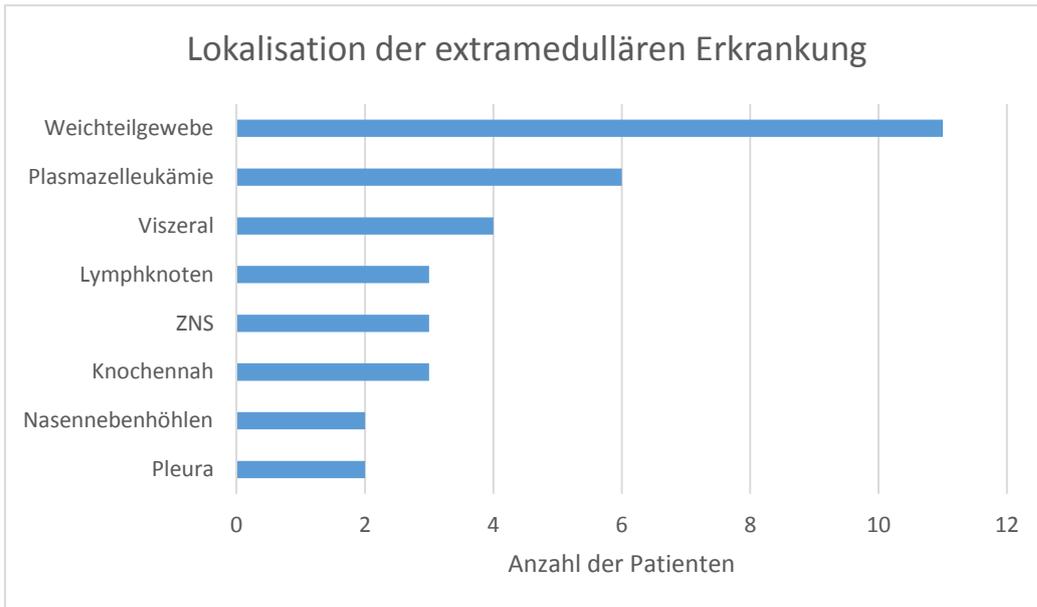


Abb. 8 Lokalisation der extramedullären Erkrankung

Die Abbildung zeigt die unterschiedlichen Lokalisationen der extramedullären Erkrankung und die Anzahl der Patienten, die diese Form der extramedullären Erkrankung erlitten haben.

3.3 Univariate Analyse von Faktoren mit möglichem Einfluss auf das Überleben

Die folgende Tabelle (Tbl. 8) zeigt einen Überblick über die univariate Analyse der Faktoren.

	PFS (Log Rank P)	OS (Log Rank P)
Konditionierung	0.02	0.4
EMD vor der allo SZT	<0.0001	< 0.0001
Extramedulläres Rezidiv nach allo SZT		0.03
Therapielinien vor allo SZT	<0.0001	0.002
Remission vor allo SZT	<0.0001	<0.0001
ATG (nur MUD)	0.02	0.01
Alter > 59 Jahre	0.2	0.7
aGVHD	0.4	0.3
CMV Reaktivierung	0.8	0.5
Hochrisiko Zytogenetik	0.8	0.6
Geschlecht	0.5	0.7
Spender (matched vs. Mismatched)	0.8	0.7
Spender-Empfänger ABO Übereinstimmung	0.8	0.5
Spender-Empfänger CMV Serostatus Übereinstimmung	0.2	0.8
Spender-Empfänger Geschlecht Übereinstimmung	0.2	0.1
Spenderalter < 45 Jahre	0.5	0.3

Tabelle 8 univariate Analyse

3.3.1 Therapielinien und Remissionsstatus vor der allo SZT

Das PFS und OS waren bei den Patienten, die die allo SZT als Rezidivtherapie erhalten haben, signifikant kürzer im Vergleich zu den Patienten, die die allo SZT als Erstlinientherapie erhalten haben ($p < 0.01$ für OS und PFS). (Abb.9/10)

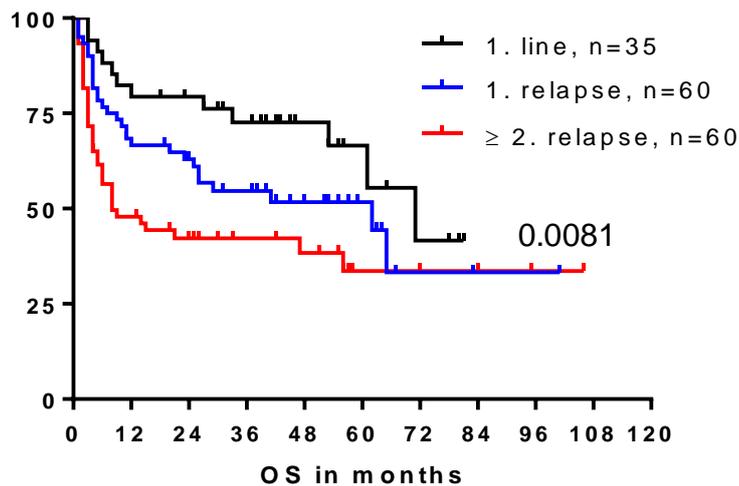


Abb.9 OS – Einfluss der Therapielinien vor der allo SZT

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit dem OS in Monaten auf der y-Achse bei den Gruppen mit verschiedenen Therapielinien dar.

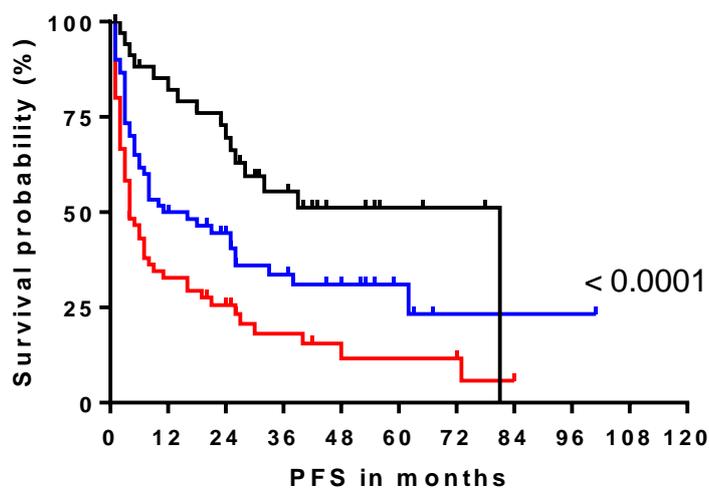


Abb.10 PFS – Einfluss der Therapielinien vor der allo SZT

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit dem PFS in Monaten auf der y-Achse bei den Gruppen mit den verschiedenen Therapielinien dar.

Der Remissionstatus „Progressiv Disease“ vor der allo SZT war ebenfalls mit einem ungünstigen PFS und OS assoziiert ($p < 0.0001$).

Das beste Therapieergebnis wurde bei den Patienten beobachtet, die vor der allo SZT den Remissionsstatus CR/VGPR hatten.

4 Patienten waren am Ende der Nachbeobachtungszeit, d.h. mindestens 2 Jahre nach der allo SZT, in kompletter Remission, obwohl sie die allo SZT mit dem Remissionsstatus Progressiver Erkrankung erhalten haben.

Patienten mit den Remissionsstadien CR und VGPR sind in dieser Analyse zusammengefasst worden, weil bei den meisten Patienten die CR nicht durch eine Biopsie bestätigt wurde. Ebenso wurden die Remissionsstadien PR und SD zusammen gefasst. (Abb. 11/12)

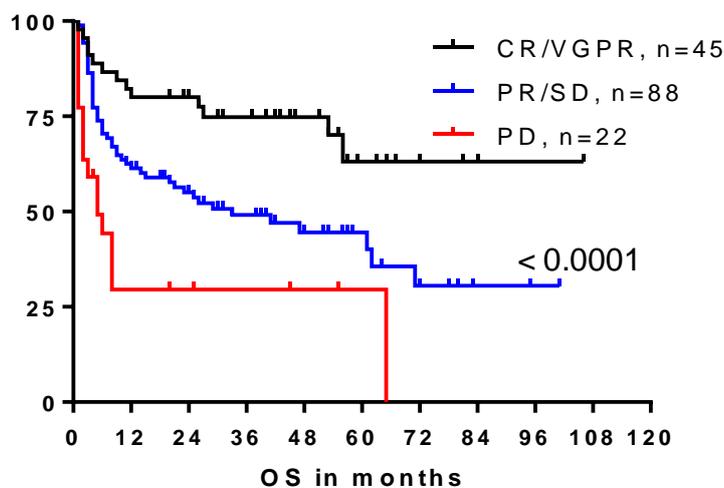


Abb.11 OS – Einfluss des Remissionsstatus vor der allo SZT

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit dem OS in Monaten auf der y-Achse bei den Gruppen mit unterschiedlichen Remissionsstadien dar.

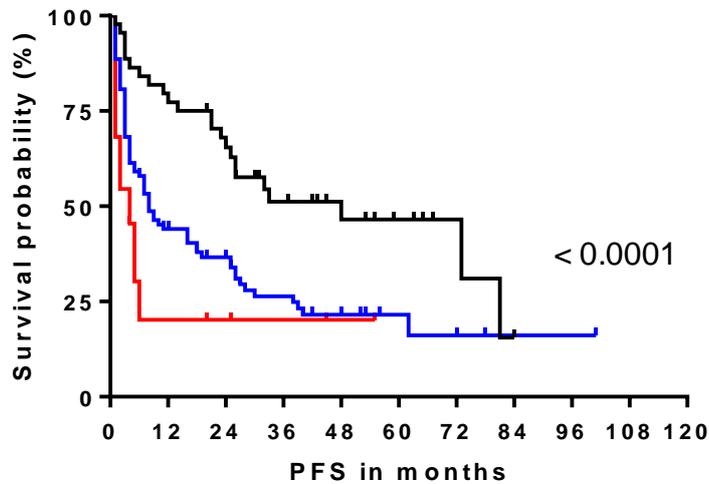


Abb.12 PFS – Einfluss des Remissionsstatus vor der allo SZT

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit dem PFS in Monaten auf der y-Achse bei den Gruppen mit verschiedenen Remissionsstadien dar.

3.3.2 Extramedulläre Erkrankung

Die Patienten, die bereits vor der allo SZT an einer EMD litten, wiesen eine signifikant kürzeres PFS (Median 3 Monate, $p=0.001$) und OS (Median 8 Monate, $p< 0.001$) auf im Vergleich zu den Patienten ohne extramedulläre Beteiligung. (Abb.13)

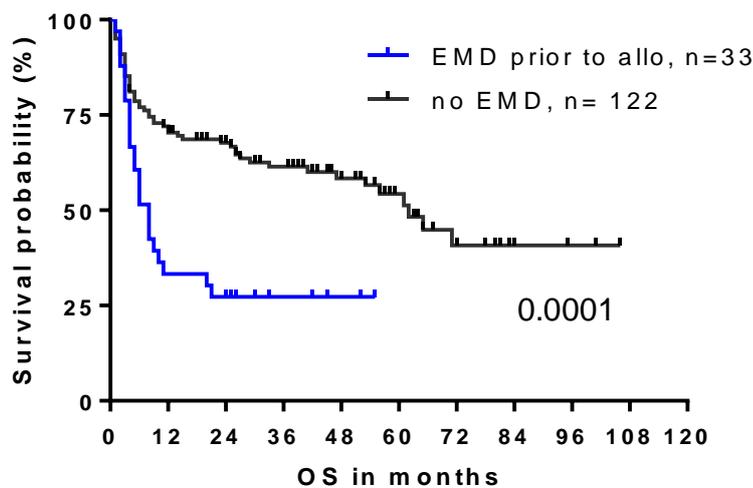


Abb.13 OS – Einfluss der EMD vor der allo SZT

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit dem OS in Monaten auf der y-Achse bei den beiden Gruppen mit und ohne EMD dar.

Interessanterweise zeigte sich ein Plateau von ca. 25% Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Untergruppe der Patienten mit EMD. In dieser Untergruppe waren auch Patienten mit dem Hochrisikotyp „Deletion 17p“ und Patienten mit multiple extramedullären Läsionen vertreten. Die Patienten mit Plasmazelleukämie jedoch zeigte kein verlängertes Überleben.

Wenn man die Patienten mit einem extramedullären Rezidiv nach der allo SZT mit den Patienten mit einem intramedullären Rezidiv vergleicht, zeigte sich, dass das OS in der Gruppe mit der EMD schlechter war (11 gegenüber 56 Monate, $p=0.03$). (Abb.14)

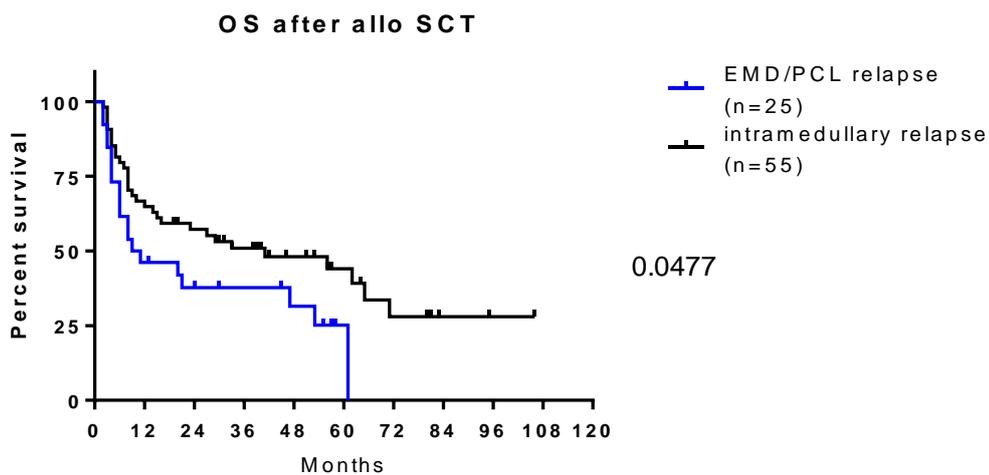


Abb.14 OS – Extramedulläres vs. Intramedulläres Rezidiv

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit der Zeit in Monaten auf der y-Achse bei der Gruppen mit extramedullären oder intramedullären Rezidiv dar.

3.3.3 Zytogenetik

Bei 87 Patienten war die zytogenetische Testung auf bestimmte Abberationen für die Analyse auswertbar. Diese Abberationen wurden vor allem durch eine FISH – die Fluroreszenz-in-situ-Hybridisierung ist ein zytogenetischer

Schnelltest zum Nachweis von Nukleinsäure in Gewebe, Zellen oder Metaphasen-Chromosomen – untersucht. Zu der Untergruppe mit Hochrisiko-Zytogenetik – d.h. Deletion 17p, Translokation (4;14) oder Amplifikation 1q – wurden 33 der 87 Patienten zugeordnet. Bei 54 Patienten hingegen lag ein zytogenetisches Standard-Risiko vor. Insgesamt konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik und Standard-Zytogenetik sowohl bei dem PFS und dem OS festgestellt werden. (Abb.15)

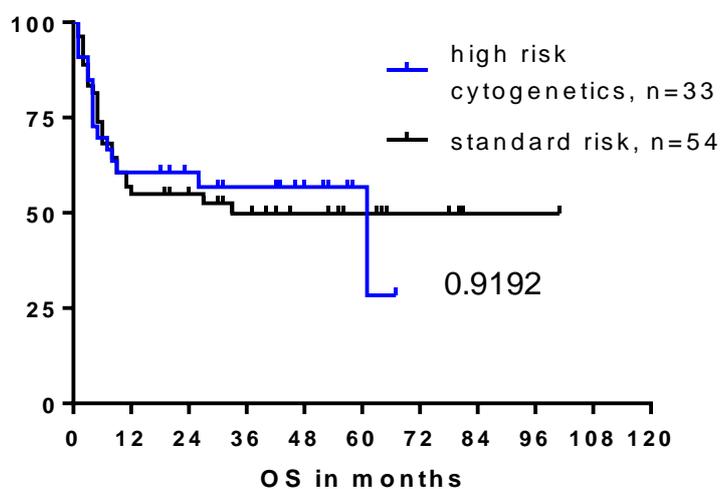


Abb.14 OS – Einfluss von Hochrisiko-Zytogenetik

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit dem OS in Monaten auf der y-Achse bei den beiden Gruppen mit Hochrisiko-Zytogenetik und Standardrisiko-Zytogenetik dar.

Die Gruppe mit der Hochrisikio-genetik erhielt in der Mehrzahl der Fälle (24 von 33 Patienten) die allo SZT als Rezidiv-Therapie. Das mediane OS in dieser Gruppe betrug 61 Monate nach der allo SZT.

3.3.4 Konditionierungsregime und ATG

Wenn die Patienten eine Konditionierung mit den beiden Zytostatika Melphalan und Fludarabin erhielten, zeigten sich ein signifikanter Vorteil bei dem PFS und dem OS. Zu Beachten ist aber, dass die Kombination von Melphalan und Fludarabin vorzugsweise als Erstlinientherapie angewendet wurde (bei 50% aller Patienten). Allerdings überschneiden sich die Überlebenskurven im Kaplan

Meier nach ca. 5 Jahren, sodass es daher fraglich ist, ob diese Konditionierungstherapie tatsächlich zu besseren Ergebnissen führt, oder es sich ausschließlich um einen Bias handelt. Gleiches gilt auch für folgende Beobachtung: Die Patienten mit einem MUD-Spender, die ATG als Teil der Konditionierung erhielten, hatten eine signifikant längere OS im Vergleich zu den Patienten mit einem MUD-Spender ohne ATG-Konditionierung (Median 47 Monate im Vergleich zu 5 Monaten, $p=0.01$).

Die Todesursache bei allen Patienten mit MUD-Spender ohne ATG-Konditionierung war ausschließlich der Progress der Erkrankung. Insgesamt war die Anzahl der Patienten mit MUD-Spender ohne ATG-Konditionierung jedoch gering ($n=13$).

3.3.5 Charakteristika der Spender

Bei der Analyse der unterschiedlichen Spendereigenschaften fiel auf, dass es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Therapieergebnis bei MRD, MUD oder Mismatched Spender gab.

3.3.6 weitere Vergleichsmerkmale

Auch eine akute GVHD, eine Reaktivierung des CMV nach der allo SZT sowie Alter und Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss auf das PFS und die OS.

3.4 Zeitabhängige Variablen

Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Studie handelte, gab es keine Aussagen über den exakten Anfang der chronischen GVHD und das exakte Datum der Gabe der präventiven DLI. Deshalb war keine zeitabhängige Analyse möglich. Deshalb wurde die Analyse zu dem bestimmtem Zeitpunkt 6 Monate nach der allo SZT durchgeführt. So konnte auch von der akuten GVHD in den ersten 100 Tagen nach der allo SZT unterschieden werden und ein Großteil der Patienten mit chronischer GVHD erfasst werden.

3.4.1 cGVHD

Zum Zeitpunkt 6 Monate nach der allo SZT waren 28% der Patienten (43 von 155 Patienten) verstorben. Von den 112 überlebenden Patienten (72%) hatten 56 Patienten (49%) zu diesem Zeitpunkt eine chronische GVHD entwickelt. Die Patienten mit einer chronischen GVHD zeigten ein längeres PFS (38 gegenüber 24 Monate) und längeres OS (unbestimmt gegenüber 65 Monaten) im Vergleich zu Patienten ohne chronische GVHD. Allerdings waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant (für PFS und OS, $p=0.2$). (Abb.16 und 17)

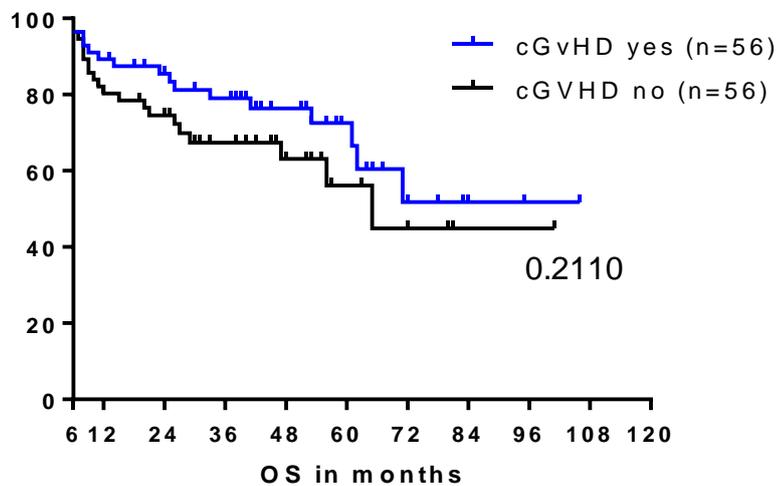


Abb.16 OS – Einfluss der cGVHD

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit dem OS in Monaten auf der y-Achse bei den beiden Gruppen mit und ohne cGVHD dar.

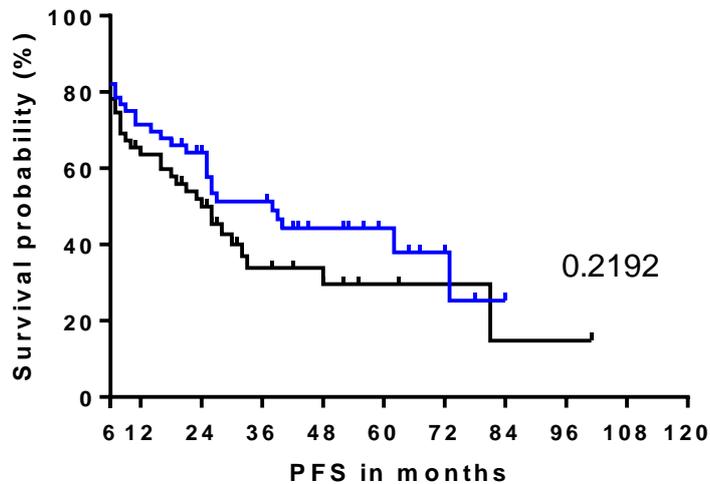


Abb.17 PFS – Einfluss der cGVHD

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit dem PFS in Monaten auf der y-Achse bei den beiden Gruppen mit und ohne cGVHD dar.

3.4.2 DLI

Die präventive Gabe von DLI erfolgte in einer Untergruppe von Patienten, die eine hohe erwartete Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv aufwiesen (n=25). Die Gabe war dabei Bestandteil des Therapiekonzepts nach der allo SZT.

Zum Zeitpunkt 6 Monate nach der allo SZT war das PFS und das OS in dieser Gruppe jeweils besser (unbestimmt gegenüber 21 Monaten, beziehungsweise 71 gegenüber 65 Monate). Ebenfalls zeigte sich zu den späteren Zeitpunkten nach 1 und 2 Jahren ein besseres PFS und OS. (Abb.18 und 19)

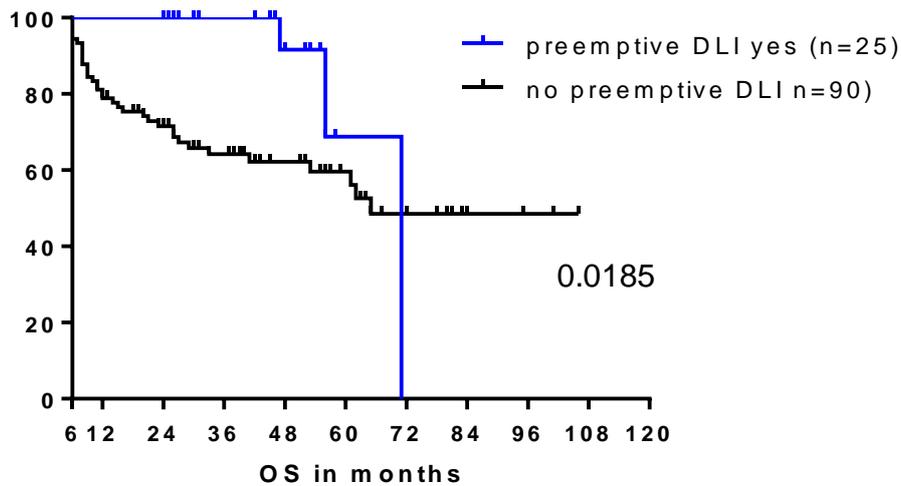


Abb.18 OS – Einfluss einer präemptiven DLI

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit dem OS in Monaten auf der y-Achse bei den beiden Gruppen mit und ohne präventiver Gabe von DLI dar.

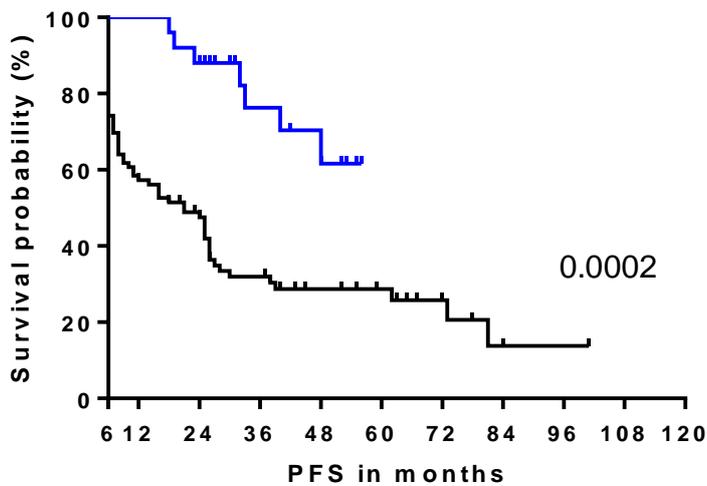


Abb.19 PFS – Einfluss einer präemptiven DLI

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit in % auf der x-Achse mit dem PFS in Monaten auf der y-Achse bei den beiden Gruppen mit und ohne präventiver Gabe von DLI dar.

Zu erwähnen sei noch, dass 6 Patienten mit einer nach FISH definierten Hochrisiko-Zytogenetik – die die präventive Gabe von DLI erhielten – sich auch

am Ende des Nachbeobachtungszeit , d.h. mindestens 2 Jahre nach der allo SZT noch im Remissionsstatus „CR“ befanden.

3.5 Multivariable Analyse

Die Variablen mit einem signifikanten Einfluss auf das PFS und das OS in der univariaten Analyse wurden in eine multivariable Analyse eingeschlossen.

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das PFS hatten:

1. Die Anzahl der vorherigen Therapielinien ($p=0.001$)
2. Progressive Disease vor allo SZT ($p=0.001$)
3. EMD ($p=0.012$)
4. Der Verlust des vollen Spenderchimärismus ($p=0.01$)

Währenddessen war das OS signifikant schlechter bei Patienten mit:

1. PR vor der allo SZT ($p=0.02$)
2. PD vor allo SZT ($p=0.0001$)
3. EMD ($p=0.02$).

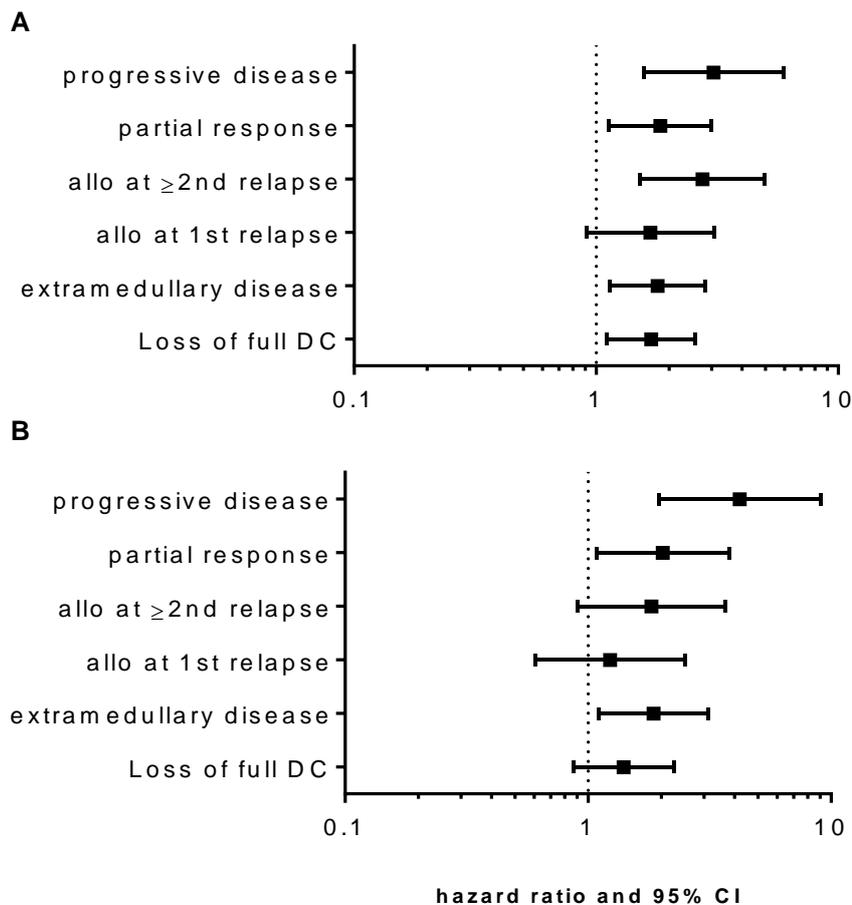


Abb.20 Multivariable Analyse: Forestplots mit Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervall(CI):

Die Ergebnisse der Multivariablen Analyse wurden in einem „Forest Plot“ – einer graphische Darstellungsmöglichkeit verschiedener Gruppen in einer multivariablen Analyse – dargestellt. Jedes Quadrat zeigt eine Patientengruppe. Befindet sich ein Quadrat mit Konfidenzintervall – markiert durch die horizontale Linie – komplett rechts von der vertikalen gestrichelten Linie, so zeigte sich ein signifikant schlechteres PFS (Abb. 20A) und OS (Abb. 20B), dementsprechend komplett links von der Linie, ein signifikant besseres PFS (A) und OS (B). Die Referenzkategorie für das Remissionsstadium war CR/VGPR vor der allo SZT, während für das erste oder zweite Rezidiv die allo SZT als Initialdiagnose als Referenzkategorie ausgewählt wurde. Für die Gruppe mit nachweislichem extramedullären Myelom wurde als Referenz keine Anzeichen von der Extramedullären Erkrankung und ein kompletter Spenderchimärismus für die Gruppe mit dem Verlust des kompletten Spenderchimärismus festgelegt.

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse wurden die Daten von 155 Patienten mit Multiplem Myelom betrachtet, die zwischen Januar 2006 und Dezember 2014 eine allo SZT in Dresden, Wiesbaden oder Würzburg durchliefen.

Bei Betrachtung der Patientenkohorte zeigte sich, dass sich die Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung und mit unterschiedlichen Vortherapien präsentierten. Die Patienten erhielten ebenso unterschiedliche Konditionierungsprotokolle, sodass insgesamt mehrere unterschiedliche Subgruppen in dieser Studie miteinander verglichen wurden. Grundsätzlich limitieren das Fehlen von Informationen und eine mangelhafte Dokumentation eine systematische Durchführung einer retrospektive Analyse; für die vorliegende Analyse betrug der Anteil fehlender Informationen <5%.

In dieser retrospektiven Analyse war das wichtigste Einschlusskriterium das Vorhandensein von seriellen Spenderchimärismusanalysen, sodass möglicherweise die Überlebensrate beeinflusst wurde, da der frühe Tod vor einer Spenderchimärismusanalyse nicht erfasst und somit unterrepräsentiert sein könnte.

Zusammenfassend zeigte sich in nahezu allen Fällen nach der allo SZT ein robustes und schnelles Engraftment, d.h. ein Transplanteinwachsen in den ersten 30 Tagen. Betrachtet man den Verlauf des Spenderchimärismus in Bezug auf das Therapieergebnis, zeigte sich, dass die Patienten mit dem Verlust des kompletten Spenderchimärismus ein signifikant kürzeres PFS aufwiesen, aber ein gleiches OS im Vergleich zu den Patienten ohne Verlust des kompletten Spenderchimärismus. Interessanterweise wiesen zwei Drittel der Patienten einen kompletten Spenderchimärismus im Knochenmark oder peripheren Blut auf trotz einem nach IMWG-definierten Rezidiv, wobei knapp ein Viertel dabei eine EMD als Rezidiv entwickelten.

Außerdem ergaben die Untersuchungen keinen direkten proportionalen Zusammenhang zwischen der Prozentzahl der Knochenmarkinfiltration bei einem intramedullären Rezidiv und dem Abfall des Spenderchimärismus in Prozentzahl.

Patienten mit einem nach FISH definierten Hochrisikoprofil wiesen nach der allo SZT ein vergleichbares Langzeitergebnis wie die Patienten ohne Hochrisikoprofil auf.

Insgesamt zeigte sich, dass die Patienten, die die allo SZT als Erstinientherapie erhielten und/oder ein Remissionsniveau von CR/VGFR vor der allo SZT aufwiesen, eine signifikant besseres PFS und OS hatten.

Im Folgenden sollen die einzelnen Punkte genauer diskutiert und wissenschaftlich hinterfragt werden.

Die Analyse der Spenderchimärismen nach einer allo SZT zur Messung der Krankheitslast und zur Detektion oder Prognose eines Rezidivs wurde bereits in mehreren Studien für Leukämien und Lymphome untersucht. So wurde bereits 2004 in einer retrospektiven Studie mit 121 Patienten mit verschiedenen malignen hämatologischen Erkrankungen die Bedeutung der Spenderchimärismusanalyse zur Detektion eines Transplantatversagens oder eines Rezidivs beschrieben. (85) Auch in neueren Studien wurde dies für eine pädiatrische Patientengruppe mit ALL (81), CML-Patienten (92) und Patientengruppen mit anderen malignen hämatologischen Erkrankungen (93-95) bestätigt.

In dieser Patientengruppe wurden erstmalig die Patienten mit Multiplem Myelom isoliert betrachtet. Die engmaschige Beobachtung der Spenderchimärismen von über 80% der Patienten in den ersten 30 Tagen nach der Transplantation zeigte ein schnelles Engraftment – d.h. ein Transplanteinwachsen – in 97% der Fälle. Lediglich bei 5 Patienten kam es erst nach 30 Tagen zu dem vollständigen Engraftment. Dabei sei zu erwähnen, dass das spätere Engraftment kein schlechteres Therapieergebnis aufwies. Entgegen der Auffassung, dass es bei 2 bis 5 % der Patienten mit RIC zu einer Abstoßung des Transplantats kommt (88), war dies bei keinem der Patienten in dieser Studie feststellbar. Dieses stabile Engraftment bei allen Patienten und das Fehlen von einer Transplantatabstoßung bestätigt die Auffassung, dass eine intensive Vorbehandlung vor der allo SZT die Rate von Transplantatversagen zusätzlich zu reduzieren scheint wie bereits andere Studien zuvor zeigten (89, 90). Das

Immunsystem wird offensichtlich zusätzlich zur medikamentösen Immunsuppression in seiner Funktion beeinträchtigt.

In unserer Analyse kam es bei gut einem Viertel der Patienten (28%) zu einem Abfall des Spenderchimärismus nach der allo SZT. Bei den meisten dieser Patienten (70%) lag dem Abfall des Spenderchimärismus ein Krankheitsprogress zu Grunde. Trotzdem kam es bei knapp einem Drittel der Patienten (13 der 44 Patienten) trotz anhaltender Remission zu einem Abfall des Spenderchimärismus, ohne dass eine Ursache festzustellen gewesen wäre. Auffallend war ein besonders tiefes Absinken ohne MM Progression ausschließlich bei Patienten, die eine allo SZT in der Erstlinie erhalten haben, d.h. die weniger stark vortheraapiert waren und somit im Vergleich zu den anderen Patienten gegebenenfalls weniger immunkompromittiert waren.

Knapp die Hälfte der Patienten (76 von 155 Patienten) in der Kohorte erlitten einen Krankheitsprogress nach der allo SZT. Diese Zahlen bestätigen auch die Beobachtungen in anderen Studien, die ein vergleichbares PFS nach der allo SZT aufzeigen (91-94). Dieses in mehreren Studien beobachtete Ergebnis ist einer der Hauptgründe, weshalb die allo SZT als Therapieoption beim Multiplen Myelom kontrovers diskutiert wird und die allo SZT nicht als Standardtherapie durchgeführt wird, sondern individuell bei zytogenetischen Risikogruppen und im Rahmen klinischer Studien veranlasst wird.

Durch die serielle Analyse des Spenderchimärismus konnte nur in etwas mehr als einem Drittel der Fälle der Krankheitsprogress detektiert werden.

Versucht man diese geringe Anzahl etwas besser zu verstehen, zeigte sich, dass knapp die Hälfte dieser Patienten zum Zeitpunkt des Progress oder des Rezidivs ein Multiples Myelom mit extramedullärer Beteiligung aufwiesen oder eine Knochenmarkinfiltration mit Plasmazellen unter 15% hatten. So zeigte sich in den Ergebnissen auch kein direkter Zusammenhang mit der Prozentzahl der Knochenmarkinfiltration und der Prozentzahl des Verlustes des Spenderchimärismus.

Insgesamt stellt sich somit die Frage, ob die serielle Analyse des Spenderchimärismus für eine Knochenmarkinfiltration mit Plasmazellen unter 15% überhaupt sensitiv genug für eine Detektion eines möglichen Rezidivs ist.

Ebenso wenig kann durch diese Methode die extramedulläre Beteiligung angemessen beurteilt werden.

Es scheint, dass bildgebende Verfahren wie z.B. das 18F-FDG PET/CT deutlich besser geeignet sind, um die extramedulläre Beteiligung nachzuweisen. In einer Studie aus Jahr 2016 (95) wurde gezeigt, dass das 18F-FDG PET/CT als diagnostisches Verfahren für die Beurteilung der EMD bei den Staging- bzw. Restaginguntersuchungen sensitiver als die Beurteilung mittels MRT und CT ist. Die Rolle der 18F-FDG PET/CT-Untersuchung im Management der Diagnostik bei dem Multiplen Myelom gewinnt insgesamt an Bedeutung, wie auch eine neuere Stellungnahme der International Myeoma Working Group (96) zeigt.

Das zeigen auch die Ergebnisse weiterer anderer klinischer Studien (97, 98), wo die Bedeutung von neuen bildgebenden Verfahren und der speziellen Entwicklung bestimmter Tracer durchleuchtet wurde.

Insgesamt gesehen, scheint die Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren und Standardisierung solcher Untersuchungen in Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf eine vielversprechende Möglichkeit zur Detektion der EMD und der sogenannten *minimal residual disease* zu sein. Die *minimal residual disease* = die minimale Resterkrankung ist das Stadium einer Tumorerkrankung, in dem sich nach der Chemo- und/oder Strahlentherapie nur noch sehr wenige Tumorzellen im Körper des Patienten befinden, und stellt den Hauptgrund für ein Rezidiv dar.

Analysiert man die Subgruppe mit einer EMD als Rezidiv isoliert, so zeigte sich in unserer Patientenkohorte ein signifikant schlechteres PFS und OS. Insgesamt wurde in knapp einem Drittel der Fälle eine extramedulläre Erkrankung als Rezidivform beobachtet. Das ist vergleichbar mit den Raten zwischen 20% und 37% in verschiedenen Studien (99-102).

Wenn man die Patienten mit dem FISH definierten Hochrisikoprofil betrachtet, zeigte sich kein schlechteres Outcome nach der allo SZT bei Patienten mit einem Hochrisikoprofil im Vergleich zu Patienten mit Standardrisikoprofil. Dies entspricht auch der bisherigen Erkenntnisse in anderen klinischen Analysen (55,

57, 103, 104) das zytogenetische Veränderungen nicht nachteilig auf das Outcome nach der allo SZT sind.

Allerdings sei zu erwähnen, dass die Information über die Zytogenetik bei 43% der Patienten nicht verfügbar war, sodass dadurch die statistische Aussagekraft dieser Analyse eingeschränkt ist.

Die Patienten, die die allo SZT als Erstlinientherapie erhielten und/oder ein Remissionsstadium von CR/VGFR vor der allo SZT aufwiesen, wiesen ein signifikant besseres PFS und OS auf. Diese Beobachtung wurde auch bereits in einer anderen monozentrischen Studie an der Mayo Clinic in Rochester, USA mit 76 Patienten gemacht (105). Der Nutzen der allo SZT sollte angesichts der schweren Nebenwirkungen und dem Risiko, an Folgen der Transplantation zu versterben, jedoch weiterhin kritisch hinterfragt werden und bedarf einer sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung.

5 Zusammenfassung

Die Bedeutung des seriell bestimmten Spender-Chimärismus nach allogener Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom scheint abgesehen von der Überprüfung des Engraftments nur einen begrenzten Aussagewert für das Krankheitsmanagement zu haben. So zeigte sich, dass durch die Analyse des seriell bestimmten Spender-Chimärismus nur in etwas mehr als einem Drittel der Fälle der Krankheitsprogress detektiert werden konnte, obwohl knapp die Hälfte der Patienten einen Krankheitsprogress nach der allo SZT erlitten. Außerdem ergaben die Untersuchungen keinen direkten proportionalen Zusammenhang zwischen der Prozentzahl der Knochenmarkinfiltration bei einem intramedullären Rezidiv und dem Abfall des Spenderchimärismus in Prozentzahl. Betrachtet man den Verlauf des Spenderchimärismus in Bezug auf das Therapieergebnis, so wiesen die Patienten mit dem Verlust des kompletten Spenderchimärismus ein gleiches OS im Vergleich zu den Patienten ohne Verlust des kompletten Spenderchimärismus auf.

Bereits das Routine-Monitoring von bestimmten Parametern wie z.B. die Immunfixation und die Elektrophorese sind gut geeignet, um signifikant einen möglichen Progress zu detektieren.

Die extramedulläre Manifestation scheint insbesondere durch neuere bildgebenden Verfahren besser beurteilbar zu sein.

Insgesamt konnten zudem keine statistischen Unterschiede zwischen den Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik und Standard-Zytogenetik sowohl bei dem PFS und dem OS festgestellt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Sirohi B and Powles R. Multiple myeloma. *The Lancet*. 2004;363(9412):875-87.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, San Miguel JF et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-e48.
3. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Barlogie B et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*. 2012;97(11):1761-7.
4. Papanikolaou X, Repousis P, Tzenou T, Kyrtsolis M et al. Incidence, clinical features, laboratory findings and outcome of patients with multiple myeloma presenting with extramedullary relapse. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(7):1459-64.
5. Blade J, Fernandez de Larrea C, Rosinol L, Powles R et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(28):3805-12.
6. Varettoni M, Corso A, Pica G, Lazzarino M et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(2):325-30.
7. Rasche L, Bernard C, Topp MS, Knop S et al. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Annals of Hematology*. 2012;91(7):1031-7.
8. Rasche L, Striffler S, Duell J, Knop S et al. The lymphoma-like polychemotherapy regimen "Dexa-BEAM" in advanced and extramedullary multiple myeloma. *Annals of Hematology*. 2014;93(7):1207-14.
9. Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Shah JJ et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27(4):780-91.
10. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Rajkumar SV et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-7.
11. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356:2582-90.
12. Katalinic A and Pritzkeleit R. 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) <http://www.GEKID.de>. 2013.
13. Kyle RA, Therneau T, Rajkumar SV, Melton LJ et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*. 2004;101(11):2667-74.

14. Kyle RA and Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood Journal*. 2008;111:2962-72.
15. Raab M, Podar K, Breitkreutz I et al. Multiple Myeloma. *The Lancet*. 2009;374:324-39.
16. Landgren O, Rapkin JS, Mellemkjaer L, Engels EA et al. Respiratory tract infections in the pathway to multiple myeloma: a population-based study in Scandinavia. *Haematologica*. 2006;91:1697-700.
17. Landgren O and Mailankody S. Update on second primary malignancies in multiple myeloma: a focused review. *Leukemia*. 2014;28(7):1423-6.
18. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Greipp PR et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2003;78(1):21-33.
19. Greenberg AJ, Rajkumar SV, and Vachon CM. Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiplemyeloma: epidemiology, risk factors, and biological characteristics. *Blood Journal*. 2012;119:5359-66.
20. Wallin A and Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *European journal of cancer*. 2011;47(11):1606-15.
21. Frost G, Brown T and Harding AH. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occupational medicine*. 2011;61(5):303-10.
22. Durie BG. The epidemiology of multiple myeloma *Seminars in Hematology*. 2001;38:1-5.
23. Schmidmaier R, Bassermann F and Lamerz R. *MANUAL Multiples Myelom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Herausgegeben vom Tumorzentrum München 2012.
24. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Rajkumar SV et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood*. 2012;119(9):2100-5.
25. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Avet-Loiseau H et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210-21.
26. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Avet-Loiseau H et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International MyelomaWorkshop Consensus Panel 2. *Blood Journal*. 2011;117:4696-700).
27. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, San Miguel JF et al. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*. 2013;121(6):884.
28. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Orłowski R et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-62.
29. Rajan AM and Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J*. 2015;5:e365.
30. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Hofbauer LC et al. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood*. 2003;101(6):2094-8.
31. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Melton LJ et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102(10):3759-64.

32. Regelink JC, Minnema MV, Terpos E, Zweegman S et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bonedisease: a systematic review. *British Journal of Haematology*. 2013;162:50-61.
33. Herold G. *INNERE MEDIZIN* 2016.
34. Bartl R and Fateh-Moghadam A. The diagnosis of multiple myeloma. *Onkologie* 1986;9:183-8, 90-95.
35. Palumbo A, Rajkumar S, San Miguel JF, Orłowski RZ et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(6):587-600.
36. Abedinpour F, Ostermann H and Fischer N. *MANUAL Multiples Myelom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Herausgegeben vom Tumorzentrum München 2012.
37. Salmon SE and Cassady JR. Plasma cell neoplasms. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (ed. by V. T. DeVita, Jr, S. Hellman and S. A. Rosenberg). 3 ed 1989.
38. Jacobson DR and Zoller-Pazner S. Immunosuppression and infection in multiple myeloma. *Seminars in Hematology*. 1986;13:282-90.
39. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 2009;23(3):435-41.
40. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Goldschmidt H et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1606-10.
41. Durie BG and Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma, Correlation of Measured Myeloma Cell Mass with Presenting Clinical Features, Response to Treatment, and Survival. *Cancer*. 1975;36:842-54.
42. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Westin, J et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.
43. Schambeck C, Bartl R, Hochtlein-Vollmar W, Fateh-Moghadam A et al. Characterization of Myeloma Cells by Means of Labeling Index, Bone Marrow Histology, and Serum β 2-Microglobulin. *American Journal of Clinical Pathology*. 1996;106:64-8.
44. Bartl R, Frisch B, Diem H, Fateh-Moghadam A. et al. Bone marrow histology and serum beta 2 microglobulin in multiple myeloma-a new prognostic strategy. *European Journal of Haematology*. 1989;51:88-98.
45. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Rajkumar SV et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
46. Rajkumar SV and Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91(1):101-19.
47. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Avet-Loiseau H et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell

transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica*. 2006;91:1498-505.

48. Palumbo A, Cavallo F and Cavo M. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):895-905.
49. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, Richardson P et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31.
50. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Lonial S et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia*. 2014;28(3):690-3.
51. Gertz MA, Lacy MQ, Kyle R, Litzow MR et al. Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*. 1999;23:221-6.
52. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Knight RD et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357:2123-32.
53. Weber DA, Chen C, Niesvizky R, Zeldis JB et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357:2133-42.
54. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Voorhees PM et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1551-60.
55. Knop S, Liebisch P, Hebart H, Einsele H et al. Autologous Followed By Allogeneic Versus Tandem Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed FISH-del13q Myeloma. *Blood Journal*. 2014;124:43 [Abstract].
56. Krishnan A, Pasquini M, Logan B, Maloney DG et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2011;12(13):1195-203.
57. Gertz MA. When to recommend allogeneic transplant in multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*. 2015;56:2512-7.
58. Dhakal B, Vesole DH, Hari PH. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future? *Bone Marrow Transplantation*. 2016;51:491-500.
59. Kroger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Zander AR et al. Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood*. 2002;100(3):755-60.
60. Giralt S, Aleman A, Anagnostopoulos A, Champlin R et al. Fludarabine/melphalan conditioning for allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:367-73.
61. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Gahrton G et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood Journal*. 2007;109:3588-94.

62. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Storb R et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003;102(9):3447-54.
63. Badros A, Tricot G, Toor A, Cottler-Fox M et al. ABO mismatch may affect engraftment in multiple myeloma patients receiving nonmyeloablative conditioning. *Transfusion Journal*. 2002;42:205-9.
64. Einsele H, Bamberg M, Budach W, Bensinger WI et al. A new conditioning regimen involving total marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide followed by autologous PBSCT in patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(6):593-9.
65. Mohty M, Boiron JM, Damaj G, Blaise D et al. Graft-versus-myeloma effect following antithymocyte globulin-based reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(1):77-84.
66. Schmidt-Hieber M, Blau IW, Trenscher R, Casper J et al. Reduced-toxicity conditioning with fludarabine and treosulfan prior to allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(7):389-96.
67. Kyle RA and Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(18):1860-73.
68. UK myeloma forum. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*. 2001;115:522-40.
69. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Volin L et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–93 and 1994–98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *British Journal of Haematology*. 2001;113:209-16.
70. Lokhorst BM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, Verdonck LF et al. Donor Lymphocyte Infusions for Relapsed Multiple Myeloma After Allogeneic Stem-Cell Transplantation: Predictive Factors for Response and Long-Term Outcome. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18:3031-7.
71. Alyea E, Weller E, Schlossman R, Anderson K et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation followed by donor lymphocyte infusion in patients with multiple myeloma: induction of graft-versus-myeloma effect. *Blood Journal*. 2001;98:934-9.
72. McCann SR and Lawler M. Mixed chimaerism; detection and significance following BMT. *Bone Marrow Transplantation*. 1993;11:91-4.
73. Ford C, Hamerton J, Barnes D, Loutit J. Cytological identification of radiationchimeras. *Nature*. 1956;177:452-4.
74. Santos G, Sensenbrenner P, Burke P, Slavin RE et al. The use of cyclophosphamide for clinical marrow transplantation. *Transplantation Proceedings*. 1972;4:559-64.
75. Winiarski J, Gustafsson A, Wester D and Dalianis T. Follow-up of chimerism, including T- and B-lymphocytes and granulocytes in children more than one year after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2000;4:132-9.
76. Park SJ, Min WS, Yang IH, Kim CC et al. Effects of Mixed Chimerism and Immune Modulation on GVHD, Disease Recurrence and Survival after

- HLA-identical Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2000;15:224-31.
77. Lapointe C, Forest L, Lussier P, Gyger M et al. Sequential analysis of early hematopoietic reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation with fluorescence in situ hybridization (FISH). *Bone Marrow Transplantation*. 1996;17:1143-8.
78. Jeffreys A, Wilson V, Neumann R and Keyte J. Amplification of human minisatellites by the polymerase chain reaction: towards DNA fingerprinting of single cells. *Nucleic Acids Research*. 1988;16:10953-71.
79. Weber JL and May PE. Abundant Class of Human DNA Polymorphisms Which Can Be Typed Using the Polymerase Chain Reaction. *American Journal of Human Genetics*. 1989;44:388-96.
80. Gleißner B, Goekbuget N, Bartram CR, Thiel E et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood Journal*. 2002;99:1536-43.
81. Bader P, Niethammer D, Willasch A, Klingebiel T et al. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(2):107-19.
82. Thiede C, Florek M, Bornhaeuser M, Neubauer A et al. Rapid quantification of mixed chimerism using multiplex amplification of short tandem repeat markers and fluorescence detection. *Bone Marrow Transplantation*. 1999;23:1055-60.
83. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Thiede C et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia*. 2012;26(3):381-9.
84. Ozyurek E, Cowan MJ, Horn BN et al. Increasing mixed chimerism and the risk of graft loss in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(2):83-91.
85. Thiede C, Bornhaeuser M, Oelschlaegel U, Ehninger G et al. Sequential monitoring of chimerism and detection of minimal residual disease after allogeneic blood stem cell transplantation (BSCT) using multiplex PCR amplification of short tandem repeat-markers. *Leukemia & Lymphoma*. 2001;15:293-302.
86. Blade J, Samson D, Reece D, Vesole D et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *The British Journal of Haematology*. 1998;102:1115-23.
87. Cox D. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society*. 1972;34:187-220.
88. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Ringden O et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2013;48(4):537-43.
89. Villunger A, Egle A, Marschitz I, Greil R et al. Constitutive Expression of Fas (Apo-1/CD95) Ligand on Multiple Myeloma Cells: A Potential Mechanism of Tumor-Induced Suppression of Immune Surveillance. *Blood Journal*. 1997;90:12-20.

90. Kulkarni U, Karsten CM, Kohler T, Manz RA et al. IL-10 mediates plasmacytosis-associated immunodeficiency by inhibiting complement-mediated neutrophil migration. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(5):1487-97 e6.
91. Schneidawind C, Duerr-Stoerzer S, Faul C, Schneidawind et al. Follow-up of patients with refractory or relapsed multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Transplant*. 2017.
92. Kuruvilla J, Shepherd JD, Sutherland HJ, Song KW et al. Long-term outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(8):925-31.
93. Einsele H, Schaefer HJ and Hebert H. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *British Journal of Haematology*. 2003;121:411-8.
94. Kroger N, Perez-Simon JA, Myint H., Zander A. et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10(10):698-708.
95. Tirumani SH, Sakellis C, Jacene H, Van den Abbeele AD et al. Role of FDG-PET/CT in Extramedullary Multiple Myeloma: Correlation of FDG-PET/CT Findings With Clinical Outcome. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016;41(1).
96. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Zamagni E et al. Role of 18 F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. 2017;18(4):e206-e17.
97. de Waal EG, Glaudemans AW, Schroder CP, Slart RH et al. Nuclear medicine imaging of multiple myeloma, particularly in the relapsed setting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(2):332-41.
98. Raza S, Leng S and Lentzsch S. The Critical Role of Imaging in the Management of Multiple Myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2017;12(3):168-75.
99. Vincent L, Ceballos P, Plassot C, Fegueur N et al. Factors influencing extramedullary relapse after allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2015;5:e341.
100. Perez-Simon JA, Sureda A, Fernandez-Aviles F, San Miguel JF et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2006;20(3):542-5.
101. Minnema M, van de Donk NW, Zweegman S, Lokhorst HM et al. Extramedullary relapses after allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation in multiple myeloma patients do not negatively affect treatment outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(9):779-84.
102. Zeiser R, Deschler B, Bertz H, Engelhardt M et al. 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*. 2004;34(12):1057-65.

103. Kroger N, Badbaran A, Zabelina T, Zander AR et al. 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.* 2013;19(3):398-404.
104. Festuccia M, Martino M, Ferrando F, Benedetto B et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma: immunotherapy and new drugs. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2015;15(6):857-72.
105. Mir MA, Kapoor P, Kumar S, Gertz MA et al. Trends and Outcomes in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma at Mayo Clinic. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2015;15(6):349-57.e2.

7 Abkürzungsverzeichnis

aGVHD – akute Graft-versus-Host-Disease

allo SZT – allogene Stammtransplantation

ATG – Antithymozytenglobulin

auto SZT – autologe Stammzelltransplantation

bzw. – beziehungsweise

cGVHD – chronisch Graft-versus-Host-Disease

CMV – Cytomegalievirus

CR – Complete Remission

CT – Computertomographie

d.h. – das heißt

DLI – Donorlymphozyteninfusion

DRST – Deutsche Register für Stammzelltransplantation

G-CSF – Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GVHD – Graft-versus-Host-Disease

IgA – Immunglobulin A

IgD – Immunglobulin D

IgG – Immunglobulin G

IgH – Immunglobulin H

IgM – Immunglobulin M

IMiD – Immunomodulatory Drugs

MGUS – Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz

MM – mismatched Spender

MMF – Mycophenolat-Mofetil

MRD – Matched Related Donor

MRT – Magnetresonanztomographie

MTX – Methotrexat

MUD – Matched Unrelated Donor

OS – Overall Survival; Gesamtüberleben

PD – Progressive Disease

PET-CT – Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

PFS – Progression-Free Survival; Progress-freies Überleben

PR – Partial Remission

PTLD – lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation

RANKL – Receptor Activator of NF- κ B Ligand

RIC – Reduced Intensity Conditioning

SD – Stable Disease

β 2-M – β 2-Mikroglobulin

STR – Short Tandem Repeat

TBI – Ganzkörperbestrahlung

TRM – Transplantation Related Mortality; Transplantation assoziierte Mortalität

VGPR – Very Good Partial Remission

VNTR – Variable Number Tandem Repeats; Minisatelliten-DNA

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (Tbl.1) – CRAB-Kriterien

Tabelle 2 (Tbl.2) – Biomarker

Tabelle 3 (Tbl.3) – Durie & Salmon Klassifikation

Tabelle 4 (Tbl.4) – ISS Klassifikation

Tabelle 5 (Tbl.5) – Risikoeinteilung

Tabelle 6 (Tbl.6) – Chimärismusanalysen

Tabelle 7 (Tbl.7) – univariate Analyse

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (Abb.1) – Engraftment in den ersten 30 Tagen nach der allo SZT

Abbildung 2 (Abb.2) – Abfall des Spenderchimärismus Tag 30 – 2000 nach der allo SZT

Abbildung 3 (Abb.3) – Abfall des Spenderchimärismus im peripheren Blut bei Patienten in Remission; →1 Fall mit aGVHD assoziiert und 1 Fall mit einer von EBV getriggerten PTLD

Abbildung 4 (Abb.4) – Abfall des Spenderchimärismus bei Patienten mit Rezidiv

Abbildung 5 (Abb.5) – Abfall des Spenderchimärismus im Knochenmark

Abbildung 6 (Abb.6) – Spenderchimärismusstatus zum Zeitpunkt des Rezidivs

Abbildung 7 (Abb.7) – Art des Rezidivs

Abbildung 8 (Abb.8) – Lokalisation der extramedullären Erkrankung

Abbildung 9 (Abb.9) – OS: Einfluss der Therapielinien vor der allo SZT

Abbildung 10 (Abb.10) – PFS: Einfluss der Therapielinien vor der allo SZT

Abbildung 11 (Abb.11) – OS: Einfluss des Remissionsstatus vor der allo SZT

Abbildung 12 (Abb.12) – PFS: Einfluss des Remissionsstatus vor der allo SZT

Abbildung 13 (Abb.13) – OS: Einfluss der EMD vor der allo SZT

Abbildung 14 (Abb.14) – OS: Extramedulläres vs. Intramedulläres Rezidiv

Abbildung 15 (Abb.15) – OS: Einfluss von Hochrisiko-Zytogenetik

Abbildung 16 (Abb.16) – OS: Einfluss cGVHD

Abbildung 17 (Abb.17) – PFS: Einfluss cGVHD

Abbildung 18 (Abb.18) – OS: Einfluss einer präemptiven DLI

Abbildung 19 (Abb.19) – PFS: Einfluss einer präemptiven DLI

Abbildung 20 (Abb.20) – Multivariable Analyse: Forestplots mit Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervall für das PFS (A) und das OS (B)

10 Anhang

Einwilligung von Patienten in die Weitergabe von Daten für die Zwecke des DRST

Einwilligung von Patienten in die Weitergabe von Daten für die Zwecke des DRST

(Zum Verbleib in der Krankenakte)

Vorwort

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

In dem Bemühen, die Behandlungsmethoden ständig zu verbessern, hat sich unsere Transplantationseinheit mit anderen zusammengeschlossen und das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen, abgekürzt "DRST" genannt, aufgebaut.

Dieses Register hat die Aufgabe, möglichst viele und genaue medizinische Befunde aus den einzelnen Krankheitsverläufen von allen in Deutschland durchgeführten Knochenmark- und Blutstammzelltransplantationen zu erfassen und auszuwerten. Die Datenerfassung durch das "DRST" ermöglicht unabhängigen Gutachtern, die einzelnen Transplantationseinheiten daraufhin zu überprüfen, ob die Güte der durchgeführten Behandlungen den bekannten wissenschaftlich gesicherten Anforderungen entspricht. Für die behandelnden Ärzte und die Patienten noch wichtiger ist aber, dass eine bundesweite Auswertung von Therapieerfolgen es erlaubt, Verbesserungen in der Behandlung schnell zu erkennen und allen Patienten zugute kommen zu lassen, unabhängig davon, welche Transplantationseinheit den Fortschritt für die Patienten erarbeitet hat.

Um aus medizinischen Befunden nützliche Rückschlüsse ziehen zu können, muss das "DRST" die Befunde im Verlauf personenbezogener erfassen und auswerten. Aus Gründen des Datenschutzes muss aber gleichzeitig jeder Rückschluss auf konkrete Einzelpersonen ausgeschlossen werden. Wir beabsichtigen daher, dem "DRST" Ihr Alter, Geschlecht, Geburtsdatum, die Art Ihrer Erkrankung, die gewählte Therapiemethode und deren Erfolg (Krankheitsverlauf) mitzuteilen. **Nicht gemeldet** werden hingegen personenbezogene Daten im eigentlichen Sinn, d. h. Name, Vorname, Familienstand, Beruf, Konfession, Nationalität oder gar Adresse, Telefon- oder Faxnummer.

Nach den gesetzlichen Bestimmungen ist es erforderlich, dass Sie uns Ihre schriftliche Zustimmung für unser Vorhaben geben. Wir bitten Sie daher, die nachfolgende Einwilligung sorgfältig zu lesen und zu unterschreiben. Ihr Einverständnis ist freiwillig. Für den Fall, dass Sie Ihre Mitwirkung versagen, werden Ihnen diesbezüglich hier und heute sicher keine Nachteile entstehen.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Ärzteteam

Merkblatt für Ärzte und Patienten über Funktionen und Arbeitsweise des DRST

(zur Weitergabe an den Patienten vorgesehen)

Was ist das DRST?

Das DRST ist die "Deutsche Dokumentationszentrale" für Stammzelltransplantationen. Diese Zentrale registriert alle in Deutschland durchgeführten Übertragungen von Blutstammzellen (Ausgangszellen der Blutbildung), d. h. alle Transplantationen von Knochenmark, peripheren Blutstammzellen und Nabelschnurblut. Das DRST unterhält ein Sekretariat am Universitätsklinikum Essen und eine Datenzentrale, die in den Räumlichkeiten des Zentralen Knochenmarkspender-Registers Deutschland (ZKRD) mit Sitz in Ulm untergebracht ist.

Welche Personen sind für das DRST verantwortlich?

Leiter des DRST ist Prof. Dr. med. H. Schrezenmeier, Ärztlicher Direktor der Abteilung für Transfusionsmedizin der Medizinischen Klinik der Universität Ulm. Sein Vertreter ist PD Dr. D.W. Beelen, Komm. Direktor der Klinik für Knochenmarktransplantation am Universitätsklinikum Essen. Für die Abwicklung der täglichen Arbeiten sind Dr. H. Ottinger (Sekretariat) und Dr. C. Müller (Datenzentrale) verantwortlich.

Wer hat das DRST beauftragt bundesweit Daten zu erfassen?

Das DRST erfüllt einen gesetzlichen Auftrag im Bereich der Qualitätssicherung ärztlicher Eingriffe. Es wurde gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer im Auftrag der zuständigen wissenschaftlichen Fachgesellschaft ["Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzell-Transplantationen (DAG-KBT e. V.)"] gegründet.

Welche Ziele verfolgt das DRST?

Das DRST soll einen Beitrag dazu leisten, dass 1) die Qualität von allen in Deutschland durchgeführten Stammzelltransplantationen den bekannten wissenschaftlich gesicherten Güteanforderungen genügt und 2) eindeutige Verbesserungen in der Behandlung schnell erkannt und verbreitet werden.

Welche Daten werden dem DRST gemeldet?

Gemeldet werden Alter und Geschlecht des Patienten sowie Daten über die Art der Erkrankung (Diagnose, Krankheitsstadium), über den Grad der Gewebeverträglichkeit des Spenders, die durchgeführte Behandlung (Therapie zur Vorbereitung der Transplantation, Typ der Transplantation), den Behandlungserfolg und die Nebenwirkungen der Transplantation. Diese Meldung erfolgt anonymisiert, d. h. das DRST erfährt *nicht* den Namen, Vornamen, Beruf, die Adresse und die Telefonnummer des Patienten.

**Einwilligung in die Erfassung von anonymisierten Daten zur
Krankheitsgeschichte und deren Weitergabe an Dritte durch das DRST**

Bitte in Blockschrift ausfüllen!

Patient	Name:

	Vorname:

	Geburtsdatum:

Arzt	Name:

Ich bestätige, dass der o. g. Arzt mich über Aufbau, Sinn und Arbeitsweise des DRST ausführlich und verständlich aufgeklärt hat. Die zweiseitige Selbstdarstellung des nationalen Registers "Merkblatt für Ärzte und Patienten über Funktionen und Arbeitsweise des DRST" (MB 1, 2) wurde mir ausgehändigt. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen. Meine Fragen wurden vollständig und zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Hiermit willige ich ein, dass die anonymisierten [d. h. bezüglich Namen, Vornamen, Adresse unkenntlich gemachten] Daten über meine Erkrankung und deren Behandlung vom DRST erfasst und an folgende Stellen zu folgenden Zwecken weitergeleitet werden dürfen:

a) die einzelnen Transplantationseinheiten.

Jede Einheit hat das Recht, die gemeldeten eigenen Daten einzusehen, um diese auf Richtigkeit und Vollständigkeit zu überprüfen.

**b) die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzell-
Transplantationen (DAG-KBT)**

Hierbei handelt es sich um die für Transplantation von blutbildenden Zellen zuständige wissenschaftliche Fachgesellschaft. Eine wichtige Aufgabe der DAG-KBT ist es, zu überprüfen, ob die Therapiequalität der einzelnen Transplantationseinheiten in Deutschland den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen entspricht. Zu diesem Zweck benennt die Aktion unabhängige Expertenkommissionen, die die Zentren in Kenntnis der gemeldeten Daten (Therapieerfolge) in regelmäßigen Abständen vor Ort begutachten.

c) das europäische Register (EBMT) und das US-amerikanische Register (IBMTR)

für Stammzelltransplantationen, um die in Deutschland erzielten Therapieerfolge mit denen anderer Länder vergleichen zu können.

d) die Leiter von nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Studienprojekten.

Sobald dem DRST in Zusammenarbeit mit den o. g. internationalen Registern auffällt, dass bestimmte Fragen zur Verbesserung der Therapie wissenschaftlich geklärt werden müssen, wird ein Forschungsprojekt veranlasst. Der von der zuständigen Fachgesellschaft ernannte Projektleiter erhält dann das Recht, die Daten des DRST zur Lösung seiner Fragestellung einzusehen und die notwendigen Maßnahmen zur Klärung seiner Aufgabe in die Wege zu leiten, sofern die Transplantationseinheiten ihrerseits das Projekt für gut befinden.

e) die gesetzlichen Krankenkassen.

Den Krankenkassen wird das Recht eingeräumt, "Sammelstatistiken" des DRST einzusehen. Dies dient dem Zweck der Bedarfsplanung.

Ferner hat man mich darüber informiert, dass das DRST über seine Tätigkeit in Form eines **Jahresberichtes** Rechenschaft ablegt, der Sammelstatistiken über die in Deutschland durchgeführten Stammzelltransplantationen enthalten wird.

Die heute für das DRST verantwortlichen Personen haben auch den theoretischen Fall bedacht, dass das DRST irgendwann einmal nicht mehr "zeitgemäß" ist und aufgelöst werden soll. Für diesen unwahrscheinlichen Fall sieht die Satzung des DRST vor, dass die Datenbank "an eine geeignete **Nachfolgeorganisation**" übergeben werden soll. Steht eine solche nicht zur Verfügung, soll die Sicherung der Daten des DRST nach den Vorgaben der Ärztekammer im Einverständnis mit dem Datenschutzbeauftragten geregelt werden. Dieser Regelung stimme ich zu.

Mir ist bekannt, dass ich die vorliegende Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann.

Datum:

Ort:

Unterschrift (Patient/Sorgeberechtigter)

Unterschrift (Aufklärender Arzt)

Was macht das DRST mit den gemeldeten Daten?

Das DRST-Sekretariat am Universitätsklinikum Essen

überprüft die von den mehr als 100 deutschen Transplantationseinheiten gemeldeten Daten bezüglich Form, Vollständigkeit und Plausibilität, erfasst die überprüften Datensätze und leitet sie an die Datenzentrale in Ulm weiter.

Die DRST- Datenzentrale am ZKRD Ulm

verwaltet die DRST- Datenbank, wertet die Daten aus und leitet sie gemäß den Richtlinien der o. g. Fachgesellschaft (DAG-KBT) an folgende Nutzer weiter:

- a) die einzelnen Transplantationseinheiten.

Jede Einheit hat das Recht, ihre eigenen Daten einzusehen, um sie zu vervollständigen oder zu korrigieren. Nicht eingesehen werden dürfen hingegen die Daten aller anderen Einheiten.

- b) die wissenschaftliche Fachgesellschaft DAG-KBT e.V.

Die DAG-KBT benennt unabhängige Expertenkommissionen, die die deutschen Transplantationseinheiten in regelmäßigen Abständen vor Ort begutachten. Einheiten, die die geforderten Qualitätsstandards erfüllen, erhalten ein Zertifikat.

- c) internationale Register in Europa (European Bone and Marrow Transplantation Group, EBMT) und den USA (International Bone Marrow Transplantation Registry, IBMTR) sowie Leiter von nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Studienprojekten.

Voraussetzung für die Weitergabe von Daten des DRST für Studienprojekte ist die schriftliche Zustimmung der einzelnen Transplantationseinheiten zu dem jeweiligen Forschungsvorhaben.

Wie hält es das DRST mit dem Datenschutz?

Das DRST unternimmt große Anstrengungen, den Vorgaben des Datenschutzrechtes zu genügen. Die Erfassung, Bearbeitung und Weitergabe der Daten durch das DRST-Sekretariat wurden mit den zuständigen Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Essen abgestimmt. Ferner haben sich die meldenden Zentren ihrerseits vertraglich dazu verpflichtet, ihre Arbeit durch einen lokalen Datenschutzbeauftragten ständig überprüfen zu lassen.

Danksagung

Ich danke meinen Eltern, Dr. Josef Dissen und Eva Maria Dissen, die mich während meiner gesamten Ausbildungszeit so großartig unterstützt haben.

Ein besonders herzlichen Dank geht zudem an Prof. Dr. Stefan Knop und vor allem Dr. Leo Rasche für die fantastische Betreuung während der kompletten Zeit dieser Dissertation. Auch bei den anderen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Würzburg, die mir bei der Datenrecherche und einigen fachlichen Fragen geholfen haben, möchte ich mich ganz herzlich bedanken. Zu guter Letzt möchte ich noch meinem Freund Tobias meinen herzlichen Dank für die moralische Unterstützung, gerade in den Endzügen der Arbeit, aussprechen.