

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN III
PROF. DR. WOLFGANG HERR
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ERGEBNISSE DER
ALLOGENEN BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION
ZUR THERAPIE DES MULTIPLLEN MYELOMS
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER REZIDIVTHERAPIE NACH TRANSPLANTATION**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carmen Schwoshuber

2017

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN III
PROF. DR. WOLFGANG HERR
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ERGEBNISSE DER
ALLOGENEN BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION
ZUR THERAPIE DES MULTIPLLEN MYELOMS
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER REZIDIVTHERAPIE NACH TRANSPLANTATION**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carmen Schwoshuber

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Daniel Wolff

2. Berichterstatter: PD Dr. Barbara Dietl

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition und Basisinformation	1
1.2	Historie	1
1.3	Epidemiologie.....	2
1.4	Pathogenese	2
1.5	Klassifikation und Stadieneinteilung.....	3
1.6	Remissionskriterien	6
1.7	Prognostische Faktoren und Prognose	7
1.8	Therapieprinzipien.....	9
1.8.1	Indikation.....	9
1.8.2	Konventionelle Chemotherapie und neue Substanzen	9
1.8.3	Autologe Stammzellentransplantation (SZT).....	12
1.8.4	Allogene SZT	13
1.8.5	Rezidivtherapie.....	14
2	Problemstellung	17
3	Patienten und Methoden.....	18
3.1	Patienten	18
3.2	Datenerhebung und statistische Auswertung	19
4	Ergebnisse.....	24
4.1	Transplantationscharakteristika des Gesamtkollektivs bei allogener SZT .	24
4.2	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach allogener SZT .	28
4.3	Mortalität und ihre Ursachen.....	29
4.4	Therapieassoziierte Mortalität	30
4.5	Prognostische Faktoren für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach allogener SZT	31

4.5.1	Univariate Analyse für prognostische Faktoren	31
4.5.2	Multivariate Analyse für prognostische Faktoren	35
4.6	Chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD) nach allogener SZT	36
4.6.1	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach chronischer GvHD.....	36
4.6.2	Prognostische Faktoren für die Entwicklung einer chronischen GvHD nach allogener SZT.....	38
4.7	Rezidiv nach allogener SZT	39
4.7.1	Prognostische Faktoren für die Entwicklung eines Rezidivs nach allogener SZT	41
4.7.2	Gesamtüberleben nach Diagnose Rezidiv nach allogener SZT	44
4.8	Therapien im Rezidiv nach allogener SZT.....	45
4.8.1	Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) alleine und in Kombination mit einer Chemotherapie.....	46
4.8.2	Lenalidomid.....	53
4.8.3	Bortezomib	57
4.8.4	Thalidomid	61
4.8.5	Metronome biomodulatorische Chemotherapie	64
4.8.6	Interferon alpha	66
4.8.7	Bendamustin	70
4.8.8	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (BDC)	71
4.8.9	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason (CAD).....	73
4.8.10	Melphalan	74
4.8.11	Pomalidomid.....	75
4.8.12	Sonstige Chemotherapien	76
4.8.13	Strahlentherapie	78
4.9	Krankheitsfreies Überleben nach Rezidivtherapie nach allogener SZT	79
5	Diskussion.....	82
5.1	Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und therapieassoziierte Mortalität nach allogener SZT	82
5.2	Prognostische Faktoren	84
5.3	Therapien im Rezidiv nach allogener SZT.....	87

5.3.1	DLI und GvHD	87
5.3.2	Lenalidomid.....	91
5.3.3	Bortezomib	93
5.3.4	Thalidomid	96
5.3.5	Interferon alpha	97
5.3.6	Sonstige Chemotherapien.....	98
5.4	Krankheitsfreies Überleben nach Rezidivtherapie nach allogener SZT	99
6	Zusammenfassung	100
7	Abkürzungsverzeichnis.....	103
8	Tabellenverzeichnis	104
9	Abbildungsverzeichnis	106
10	Literaturverzeichnis.....	107
11	Danksagung.....	

1 Einleitung

1.1 Definition und Basisinformation

Das Multiple Myelom zählt nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2008 zu den reifen B-Zell-Lymphomen der Non-Hodgkin-Lymphome [1]. Es ist durch einen Klon maligne transformierter Plasmazellen („Myelomzellen“) charakterisiert, die proliferieren und das Knochenmark diffus oder multilokulär infiltrieren. In seltenen Fällen kann beim extramedullären Myelom auch das extraossäre Gewebe betroffen sein. Häufig wird der Begriff „Plasmozytom“ synonym verwendet, der jedoch per definitionem einen solitären Tumor aus Plasmazellen darstellt. Die Plasmazellklone produzieren vermehrt Immunglobuline oder Immunglobulinfragmente, sogenannte Paraproteine, die im Serum und/oder Urin nachweisbar sind. Da die Immunglobuline von einem Zellklon gebildet werden, spricht man auch von einer „monoklonalen Gammopathie“. Bei den meisten Patienten beginnt die Erkrankung mit uncharakteristischen Symptomen und die Diagnose wird zufällig im Rahmen einer Blutabnahme gestellt. Das Multiple Myelom manifestiert sich in der Regel durch Osteolysen mit Knochenschmerzen, Verdrängung der normalen Hämatopoese mit verminderter Blutbildung (Anämie, Thrombozytopenie), Nierenfunktionsstörungen, Hemmung der humoralen und zellulären Immunität mit Infektneigung, sowie durch Symptome einer Hyperkalzämie oder (selten) eines Hyperviskositätssyndroms [2] [3].

1.2 Historie

Bereits 1844 schilderte Samuel Solly erstmals ein Fall, der einer Myelom-Krankengeschichte gleicht. Er berichtete über seine 39-jährige Patientin Sarah Newbury, die wegen wiederkehrender starker Knochenschmerzen und diverser Knochenfrakturen mehrfach bei ihm vorstellig wurde. Bei der nach ihrem Tode durchgeführten Autopsie beschrieb er eine ausgeprägte Knochenzerstörung und eine eingedickte rote Substanz im Knocheninneren, die ovale Zellen mit ein oder zwei Nukleoli im Kern enthielt. Zwei Jahre später fertigte der Londoner Chirurg John Dalrymple nach einer Knochenuntersuchung eines anderen Falles Zeichnungen der bereits von Samuel Solly beschriebenen Plasmazellen an. Die danach angefertigten Holzschnitte zeigen die noch heute gültigen Kriterien für Myelomzellen. Fast gleichzeitig stellte der Chemiker Henri Bence Jones bei demselben Patienten eine erhöhte Proteinausscheidung im Urin fest und erkannte die diagnostische Bedeutung dieses Nachweises für die Knochenkrank-

kung. Deshalb wurden die im Urin nachweisbaren monoklonalen freien Leichtketten später als Bence-Jones-Proteine bezeichnet. Von Rustizky fand bei einer Autopsie eines Patienten acht Knochenmarktumore unterschiedlicher Lokalisation vor und prägte 1873 den Begriff „multiple myeloma“ [4]. Erst in den 1960er-Jahren wurde mit Melphalan das erste wirksame Medikament gegen das Multiple Myelom beschrieben [4].

1.3 Epidemiologie

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind 85 % älter als 55 Jahre, wobei das mediane Erkrankungsalter bei ungefähr 70 Jahren liegt. Die altersadjustierte Inzidenzrate liegt bei 6,1 pro 100 000 Einwohner, mit einer höheren Rate bei Männern. Die höchste Inzidenz weisen Afroamerikaner auf [5]. Das Multiple Myelom macht damit 1,4 % aller neu aufgetretenen Krebsfälle und über 10 % aller hämatologischen Malignome aus [5] [6]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 45 % [5].

1.4 Pathogenese

Die Entstehung des Multiplen Myeloms ist multifaktoriell. Ihr liegt eine maligne Veränderung einer B-Zelle im Knochenmark zugrunde. Damit eine unreife B-Zelle zur reifen Plasmazelle wird, müssen mehrere Reifungsstufen durchlaufen werden. Die B-Zellen besitzen während dieses Prozesses eine physiologische genetische Instabilität, durch die es zu multiplen DNA-Brüchen kommt. Infolge der entstehenden somatischen Rekombinationen, der somatischen Mutationen sowie des Umschaltens zwischen den Isotypen ist es möglich, eine große Vielfalt in der Antikörperproduktion zu erreichen [7]. In dieser Phase kann es zu einer Translokation in der Region der schweren Ketten kommen, am häufigsten auf Chromosom 14 (14q32), die zu einer Überexpression von Onkogenen führt. Die 14q32-Translokation lässt sich bei ungefähr 75 % der Myelome nachweisen [8].

Dem Multiplen Myelom geht meist eine präklinische Phase voraus, die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) [9]. Sie liegt bei ungefähr 3 % der über 50-Jährigen vor, mit steigender Inzidenz in zunehmendem Alter. Obwohl die MGUS als Präkanzerose zählt, kommt es meist nicht zur Progression zum Multiplen Myelom. Das Risiko, bei einer MGUS ein Multiples Myelom oder eine verwandte Erkrankung zu bekommen, liegt bei 1 % pro Jahr [10]. Als unabhängige Risikofaktoren zählen vor allem die Höhe des Paraproteins sowie der Immunglobulin-Isotyp. Eine MGUS der Typen Immunglobulin (Ig)A oder IgM

weisen ein höheres Progressionsrisiko auf [11]. Für den Progress von einer MGUS zum Multiplen Myelom sind verschiedene sekundäre Veränderungen im Genom notwendig [12]. Weiterhin sind für die Pathogenese des malignen Zellklons die Interaktion zwischen Myelomzellen und Faktoren der Mikroumgebung des Knochenmarks wie Zytokine und angiogenetische Faktoren von großer Bedeutung. Infolge des Zusammenspiels der aktivierenden Genomveränderung und verschiedener supportiver Komponenten der Mikroumgebung werden eine verstärkte Osteoklastenaktivität, die Angiogenese sowie die Proliferation des malignen Zellklons vorangetrieben [7]. Von besonderem Interesse für das Multiple Myelom ist das Interleukin-6, das die B-Zellen zur Differenzierung zu Immunglobulin bildenden Plasmazellen anregt und auch als Wachstumsfaktor der malignen Zellen dient [13]. Die von der Plasmazelle gebildeten Immunglobuline können den Klassen IgG (53 %), IgA (25 %) oder IgD (1 %) angehören. Beim Leichtkettenmyelom (20 %) werden nur die Immunglobulinleichtketten kappa oder lambda gebildet. Die produzierten Paraproteine oder Leichtketten können mittels Immunelektrophorese oder Immunfixation erfasst und exakt klassifiziert werden [8].

Als Zwischenstufe zählt das Smoldering Myeloma (schwelendes Myelom). Es erfüllt bereits zwei der drei Myelomkriterien, ist aber asymptomatisch und wird deshalb nicht therapiert. Regelmäßige Kontrollen sind jedoch angezeigt [10] [14]. Das Risiko eines Smoldering Myelomas in ein Multiples Myelom oder eine verwandte Erkrankung überzugehen, liegt bei 10 % pro Jahr in den ersten fünf Jahren und sinkt auf 3 % pro Jahr für die nächsten fünf, beziehungsweise 1 % pro Jahr für die darauffolgenden zehn Jahre [15].

1.5 Klassifikation und Stadieneinteilung

Derzeit finden zwei Systeme zur Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms Anwendung. Das 1975 von Durie und Salmon publizierte Vorgehen ist heute noch weitverbreitet (Tabelle 1). Ihr Ziel war, eine Einteilung zu finden, die mit der Tumorzellmasse korreliert und eine prognostische Aussage für das Gesamtüberleben der Patienten zulässt. Die hierfür verwendeten Kriterien sind: das Ausmaß der Knochenosteolysen, die Höhe des Hämoglobins, des Serumkalziums sowie der Myelomproteinkonzentration in Serum und Urin [16]. Nach diesen Kriterien richtet sich auch die Einteilung des hier untersuchten Kollektivs.

Um eine bessere Voraussage über das Gesamtüberleben treffen zu können, führte die International Myeloma Working Group 2005 das International-Staging-System (ISS) ein (Tabelle 2). Für eine Einteilung in drei Stadien werden lediglich β 2-Mikroglobulin und Albumin im Se-

rum verwendet. Das ISS gewann eine hohe klinische Relevanz, da es sich als einfach anwendbares Einteilungssystem erwies und unabhängig von einer vorherigen konventionellen Chemo- oder Hochdosistherapie eine bessere prognostische Voraussage im Vergleich zum Durie-Salmon-System zuließ [17] [18].

Um die Diagnose sichern zu können, müssen alle drei der folgenden Kriterien der International Myeloma Working Group 2003 vorliegen [14]:

- > 10 % Plasmazellen im Knochenmark, bei asekretorischer Erkrankung > 30 % Plasmazellen im Knochenmark
- im Serum und/oder Urin nachweisbares monoklonales Protein
- Vorliegen mindestens eines Endorganschadens:
(CRAB-Kriterien: calcemia, renal disease, anemia, bone disease)
 - Hyperkalzämie
 - Niereninsuffizienz (Kreatininwert > 2 mg/dl)
 - Anämie (Hb-Wert < 10 g/dl oder 2 g/dl unter der Norm)
 - Knochenläsionen

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (1975) [16]

Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon (1975)

Stadium I: Alle folgenden Kriterien sind erfüllt:

- Hämoglobin > 10 g/dl
- Serumkalzium normal
- normale Knochenstruktur oder nur ein solitärer Herd (Röntgen)
- niedrige Myelomproteinkonzentration:
 - IgG < 50 g/l (Serum)
 - IgA < 30 g/l (Serum)
 - Bence-Jones-Protein < 4 g/24 h (Urin)

Stadium II: Weder Stadium I noch Stadium III

Stadium III: Mindestens eines der folgenden Kriterien ist erfüllt:

- Hämoglobin < 8,5 g/dl
- Serumkalzium erhöht
- fortgeschrittene Knochenläsionen
- hohe Myelomproteinkonzentration:
 - IgG > 70 g/l (Serum)
 - IgA > 50 g/l (Serum)
 - Bence-Jones-Protein > 12 g/24 h (Urin)

Zusatz:

„A“ = normale Nierenfunktion (Serum-Kreatinin < 2 mg/dl)

„B“ = eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin > 2 mg/dl)

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach dem International-Staging-System (ISS) [17]

Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach dem International-Staging-System (ISS)		
Stadium	Kriterium	Medianes Überleben (Monate)
I	β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l Albumin \geq 3,5 g/dl	62
II	β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l Albumin < 3,5 g/dl oder β 2-Mikroglobulin 3,5 mg/l–5,4 mg/l	44
III	β 2-Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l	29

1.6 Remissionskriterien

Um den Verlauf der Myelomerkrankung beurteilen zu können, sollten je nach Stadium und individuellem Verlauf regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Ebenso sollte nach stattgefundenener Chemotherapie mit einem Restaging das Ansprechen auf die jeweilige Therapie kontrolliert werden. Die International Myeloma Working Group legte 2006 internationale einheitliche Remissionskriterien fest, die Tabelle 3 aufführt [19].

Tabelle 3: Remissionskriterien der International Myeloma Working Group (2006) [19]

Legende: sCR (stringent complete response), CR (complete response), VGPR (very good partial response), PR (partial response), SD (stable disease), PD (progressive disease)

Remissionskriterien der International Myeloma Working Group (2006)

sCR (alle Kriterien sind erfüllt)

- Vorliegen einer CR (siehe unten)
- normale Ratio freier Leichtketten im Serum
- kein Nachweis klonaler Plasmazellen im Knochenmark durch Immunhistochemie oder Immunzytologie

CR (alle Kriterien sind erfüllt)

- kein monoklonales Protein im Serum und Urin (Immunfixationselektrophorese)
- $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark
- Verschwinden von Weichteilplasmozytomen

VGPR (alle Kriterien sind erfüllt)

- positive Immunfixationselektrophorese bei unauffälliger Eiweißelektrophorese oder
- $\geq 90\%$ ige Reduktion des monoklonalen Proteins und < 100 mg monoklonale Leichtketten im 24-h-Sammelurin

PR

- $\geq 50\%$ ige Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum und
- $\geq 90\%$ ige Reduktion des monoklonalen Proteins oder < 200 mg im 24-h-Sammelurin
- $> 50\%$ ige Größenabnahme von Plasmozytomen
- $\geq 50\%$ ige Reduktion des freien Leichtkettenquotienten, falls monoklonales Protein unbestimmbar ist
- $\geq 50\%$ ige Reduktion des Plasmazellanteils im Knochenmark bei vollständig asekretorischem Myelom, sofern prätherapeutisch $\geq 30\%$

SD

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

PD (ein Kriterium ausreichend)

- $\geq 25\%$ iger Anstieg des monoklonalen Proteins im Serum (≥ 5 g/l absolut)
- $\geq 25\%$ iger Anstieg des monoklonalen Proteins im Urin (≥ 200 mg/24 h absolut)
- $\geq 25\%$ iger Anstieg des Plasmazellanteils im Knochenmark: gilt nur, wenn Plasmazellanteil $\geq 10\%$
- Auftreten einer Hyperkalzämie (myelomassoziertes Serum-Kalzium $> 2,65$ mmol/l)
- Größenzunahme bestehender oder Auftreten neuer Osteolysen oder von Weichteilplasmozytomen

1.7 Prognostische Faktoren und Prognose

Die Krankheitsverläufe des Multiplen Myeloms sind sehr unterschiedlich. Zu dem Zweck, Patienten individuell und sicher einer Risikogruppe zuzuordnen und um die jeweilige Therapie optimal auf sie abstimmen zu können, wurden über Jahre hinweg verschiedene prognostische Faktoren identifiziert. Zu den wichtigen Parametern, mit denen eine Prognose abge-

schätzt werden kann, gehören Alter, Laktatdehydrogenase, C-reaktives Protein, Serumkreatinin, Thrombozytenzahl, Plasmazell-Labeling-Index, Albumin und β 2-Mikroglobulin [20] [21] [22] [23]. Das bereits erwähnte Stadieneinteilungssystem nach Durie und Salmon ließ Rückschlüsse auf die Prognose nach einer Standard-Chemotherapie zu, hat jedoch seit dem Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie und den neuen Substanzen (Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid) eine untergeordnete prognostische Aussagekraft. Gut validiert ist hingegen das ISS, sowohl für die Prognose nach konventioneller Chemo- als auch nach Hochdosistherapie. Für eine schlechte Prognose sprechen das ISS-Stadium II und III mit einem hohen β 2-Mikroglobulin- und niedrigem Albuminwert [17] [24]. Zudem hat sich gezeigt, dass verschiedene genetische Konstellationen für die hohe Variabilität an klinischen Verläufen verantwortlich sind. Als Hochrisikokonstellation mit einer schlechten Prognose gelten die mittels Chromosomenanalyse identifizierte Deletionen 13q und 17p, die Monosomie 13 und die Translokation t (4; 14) (p16; q32). Weiterhin sind die mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung ermittelten Translokationen t (4; 14) (p16; q32), t (14; 16) (q32; q23) und t (14; 20), sowie die 17p13-Deletion mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (Hochrisiko). Der isolierte Nachweis einer 13q-Deletion mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung ist nicht mit einer schlechten Prognose assoziiert. Ungefähr 25 % der Patienten weisen eine solche chromosomale Hochrisikokonstellation auf [24] [25] [26].

Das Multiple Myelom ist bisher in der Regel nicht heilbar. Mittlerweile sind mithilfe verschiedener Therapien jedoch bei vielen Patienten Remissionen und langjährige Krankheitskontrollen möglich, wobei es nach unterschiedlichen Zeitintervallen fast immer zur Progression kommt [3]. Vor Einführung alkylierender Substanzen wie Melphalan in den 1960er-Jahren betrug die Überlebenszeit im Median weniger als ein Jahr [27] [28] [29]. Einen weiteren Überlebensvorteil brachte im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie die in den 1980er-Jahren eingeführte Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzellentransplantation (SZT) [30]. Ein 50 % längeres Gesamtüberleben ließ sich allerdings erst in den 1990er-Jahren und zu Beginn des neuen Jahrtausends mit Einführung der neuen Substanzen erzielen. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom zwischen 1996 und 2006 betrug die Gesamtüberlebenszeit unabhängig vom ISS-Stadium im Median 44,8 Monate. Patienten, die zwischen 1971 und 1996 neu diagnostiziert wurden, überlebten im Vergleich dazu nur 29,9 Monate [31]. Unter Berücksichtigung des ISS-Stadiums beträgt das mediane Gesamtüberleben unter Therapie in Stadium I 62 Monate, in Stadium II 44 und in Stadium III 29 Monate (Tabelle 2) [17].

1.8 Therapieprinzipien

1.8.1 Indikation

Behandelt wird nur das symptomatische Multiple Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group 2003, wobei eines der in Abschnitt 1.5 erwähnten CRAB-Kriterien als Behandlungsindikation ausreicht. Zusätzlich zählen als Endorganschäden ein symptomatisches Hyperviskositätssyndrom, eine Amyloidose und wiederkehrende bakterielle Infektionen [14]. Als weitere Indikationen gelten das Vorliegen von myelombedingten Schmerzen, eine B-Symptomatik oder andere Komplikationen, die durch Zurückdrängen des Myeloms gebessert werden können [32].

Bei der Wahl einer geeigneten Therapie spielen verschiedene Faktoren wie das Alter, die generelle Gesundheit, die Vortherapie, das Vorhandensein von Komplikationen der Myelomkrankung sowie die Zytogenetik eine wichtige Rolle [33]. Derzeit stehen folgende Therapieoptionen zur Verfügung, die anschließend genauer erläutert werden:

- konventionelle Chemotherapie und neue Substanzen
- Hochdosis-Chemotherapie mit autologer SZT
- allogene SZT

1.8.2 Konventionelle Chemotherapie und neue Substanzen

Als Primärtherapie kommen konventionelle Chemotherapien und neue Substanzen infrage, wenn die Patienten älter als 65 Jahre sind, Komorbiditäten aufweisen oder eine Hochdosistherapie wegen der hohen Belastungen und Risiken ablehnen. Eine Therapie mit Melphalan und Prednisolon (Alexanian-Schema) war lange das Standardkonzept unter den konventionellen Chemotherapien [34]. Andere in den 1980er-Jahren untersuchte Kombinationschemotherapien, wie beispielsweise das VBMCP-Schema (Vincristin, Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (BCNU), Melphalan, Cyclophosphamid, Prednisolon) erbrachten keinen wesentlichen Fortschritt und konnten sich daher nicht langfristig durchsetzen [35] [36]. Erst mit Einführung der „neuen Substanzen“ Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid Ende der 1990er-Jahre und zu Beginn des neuen Jahrtausends zeigte eine Kombination dieser mit Melphalan und Prednisolon einen deutlichen Effekt [34]. Moderne Therapiekonzepte kombinieren Melphalan und Prednisolon mit Thalidomid [37] [38], oder Melphalan und Prednisolon mit Bortezomib [39] [40]. Patienten über 75 Jahre oder mit zusätzlichen Risikofaktoren sollten wegen verstärkt

auftretender Toxizitäten eine dosisreduzierte Therapie der neuen Therapieschemata erhalten [41]. Vor allem bei Patienten im Alter von über 80 Jahren sind eine dosisreduzierte Therapie mit Melphalan und Prednisolon, eine alleinige Kortikosteroid-Gabe in niedriger bis moderater Dosierung oder palliative Therapiemaßnahmen mögliche Optionen. Manche Patienten profitieren auch von der alleinigen Gabe einer der neuen Substanzen oder einer Kombination dieser mit niedrig dosierten Kortikosteroiden [42].

Proteasominhibitoren

Bortezomib

Bortezomib gehört zur Gruppe der Proteasominhibitoren. Es blockiert in der Zelle das Proteasom, das wesentlich am Abbau von intrazellulären Proteinen beteiligt ist. Der Proteinabbau wird gehemmt und Störungen in der Signalkaskade führen zur Apoptose der Zelle. Besonders sind davon Tumorzellen mit hohem Proteinumsatz betroffen [43]. Bortezomib wird in der Erstlinientherapie für Patienten verwendet, für die eine SZT nicht infrage kommt [39] [40]. Ebenso zeigt es gute Effekte bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom. In einer Phase-II-Studie von 2003 sprachen 35 % der im Rezidiv behandelten Patienten auf die Bortezomib-Therapie an [44]. Anderen Studienergebnissen zufolge lässt sich eine Prognoseverbesserung erzielen, wenn Patienten mit bestimmten zytogenetischen Hochrisikokonstellationen, wie beispielsweise der Translokation t(4;14), eine bortezomibhaltige Therapie gefolgt von einer autologen SZT erhalten [45] [46].

Carfilzomib

Carfilzomib ist ein Proteasominhibitor der zweiten Generation. Es wirkt antiproliferativ und proapoptotisch und hat gegenüber Bortezomib ein verändertes Nebenwirkungsprofil. Somit stellt es für Patienten, die wegen anderer neuer Medikamente an Polyneuropathien leiden, eine Therapieoption dar [47]. Das seit 2015 in Deutschland zugelassene Medikament wird bei Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom eingesetzt [48].

Immunmodulatorische Substanzen

Thalidomid

Thalidomid kam bereits 1957 als Schlafmittel unter anderem unter dem Namen Contergan® zum Einsatz. Es führte jedoch bei Einnahme in der Schwangerschaft zu schweren teratogenen Schäden, weshalb es drei Jahre später wieder vom Markt genommen wurde. Aufgrund der teratogenen Wirkung wurde in der Folge der Effekt von Thalidomid auf Tumorzellen untersucht [49]. Dennoch ließ sich erst 30 Jahre später zum ersten Mal eine signifikante antiangiogenetische Wirkung belegen [50]. Die erste Studie wies 1999 einen Effekt beim Multiplen Myelom nach [51]. Seither ist Thalidomid fester Bestandteil verschiedener Therapieregime.

Lenalidomid

Lenalidomid ist ein Analogon von Thalidomid und gehört zur Klasse der immunmodulatorischen Substanzen. Es wurde in den 1990er-Jahren mit dem Ziel entwickelt, ein Medikament mit einer größeren Effektivität und einer geringeren Toxizität zu finden [6]. Es bewirkt beim Multiplen Myelom unter anderem eine direkte Induktion der Apoptose, eine Hemmung der Angiogenese und eine Aufhebung des Tumorzellenschutzes in der Mikroumgebung des Knochenmarks [52]. Phase-II-Studien von 2005 und 2006 zeigten zum einen ein deutliches Ansprechen bei neu diagnostiziertem Multiplen Myelom und zum anderen einen Effekt beim refraktären oder rezidierten Myelom [52] [53]. Zulassungsstudien bewiesen 2007 einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben und zum Teil auch im Gesamtüberleben durch Lenalidomid plus Dexamethason im Rezidiv [54] [55].

Pomalidomid

Die Prognose für Patienten mit refraktärem Multiplen Myelom, die auf Proteasominhibitoren wie Bortezomib und Immunmodulatoren wie Lenalidomid nicht mehr ansprechen, ist schlecht. Pomalidomid, das neueste Medikament der Gruppe der Immunmodulatoren, wurde mit dem Ziel einer noch besseren Effektivität und geringeren Toxizität als Thalidomid und Lenalidomid hergestellt [56] [57]. Strukturell ist Pomalidomid eine Kombination aus Thalidomid und Lenalidomid [58]. Pomalidomid hat wie die anderen Immunmodulatoren einen antiangiogenetischen Effekt und ebenso wie Lenalidomid einen größeren immunmodulatorischen Effekt als Thalidomid. Zudem reduziert es die Osteoklastenproduktion, was sich positiv gegen osteolytische Knochenläsionen auswirkt. Pomalidomid induziert weniger Polyneuropathien als Thalidomid und wird bei insgesamt moderater Toxizität gut toleriert, was eine wichtige Voraussetzung für mehrfach vortherafierte und rezidierte Myelompatienten ist [57] [58].

1.8.3 Autologe Stammzellentransplantation (SZT)

Anfang der 1980er-Jahre zeigten McElwain et al., dass sich bei bisher therapieresistenten Myelompatienten mit einer Hochdosisgabe von Melphalan ein deutliches Ansprechen erzielen lässt [59]. Diese Therapie erwies sich jedoch als sehr toxisch, mit einer hohen therapieassoziierten Mortalität, die sich auf die lange Neutropeniephase und die dadurch schweren Infekte zurückführen ließ. Dass sich diese Phase mit einer nachfolgenden autologen SZT besser überwinden lässt, konnten ein paar Jahre später Barlogie et al. zeigen [60]. Spätere Studien bestätigten die Überlegenheit der Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen SZT gegenüber der konventionellen Chemotherapie als Erstlinientherapie für Patienten unter 65 Jahren [61] [62]. Verglichen mit einer einmaligen autologen SZT, führt eine zweite autologe SZT zu einem längeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben. Vor allem Patienten, die nach der ersten autologen SZT keine VGPR erreichen, profitieren von der Tandemtransplantation [63]. Bis heute gilt die Hochdosistherapie mit autologer SZT als Goldstandard in der Erstlinientherapie bei Patienten unter 65 Jahren, obwohl derzeit auch damit keine Heilung möglich ist [64]. Zu Beginn der Behandlung erfolgt eine Induktionstherapie, deren Ziel es ist, die Tumorlast zu reduzieren und eine weitgehende Remission zu erreichen [65]. Die in der Induktionstherapie bis vor kurzem gängigen Therapieregime wie Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD) oder Idarubicin, Dexamethason [66] [67], werden heute meist durch Kombinationen mit den neuen Substanzen ersetzt. Zu den derzeit am häufigsten verwendeten Induktionsregimen zählen Thalidomid/Dexamethason, bortezomibhaltige Therapien oder Lenalidomid/Dexamethason [6] [65]. Verglichen mit Dexamethason oder dem VAD-Schema lassen sich durch verschiedene Kombinationen mit den neuen Substanzen höhere Remissionsraten erzielen [65]. Eine bortezomibhaltige Induktionstherapie führt verglichen mit einer nichtbortezomibhaltigen zu einer besseren Ansprechrate und einem längeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben [68]. An die Induktionstherapie schließt sich die Stammzellenmobilisierung an. Um hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen in das periphere Blut zu mobilisieren, können eine zytotoxische Chemotherapie wie Cyclophosphamid, hämatopoetische Wachstumsfaktoren wie Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren oder eine Kombination aus beidem verwendet werden [69] [70]. Als nachfolgende Standardkonditionierung wird Melphalan 200 mg/m² Körperoberfläche (KOF) eingesetzt. Nach dieser myeloablativen Chemotherapie werden die vorher abgesammelten autologen Blutstammzellen reinfundiert, um eine Rekonstitution der Hämatopoese und des Immunsystems zu gewährleisten [71] [72]. Bei Patienten über 65 Jahren oder bei Patienten mit Komorbiditäten, für die eine

Hochdosistherapie nicht geeignet ist, kann eine dosisreduzierte Tandemtransplantation mit jeweils 100–140 mg/m² KOF Melphalan in zeitlichem Abstand verabreicht werden [73] [74].

1.8.4 Allogene SZT

Die allogene SZT wurde 1998 zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingeführt und ist momentan die einzige Therapie, die eine Chance auf Heilung ermöglicht [71] [75] [76]. Sie bietet insofern Vorteile gegenüber der autologen SZT, dass dem Patienten ein tumorfreies Transplantat zugeführt wird und die transplantierten immunkompetenten Zellen einen Graft-versus-Myeloma-Effekt erzeugen [64]. Später verabreichte Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) können den Effekt verstärken [64] [77]. Eine hohe therapieassoziierte Mortalität, oft verursacht durch eine schwere Graft-versus-Host-Disease (GvHD), begrenzt allerdings den Nutzen der allogenen SZT [6]. Um die hohe therapieassoziierte Mortalität zu senken, wählt man heute fast immer eine toxizitätsreduzierte myeloablative Konditionierung. Somit konnte die frühere therapieassoziierte Mortalitätsrate von 30 % bis 50 % bei myeloablativer Konditionierung bislang auf 10 % bis 20 % gesenkt werden [75] [78] [79]. Der Nachteil der toxizitätsreduzierten myeloablativen oder sogar nichtmyeloablativen Konditionierung gegenüber der klassischen myeloablativen ist eine höhere Rezidivrate, sodass sich das Gesamtüberleben infolge der dosisreduzierten Transplantation nicht signifikant verbessern konnte [80]. Trotz einer insgesamt hohen Rezidivrate bleiben 10 % bis 20 % der transplantierten Patienten langfristig rezidivfrei und viele davon in einer molekularen Remission [64]. Allerdings kommt eine allogene SZT nur für wenige Patienten infrage, was zum einen vom Alter und einer adäquaten Organfunktion und zum anderen vom Vorhandensein eines passenden Fremd- oder Familienspenders abhängig ist. Verschiedene Faktoren ermöglichen eine prognostische Voraussage der allogenen SZT nach toxizitätsreduzierter myeloablativer Konditionierung. So sind die Gesamtüberlebensrate und das progressionsfreie Überleben bei Patienten, die in erster Remission transplantiert werden, signifikant höher [78]. Auch die Entwicklung einer chronischen GvHD verbessert das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben [78]. Ein schlechteres Gesamtüberleben zeigt sich hingegen bei Chemotherapie-resistentem Myelom und bei mehr als einer vorausgegangenen autologen SZT [78]. Ob es eine Überlegenheit der autologen/allogenen SZT gegenüber einer autologen Tandemtransplantation gibt, lässt sich anhand unterschiedlicher Ergebnisse aus verschiedenen Studien nicht eindeutig nachweisen [81] [82] [83] [84]. Der Nutzen der allogenen SZT wird wegen ihrer signifikanten Risiken weiterhin kontrovers diskutiert. Verschiedene Studiengruppen sehen allerdings einen

Vorteil für junge Patienten mit Hochrisikokonstellationen wie z. B. der 17p-Deletion [85] [86]. Eine europäische Konsensuskonferenz empfiehlt eine allogene SZT auch für jüngere Patienten ohne Komorbiditäten, die ein gutes Ansprechen auf eine Salvagetherapie bei einem Frührezidiv (< 1 Jahr) nach autologer SZT zeigen [87].

1.8.5 Rezidivtherapie

Fast alle Patienten mit Multiplem Myelom erleiden nach der Initialtherapie ein Rezidiv und bedürfen weiterer Behandlung. Verschiedene Faktoren werden herangezogen, um die geeignete Rezidivtherapie zu wählen. Dazu zählen unter anderem die Dauer der Remission nach der vorangegangenen Therapie, die Art der Vortherapien, die Komorbidität, die anamnestiche Toxizität durch vorherige Therapien sowie das Alter und die chromosomale Risikokonstellation [88]. Für Patienten, die nach einer autologen SZT rezidivieren, bieten sich verschiedene Therapieoptionen an. Wie in Abschnitt 1.8.4 bereits erläutert, kann unter bestimmten Voraussetzungen bei jungen Patienten eine allogene SZT im Rahmen klinischer Studien erwogen werden [87]. Als weitere Möglichkeit kann bei Patienten, die nach der ersten autologen SZT mehr als zwei Jahre in Remission waren, eine zweite autologe SZT durchgeführt werden [89]. Die neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid haben in den letzten Jahren die Ergebnisse der Rezidivtherapie erheblich verbessert. Sie können entweder in Kombinationen untereinander, mit Steroiden oder mit anderen Substanzen wie Anthracyclinen oder alkylierenden Substanzen verabreicht werden [89]. Seit 2013 bieten sich neue Möglichkeiten für Patienten mit refraktärem oder rezidivierten Multiplen Myelom. Unter anderem der neue Immunmodulator Pomalidomid. Eine Phase-III-Studie zeigte verglichen mit einer alleinigen Dexamethason-Therapie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben durch den Einsatz von Pomalidomid und Dexamethason [56]. Als weitere neue Substanz erwies sich 2015 in einer Phase-III-Studie Carfilzomib als wirksame Therapie beim rezidivierten Multiplen Myelom. Es zeigten sich hohe Ansprechraten und ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben [48]. Einen neuen Trend in der Therapie für mehrfach vorthera-pierte Patienten mit refraktärem oder rezidivierten Multiplen Myelom setzen monoklonale Antikörper. Eine Phase-I/II-Studie prüfte den Einsatz des cluster of differentiation 38 (CD38)-Antikörpers Daratumumab. Die vielversprechenden Ergebnisse zeigten ein hohes Ansprechen mit einer deutlichen Reduktion des Paraproteins und der Plasmazellen im Knochenmark [90]. Damit ist Daratumumab der erste monoklonale Antikörper, der als Monosubstanz beim Mul-

tiplen Myelom wirksam ist. Ein weiterer in der Kombinationstherapie zugelassener Antikörper ist Elotuzumab [91].

Verglichen mit anderen Therapieoptionen induziert die allogene SZT zwar die höchste Rate kompletter klinischer und molekularer Remissionen, jedoch liegt die Rezidivrate mit der heute meist angewendeten toxizitätsreduzierten myeloablativen Konditionierung bei ungefähr 50 % in drei Jahren [92]. Um die hohe Rezidivrate zu senken und das bereits rezidierte Multiple Myelom besser behandeln zu können, versucht man durch verschiedene Therapieoptionen vor allem den infolge der allogenen SZT erworbenen Graft-versus-Myeloma-Effekt weiter zu optimieren. Eine zufriedenstellende Therapie fand sich jedoch bis heute nicht. Meist sind die Patienten vielfach vortherapiert und präsentieren sich im Rezidiv mit einer relativ refraktären Erkrankung [93]. Tricot et al. verabreichten 1996 einem Myelompatienten, der nach einer allogenen SZT ein Rezidiv erlitt, periphere mononukleäre Spenderzellen. Der Patient erreichte daraufhin eine CR, entwickelte aber zugleich eine schwere akute GvHD. Dieses Ergebnis lieferte zum ersten Mal den direkten Beweis des Graft-versus-Myeloma-Effektes nach allogener SZT [94]. Seither nutzt man die DLI entweder als alleinige Therapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie sowohl bei Patienten im Rezidiv nach allogener SZT, als auch zum Teil präemptiv, um einen stärkeren Graft-versus-Myeloma-Effekt zu erreichen [95] [96] [97] [98]. Die besten Effekte können erzielt werden, wenn eine DLI-Therapie nicht erst im Rezidiv nach allogener SZT erfolgt, sondern bereits präemptiv im Falle einer Resterkrankung [98]. Das Ansprechen auf eine DLI korreliert dabei mit dem Auftreten und der Schwere einer GvHD [95] [97] [99] [100]. Laut Byrne et al. soll auch Interferon alpha eine gut verträgliche Option bieten, um bei einer Resterkrankung nach allogener SZT eine CR zu erreichen [101]. Wegen ihres immunmodulatorischen Effektes sind seit ihrer Einführung auch die neuen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid in der Therapie nach allogener SZT von besonderem Interesse. Eine Therapie mit Lenalidomid im Rezidiv nach allogener SZT zeigt zwar hohe Ansprechraten bis zu 87 %, jedoch ist der Nutzen wegen einer nicht selten schwer verlaufenden GvHD umstritten [93] [102] [103]. Auch der Nutzen in der Erhaltungstherapie nach einer allogenen SZT wird wegen der hohen toxischen Komplikationsraten kontrovers diskutiert [104] [105]. Ziel ist es, die Dosis so zu optimieren, dass die GvHD-Rate unter einem ausreichenden Graft-versus-Myeloma-Effekt möglichst gering gehalten wird [106]. Eine Thalidomid-Salvagetherapie zeigt zwar eine geringere GvHD-Rate, jedoch auch niedrigere Ansprechraten [107]. Bortezomib erweist sich hingegen sowohl in der Rezidivtherapie nach allogener SZT als auch in der Erhaltungstherapie mit einer wesentlich geringeren GvHD-

Inzidenz als effektiv [108] [109]. Vorhandene Ergebnisse über kombinierte Einsätze mit einer DLI zeigen sich ebenfalls vielversprechend. Patienten mit rezidiviertem oder refraktären Multiplem Myelom nach allogener SZT, die auf eine alleinige DLI nicht oder nur kurz ansprechen, können durch eine anschließende Gabe von Thalidomid oder Bortezomib hohe Ansprechraten von 67 % bis 83 % erzielen [110] [111]. Zudem lassen sich die CR-Rate erhöhen sowie das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben verlängern, wenn Patienten mit einer PR nach allogener SZT, im Gegensatz zu einer alleinigen DLI, eine Kombination aus DLI und einer der neuen Substanzen erhalten [112].

2 Problemstellung

Die allogene SZT ist derzeit in der Behandlung des Multiplen Myeloms die einzige potenziell kurative Therapie. Dennoch erleidet die Mehrzahl der Patienten ein Rezidiv. Seit Einführung der neuen Substanzen konnten zwar die Ergebnisse der Rezidivtherapie erheblich verbessert werden, inwieweit sie jedoch auch bei vielfach vortherafierten Patienten im Rezidiv nach allogener SZT wirksam sind, bleibt wegen der momentan noch geringen Datenlage unklar.

Ziel dieser Arbeit war es, die Ergebnisse und Fortschritte in der Behandlung des Multiplen Myeloms nach allogener SZT am Universitätsklinikum Regensburg im Rahmen einer retrospektiven Analyse zu ermitteln. Im Fokus stand, die Effektivität insbesondere der neuen Substanzen mit ihrem Nebenwirkungsprofil in der Rezidivtherapie nach allogener SZT zu eruieren. Im Einzelnen wurden folgende Aspekte analysiert:

1. Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach allogener SZT
2. Analyse der therapieassoziierten Mortalität nach allogener SZT
3. Analyse von prognostischen Faktoren für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach allogener SZT
4. Analyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach Entwicklung einer chronischen GvHD
5. Analyse von prognostischen Faktoren für die Entwicklung einer chronischen GvHD nach allogener SZT
6. Analyse von prognostischen Faktoren für die Entwicklung eines Rezidivs nach allogener SZT
7. Analyse des Gesamtüberlebens nach Diagnose Rezidiv nach allogener SZT
8. Analyse der Effektivität und des Nebenwirkungsprofils verschiedener Substanzen im Rezidiv nach allogener SZT: Analyse der einzelnen Substanzen hinsichtlich des Therapieansprechens, des progressionsfreien Überlebens, des Auftretens von signifikanten Organtoxizitäten und der Entwicklung einer GvHD
9. Analyse von prognostischen Faktoren für das Ansprechen auf eine DLI
10. Analyse des krankheitsfreien Überlebens nach Rezidivtherapie nach allogener SZT

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In die retrospektive Analyse wurden 69 Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die zwischen April 2000 und August 2013 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg eine allogene SZT erhielten. Die primäre Analyse umfasste Patienten, die nach der allogenen SZT ein Rezidiv erlitten. Als Kontrollgruppe wurden Patienten eingeschlossen, die kein Rezidiv entwickelten. Daten zweier Patienten mit Zweittransplantationen von verschiedenen Spendern wurden ebenfalls einbezogen. Einer von ihnen erhielt eine dritte Transplantation, jedoch von demselben Spender, mit dem die zweite Transplantation durchgeführt wurde. Die Dritttransplantation wurde deshalb bei den Berechnungen nicht berücksichtigt. Es wurden somit 71 allogene SZT in die Analyse aufgenommen. Die Patienten wurden aus der Transplantationsdatenbank der Klinik identifiziert. Alle Verlaufsparmeter wurden entweder aus der Transplantationsdatenbank, den Dokumentationsbögen der Knochenmarktransplantations-Ambulanz oder dem Archiv des Universitätsklinikums Regensburg entnommen. Der Beobachtungszeitraum umfasste den Zeitpunkt der allogenen SZT bis zum Tod oder letzten Follow-up.

Die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der allogenen SZT sind Tabelle 4 zu entnehmen. Von den 71 allogenen SZT wurden 42 bei männlichen und 29 bei weiblichen Patienten durchgeführt, was einem Verhältnis von 59,2 % zu 40,8 % entspricht. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der allogenen SZT lag im Median bei 54 Jahren, wobei der Jüngste 36 und der Älteste 68 Jahre alt war. Bei 42 Patienten (59,2 % von $n = 71$) lag ein IgG-Typ der schweren Ketten vor und bei 13 Patienten (18,3 % von $n = 71$) ein IgA-Typ. Elf Patienten (15,5 % von $n = 71$) wiesen einen Leichtkettentyp auf, ein Patient (von $n = 71$) ein asekretorisches Multiples Myelom, drei Patienten (4,2 % von $n = 71$) eine Plasmazelleukämie, ein Patient (von $n = 71$) ein plasmoblastäres Plasmazellmyelom und zusätzlich zum Multiplen Myelom lag bei zwei Patienten (2,8 % von $n = 71$) ein myelodysplastisches Syndrom vor. Den Subtyp kappa wiesen 45 Patienten (63,4 % von $n = 71$) auf und lambda 18 Patienten (25,3 % von $n = 71$). Eine biklonale Erkrankung wurde bei einem Patienten (von $n = 71$) behandelt. Bei sieben Patienten (9,9 % von $n = 71$) konnte keine Leichtkettenrestriktion aus der Dokumentation erfasst werden. Nach der Stadieneinteilung von Durie und Salmon befanden sich zum Zeitpunkt der allogenen SZT ein Patient (von $n = 71$) in Stadium I, acht Patienten (11,3 % von $n = 71$) in

Stadium II, 60 Patienten (84,5 % von n = 71) in Stadium III und bei zwei Patienten (2,8 % von n = 71) war der Dokumentation kein Stadium zu entnehmen.

Tabelle 4: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der allogenen SZT

	n	
Zahl der allogenen SZT	71	
Geschlecht (männlich/weiblich)	42/29	
Alter in Jahren (Median; Spannweite)	54	36–68
	n	%
Myelom Subtyp		
IgG	42	59,2
IgA	13	18,3
Leichtkettentyp	11	15,5
asekretorisch	1	1,4
Plasmazelleukämie	3	4,2
plasmoblastäres Plasmazellmyelom	1	1,4
zusätzlich myelodysplastisches Syndrom	2	2,8
Leichtkettentyp		
kappa	45	63,4
lambda	18	25,3
kappa/lambda	1	1,4
keine Angabe	7	9,9
Stadium nach Durie und Salmon		
I	1	1,4
II	8	11,3
III	60	84,5
unbekannt	2	2,8

3.2 Datenerhebung und statistische Auswertung

Die Datenbank wurde mithilfe von Microsoft Excel 2010 erstellt. Alle evaluierten Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingefügt und anschließend mit der Statistiksoftware SPSS 22.0 ausgewertet.

In der Excel-Tabelle wurden folgende Parameter erfasst:

- Alter der Patienten zum Zeitpunkt der allogenen SZT
- Stadium nach Durie und Salmon zum Zeitpunkt der allogenen SZT
- Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allogenen SZT
- Myelomsubtyp
- Zytogenetik
- Anzahl und Substanzen der Therapielinien vor allogener SZT

- durchgeführte autologe SZT vor allogener SZT
- Zahl der Remissionen vor allogener SZT
- eine primär geplante autologe/allogene SZT oder eine allogene SZT im Rezidiv nach autologer SZT
- Spendertyp
- Geschlechtskonstellation Empfänger/Spender
- Stammzellenquelle
- Art der Konditionierung
- GvHD-Prophylaxe (Art und Dauer)
- Auftreten einer akuten GvHD nach allogener SZT
 - Beginn (vor oder nach Diagnose eines Rezidivs)
 - Schweregrad
 - Therapie (Art, Dauer, Ansprechen)
- Auftreten einer chronischen GvHD nach allogener SZT
 - Beginn (vor oder nach Diagnose eines Rezidivs)
 - Schweregrad
 - Therapie (Art, Dauer, Ansprechen)
- Auftreten eines Rezidivs nach allogener SZT
 - Zeitpunkt des ersten Rezidivnachweises
 - Immunsuppression zum Zeitpunkt des Rezidivs
 - GvHD-Status zum Zeitpunkt des Rezidivs
- Krankheitsmanifestation des Rezidivs nach allogener SZT
 - Höhe freier Leichtketten im Serum
 - Quotient freier Leichtketten im Serum
 - Höhe freier Leichtketten im Urin
 - Höhe des monoklonalen Proteins im Serum
 - Osteolysen
 - Plasmazellen im Knochenmark
 - sonstige Manifestationen wie extraossäre Tumorbildung oder leukämische Ausschwemmung
- einzelne Therapielinien in der Rezidivtherapie nach allogener SZT
 - Therapieschema
 - Beginn/Ende der Therapie

- Zahl der Zyklen
- Dosierung
- Therapieansprechen
- Zeitpunkt des Ansprechens
- ereignisfreie Zeit zwischen Therapieansprechen und Myelomprogress
- Erhalt einer Strahlentherapie zusätzlich zur Chemotherapie
- WHO-Grad-3- und -4-Toxizitäten unter Therapie
- Erhalt einer DLI zusätzlich zur Chemotherapie
 - Zeitpunkt der DLI
 - Zelldosis
- Auftreten einer GvHD nach DLI/Chemotherapie
- Zeitpunkt GvHD-Diagnose nach DLI/Chemotherapie
- Klassifikation der GvHD (akut, chronisch)
- Schweregradeinteilung der akuten und chronischen GvHD
- Therapie der GvHD
- Zeitpunkt des letzten Follow-ups nach allogener SZT
- Remissionsstatus zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups
- GvHD-Status zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups
- Überleben zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups
- Todesursachen
 - Rezidiv
 - Tod nach Rezidiv, jedoch Remission des Myeloms zum Todeszeitpunkt
 - therapieassoziierte Mortalität (durch akute GvHD oder Infektion)

In Anlehnung an den American Society of Hematology/US Food and Drug Administration Workshop on Clinical Endpoints in Multiple Myeloma wurde das Gesamtüberleben vom Tag der allogenen SZT bis zum Todesdatum berechnet. Die Dauer des progressionsfreien Überlebens ist als die Spanne vom Tag der allogenen SZT beziehungsweise von Beginn der jeweiligen Rezidivtherapie bis zum Tag des Progresses oder Todes definiert und die Dauer des krankheitsfreien Überlebens vom Zeitpunkt der CR oder VGPR bis zum Rezidiv [113]. Die therapieassoziierte Mortalität ist als Tod in Abwesenheit eines Rezidivs oder einer Progression der Primärerkrankung definiert [114].

Mit der Kaplan-Meier-Methode wurden das Gesamtüberleben, das progressionsfreie und das krankheitsfreie Überleben sowie die therapieassoziierte Mortalität berechnet. Mithilfe des Log-Rank-Tests wurden in der Überlebenszeitanalyse signifikante Unterschiede zwischen Gruppen geprüft. Zur Identifizierung von prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben nach allogener SZT erfolgte zunächst eine univariate Analyse mithilfe der Cox-Regression. Prognostische Faktoren mit einem signifikanten Ergebnis ($p \leq 0,05$) sowie grenzwertige Faktoren ($p \leq 0,06$) in der univariaten Analyse wurden in die multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. Die Konfidenzintervalle (CI) beziehen sich auf 95-%-Grenzen. Um signifikante Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen zu eruieren, wurde für kategoriale Variablen der exakte Test nach Fisher eingesetzt.

Die Remissionsbeurteilung erfolgte nach den Kriterien der International Myeloma Working Group von 2006 [19]. Die Differenzierung in eine sCR konnte in dieser Analyse nicht berücksichtigt werden, da die CR nicht routinemäßig durch eine Knochenmarkpunktion bestätigt wurde. Wenn zur Remissionsbeurteilung keine Immunfixation erfolgte, wurde dies bei ansonsten erfüllten Kriterien einer CR als VGPR gewertet.

Die Beurteilung der Chemotherapietoxizität erfolgte in Anlehnung an die Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institutes von 2009 [115]. In der Datenbank wurden nur signifikante dokumentierte Toxizitäten (Grad-3- und -4-Toxizitäten) erfasst.

Die Einteilung der Schweregrade der akuten GvHD erfolgte nach den Glucksberg-Kriterien von 1974 (Tabelle 5) [116]. Als akute GvHD wurden die klassische akute GvHD, die innerhalb von 100 Tagen nach SZT auftritt, wie auch eine persistente, rezurrenente oder akute Late-Onset-GvHD, die nach 100 Tagen nach SZT auftritt, aber die Eigenschaften einer akuten GvHD erfüllt, erfasst.

Tabelle 5: Stadien- und Gradeinteilung der akuten GvHD nach Glucksberg [116]

Stadium	Haut – Erythemanteil	Leber – Bilirubinspiegel	Darm – Stuhlmenge/Tag
0	kein Erythem	< 2 mg/dl	< 500 ml
1	< 25 % der KOF	2–3 mg/dl	500–1000 ml
2	25–50 % der KOF	3–6 mg/dl	1000–1500 ml
3	> 50 % der KOF	6–15 mg/dl	> 1500 ml
4	generalisiertes Erythem mit Blasenbildung, Haut-desquamation	> 15 mg/dl	Ileus, starke abdominelle Schmerzen
Grad	Stadium der Haut	Stadium der Leber	Stadium des Darms
I (gering)	1–2	0	0
II (mittelgradig)	1–3	1	1
III (schwer)	2–3	2–3	2–3
IV (lebensbedrohlich)	2–4	2–4	2–4

Die Schweregradeinteilung der chronischen GvHD erfolgte nach den Kriterien des National Institute of Health (Tabelle 6) [117].

Tabelle 6: Schweregradeinteilung der chronischen GvHD des National Institute of Health [117]

Schweregrad	mild	moderat	schwer
Zahl der betroffenen Organsysteme	1–2	> 2	> 2
Schwere der Organmanifestation	mild (außer Lunge)	mild bis moderat (Lunge nur mild)	schwer (Lunge moderat oder schwer)

4 Ergebnisse

4.1 Transplantationscharakteristika des Gesamtkollektivs bei allogener SZT

Bei der allogenen SZT ($n = 71$) kamen bei Empfänger und Spender 34-mal (47,9 % von $n = 71$) die Geschlechterkonstellationen männlich/weiblich, 26-mal (36,6 % von $n = 71$) männlich/männlich und elfmal (15,5 % von $n = 71$) weiblich/weiblich vor. Sechszwanzig Patienten (36,6 % von $n = 71$) erhielten Stammzellen von humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-identen verwandten Spendern, 36 Patienten (50,7 % von $n = 71$) von HLA-identen unverwandten Spendern und neun Patienten (12,7 % von $n = 71$) von nicht-HLA-identen unverwandten Spendern. Bei vier Patienten (5,6 % von $n = 71$) lag eine genetische Hochrisikokonstellation vor, bei drei Patienten (4,2 % von $n = 71$) eine 17p-Deletion und bei einem Patienten (von $n = 71$) eine Translokation $t(14; 4)$. Siebenundzwanzig Patienten (38,0 % von $n = 71$) wiesen eine 13q-Deletion auf und zehn Patienten (14,1 % von $n = 71$) sonstige Chromosomenanomalien. Bei 24 Patienten (33,8 % von $n = 71$) fand sich ein normaler chromosomaler Karyotyp und bei sechs Patienten (8,5 % von $n = 71$) war die Zytogenetik der Dokumentation nicht zu entnehmen. Zum Zeitpunkt der allogenen SZT befanden sich 21 Patienten (29,6 % von $n = 71$) in 1. CR/VGPR, jeweils sieben Patienten (9,9 % von $n = 71$) in 2. CR/VGPR und 1. PR und 21 Patienten (29,6 % von $n = 71$) hatten weitere Remissionen (> 2 . CR/VGPR, > 1 . PR). In SD befanden sich sechs Patienten (8,5 % von $n = 71$) und neun Patienten (12,7 % von $n = 71$) in PD. Alle Patienten erhielten vor der allogenen SZT Vortherapien, wozu konventionelle Chemotherapien, autologe und allogene SZT zählen. Singuläre Strahlentherapien in der Vortherapie wurden nicht als eigene Therapielinie gewertet. Zwei Patienten (2,8 % von $n = 71$) erhielten bereits in der Vortherapie eine allogene SZT von einem anderen Spender. Dreiundzwanzig Patienten (32,4 % von $n = 71$) hatten bis zu 2 Therapielinien in der Vortherapie, 34 Patienten (47,9 % von $n = 71$) 3 bis 4 und 14 Patienten (19,7 % von $n = 71$) mehr als 4 Therapielinien.

Folgende konventionelle Chemotherapien wurden in der Vortherapie vor der allogenen SZT eingesetzt:

- Bortezomib mit und ohne Dexamethason ($n = 35$ von 71 ; 49,3 %)
- Idarubicin, Dexamethason ($n = 30$ von 71 ; 42,3 %)
- Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason (CAD; $n = 21$ von 71 ; 29,6 %)
- Lenalidomid mit und ohne Dexamethason ($n = 18$ von 71 ; 25,3 %)

- Interferon alpha (n = 9 von 71; 12,7 %)
- Thalidomid (n = 9 von 71; 12,7 %)
- Bortezomib (Velcade®), Cyclophosphamid, Dexamethason (VCD; n = 6 von 71; 8,5 %)
- metronome biomodulatorische Chemotherapie (Lenalidomid, Treosulfan, Pioglitazon, Dexamethason; n = 6 von 71; 8,5 %)
- Dexamethason-Monotherapie (n = 6 von 71; 8,5 %)
- VAD (n = 5 von 71; 7,0 %)
- Melphalan mit und ohne Prednisolon (n = 4 von 71; 5,6 %)
- Vincristin, Idarubicin, Dexamethason (n = 3 von 71; 4,2 %)
- Bendamustin (n = 3 von 71; 4,2 %)
- Lenalidomid (Revlimid®), Adriamycin, Dexamethason (RAD; n = 3 von 71; 4,2 %)
- DLI (n = 2 von 71; 2,8 %)
- weitere seltene Chemotherapien (n = 11 von 71; 15,5 %), die jeweils ein- bis zweimal verabreicht wurden

Singulär oder in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten 31 Patienten (43,7 % von n = 71) eine Strahlentherapie in der Vortherapie. Neunundsechzig Patienten (97,2 % von n = 71) unterzogen sich vor der allogenen SZT einer autologen SZT, 47 Patienten (66,2 % von n = 71) wurden einmal und 22 Patienten (31,0 % von n = 71) zweimal autolog transplantiert. Achtundzwanzig Patienten (39,4 % von n = 71) erhielten eine primär geplante autologe/allogene SZT. Dies inkludiert alle Patienten, die innerhalb von sechs Monaten nach der autologen SZT eine allogene SZT erhielten. Dreiundvierzig Patienten (60,6 % von n = 71) erhielten hingegen eine allogene SZT im Rezidiv nach autologer SZT, was der Patientengruppe entspricht, die die allogene SZT später als sechs Monate nach der autologen SZT erhielt. Bei 65 Patienten (91,5 % von n = 71) dienten periphere Blutstammzellen (PBSZ) als Stammzellenquelle und bei sechs Patienten (8,5 % von n = 71) erfolgte die Stammzellenspende aus Knochenmark. Zwei Patienten (2,8 % von n = 71) erhielten eine Standard-Konditionierung und 69 Patienten (97,2 % von n = 71) eine toxisitätsreduzierte Konditionierung. Beide Standard-Konditionierungen wurden jeweils mit einer 8-Gray-Ganzkörperbestrahlung, Fludarabin und Cyclophosphamid durchgeführt. Die bei der toxisitätsreduzierten Konditionierung am häufigsten verwendeten Schemata waren Treosulfan/Fludarabin bei 38 Patienten (53,5 % von n = 71) [118] und Fludarabin, Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (BCNU), Melphalan (FBM) bei 25 Patienten (35,2 % von n = 71) [119]. Achtundsechzig Patienten (95,8 % von n = 71) erhiel-

ten als GvHD-Prophylaxe Cyclosporin A, 33 Patienten (46,5 % von $n = 71$) in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) und 32 Patienten (45,1 % von $n = 71$) mit Methotrexat (MTX). Drei Patienten (4,2 % von $n = 71$) erhielten ausschließlich Cyclosporin A. Weitere drei Patienten (4,2 % von $n = 71$) bekamen als GvHD-Prophylaxe Tacrolimus in Kombination mit MMF oder MTX. Bei einem Patienten davon wurde aufgrund des Einsatzes eines Fremdspenders mit HLA-A- und HLA-C-Antigen-Mismatch zusätzlich zu Tacrolimus und MMF Cyclophosphamid (Baltimore-Protokoll) nach der Transplantation verabreicht [120]. Bei allen Fremdspendertransplantationen mit zwei Ausnahmen ($n = 43$ von 45 ; 95,6 %) wurde Anti-Thymozylin-Globulin (ATG) in die GvHD-Prophylaxe inkludiert, am häufigsten in einer Dosis von 3×10 – 20 mg/kg Körpergewicht (KG). Ein Patient mit einem HLA-identen verwandten Spender (von $n = 26$) erhielt ebenfalls ATG (2×10 mg/kg KG). Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der Transplantationscharakteristika.

Tabelle 7: Transplantationscharakteristika des Gesamtkollektivs bei allogener SZT

	n	%
Geschlechtskonstellation Empfänger/Spender		
weiblich/männlich	18	25,4
männlich/weiblich	16	22,5
männlich/männlich	26	36,6
weiblich/weiblich	11	15,5
Spendertyp		
HLA-identer verwandter Spender	26	36,6
HLA-identer unverwandter Spender	36	50,7
nicht-HLA-identer unverwandter Spender	9	12,7
Zytopenetik		
Hochrisiko: 17p-Deletion, Translokation t (4; 14)	4	5,6
13q-Deletion	27	38,0
andere Chromosomenanomalien	10	14,1
normal	24	33,8
unbekannt	6	8,5
Remissionsstatus zum Zeitpunkt der allogenen SZT		
1. CR/VGPR	21	29,6
2. CR/VGPR	7	9,9
1. PR	7	9,9
> 2. CR/VGPR oder > 1. PR	21	29,6
SD	6	8,5
PD	9	12,7
Zahl der Therapielinien vor allogener SZT		
≤ 2	23	32,4
3-4	34	47,9
> 4	14	19,7
autologe SZT vor allogener SZT		
keine autologe SZT	2	2,8
1 autologe SZT	47	66,2
2 autologe SZT	22	31,0
SZT im Rezidiv		
autolog/allogen	28	39,4
nur allogen	43	60,6
Stammzellenquelle		
PBSZ	65	91,5
Knochenmark	6	8,5
Konditionierung		
Standard	2	2,8
toxizitätsreduzierte Konditionierung	69	97,2
GvHD-Prophylaxe		
Cyclosporin A	3	4,2
Cyclosporin A + MMF	33	46,5
Cyclosporin A + MTX	32	45,1
andere	3	4,2
Gesamt	71	100

4.2 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach allogener SZT

In die Analyse des Gesamtüberlebens gingen von 71 durchgeführten allogenen SZT 69 Patienten mit Multiplen Myelom nach Ersttransplantation ein. Zweittransplantationen (n = 2) wurden nicht in die Berechnung einbezogen.

Bei einer medianen Beobachtungszeit von 28,8 Monaten (0,9–140,7 Monate) nach allogener SZT ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 51,1 Monaten. Nach einem Jahr lebten noch 73,5 %, nach drei Jahren 54,8 % und nach fünf Jahren 46,1 %. Vergleicht man das Gesamtüberleben getrennt von Patienten, die nach allogener SZT rezidierten (n = 44 von 46 nach Ersttransplantation) und nicht rezidierten (n = 25), zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 52,1 Monaten (4,0–115,7 Monate) bei Patienten mit Rezidiv und 10,1 Monate (0,9–140,4 Monate) bei Patienten ohne Rezidiv, jedoch ohne signifikanten Unterschied (p = 0,073) (Abbildung 1).

Nach 71 allogenen SZT erlitten 46 Patienten (64,8 % von n = 71) ein Rezidiv oder erwiesen sich als refraktär. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 10,2 Monaten (0,7–140,7 Monate). Nach einem, drei und fünf Jahren, waren noch 38,9 %, 18,9 % und 11,0 % progressionsfrei (Abbildung 2).

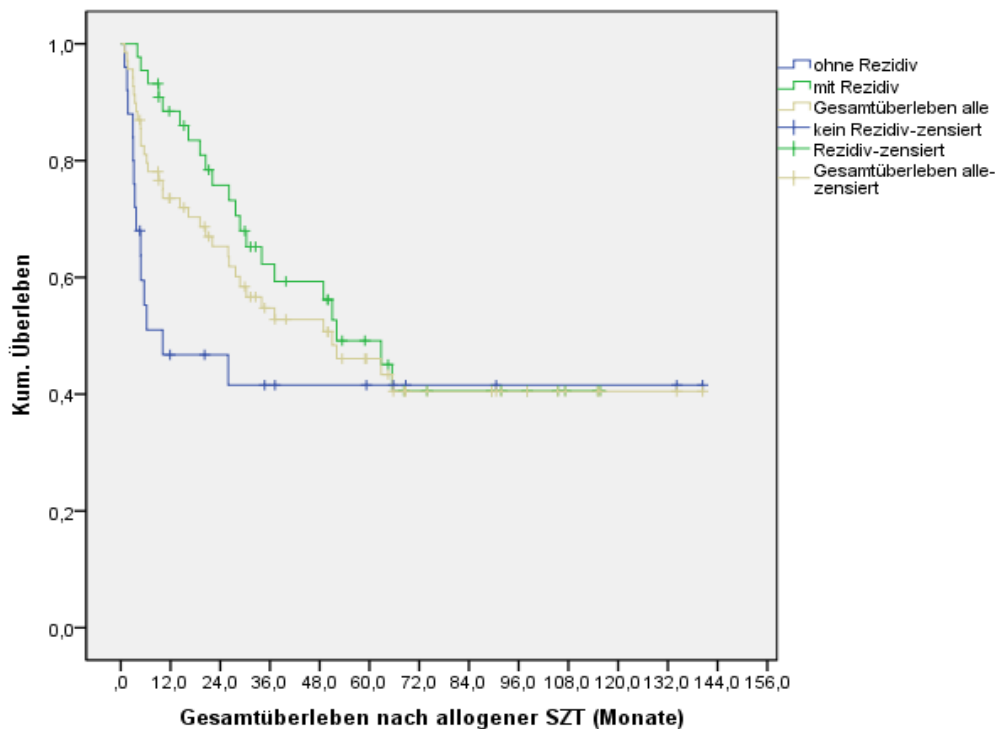


Abbildung 1: Gesamtüberleben nach allogener SZT (alle Patienten, ohne Rezidiv, mit Rezidiv)

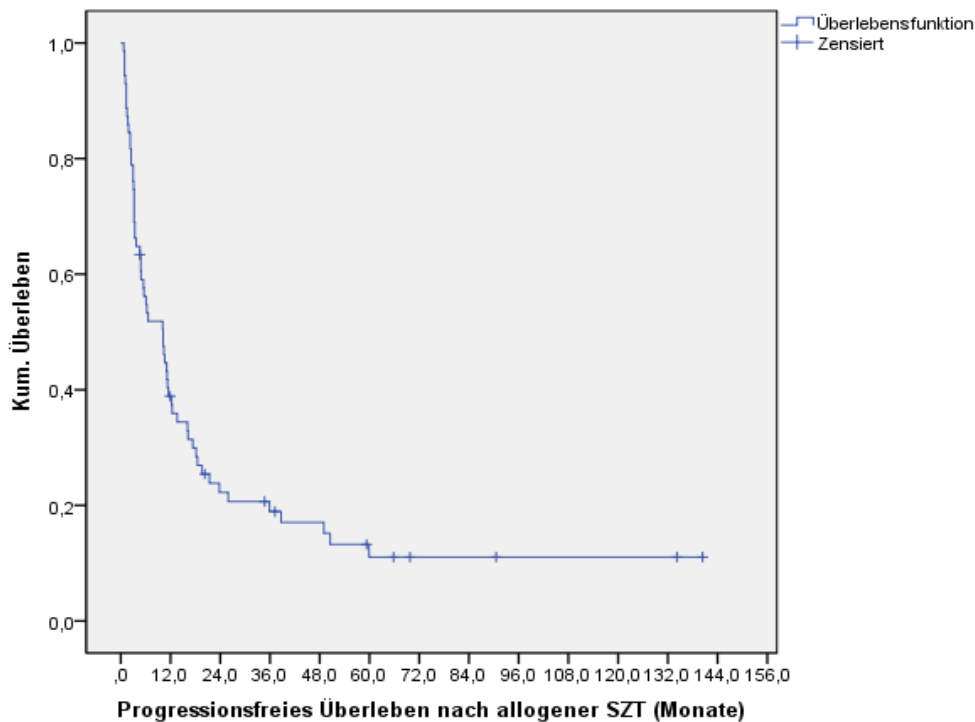


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben nach allogener SZT

4.3 Mortalität und ihre Ursachen

Von 69 Patienten nach allogener Ersttransplantation (von $n = 71$), verstarben 35 Patienten (50,7 % von $n = 69$) im Median 10,3 Monate (0,9–66,4 Monate) nach allogener SZT (Tabelle 8). Achtzehn Patienten (51,4 % von $n = 35$) verstarben innerhalb des ersten Jahres, fünf Patienten (14,3 % von $n = 35$) innerhalb des zweiten Jahres, sechs Patienten (17,1 % von $n = 35$) innerhalb des dritten sowie sechs Patienten (17,1 % von $n = 35$) innerhalb des vierten Jahres bis zum größten Intervall von 66,4 Monaten.

Die Todesursachen verteilten sich wie folgt: Siebzehn Patienten (48,6 % von $n = 35$) verstarben aufgrund eines Rezidivs, zwei Patienten (5,7 % von $n = 35$) nach einem Rezidiv, aber in Remission des Myeloms zum Todeszeitpunkt und 15 Patienten (42,9 % von $n = 35$) aufgrund therapieassoziierter Komplikationen. Bei einem Patienten (von $n = 35$) konnte die Todesursache wegen Weiterbetreuung in einer anderen Klinik und fehlender Informationen nicht in Erfahrung gebracht werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Tod und Todesursachen

	n	%
Tod		
ja	35	50,7
nein	34	49,3
Gesamt	69	100
Todesursachen		
Rezidiv	17	48,6
Tod nach Rezidiv, jedoch Remission des Myeloms zum Todeszeitpunkt	2	5,7
therapieassoziierte Mortalität	15	42,9
unbekannt	1	2,8
Gesamt	35	100
Intervall SZT-Tod	Monate	
Spannbreite	0,9–66,4	
Median	10,3	

4.4 Therapieassoziierte Mortalität

In die Berechnung der therapieassoziierten Mortalität gingen von 71 durchgeführten allogenen SZT 68 Patienten nach Ersttransplantation ein. Zwei Patienten mit Zweittransplantationen wurden nicht in die Analyse aufgenommen und ein Patient konnte aufgrund fehlender Informationen über die Todesursache wegen Weiterbehandlung in einer anderen Klinik nicht in der Auswertung berücksichtigt werden.

Eine therapieassoziierte Mortalität betraf 15 Patienten (22,1 % von n = 68). Sechs Patienten (40,0 % von n = 15) verstarben bis zum Tag 100 nach SZT, acht Patienten (53,3 % von n = 15) zwischen Tag 100 und einem Jahr und ein Patient (von n = 15) nach zwei Jahren. Der Median für das Intervall zwischen SZT und therapieassoziiertes Mortalität lag bei 3,8 Monaten, mit einer Spannweite von 0,9 bis 26,3 Monaten. Die therapieassoziierte Mortalität nach allogener SZT betrug bis 100 Tage nach SZT 9,0 %, nach einem und zwei Jahren jeweils 21,0 % und nach 25,9 Monaten wurde keine therapieassoziierte Mortalität mehr verzeichnet (Abbildung 3). Ursächlich für eine therapieassoziierte Mortalität war bei acht Patienten (53,3 % von n = 15) eine akute GvHD und bei sieben Patienten (46,7 % von n = 15) eine Infektion (Tabelle 9).

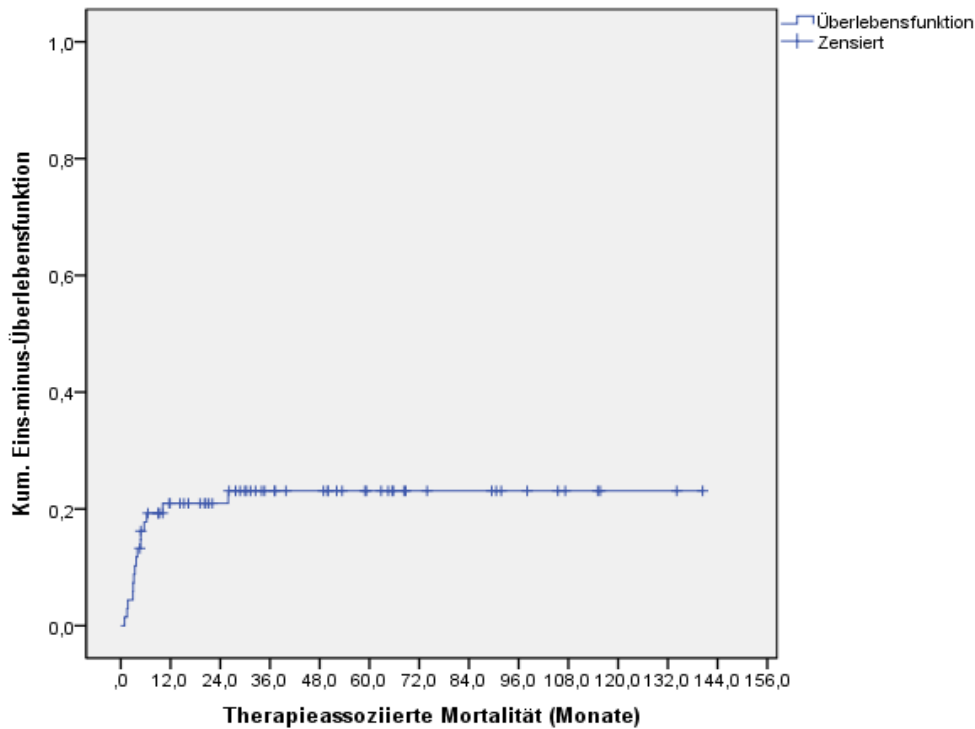


Abbildung 3: Therapieassoziierte Mortalität nach allogener SZT

Tabelle 9: Ursachen der therapieassoziierten Mortalität

Ursachen der therapieassoziierten Mortalität	n	%
akute GvHD	8	53,3
Infektion	7	46,7
Gesamt	15	100

4.5 Prognostische Faktoren für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach allogener SZT

4.5.1 Univariate Analyse für prognostische Faktoren

In der univariaten Analyse zeigten sich als signifikant positive Faktoren für ein längeres progressionsfreies Überleben nach allogener SZT maximal zwei Vortherapien (n = 23 von 71; 32,4 %) (p = 0,003; Hazard Ratio (HR) = 0,412; 95%-CI = 0,230–0,738) vor allogener SZT, eine primär geplante autologe/allogene SZT (n = 28 von 71; 39,4 %) (p ≤ 0,001; HR = 0,361; 95%-CI = 0,205–0,637) verglichen mit einer allogenen SZT im Rezidiv nach autologer SZT (n = 43 von 71; 60,6 %), eine SZT in 2. CR (n = 7 von 71; 9,9 %) (p = 0,033; HR = 0,322; 95%-CI = 0,113–0,914) verglichen mit späteren SZT (> 2. CR, > 1. PR, SD, PD; n = 36 von 71; 50,7 %) und keine Immunsuppression zum Zeitpunkt des Rezidivs (n = 30 von 71; 42,3 %) (p ≤ 0,001; HR = 0,384; 95%-CI = 0,225–0,655). Patienten, die zum Zeitpunkt des Rezidivs

keine Immunsuppression erhielten ($n = 30$ von 71 ; $42,3\%$), hatten mit im Median $16,2$ Monaten ($3,2$ – $134,2$ Monate) ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben ($p \leq 0,001$) als Patienten mit Immunsuppression zum Zeitpunkt des Rezidivs ($n = 41$ von 71 ; $57,7\%$) mit $3,4$ Monaten ($0,7$ – $140,4$ Monate). Weiterhin erwiesen sich als signifikant positive Einflussgrößen für ein längeres progressionsfreies Überleben keine GvHD oder eine akute GvHD vom Gesamtgrad I ($n = 45$ von 71 ; $63,4\%$) ($p = 0,018$; HR = $0,415$; 95%-CI = $0,200$ – $0,861$) verglichen mit einer akuten GvHD vom Gesamtgrad III–IV ($n = 10$ von 71 ; $14,1\%$) vor Diagnose eines Rezidivs nach allogener SZT sowie eine akute GvHD vom Gesamtgrad II ($n = 16$ von 71 ; $22,5\%$) ($p = 0,004$; HR = $0,274$; 95%-CI = $0,114$ – $0,660$) verglichen mit einer akuten GvHD vom Gesamtgrad III–IV ($n = 10$ von 71 ; $14,1\%$). Ein signifikanter Vorteil für ein längeres progressionsfreies Überleben zeigte sich ebenso bei einer chronischen GvHD ($n = 20$ von 71 ; $28,2\%$) ($p \leq 0,001$; HR = $0,309$; 95%-CI = $0,165$ – $0,577$) sowie bei einer moderaten bis schweren chronischen GvHD ($n = 16$ von 71 ; $22,5\%$) ($p = 0,001$; HR = $0,282$; 95%-CI = $0,138$ – $0,579$). Als grenzwertiger signifikanter Vorteil für ein längeres progressionsfreies Überleben erwies sich eine autologe SZT ($n = 47$ von 71 ; $66,2\%$) ($p = 0,063$; HR = $0,597$; 95%-CI = $0,347$ – $1,028$) verglichen mit zwei autologen SZT ($n = 22$ von 71 ; $31,0\%$) in der Vortherapie (Tabelle 10).

Ein signifikanter Vorteil hinsichtlich eines verlängerten Gesamtüberlebens nach allogener SZT zeigte sich bei Patienten, die entweder keine oder eine akute GvHD vom Gesamtgrad I vor Diagnose eines Rezidivs entwickelten ($n = 45$ von 71 ; $63,4\%$) ($p \leq 0,001$; HR = $0,174$; 95%-CI = $0,073$ – $0,413$) verglichen mit Patienten, die eine akute GvHD vom Gesamtgrad III–IV entwickelten ($n = 10$ von 71 ; $14,1\%$). Als signifikant positiver Faktor für ein längeres Gesamtüberleben erwies sich ebenso eine akute GvHD vom Gesamtgrad II ($n = 16$ von 71 ; $22,5\%$) ($p = 0,002$; HR = $0,184$; 95%-CI = $0,064$ – $0,527$) verglichen mit einer akuten GvHD vom Gesamtgrad III–IV vor Diagnose eines Rezidivs ($n = 10$ von 71 ; $14,1\%$). Signifikant vorteilhaft für ein längeres Gesamtüberleben war auch das Fehlen einer Immunsuppression zum Zeitpunkt des Rezidivs ($n = 30$ von 71 ; $42,3\%$) ($p = 0,029$; HR = $0,461$; 95%-CI = $0,230$ – $0,922$). Als grenzwertige signifikant positive Faktoren für ein längeres Gesamtüberleben zeigten sich eine chronische GvHD vor Diagnose eines Rezidivs ($n = 20$ von 71 ; $28,2\%$) ($p = 0,053$; HR = $0,421$; 95%-CI = $0,175$ – $1,011$) und die Entstehung eines Rezidivs nach einem Jahr ($n = 16$ von 71 ; $22,5\%$) ($p = 0,056$; HR = $0,397$; 95%-CI = $0,154$ – $1,025$) (Tabelle 11).

Die Zytogenetik wurde aufgrund der geringen Patientenzahl mit einer Hochrisikozytogenetik ($n = 4$ von 71; 5,6 % (17p-Deletion $n = 3$ und Translokation $t(4; 14)$ $n = 1$)) nicht in die univariate Analyse integriert. Betrachtet man die Patienten mit Hochrisikozytogenetik bezüglich des progressionsfreien Überlebens, zeigt sich mit 16,1 Monaten (1,3–59,5 Monate) ein längeres medianes progressionsfreies Überleben als bei der Gesamtkohorte ($n = 71$) mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 10,2 Monaten (0,7–140,7 Monate). Mögliche Gründe für ein vergleichsweise gutes progressionsfreies Überleben bei allen vier Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik sind ein Alter von unter 55 Jahren zum Zeitpunkt der SZT, eine Remission zum Zeitpunkt der SZT (1. CR bis 2. PR), maximal 3 Therapielinien und maximal eine autologe SZT vor allogener SZT, eine GvHD-Prophylaxe mit MTX, eine akute GvHD (Gesamtgrad I–III) sowie eine chronische GvHD (moderat bis schwer). Alle vier Patienten erhielten vor der allogenen SZT eine autologe SZT und bei drei Patienten erfolgte die allogene SZT primär geplant unmittelbar im Anschluss an die autologe SZT.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich bei den vier Patienten mit Hochrisikozytogenetik eine mediane Beobachtungszeit von 25,8 Monaten (20,2–59,3 Monate). Die mediane Beobachtungszeit der Gesamtkohorte ($n = 69$ von 71 nach Ersttransplantation) lag bei 28,8 Monaten (0,9–140,7 Monate) mit einem medianen Gesamtüberleben von 51,1 Monaten. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups war lediglich der Patient mit der Translokation $t(4; 14)$ infolge eines Rezidivs nach 20,5 Monaten verstorben. Von den drei aktuell lebenden Patienten mit einer 17p-Deletion erlitt ein Patient nach 16,1 Monaten ein Rezidiv. Die beiden anderen Patienten waren nach 20,2 und 59,3 Monaten noch rezidivfrei. Beide rezidivfreien Patienten wurden in CR oder VGPR transplantiert, im Gegensatz zu den rezidierten Patienten, die eine allogene SZT in PR erhielten. Zudem wiesen die beiden rezidivfreien Patienten maximal eine akute GvHD bis zum Gesamtgrad II auf und die beiden rezidierten Patienten jeweils eine akute GvHD mit einem Gesamtgrad III.

Ergebnisse

Tabelle 10: Univariate Analyse der prognostischen Faktoren für das progressionsfreie Überleben

Progressionsfreies Überleben		p	HR	95%-CI
Alter bei SZT	< 60 vs. < 70	0,836	0,927	0,452–1,899
	< 50 vs. < 70	0,319	0,670	0,305–1,473
Geschlechtskonstellation	männlich/weiblich vs. männlich/männlich und weiblich/weiblich	0,708	0,907	0,544–1,512
Remissionsstatus bei SZT	1. CR vs. 1. PR	0,291	0,613	0,247–1,521
	2. CR vs. spätere SZT	0,033	0,322	0,113–0,914
Zytogenetik	13q-Deletion vs. andere (außer Hochrisiko) und normale Zytogen.	0,194	0,695	0,401–1,203
Zahl der Therapielinien vor SZT	≤ 2 vs. ≥ 3	0,003	0,412	0,230–0,738
	3–4 vs. > 4	0,251	1,487	0,755–2,929
Zahl der autologen SZT	1 vs. 2	0,063	0,597	0,347–1,028
autolog/allogen oder nur allogen im Rezidiv	autolog/allogen vs. allogen	<0,001	0,361	0,205–0,637
Spendertyp	verwandt vs. fremd	0,284	0,744	0,434–1,277
	HLA-Match vs. HLA-Mismatch	0,947	0,974	0,441–2,150
Stammzellenquelle	PBSZ vs. Knochenmark	0,902	1,059	0,423–2,651
GvHD-Prophylaxe	MMF vs. MTX	0,782	0,928	0,549–1,571
Schweregrad akute GvHD vor Rezidiv	0–I vs. II–IV	0,955	1,015	0,600–1,718
	0–I vs. III–IV	0,018	0,415	0,200–0,861
	II vs. III–IV	0,004	0,274	0,114–0,660
chronische GvHD vor Rezidiv	ja vs. nein	<0,001	0,309	0,165–0,577
Schweregrad chron. GvHD vor Rezidiv	moderat–schwer vs. 0–mild	0,001	0,282	0,138–0,579
Immunsuppression zum Zeitpunkt des Rezidivs	nein vs. ja	<0,001	0,384	0,225–0,655

Tabelle 11: Univariate Analyse der prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben

Gesamtüberleben		p	HR	95%-CI
Alter bei SZT	< 60 vs. < 70	0,963	0,977	0,366–2,604
	< 50 vs. < 70	0,771	0,855	0,296–2,643
Geschlechtskonstellation	männlich/weiblich vs. männlich/männlich und weiblich/weiblich	0,733	1,121	0,581–2,165
Remissionsstatus bei SZT	1. CR vs. 1. PR	0,944	1,048	0,282–3,904
	2. CR vs. spätere SZT	0,248	0,426	0,100–1,813
Zytogenetik	13q-Deletion vs. andere (außer Hochrisiko) und normale Zytogen.	0,390	1,363	0,672–2,761
Zahl der Therapielinien vor SZT	≤ 2 vs. ≥ 3	0,245	0,646	0,310–1,349
	3–4 vs. > 4	0,389	1,494	0,599–3,730
Zahl der autologen SZT	1 vs. 2	0,675	1,167	0,568–2,397
autolog/allogen oder nur allogen im Rezidiv	autolog/allogen vs. allogen	0,493	0,787	0,397–1,560
Spendertyp	verwandt vs. fremd	0,259	0,664	0,326–1,351
	HLA-Match vs. HLA-Mismatch	0,080	0,454	0,187–1,098
Stammzellenquelle	PBSZ vs. Knochenmark	0,350	0,609	0,215–1,724
GvHD-Prophylaxe	MMF vs. MTX	0,890	1,050	0,521–2,117
Schweregrad akute GvHD vor Rezidiv	0–I vs. II–IV	0,074	0,545	0,280–1,062
	0–I vs. III–IV	<0,001	0,174	0,073–0,413
	II vs. III–IV	0,002	0,184	0,064–0,527
chronische GvHD vor Rezidiv	ja vs. nein	0,053	0,421	0,175–1,011
Schweregrad chron. GvHD vor Rezidiv	moderat–schwer vs. 0–mild	0,113	0,466	0,181–1,199
Immunsuppression zum Zeitpunkt des Rezidivs	nein vs. ja	0,029	0,461	0,230–0,922
Zeitraum des Rezidivs	> 1 Jahr vs. < 1 Jahr	0,056	0,397	0,154–1,025
Rezidiv vor Tag 100	nein vs. ja	0,104	0,497	0,214–1,154

4.5.2 Multivariate Analyse für prognostische Faktoren

Als voneinander unabhängige Faktoren für ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben nach allogener SZT erwiesen sich in der multivariaten Analyse lediglich eine SZT in 2. CR (n = 7 von 71; 9,9 %) (p = 0,040; HR = 0,288; 95%-CI = 0,088–0,946) verglichen mit späteren SZT (> 2. CR, > 1. PR, SD, PD; n = 36 von 71; 50,7 %) und eine primär geplante autologe/allogene SZT (n = 28 von 71; 39,4 %) (p = 0,006; HR = 0,163; 95%-CI = 0,044–0,598) verglichen mit einer allogenen SZT im Rezidiv nach autologer SZT (n = 43 von 71; 60,6 %) (Tabelle 12).

Hinsichtlich eines verlängerten Gesamtüberlebens nach allogener SZT zeigte sich in der multivariaten Analyse kein untersuchter Faktor als signifikant (Tabelle 12).

Tabelle 12: Multivariate Analyse der prognostischen Faktoren für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben

Progressionsfreies Überleben		p	HR	95-%-CI
Remissionsstatus bei SZT	2. CR vs. spätere SZT	0,040	0,288	0,088–0,946
Zahl der Therapielinien vor SZT	≤ 2 vs. ≥ 3	0,331	2,790	0,353–22,065
Zahl der autologen SZT	1 vs. 2	0,257	1,619	0,704–3,726
autolog/allogen oder nur allogen im Rezidiv	autolog/allogen vs. allogen	0,006	0,163	0,044–0,598
Schweregrad akute GvHD vor Rezidiv	0–I vs. III–IV	0,992	1,005	0,378–2,675
	II vs. III–IV	0,106	0,334	0,089–1,263
chronische GvHD vor Rezidiv	ja vs. nein	0,438	0,537	0,112–2,585
Schweregrad chron. GvHD vor Rezidiv	moderat–schwer vs. 0–mild	0,208	0,275	0,037–2,048
Immunsuppression zum Zeitpunkt des Rezidivs	nein vs. ja	0,082	0,458	0,190–1,103
Gesamtüberleben		p	HR	95-%-CI
Schweregrad akute GvHD vor Rezidiv	0–I vs. III–IV	0,869	0,838	0,104–6,771
	II vs. III–IV	0,814	0,753	0,071–8,028
chronische GvHD vor Rezidiv	ja vs. nein	0,872	1,116	0,295–4,216
Immunsuppression zum Zeitpunkt des Rezidivs	nein vs. ja	0,957	0,973	0,353–2,676
Zeitraum des Rezidivs	> 1 Jahr vs. < 1 Jahr	0,129	0,390	0,116–1,314

4.6 Chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD) nach allogener SZT

4.6.1 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach chronischer GvHD

Neununddreißig Patienten (54,9 % von n = 71) entwickelten eine chronische GvHD nach allogener SZT. Bei Patienten, die im Verlauf mehrmals eine Episode einer chronischen GvHD entwickelten, wurde das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben jeweils ab dem Auftreten der ersten Episode der chronischen GvHD berechnet.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,5 Monaten (0–139,2 Monate). Nach einem Jahr waren noch 46,7 % progressionsfrei und nach zwei und drei Jahren 38,3 % und 17,7 % (Abbildung 4).

Von den 39 Patienten, die eine chronische GvHD nach allogener SZT entwickelten, verstarben 14 Patienten (35,9 % von n = 39). Zehn Patienten (71,4 % von n = 14) verstarben aufgrund eines Rezidivs, ein Patient (von n = 14) nach einem Rezidiv, aber in Remission des Myeloms zum Todeszeitpunkt, zwei Patienten (14,3 % von n = 14) aufgrund therapieassoziierter Komplikationen und bei einem Patienten (von n = 14) konnte die Todesursache wegen Weiterbetreuung in einer anderen Klinik und fehlender Informationen nicht in Erfahrung gebracht werden.

Das mediane Gesamtüberleben lag bei 52,8 Monaten (1,2–136,8 Monate). Nach einem Jahr lebten noch 88,8 %, nach drei Jahren 71,6 % und nach fünf Jahren 49,2 % (Abbildung 5).

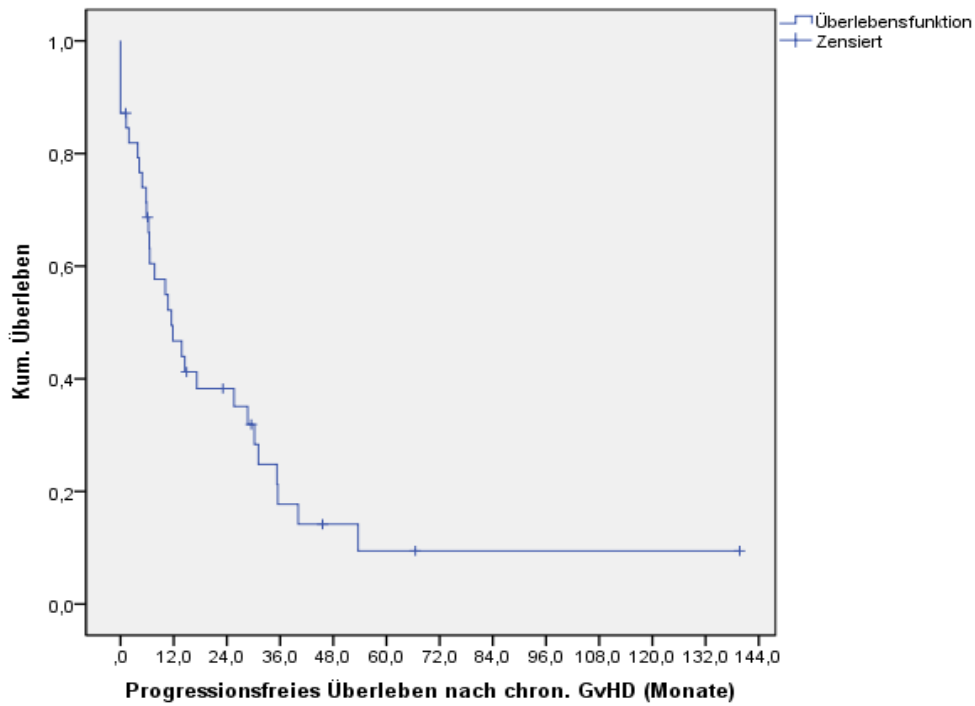


Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben nach chronischer GvHD

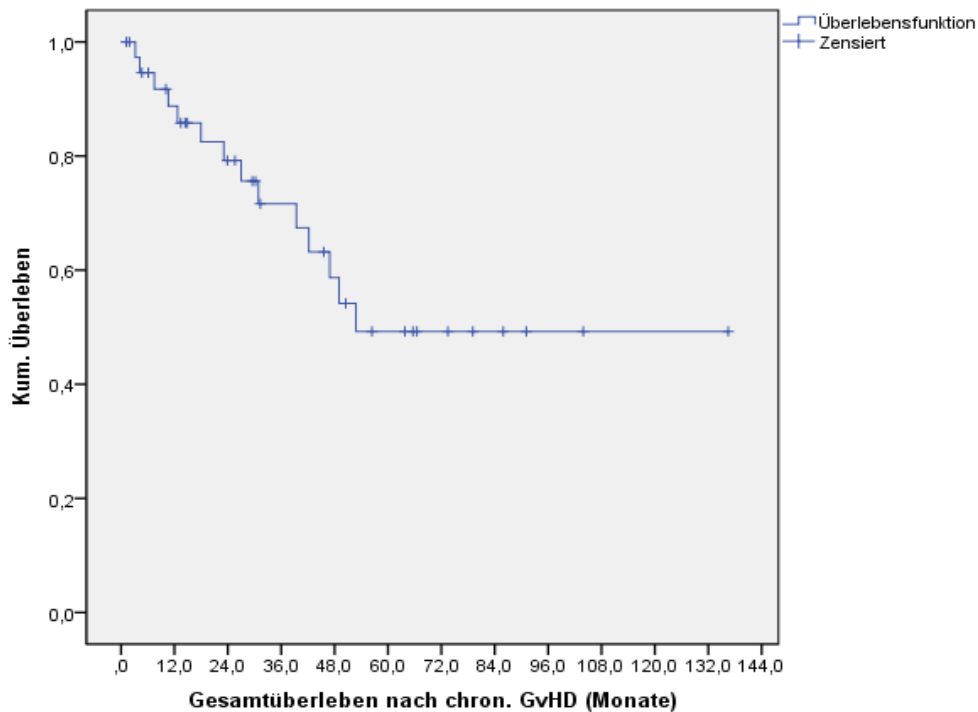


Abbildung 5: Gesamtüberleben nach chronischer GvHD

4.6.2 Prognostische Faktoren für die Entwicklung einer chronischen GvHD nach allogener SZT

Um mögliche Prädiktoren für die Entwicklung einer chronischen GvHD nach allogener SZT zu eruieren, wurden Patienten, die nach allogener SZT eine chronische GvHD entwickelten (n = 39 von 71; 54,9 %) hinsichtlich verschiedener Transplantationscharakteristika mit Patienten verglichen, die keine chronische GvHD entwickelten (n = 32 von 71; 45,1 %).

Unter den analysierten Faktoren erwies sich jedoch kein Parameter als signifikant für die Entwicklung einer chronischen GvHD nach allogener SZT (Tabelle 13).

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Transplantationscharakteristika bei Entwicklung einer chronischen GvHD nach allogener SZT

Transplantationscharakteristika	chronische GvHD (n = 39)		keine chronische GvHD (n = 32)		p-Wert
	n	%	n	%	
Alter bei SZT					
< 60	31	51,7	29	48,3	0,324
< 70	8	72,7	3	27,3	
< 50	11	50,0	11	50,0	0,614
< 70	28	57,1	21	42,9	
Geschlechtskonstellation					
männlich/weiblich	20	58,8	14	41,2	0,635
männlich/männlich und weiblich/weiblich	19	51,4	18	48,6	
Remissionsstatus bei SZT					
CR	15	50,0	15	50,0	0,795
PR	14	53,8	12	46,2	
1. CR/2. CR	14	50,0	14	50,0	0,626
spätere SZT	25	58,1	18	41,9	
Zahl der Therapielinien vor SZT					
≤ 2	13	56,5	10	43,5	1,000
≥ 3	26	54,2	22	45,8	
3–4	19	55,9	15	44,1	0,758
> 4	7	50,0	7	50,0	
SZT im Rezidiv					
autolog/allogen	12	42,9	16	57,1	0,143
nur allogen	27	62,8	16	37,2	
Spendertyp					
verwandt	16	61,5	10	38,5	0,463
fremd	23	51,1	22	48,9	
HLA-Match	35	56,5	27	43,5	0,722
HLA-Mismatch	4	44,4	5	55,6	
Stammzellenquelle					
PBSZ	37	56,9	28	43,1	0,399
Knochenmark	2	33,3	4	66,7	
Zytogenetik					
17p-Deletion	3	100	0	0,0	0,247
normale Zytogenetik/ andere Chromosomenanomalien	36	52,9	32	47,1	
akute GvHD nach allogener SZT					
ja	29	59,2	20	40,8	0,313
nein	10	45,5	12	54,5	

4.7 Rezidiv nach allogener SZT

Von 71 allogenen SZT erlitten 46 Patienten (64,8 % von n = 71) ein Rezidiv, beziehungsweise zeigten ein refraktäres Multiples Myelom. Im Zeitraum bis zu einem Jahr entwickelten 30 Patienten (42,3 % von n = 71) ein Rezidiv, 16 Patienten (22,5 % von n = 71) vor Tag 100. Nach einem Jahr rezidierten weitere 16 Patienten (22,5 % von n = 71). Im Median war ein Rezidiv 10,3 Monate (0,7–60,7 Monate) nach allogener SZT zu verzeichnen.

Vor Beginn des Rezidivs entwickelten insgesamt 35 Patienten (76,1 % von n = 46) 38-mal (82,6 % von n = 46) eine GvHD. Bei 24 Patienten (52,2 % von n = 46) trat 26-mal (56,5 % von n = 46) eine akute GvHD auf, die im Median erstmalig 0,6 Monate (0,3–2,9 Monate) nach allogener SZT diagnostiziert wurde. Zwei Patienten entwickelten zwei Episoden einer akuten GvHD vor Diagnose eines Rezidivs, die zweite war jeweils eine Late-Onset-GvHD, die nach Tag 100 auftrat. Dreizehnmal (28,3 % von n = 46) trat ein Gesamtgrad I auf, zehnmal (21,7 % von n = 46) Grad II und dreimal (6,5 % von n = 46) Grad III. Vor Beginn des Rezidivs entwickelten elf Patienten (23,9 % von n = 46) zwölfmal (26,1 % von n = 46) eine chronische GvHD, die im Median 11,8 Monate (4,9–54 Monate) vor Rezidiv diagnostiziert wurde. Ein Patient entwickelte zwei Episoden einer chronischen GvHD. Jeweils viermal (8,7 % von n = 46) wurde eine milde, eine moderate sowie eine schwere chronische GvHD diagnostiziert. Die chronische GvHD trat im Median erstmalig 6,7 Monate (2,4–11,1 Monate) nach allogener SZT auf. Zum Zeitpunkt des Rezidivs hatten acht Patienten (17,4 % von n = 46) eine GvHD, drei Patienten (6,5 % von n = 46) eine akute (Grad I (n = 2 von 46; 4,3 %), Grad II (n = 1 von 46)) und fünf Patienten (10,9 % von n = 46) eine chronische GvHD (mild (n = 1 von 46), moderat (n = 3 von 46; 6,5 %), schwer (n = 1 von 46)). Sechszwanzig Patienten (56,5 % von n = 46) entwickelten unter Immunsuppression ein Rezidiv. Von einem extramedullären Befall waren neun Patienten (19,6 % von n = 46) betroffen, sieben Patienten (15,2 % von n = 46) hatten einen Weichteilbefall und jeweils ein Patient (von n = 46) eine leukämische Ausschwemmung ins Blut beziehungsweise in den Liquor (Tabelle 14).

Tabelle 14: Rezidiv nach allogener SZT

	n	%
Rezidiv/refraktär nach SZT		
ja	46	64,8
Rezidiv > 1 Jahr	16	22,5
Rezidiv < 1 Jahr	30	42,3
vor Tag 100	16	22,5
nein	25	35,2
Gesamt	71	100
Zeitpunkt des 1. Rezidivnachweises nach SZT		
Spannbreite (Monate)	0,7–60,7	
Median (Monate)	10,3	
akute GvHD vor Rezidiv		
ja	24	52,2
nein	22	47,8
chronische GvHD vor Rezidiv		
ja	11	23,9
nein	35	76,1
GvHD zum Zeitpunkt des Rezidivs		
ja	8	17,4
nein	38	82,6
Immunsuppression zum Zeitpunkt des Rezidivs		
ja	26	56,5
nein	20	43,5
extramedullärer Befall		
ja	9	19,6
nein	37	80,4
Gesamt	46	100

4.7.1 Prognostische Faktoren für die Entwicklung eines Rezidivs nach allogener SZT

Häufigkeitsverteilung der Transplantationscharakteristika bei Patienten mit und ohne Rezidiv nach allogener SZT

Patienten, die nach allogener SZT rezidierten (n = 46 von 71; 64,8 %), wurden hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung verschiedener Transplantationscharakteristika mit Patienten verglichen, die nach allogener SZT wegen eines Multiplen Myeloms nicht rezidierten (n = 25 von 71; 35,2 %).

Die Analyse der einzelnen Transplantationscharakteristika ergab, dass bei den Patienten, die später rezidierten, signifikant häufiger ein HLA-identer unverwandter Spender eingesetzt wurde (n = 29 von 36; 80,6 %) (p = 0,006). Signifikant seltener rezidierten Patienten hinge-

gen nach einer Transplantation von einem nicht-HLA-identen unverwandten Spender ($n = 7$ von 9; 77,8 %) ($p = 0,007$). Patienten, die im Rezidiv nach autologer SZT allogenen transplantiert wurden ($n = 34$ von 43; 79,1 %) erlitten signifikant häufiger ein Rezidiv ($p = 0,002$) als Patienten, die eine primär geplante autologe/allogene SZT erhielten ($n = 12$ von 28; 42,9 %). Eine Tendenz zeigte sich, dass Patienten, die später nicht rezidierten, häufiger maximal zwei Vortherapien vor allogener SZT erhielten ($n = 12$ von 23; 52,2 %) ($p = 0,062$). Patienten, die nur eine autologe SZT vor allogener SZT erhielten ($n = 20$ von 47; 42,6 %), zeigten ebenfalls eine Tendenz seltener zu rezidivieren ($p = 0,060$) als Patienten, die zwei autologe SZT erhielten ($n = 4$ von 22; 18,2 %) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Transplantationscharakteristika bei Patienten mit und ohne Rezidiv nach allogener SZT

Transplantationscharakteristika	Rezidiv (n = 46)		kein Rezidiv (n = 25)		p-Wert
	n	%	n	%	
Geschlechtskonstellation					
weiblich/männlich	22	64,7	12	35,3	1,000
männlich/männlich	18	69,2	8	30,8	0,613
weiblich/weiblich	6	54,5	5	45,5	0,501
Spendertyp					
HLA-identer verwandter Spender	15	57,7	11	42,3	0,440
HLA-identer unverwandter Spender	29	80,6	7	19,4	0,006
nicht-HLA-identer unverwandter Spender	2	22,2	7	77,8	0,007
Zytogenetik					
Hochrisiko: 17p-Deletion, Translokation t (4; 14)	2	50,0	2	50,0	0,599
13q-Deletion	18	66,7	9	33,3	1,000
andere Chromosomenanomalien	7	70,0	3	30,0	1,000
normal	16	66,7	8	33,3	1,000
Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT					
1. CR/VGPR	12	57,1	9	42,9	0,423
2. CR/VGPR	3	42,9	4	57,1	0,232
1. PR	5	71,4	2	28,6	1,000
> 2. CR/VGPR oder > 1. PR	16	76,2	5	23,8	0,277
SD	5	83,3	1	16,7	0,414
PD	5	55,6	4	44,4	0,711
Zahl der Therapielinien vor SZT					
≤ 2	11	47,8	12	52,2	0,062
3–4	26	76,5	8	23,5	0,081
> 4	9	64,3	5	35,7	1,000
Zahl der autologen SZT					
1 autologe SZT	27	57,4	20	42,6	0,060
2 autologe SZT	18	81,8	4	18,2	
SZT im Rezidiv					
autolog/allogen	12	42,9	16	57,1	0,002
nur allogen	34	79,1	9	20,9	
Stammzellenquelle					
PBSZ	43	66,2	22	33,8	0,658
Knochenmark	3	50,0	3	50,0	
Konditionierung					
Standard	1	50,0	1	50,0	1,000
toxizitätsreduzierte Konditionierung	45	65,2	24	34,8	
GvHD Prophylaxe					
Cyclosporin A + MMF	22	66,7	11	33,3	1,000
Cyclosporin A + MTX	22	68,8	10	31,3	

Häufigkeitsverteilung der GvHD bei Patienten mit und ohne Rezidiv nach allogener SZT

Patienten, die nach allogener SZT rezidierten (n = 46 von 71; 64,8 %), wurden hinsichtlich

der Häufigkeitsverteilung einer akuten und chronischen GvHD sowie deren Schweregrade mit Patienten, die nicht rezidierten (n = 25 von 71; 35,2 %), als Kontrollgruppe verglichen.

Die statistische Analyse ergab, dass Patienten, die nach allogener SZT eine akute GvHD entwickelten, signifikant seltener rezidierten (n = 21 von 45; 46,7 %) (p = 0,010) als Patienten, die keine akute GvHD entwickelten (n = 4 von 26; 15,4 %). Signifikant seltener rezidierten zudem Patienten, die eine akute GvHD vom Gesamtgrad III–IV entwickelten (n = 7 von 10; 70,0 %) (p = 0,027). Zu berücksichtigen ist hier jedoch, dass Patienten mit einer akuten GvHD vom Gesamtgrad III–IV deshalb seltener ein Rezidiv erleiden, weil ein Teil der Patienten therapieassoziiert verstirbt, bevor ein Rezidiv auftritt. Auch signifikant seltener rezidierten Patienten, die eine moderate chronische GvHD entwickelten (n = 7 von 10; 70,0 %) (p = 0,027). In der generellen Entwicklung einer chronischen GvHD unterschieden sich die Gruppen hingegen nicht signifikant (p = 0,408) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der GvHD bei Patienten mit und ohne Rezidiv nach allogener SZT

GvHD	Rezidiv (n = 46)		kein Rezidiv (n = 25)		p-Wert
	n	%	n	%	
akute GvHD					
ja	24	53,5	21	46,7	0,010
nein	22	84,6	4	15,4	
Gesamtgrad der akuten GvHD					
Grad I–II	21	60,0	14	40,0	0,462
Grad III–IV	3	30,0	7	70,0	0,027
chronische GvHD					
ja	11	55,0	9	45,0	0,408
nein	35	68,6	16	31,4	
Schweregrad der chronischen GvHD					
mild	4	100	0	0	0,290
moderat	3	30,0	7	70,0	0,027
schwer	4	66,7	2	33,3	1,000

4.7.2 Gesamtüberleben nach Diagnose Rezidiv nach allogener SZT

In die Analyse des Gesamtüberlebens nach Diagnose eines Rezidivs nach allogener SZT gingen von 46 Patienten mit Rezidiv 44 Patienten nach Ersttransplantation ein.

Die mediane Beobachtungszeit ab Diagnose eines Rezidivs nach allogener SZT betrug 31,0 Monate, bei einem Intervall von 1,9 bis 104,9 Monaten. Die mediane Überlebenszeit lag bei 50,2 Monaten. Nach einem Jahr lebten 74,8 %, nach 3 und 5 Jahren 53,9 % und 40,5 % (Abbildung 6).

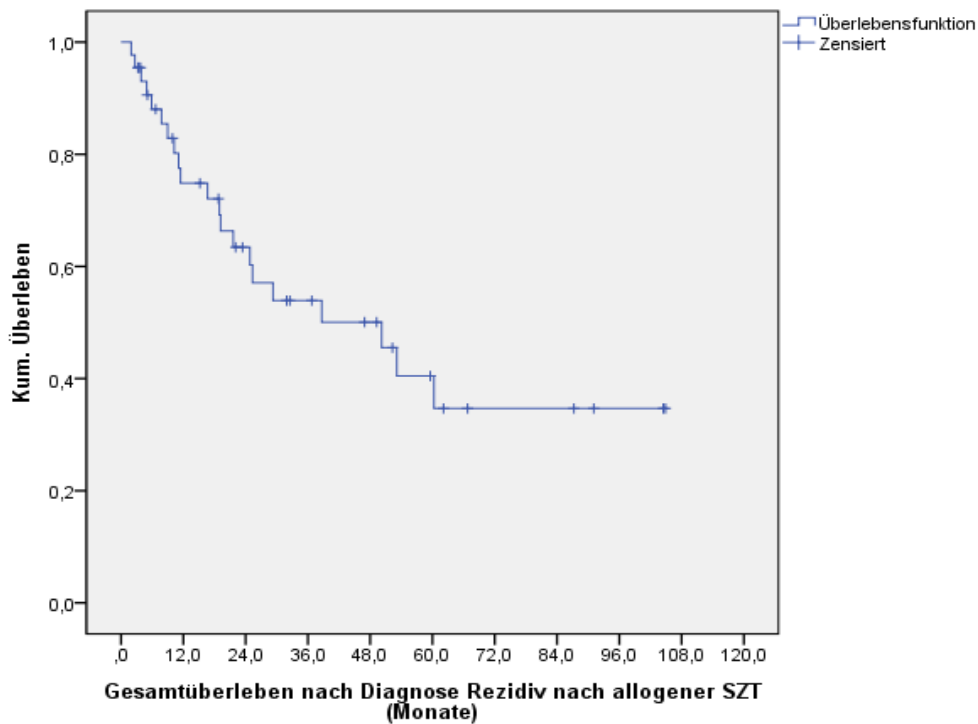


Abbildung 6: Gesamtüberleben nach Diagnose Rezidiv nach allogener SZT

4.8 Therapien im Rezidiv nach allogener SZT

In die Auswertung zur Untersuchung der Effektivität der verschiedenen Therapien im Rezidiv nach allogener SZT gingen 46 Patienten mit Rezidiv ein (64,8 % von $n = 71$). Nicht in die Auswertung gingen 25 Patienten ein (35,2 % von $n = 71$), die entweder therapieassoziiert verstarben, bevor sie ein Rezidiv erlitten ($n = 15$ von 71; 21,1 %), oder beim letzten Follow-up rezidivfrei waren ($n = 10$ von 71; 14,1 %).

Die 46 rezidierten Patienten erhielten in ihrem Krankheitsverlauf im Median 3 Therapielinien, bei einer Spanne von 1 bis 10 Therapielinien. Vierzig Patienten (87,0 % von $n = 46$) erhielten eine alleinige Chemotherapie und 23 Patienten (50,0 % von $n = 46$) eine Chemotherapie kombiniert mit einer DLI. Eine alleinige DLI-Therapie wurde bei vier Patienten (8,7 % von $n = 46$) eingesetzt (Abbildung 7).

Abbildung 8 zeigt die Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Substanzen im Rezidiv nach allogener SZT.

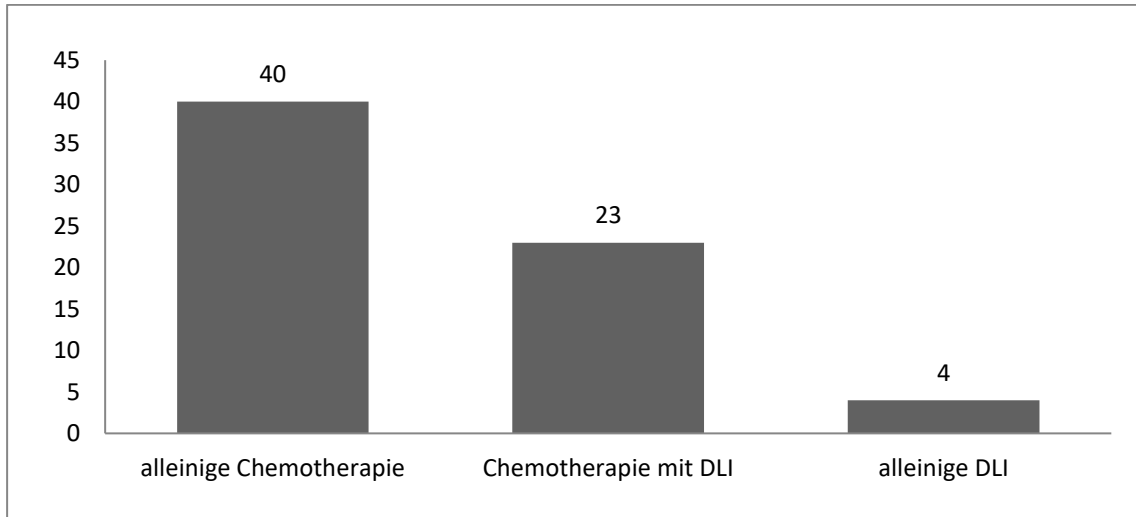


Abbildung 7: Verteilung Chemotherapie und DLI im Rezidiv nach allogener SZT (46 Patienten)

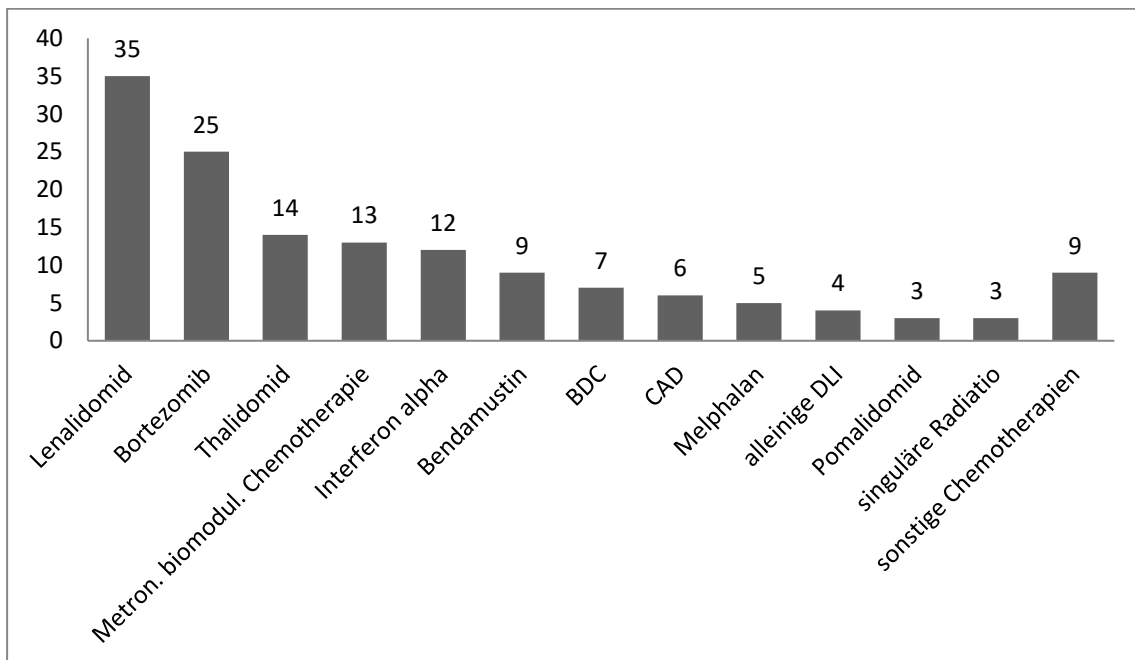


Abbildung 8: Verteilung der eingesetzten Substanzen im Rezidiv nach allogener SZT (46 Patienten)

4.8.1 Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) alleine und in Kombination mit einer Chemotherapie

Im Rezidiv nach allogener SZT erhielten 24 Patienten (52,2 % von $n = 46$) eine DLI. Fünf Patienten (20,8 % von $n = 24$) erhielten in ihrem Krankheitsverlauf zweimal eine Therapie mit einer DLI, vier Patienten (16,7 % von $n = 24$) dreimal und ein Patient (von $n = 24$) viermal, was bei 24 Patienten insgesamt 40 DLI-Therapien ergab. Eine Chemotherapie kombiniert mit einer DLI wurde bei 23 Patienten (50,0 % von $n = 46$) eingesetzt. Vier Patienten (8,7 % von $n = 46$) erhielten eine DLI als alleinige Therapie im Rezidiv. Zusätzlich erhielt ein

Patient vor Beginn des Rezidivs wegen eines gemischten Spenderchimärismus präemptiv eine Therapie mit Bortezomib (1 Zyklus) gefolgt von einer DLI (4 DLI-Dosen).

Bei vier Patienten mit einer alleinigen DLI-Therapie erfolgten im Median 3,5 DLI-Dosen, bei einer Spanne von 2 bis 6 DLI-Dosen. Die verabreichte Zelldosis spannte bei vier Patienten, die insgesamt 15 DLI-Dosen erhielten, bei 5×10^5 – 1×10^8 T-Lymphozyten/kg KG, im Median bei 5×10^6 T-Lymphozyten/kg KG. Die DLI wurde in 1. Linie dreimal (75,0 % von $n = 4$) mit 2 bis 6 DLI-Dosen (Median 4 DLI-Dosen) und in 2. Linie einmal (von $n = 4$) mit 3 DLI-Dosen eingesetzt. Ein Patient (von $n = 4$) entwickelte 126 Tage nach seiner letzten DLI (von insgesamt 6 DLI-Dosen) eine moderate chronische GvHD (Tabelle 17).

Bei 23 Patienten, die eine Kombination aus Chemotherapie und DLI erhielten, erfolgten im Median 2 DLI-Dosen, bei einer Spanne von 1 bis 7 DLI-Dosen während oder maximal 8 Tage vor und 65 Tage nach der Chemotherapie. Die verabreichte Zelldosis spannte bei 23 Patienten, die insgesamt 62 DLI-Dosen erhielten, bei 5×10^5 – 1×10^8 T-Lymphozyten/kg KG, im Median bei 1×10^7 T-Lymphozyten/kg KG (Tabelle 17).

Dreiundzwanzig Patienten erhielten in ihrem Krankheitsverlauf insgesamt 36 Chemotherapien kombiniert mit einer DLI. Diese Therapie wurde neunmal (25,0 % von $n = 36$) in 1. Linie mit 1 bis 5 DLI-Dosen (Median 2 DLI-Dosen) verabreicht, 13-mal (36,1 % von $n = 36$) in 2. Linie mit 1 bis 2 DLI-Dosen (Median 1 DLI-Dosis), siebenmal (19,4 % von $n = 36$) in 3. Linie mit 1 bis 5 DLI-Dosen (Median 1 DLI-Dosis), fünfmal (13,9 % von $n = 36$) in 4. Linie mit 1 bis 3 DLI-Dosen (Median 1 DLI-Dosis) und zweimal (5,6 % von $n = 36$) in 5. Linie mit jeweils 2 DLI-Dosen.

Die DLI wurde mit folgenden Chemotherapien kombiniert: elfmal (30,6 % von $n = 36$) mit Lenalidomid; zehnmal (27,8 % von $n = 36$) mit Bortezomib; sechsmal (16,7 % von $n = 36$) mit Interferon alpha; dreimal (8,3 % von $n = 36$) mit Thalidomid; dreimal (8,3 % von $n = 36$) mit einer metronomen biomodulatorischen Chemotherapie und jeweils einmal (von $n = 36$) mit Bendamustin; CAD; Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (BDC) sowie mit einer Cyclophosphamid-Stoßtherapie.

Von 23 Patienten entwickelten zwölf Patienten (52,2 % von $n = 23$) 15-mal (65,2 % von $n = 23$) eine GvHD. Ein Patient entwickelte nach einer einmaligen DLI-Dosis zwei Episoden, zunächst eine akute GvHD (Gesamtgrad III) und im Verlauf eine Episode einer schweren chronischen GvHD. Ein weiterer Patient, der in seinem Krankheitsverlauf viermal eine Che-

motherapie kombiniert mit einer DLI erhielt, entwickelte drei Episoden einer chronischen GvHD (zweimal mild und einmal moderat). Bei elf Patienten (47,8 % von n = 23) trat insgesamt 13-mal (56,5 % von n = 23) eine chronische GvHD auf, die sich wie folgt verteilte: mild (n = 5 von 23; 21,7 %), moderat (n = 4 von 23; 17,4 %) und schwer (n = 4 von 23; 17,4 %). Eine akute GvHD entwickelten zwei Patienten (8,7 % von n = 23), jeweils ein Patient (von n = 23) einen Gesamtgrad III und IV (Tabelle 17). Im Median trat die GvHD 43 Tage nach der letzten DLI-Dosis auf, bei einer Spanne von 7 bis 126 Tagen. Bei dem Patienten, der präemptiv Bortezomib und anschließend eine DLI erhielt, ließ sich trotz viermaliger DLI-Dosis keine GvHD induzieren.

Tabelle 17: Rezidivtherapie mit alleiniger DLI und DLI in Kombination mit einer Chemotherapie (24 Patienten)

DLI (24 Patienten)			
alleinige DLI (4 Patienten)			
		n	
Anzahl DLI-Dosen (n = 4)	Spannbreite	2–6	
	Median	3,5	
		T-Lymphozyten/kg KG	
Dosis (n = 15)	Spannbreite	$5 \times 10^5 - 1 \times 10^8$	
	Median	5×10^6	
GvHD nach DLI (n = 4)	n	%	
	akute GvHD	0	0
	chronische GvHD	1	25,0
DLI in Kombination mit Chemotherapie (23 Patienten)			
		n	
Anzahl DLI-Dosen (n = 23)	Spannbreite	1–7	
	Median	2	
		T-Lymphozyten/kg KG	
Dosis (n = 62)	Spannbreite	$5 \times 10^5 - 1 \times 10^8$	
	Median	1×10^7	
GvHD nach DLI (n = 23)	n	%	
	akute GvHD	2	8,7
	chronische GvHD	11	47,8

Therapieansprechen

Durch eine alleinige DLI-Therapie (n = 4) erreichte kein Patient eine Remission. Lediglich ein Patient (von n = 4), der im Verlauf 6 DLI-Dosen erhielt, erreichte für 18,1 Monate eine SD und entwickelte dabei eine moderate chronische GvHD (Tabelle 18).

Infolge einer Therapie mit DLI und Chemotherapie (n = 36) erreichten nach einer medianen Therapiedauer von 3,0 Monaten 41,7 % (n = 15 von 36) eine CR (n = 5 von 36; 13,9 %),

VGPR (n = 5 von 36; 13,9 %) oder PR (n = 5 von 36; 13,9 %) (Tabelle 18). Der Patient mit präemptiver Bortezomib-Therapie gefolgt von einer DLI erreichte für 7,3 Monate eine SD.

Betrachtet man das Therapieansprechen im Kontext mit dem Auftreten einer GvHD, so hatten bei Erreichen einer CR, VGPR oder PR 53,3 % (n = 8 von 15) eine GvHD. Eine akute GvHD trat einmal (von n = 15) auf und eine chronische GvHD siebenmal (46,7 % von n = 15). Bei Erreichen einer CR lag die GvHD-Inzidenz bei 80,0 % (n = 4 von 5). Bei Therapieansprechen im Sinne einer SD (n = 10 von 36; 27,8 %) und PD (n = 11 von 36; 30,6 %) betrug die GvHD-Inzidenz lediglich insgesamt 33,0 % (n = 7 von 21) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Therapieansprechen auf alleinige DLI und DLI in Kombination mit einer Chemotherapie

DLI (n = 40)	Ansprechen			GvHD		Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
		n	%	n	%	
alleinige DLI (n = 4)	CR	0	0	0	0	n = 0
	VGPR	0	0	0	0	
	PR	0	0	0	0	
	SD	1	25,0	1	100	
	PD	3	75,0	0	0	
DLI mit Chemotherapie (n = 36)	CR	5	13,9	4	80,0	n = 15 Spanne: 3,0–13,1 Monate Median: 3,0 Monate
	VGPR	5	13,9	3	60,0	
	PR	5	13,9	1	20,0	
	SD	10	27,8	5	50,0	
	PD	11	30,6	2	18,2	

Prognostische Faktoren für ein Ansprechen auf eine DLI

Um mögliche prädiktive Faktoren für ein Ansprechen auf eine DLI zu ermitteln (n = 40; DLI alleine n = 4; DLI in Kombination mit Chemotherapie n = 36), wurden Patienten, die auf eine DLI mit einer CR, VGPR oder PR ansprachen (n = 15 von 40; 37,5 %), hinsichtlich verschiedener Charakteristika mit Patienten verglichen, die nach Therapie eine SD aufwiesen oder nicht ansprachen (PD) (n = 25 von 40; 62,5 %).

Die statistische Analyse ergab als einzigen signifikanten Parameter, dass Patienten, die mehr als 4 Therapielinien vor allogener SZT erhielten, häufiger mit einer CR, VGPR oder PR auf eine DLI ansprachen (n = 4 von 6; 66,7 %) als diejenigen, die nur 3 bis 4 Therapielinien vor allogener SZT erhielten (n = 4 von 21; 19,0 %) (p = 0,044). Von den Patienten, die mehr als 4 Therapielinien vor allogener SZT erhielten und auf eine DLI ansprachen, bekamen 75,0 % (n = 3 von 4) zusätzlich zur DLI Lenalidomid und ein Patient (von n = 4) Bortezomib. Eine chronische GvHD entwickelten 75,0 % (n = 3 von 4). Unter den Patienten, die 3 bis 4 Thera-

pielinien erhielten und nicht ansprachen, erhielten jeweils 17,6 % (n = 3 von 17) eine Kombination mit Lenalidomid oder Bortezomib und 41,2 % (n = 7 von 17) entwickelten eine GvHD. Als grenzwertig signifikanter Faktor zeigte sich, dass ältere Patienten bis maximal 70 Jahre häufiger auf eine DLI ansprachen (n = 4 von 5; 80,0 %) als jüngere Patienten mit maximal 60 Jahren (n = 11 von 35; 31,4 %) ($p = 0,056$) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der Patientencharakteristika bei Ansprechen auf eine DLI

Patientencharakteristika	CR/VGPR/PR (n = 15)		SD/PD (n = 25)		p-Wert
	n	%	n	%	
Alter bei SZT					
< 60	11	31,4	24	86,6	0,056
< 70	4	80,0	1	20,0	
< 50	7	41,2	10	58,8	0,749
< 70	8	34,8	15	65,2	
Geschlechtskonstellation					
männlich/weiblich	5	29,4	12	70,6	0,512
männlich/männlich und weiblich/weiblich	10	43,5	13	56,5	
Remissionsstatus bei SZT					
CR	8	61,5	5	38,5	0,434
PR	5	38,5	8	61,5	
1. CR/2. CR	7	58,3	5	41,7	0,091
spätere SZT	8	28,6	20	71,4	
Zahl der Therapielinien vor SZT					
≤ 2	7	53,8	6	46,2	0,175
≥ 3	8	29,6	19	70,4	
3-4	4	19,0	17	81,0	0,044
> 4	4	66,7	2	33,3	
Zahl der Therapielinien vor DLI					
≤ 2	1	33,3	2	66,7	1,000
≥ 3	14	37,8	23	62,2	
3-4	8	44,4	10	55,6	0,508
> 4	6	31,6	13	68,4	
SZT im Rezidiv					
autolog/allogen	7	53,8	6	46,2	0,175
nur allogen	8	29,6	19	40,7	
Spendertyp					
verwandt	5	41,7	7	58,3	0,736
fremd	10	35,7	18	64,3	
HLA-Match	14	36,8	24	63,2	1,000
HLA-Mismatch	1	50,0	1	50,0	
Stammzellenquelle					
PBSZ	15	39,5	23	60,5	0,519
Knochenmark	0	0,0	2	100	
akute/chronische GvHD vor DLI					
ja	10	37,0	17	63,0	1,000
nein	5	38,5	8	61,5	
akute/chronische GvHD nach DLI					
ja	8	53,3	7	46,7	0,177
nein	7	28,0	17	72,0	
Schweregrad chronische GvHD nach DLI					
0-mild	11	35,5	20	64,5	0,706
moderat-schwer	4	44,4	5	55,6	
Zeit zwischen SZT und Beginn DLI					
< 6 Monate	0	0,0	6	100	0,105
6-12 Monate	4	36,4	7	63,6	
> 12 Monate	11	47,8	12	52,2	
maximale DLI-Zelldosis					
< 1×10 ⁷ T-Lymphozyten/kg KG	5	35,7	9	64,3	1,000
≥ 1×10 ⁷ T-Lymphozyten/kg KG	10	38,5	16	61,5	

Progressionsfreies Überleben nach Chemotherapie mit DLI und ohne DLI

Wenn im Anschluss an eine Chemotherapie zur Erhaltung des jeweiligen Remissionsstandes Interferon alpha verabreicht wurde oder wenn ein Therapiewechsel auf eine weitere Chemotherapie stattfand, ohne dass eine zwischenzeitliche Progression der Erkrankung auftrat, dann wurde dies in Bezug auf das progressionsfreie Überleben nach Chemotherapie mit und ohne DLI als eine Therapie gewertet. Zur Berechnung des progressionsfreien Überlebens nach einer Chemotherapie in Kombination mit einer DLI ergaben sich bei 22 von 23 Patienten 33 von 36 auswertbare Therapien. Die 3 Therapien, die nicht in die Analyse gingen, wurden zur Erhaltung des vorherigen Remissionsstandes verabreicht, sodass der Effekt der Therapie nicht beurteilt werden konnte. Zur Berechnung des progressionsfreien Überlebens nach einer Chemotherapie ohne zusätzliche DLI konnten bei 39 von 40 Patienten 103 von insgesamt 123 verabreichten Therapien analysiert werden. Von den 20 Chemotherapien, die nicht in die Analyse gingen, wurden 9 Therapien zur Erhaltung des vorherigen Remissionsstandes eingesetzt und 11 Therapien im 1. Zyklus vorzeitig abgebrochen.

Das mediane progressionsfreie Überleben nach einer Kombination aus Chemotherapie und DLI lag bei 4,9 Monaten (0–67,7 Monate) und nach einer alleinigen Chemotherapie bei 4,1 Monaten (0–45,5 Monate), ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,627$). Infolge einer Chemotherapie mit DLI waren nach einem Jahr 36,4 % progressionsfrei und nach zwei Jahren 13,9 %. Nach einer alleinigen Chemotherapie ohne DLI zeigten sich nach einem Jahr 27,2 % progressionsfrei, nach zwei Jahren 14,7 % und nach drei Jahren 9,8 % (Abbildung 9).

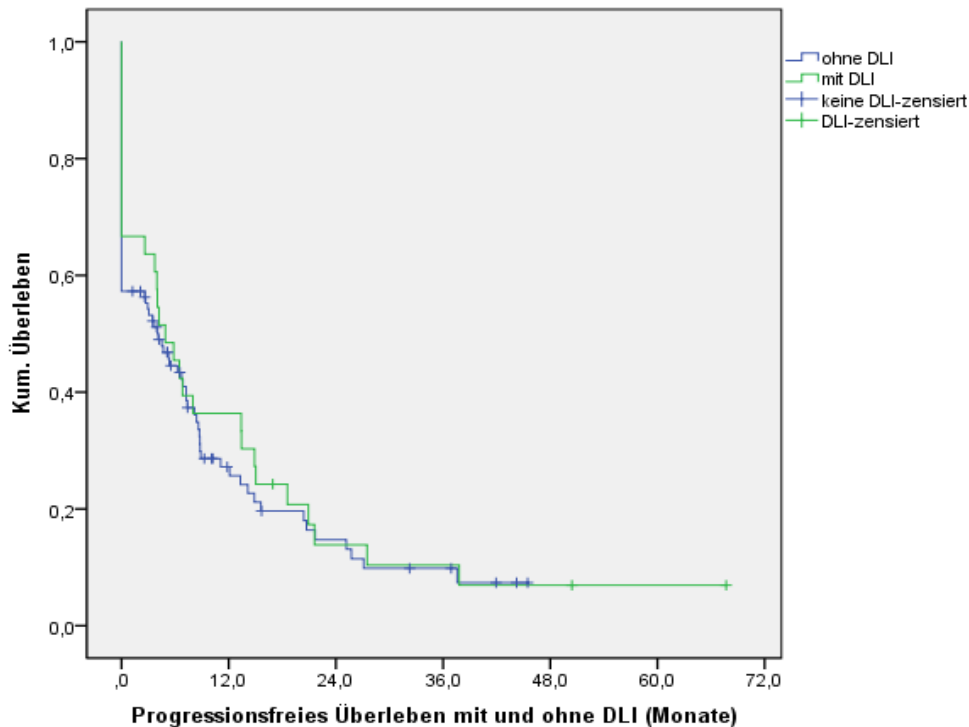


Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben nach Chemotherapie mit und ohne DLI

4.8.2 Lenalidomid

Lenalidomid erhielten im Rezidiv nach allogener SZT 35 Patienten (76,1 % von $n = 46$). Zweiundzwanzig Patienten (62,9 % von $n = 35$) erhielten Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und ein Patient davon zusätzlich mit Interferon alpha sowie ein Patient in Kombination mit Cytarabin intrathekal wegen eines Liquorbefalls. Neun Patienten (25,7 % von $n = 35$) bekamen zusätzlich eine Strahlentherapie und bei elf Patienten (31,4 % von $n = 35$) wurde Lenalidomid mit einer DLI kombiniert. Acht Patienten (22,9 % von $n = 35$) erhielten eine Kombination aus Lenalidomid, Dexamethason und DLI. Fünf Patienten (14,3 % von $n = 35$) bekamen in ihrem Krankheitsverlauf zweimal eine Therapie mit Lenalidomid und zwei Patienten (5,7 % von $n = 35$) dreimal, was bei 35 Patienten insgesamt 44 Lenalidomid-Therapien ergab.

Im Median erhielten 33 von 35 Patienten (94,3 %) 6 Zyklen Lenalidomid, bei einer Spanne von 1 bis 24 Zyklen. Zwei weitere Patienten (5,7 % von $n = 35$) bekamen einen Halbzyklus. Lenalidomid wurde in 1. Linie 20-mal (45,5 % von $n = 44$) mit 1 bis 14 Zyklen (Median 6 Zyklen und 1 Halbzyklus) verabreicht, in 2. Linie achtmal (18,2 % von $n = 44$) mit 1 bis 11 Zyklen (Median 4 Zyklen), in 3. Linie fünfmal (11,4 % von $n = 44$) mit 2 bis 9 Zyklen (Median 6 Zyklen), in 4. Linie sechsmal (13,6 % von $n = 44$) mit 3 bis 10 Zyklen (Median 4,5 Zyk-

len), in 5. Linie dreimal (6,8 % von n = 44) mit 6 bis 15 Zyklen (Median 10,5 Zyklen und 1 Halbzyklus) und in 6. sowie 7. Linie jeweils einmal (von n = 44) mit 2 Zyklen und einem Zyklus.

Eine Standarddosis von 25 mg/Tag wurde bei 24 Lenalidomid-Therapien (54,5 % von n = 44) eingesetzt. Einmal (von n = 44) erfolgte aufgrund mangelnden Therapieansprechens eine Dosiserhöhung auf 30 mg/Tag. Eine initial dosisreduzierte Gabe von 5 bis 20 mg/Tag erfolgte bei 20 Lenalidomid-Therapien (45,5 % von n = 44).

Eine signifikante Toxizität infolge einer Lenalidomid-Therapie trat bei zehn Patienten (28,6 % von n = 35) auf. Drei Patienten entwickelten jeweils zwei signifikante Organtoxizitäten, was bei zehn Patienten insgesamt 13 signifikante Organtoxizitäten ergab (37,1 % von n = 35), die sich folgendermaßen verteilten: Jeweils dreimal (8,6 % von n = 35) traten eine Thrombozytopenie, eine Leukozytopenie und ein Exanthem auf, zweimal (5,7 % von n = 35) eine Polyneuropathie und einmal (von n = 35) eine Diarrhoe. Ein Patient (von n = 35) erlitt während einer Lenalidomid-Therapie in Kombination mit Interferon alpha eine tiefe Beinvenenthrombose (Grad-2-Toxizität). Eine Dosisreduktion wegen signifikanter Toxizität erfolgte bei drei Patienten (8,6 % von n = 35) und vier Patienten (11,4 % von n = 35) mussten die Therapie vorzeitig beenden.

Fünfzehn Patienten (42,9 % von n = 35) entwickelten eine GvHD. Durch eine Lenalidomid-Therapie ohne DLI (n = 24 von 35; 68,6 %) trat bei zehn Patienten (41,7 % von n = 24) eine GvHD auf, bei einem Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Interferon alpha. Vier Patienten (16,7 % von n = 24) entwickelten eine akute GvHD (Gesamtgrad II (n = 2) und III (n = 2)) und sechs Patienten (25,0 % von n = 24) eine chronische GvHD (moderat (n = 2) und schwer (n = 4)). Unter Lenalidomid kombiniert mit einer DLI (n = 11 von 35; 31,4 %) entwickelten fünf Patienten (45,5 % von n = 11) eine GvHD, ein Patient (von n = 11) eine akute GvHD (Gesamtgrad IV) und vier Patienten (36,4 % von n = 11) eine chronische GvHD (mild (n = 2) und schwer (n = 2)). Bei vier Patienten (11,8 % von n = 35) wurde die Therapie aufgrund einer GvHD abgebrochen. Die Tabelle 20 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse der Lenalidomid-Therapie.

Tabelle 20: Rezidivtherapie mit Lenalidomid (35 Patienten)

Lenalidomid (35 Patienten)					
		n		%	
Zyklen (n = 33)	Spannbreite	1–24			
	Median	6			
Dosis (n = 44)	Standarddosis 25 mg/Tag absolut	24		54,5	
	dosisreduziert 5–20 mg/Tag absolut	20		45,5	
		ja		nein	
		n	%	n	%
mit Dexamethason (n = 35)		22	62,9	13	37,1
mit Strahlentherapie (n = 35)		9	25,7	26	74,3
mit DLI (n = 35)		11	31,4	24	68,6
signifikante Toxizität (n = 35)		10	28,6	25	71,4
GvHD (n = 35)		15	42,9	20	57,1
ohne DLI (n = 24)		10	41,7	14	58,3
mit DLI (n = 11)		5	45,5	6	54,5

Therapieansprechen

Hinsichtlich des Therapieansprechens waren 41 von 44 Lenalidomid-Therapien, die 32 von 35 Patienten erhielten, beurteilbar. Bei zwei Lenalidomid-Therapien war das Ansprechen wegen Therapieabbruchs im 1. Zyklus und bei einer weiteren Therapie wegen fehlender Verlaufsparemeter nicht auswertbar. Lenalidomid wurde 30-mal (73,2 % von n = 41) ohne eine DLI verabreicht und elfmal (26,8 % von n = 41) mit DLI.

Nach einer medianen Therapiedauer von 3,8 Monaten (3,5 Zyklen) sprachen insgesamt 70,7 % (n = 29 von 41) mit einer CR (n = 8 von 41; 19,5 %), VGPR (n = 10 von 41; 24,4 %) oder PR (n = 11 von 41; 26,8 %) an. Auf eine Lenalidomid-Therapie ohne zusätzliche DLI sprachen 66,7 % an (n = 20 von 30) und auf eine Kombination mit DLI 81,9 % (n = 9 von 11) (Tabelle 21).

Tabelle 21: Therapieansprechen auf Lenalidomid

Lenalidomid (n = 41)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
alle Lenalidomid-Therapien (n = 41)	CR	8	19,5	n = 29 Spanne: 1,2–13,1 Monate (1–12 Zyklen) Median: 3,8 Monate (3,5 Zyklen)
	VGPR	10	24,4	
	PR	11	26,8	
	SD	9	22,0	
	PD	3	7,3	
ohne DLI (n = 30)	CR	6	20,0	n = 20 Spanne: 1,2–11,4 Monate (1–11 Zyklen) Median: 3,0 Monate (2,5 Zyklen)
	VGPR	7	23,3	
	PR	7	23,3	
	SD	8	26,7	
	PD	2	6,7	
mit DLI (n = 11)	CR	2	18,2	n = 9 Spanne: 1,4–13,1 Monate (1,5–12 Zyklen) Median: 5,8 Monate (5 Zyklen)
	VGPR	3	27,3	
	PR	4	36,4	
	SD	1	9,1	
	PD	1	9,1	

Progressionsfreies Überleben

Wenn im Anschluss an eine Chemotherapie zum Erhalt des jeweiligen Remissionsstandes Interferon alpha verabreicht wurde oder wenn ein Therapiewechsel auf eine weitere Substanz stattfand, ohne dass eine zwischenzeitliche Progression der Erkrankung auftrat, wurde das progressionsfreie Überleben bis zum Substanzwechsel berechnet und zensiert.

Das mediane progressionsfreie Überleben nach einer Lenalidomid-Therapie (n = 41) lag bei 12,1 Monaten (0–67,7 Monate). Nach einem Jahr waren 51,9 % progressionsfrei und nach zwei Jahren 25,6 %. Nach einer Lenalidomid-Therapie in Kombination mit einer DLI (n = 11) lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 14,9 Monaten (0–67,7 Monate) und nach einer alleinigen Lenalidomid-Therapie bei 8,9 Monaten (0–44,2 Monate), ohne signifikanten Unterschied (p = 0,430) (Abbildung 10).

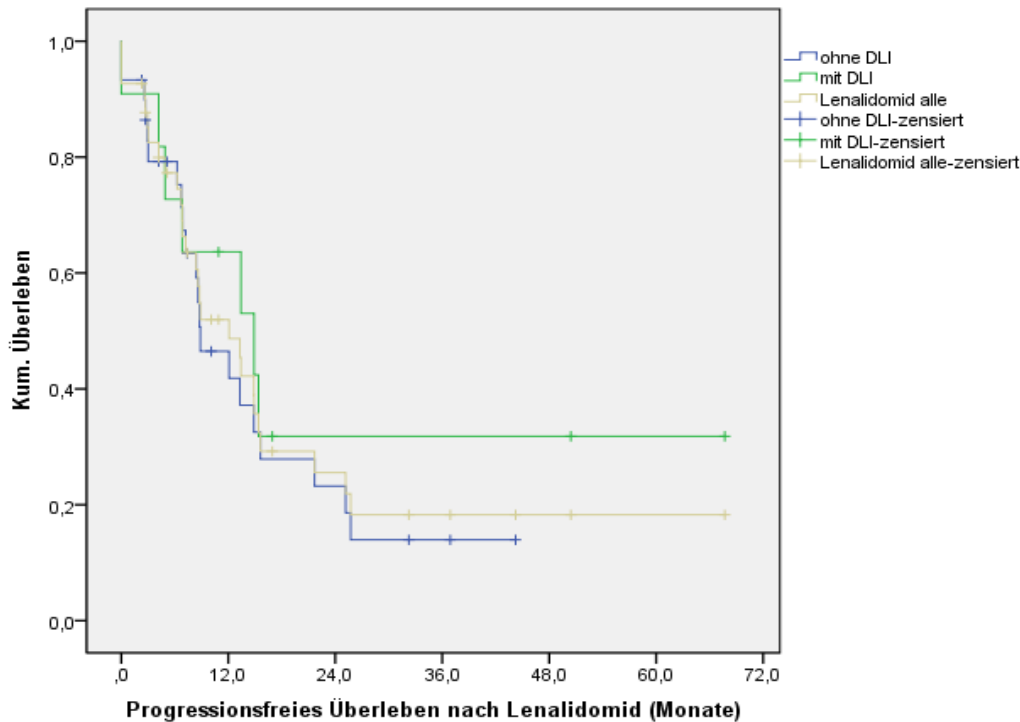


Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben nach Lenalidomid (alle Patienten, mit DLI, ohne DLI)

4.8.3 Bortezomib

Bortezomib erhielten im Rezidiv nach allogener SZT 25 Patienten (54,3 % von $n = 46$). Neunzehn Patienten (76,0 % von $n = 25$) erhielten Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und zwei Patienten (8,0 % von $n = 25$) mit Interferon alpha. Sieben Patienten (28,0 % von $n = 25$) bekamen zusätzlich eine Strahlentherapie und bei acht Patienten (32,0 % von $n = 25$) wurde Bortezomib mit einer DLI kombiniert. Eine Kombination aus Bortezomib, Dexamethason und DLI erhielten vier Patienten (16,0 % von $n = 25$). Sechs Patienten (24,0 % von $n = 25$) bekamen in ihrem Krankheitsverlauf zweimal eine Bortezomib-Therapie, was bei 25 Patienten insgesamt 31 Bortezomib-Therapien ergab.

Im Median erhielten 23 von 25 Patienten (92,0 %) 3 Zyklen Bortezomib, bei einer Spanne von 1 bis 9 Zyklen. Zwei weitere Patienten (8,0 % von $n = 25$) bekamen einen Halbzyklus.

Bortezomib wurde in 1. Linie elfmal (35,5 % von $n = 31$) mit 1 bis 8 Zyklen (Median 3 Zyklen) verabreicht, in 2. Linie viermal (12,9 % von $n = 31$) mit 1 bis 4 Zyklen (Median 3 Zyklen und 1 Halbzyklus), in 3. Linie sechsmal (19,4 % von $n = 31$) mit regelhaft 2 Zyklen und einem Halbzyklus, in 4. Linie fünfmal (16,1 % von $n = 31$) mit 2 bis 4 Zyklen (Median 2 Zyklen), in 5. und 6. Linie jeweils zweimal (6,3 % von $n = 31$) mit regelhaft einem Zyklus und einem Halbzyklus (in 6. Linie) sowie in 9. Linie einmal (von $n = 31$) mit 9 Zyklen.

Eine Standarddosis von 1,3 mg/m² KOF wurde zweimal wöchentlich bei 25 Bortezomib-Therapien (80,6 % von n = 31) eingesetzt und eine initial dosisreduzierte Gabe von 0,7 bis 1 mg/m² KOF zweimal wöchentlich bei 3 Bortezomib-Therapien (9,7 % von n = 31). Bei 3 Bortezomib-Therapien (9,7 % von n = 31) konnte die Dosis der Dokumentation nicht entnommen werden.

Eine signifikante Toxizität infolge einer Bortezomib-Therapie trat bei 16 Patienten auf (64,0 % von n = 25). Fünf Patienten entwickelten jeweils zwei signifikante Organtoxizitäten, was bei 16 Patienten insgesamt 21 signifikante Organtoxizitäten (84,0 % von n = 25) ergab. Am häufigsten trat mit achtmal (32,0 % von n = 25) eine Polyneuropathie auf, gefolgt von einer Thrombozytopenie mit sechsmal (24,0 % von n = 25). Weiterhin traten jeweils zweimal (8,0 % von n = 25) eine Diarrhoe und ein Exanthem auf und jeweils einmal (von n = 25) eine Leukozytopenie, ein Bronchospasmus sowie Übelkeit und Erbrechen. Eine Dosisreduktion erfolgte wegen signifikanter Toxizität bei fünf Patienten (20,0 % von n = 25) und sieben Patienten (28,0 % von n = 25) mussten die Therapie vorzeitig beenden.

Eine chronische GvHD entwickelten vier Patienten (16,0 % von n = 25). Kein Patient entwickelte eine akute GvHD. Unter einer alleinigen Bortezomib-Therapie ohne DLI (n = 17 von 25; 68,0 %) trat bei zwei Patienten (11,8 % von n = 17) eine milde chronische GvHD auf. Unter Bortezomib kombiniert mit einer DLI (n = 8 von 25; 32,0 %) entwickelten ebenfalls zwei Patienten (25,0 % von n = 8) eine chronische GvHD, einmal moderat und einmal schwer. Die Tabelle 22 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse der Bortezomib-Therapie.

Tabelle 22: Rezidivtherapie mit Bortezomib (25 Patienten)

Bortezomib (25 Patienten)					
		n		%	
Zyklen (n = 23)	Spannbreite	1–9			
	Median	3			
Dosis (n = 31)	Standarddosis 1,3 mg/m ² KOF	25		80,6	
	dosisreduziert 0,7–1 mg/m ² KOF	3		9,7	
	unbekannt	3		9,7	
		ja		nein	
		n	%	n	%
mit Dexamethason (n = 25)		19	76,0	6	24,0
mit Strahlentherapie (n = 25)		7	28,0	18	72,0
mit DLI (n = 25)		8	32,0	17	68,0
signifikante Toxizität (n = 25)		16	64,0	9	36,0
GvHD (n = 25)		4	16,0	21	84,0
ohne DLI (n = 17)		2	11,8	15	88,2
mit DLI (n = 8)		2	25,0	6	75,0

Therapieansprechen

Hinsichtlich des Therapieansprechens waren 28 von 31 Bortezomib-Therapien, die 23 von 25 Patienten erhielten, beurteilbar. Drei Bortezomib-Therapien konnten wegen Therapieabbruchs im 1. Zyklus nicht ausgewertet werden. Bortezomib wurde 19-mal (67,9 % von n = 28) ohne eine DLI verabreicht und neunmal (32,1 % von n = 28) mit DLI.

Nach einer medianen Therapiedauer von 1,9 Monaten (2 Zyklen) sprachen insgesamt 50,0 % (n = 14 von 28) mit einer CR (n = 4 von 28; 14,3 %), VGPR (n = 3 von 28; 10,7 %) oder PR (n = 7 von 28; 25,0 %) an. Auf eine Bortezomib-Therapie ohne zusätzliche DLI sprachen 47,4 % (n = 9 von 19) an und auf eine Kombination mit DLI 55,5 % (n = 5 von 9) (Tabelle 23). Ein Patient erreichte durch eine alleinige Bortezomib-Therapie eine VGPR und mittels zusätzlicher DLI nach Ende der Bortezomib-Therapie eine CR.

Tabelle 23: Therapieansprechen auf Bortezomib

Bortezomib (n = 28)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
alle Bortezomib-Therapien (n = 28)	CR	4	14,3	n = 14 Spanne: 1,2–6,7 Monate (1,5–6 Zyklen) Median: 1,9 Monate (2 Zyklen)
	VGPR	3	10,7	
	PR	7	25,0	
	SD	4	14,3	
	PD	10	35,7	
ohne DLI (n = 19)	CR	1	5,3	n = 9 Spanne: 1,2–6,7 Monate (1,5–6 Zyklen) Median: 1,9 Monate (3 Zyklen)
	VGPR	2	10,5	
	PR	6	31,6	
	SD	3	15,8	
	PD	7	36,8	
mit DLI (n = 9)	CR	3	33,3	n = 5 Spanne: 1,0–3,6 Monate (1,5–5 Zyklen) Median: 2,8 Monate (2 Zyklen)
	VGPR	1	11,1	
	PR	1	11,1	
	SD	1	11,1	
	PD	3	33,3	

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben nach einer Bortezomib-Therapie (n = 28) lag bei 4,1 Monaten (0–37,6 Monate). Nach einem Jahr waren 29,6 % progressionsfrei und nach zwei Jahren 14,8 %. Nach einer Bortezomib-Therapie in Kombination mit einer DLI (n = 9) lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 8,0 Monaten (0–27,5 Monate) und nach einer alleinigen Bortezomib-Therapie (n = 19) bei 4,1 Monaten (0–37,6 Monate), ohne signifikanten Unterschied (p = 0,766) (Abbildung 11).

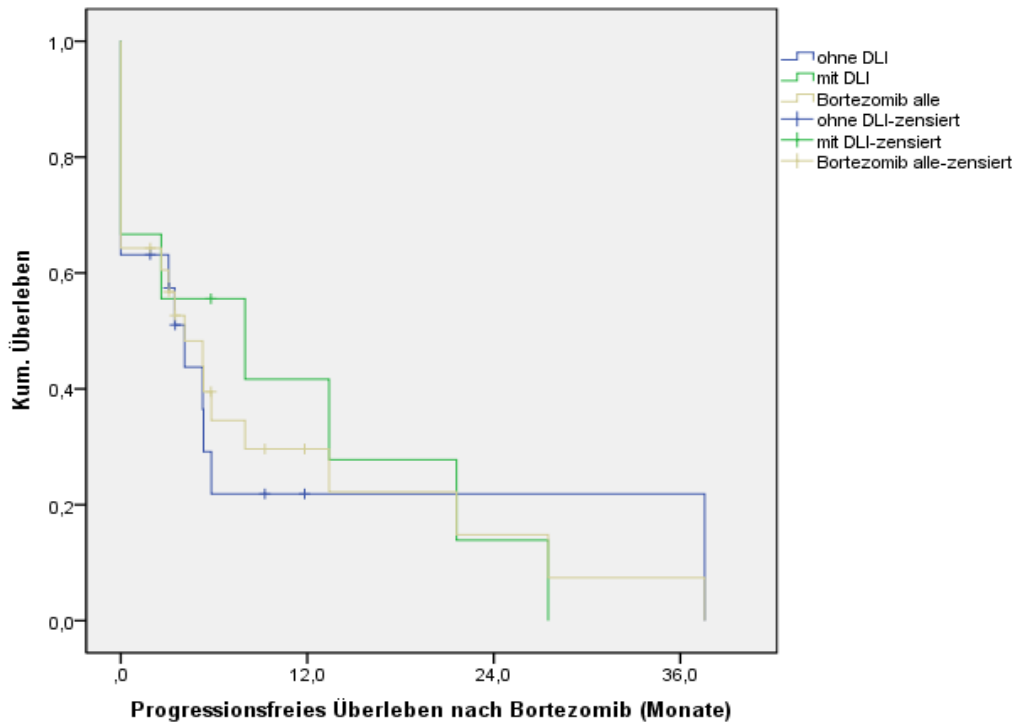


Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben nach Bortezomib (alle Patienten, mit DLI, ohne DLI)

4.8.4 Thalidomid

Thalidomid erhielten im Rezidiv nach allogener SZT 14 Patienten (30,4 % von $n = 46$). Ein Patient (von $n = 14$) bekam zusätzlich eine Strahlentherapie und bei drei Patienten (21,4 % von $n = 14$) wurde Thalidomid mit einer DLI kombiniert.

Die Patienten erhielten Thalidomid im Median über 2,9 Monate, bei einer Spanne von 0,3 bis 20,7 Monaten. Zweimal (14,3 % von $n = 14$) wurde Thalidomid in 1. Linie verabreicht, sechsmal (42,9 % von $n = 14$) in 2. Linie, fünfmal (35,7 % von $n = 14$) in 3. Linie und einmal (von $n = 14$) in 7. Linie.

Im Median erhielten die Patienten eine maximale Dosis von 150 mg/Tag. Jeweils vier Patienten (28,6 % von $n = 14$) bekamen eine maximale Dosis von 100 mg/Tag, 150 mg/Tag und 200 mg/Tag sowie zwei Patienten (14,3 % von $n = 14$) eine maximale Dosis von 300 mg/Tag.

Eine signifikante Toxizität infolge einer Thalidomid-Therapie trat bei fünf Patienten (35,7 % von $n = 14$) auf. Vier Patienten (28,6 % von $n = 14$) entwickelten eine Polyneuropathie und ein Patient (von $n = 14$) eine tiefe Beinvenenthrombose (Grad-2-Toxizität). Bei jeweils drei Patienten (21,4 % von $n = 14$) führte dies zu einer Dosisreduktion (bis minimal 50 mg/Tag) und zu einem vorzeitigen Therapieabbruch.

Vier Patienten (28,6 % von n = 14) entwickelten eine GvHD. Durch eine alleinige Thalidomid-Therapie ohne zusätzliche DLI (n = 11 von 14; 78,6 %) trat bei zwei Patienten (18,2 % von n = 11) eine schwere chronische GvHD auf. Unter Thalidomid kombiniert mit einer DLI (n = 3 von 14; 21,4 %) entwickelten ebenfalls zwei Patienten (66,7 % von n = 3) eine chronische GvHD (mild und schwer). Die Tabelle 24 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse der Thalidomid-Therapie.

Tabelle 24: Rezidivtherapie mit Thalidomid (14 Patienten)

Thalidomid (14 Patienten)				
Therapiedauer (n = 14)	Spannbreite (Monate)		0,3–20,7	
	Median (Monate)		2,9	
Dosis (n = 14)	Spannbreite (mg/Tag absolut, maximal)		100–300	
	Median (mg/Tag absolut, maximal)		150	
	ja		nein	
	n	%	n	%
mit Strahlentherapie (n = 14)	1	7,1	13	92,9
mit DLI (n = 14)	3	21,4	11	78,6
signifikante Toxizität (n = 14)	5	35,7	9	64,3
GvHD (n = 14)	4	28,6	10	71,4
ohne DLI (n = 11)	2	18,2	9	81,8
mit DLI (n = 3)	2	66,7	1	33,3

Therapieansprechen

Hinsichtlich des Therapieansprechens waren 13 von 14 Patienten beurteilbar, da bei einem Patienten aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei progressiver Erkrankung (PD) die Therapie kurz nach Beginn abgebrochen wurde.

Nach einer medianen Therapiedauer von 7,6 Monaten sprachen insgesamt 38,5 % (n = 5 von 13) mit einer CR (n = 1 von 13), VGPR (n = 1 von 13) oder PR (n = 3 von 13; 23,1 %) an. Alle Patienten, die mit einer CR, VGPR oder PR ansprachen, erhielten Thalidomid ohne DLI (n = 5 von 10; 50,0 %). In Kombination mit einer DLI (n = 3) erreichte kein Patient eine Remission (Tabelle 25).

Tabelle 25: Therapieansprechen auf Thalidomid

Thalidomid (n = 13)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
alle Thalidomid-Therapien (n = 13)	CR	1	7,7	n = 5 Spanne: 1,5–10,9 Monate Median: 7,6 Monate
	VGPR	1	7,7	
	PR	3	23,1	
	SD	5	38,5	
	PD	3	23,1	
ohne DLI (n = 10)	CR	1	10,0	n = 5 Spanne: 1,5–10,9 Monate Median: 7,6 Monate
	VGPR	1	10,0	
	PR	3	30,0	
	SD	3	30,0	
	PD	2	20,0	
mit DLI (n = 3)	CR	0	0	n = 0
	VGPR	0	0	
	PR	0	0	
	SD	2	66,7	
	PD	1	33,3	

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben nach einer Thalidomid-Therapie (n = 13) lag bei 7,2 Monaten (0–20,7 Monate). Nach einem Jahr waren noch 26,0 % progressionsfrei (Abbildung 12). Nach einer Thalidomid-Therapie ohne DLI (n = 10) lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 8,2 Monaten (0–20,7 Monate). Durch eine Kombination mit DLI (n = 3) erreichte ein Patient für 6,5 Monate eine SD und ein weiterer Patient für 3,1 Monate.

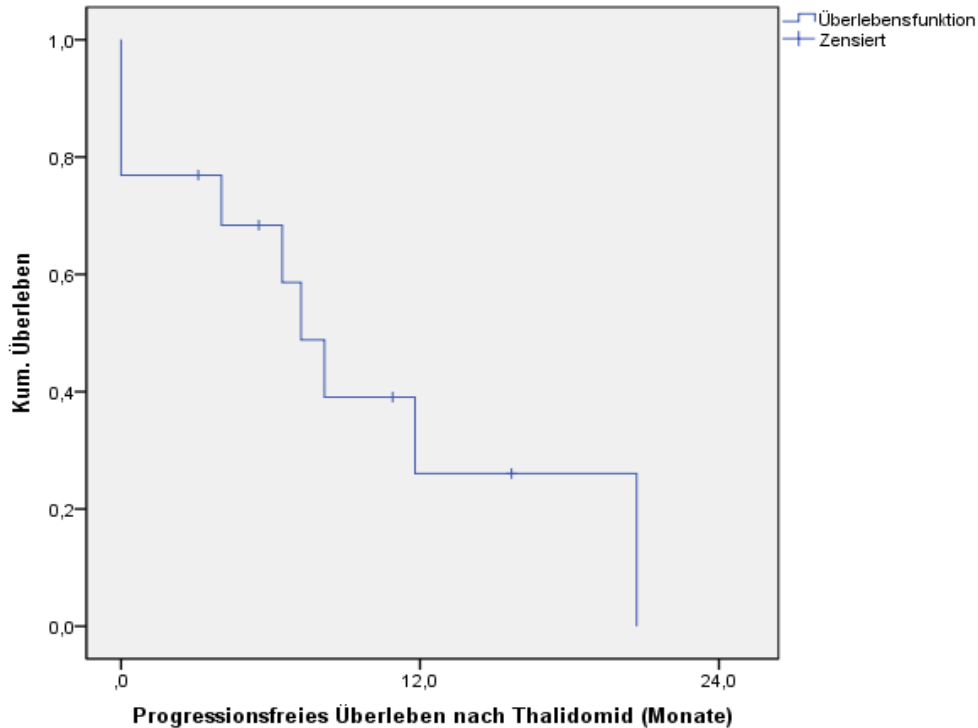


Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben nach Thalidomid

4.8.5 Metronome biomodulatorische Chemotherapie

Eine metronome biomodulatorische Chemotherapie erhielten im Rezidiv nach allogener SZT 13 Patienten (28,3 % von $n = 46$). Sieben Patienten (53,8 % von $n = 13$) erhielten eine Therapie mit Lenalidomid, Pioglitazon, Treosulfan und Dexamethason und vier Patienten davon zusätzlich mit Etoricoxib. Bei sechs Patienten (46,2 % von $n = 13$) wurde ein modifiziertes Schema eingesetzt, das sich aus folgenden Kombinationen zusammensetzte: einmal Cyclophosphamid, Pioglitazon, Dexamethason, Etoricoxib; einmal Treosulfan, Pioglitazon, Dexamethason, Etoricoxib; einmal Thalidomid, Treosulfan, Pioglitazon, Dexamethason; einmal Lenalidomid, Treosulfan, Pioglitazon, Dexamethason mit zusätzlich zweimaliger Cyclophosphamid-Stoßtherapie in einer Dosis von $2 \times 200 \text{ mg/m}^2$ KOF und zweimal Lenalidomid, Treosulfan (mit Wechsel auf Cyclophosphamid wegen Toxizität), Dexamethason und Etoricoxib. Drei Patienten (23,1 % von $n = 13$) bekamen zusätzlich zur metronomen biomodulatorischen Chemotherapie eine DLI.

Die Patienten erhielten die metronome biomodulatorische Chemotherapie im Median über 2,8 Monate, bei einer Spanne von 0,9 bis 11,1 Monaten. Viermal (30,8 % von $n = 13$) wurde die Therapie in 2. Linie verabreicht, dreimal (23,1 % von $n = 13$) in 3. Linie, einmal (von $n = 13$) in 5. Linie, viermal (30,8 % von $n = 13$) in 6. Linie und einmal (von $n = 13$) in 10. Linie.

Lenalidomid wurde am häufigsten in einer Dosis von 10 mg/Tag (Spanne 5–25 mg/Tag) verabreicht, Treosulfan am häufigsten in einer Dosis von 250 mg/Tag (Spanne 250–500 mg/Tag), Pioglitazon regelhaft in einer Dosis von 60 mg/Tag, Dexamethason in der Regel mit 1 mg/Tag, Etoricoxib am häufigsten in einer Dosis von 60 mg/Tag (Spanne 30–120 mg/Tag) und Cyclophosphamid sowie Thalidomid jeweils in einer Dosis von 50 mg/Tag.

Eine signifikante Toxizität infolge der Therapie trat bei fünf Patienten (38,5 % von n = 13) auf. Zwei Patienten entwickelten jeweils zwei unterschiedliche Organtoxizitäten, was bei fünf Patienten insgesamt sieben signifikante Organtoxizitäten (53,8 % von n = 13) ergab. Dreimal (23,1 % von n = 13) trat eine Leukozytopenie auf und jeweils zweimal (15,4 % von n = 13) eine Thrombozytopenie und eine Polyneuropathie. Eine Dosisreduktion oder Therapieumstellung im Verlauf erfolgte aufgrund von Toxizität bei fünf Patienten (38,5 % von n = 13) und bei zwei Patienten davon zusätzlich wegen Therapieversagens bei progressiver Erkrankung (PD). Bei einem Patienten (von n = 13) führte die Toxizität zum vorzeitigen Therapieabbruch. Ein Patient (von n = 13), der eine metronome biomodulatorische Chemotherapie kombiniert mit einer DLI erhielt, entwickelte eine milde chronische GvHD. Die Tabelle 26 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse.

Tabelle 26: Rezidivtherapie mit metronomer biomodulatorischer Chemotherapie (13 Patienten)

Metronome biomodulatorische Chemotherapie (13 Patienten)					
Therapiedauer (n = 13)	Spannbreite (Monate)	0,9–11,1			
	Median (Monate)	2,8			
Dosis (n = 13)	Spannbreite (mg/Tag absolut, maximal)				
	Lenalidomid	5–25			
	Treosulfan	250–500			
	Pioglitazon	60			
	Etoricoxib	30–120			
	Cyclophosphamid	50			
	Thalidomid	50			
		ja		nein	
		n	%	n	%
mit DLI (n = 13)		3	23,1	10	76,9
signifikante Toxizität (n = 13)		5	38,5	8	61,5
GvHD (n = 13)		1	7,7	12	92,3
ohne DLI (n = 10)		0	0	10	100
mit DLI (n = 3)		1	33,3	2	66,7

Therapieansprechen

Auf eine metronome biomodulatorische Chemotherapie (n = 13), die bei 7 von 13 Patienten (53,8 %) mit Lenalidomid, Pioglitazon, Treosulfan und Dexamethason und bei vier Patienten

davon zusätzlich mit Etoricoxib durchgeführt wurde, sprachen nach einer medianen Therapiedauer von 2,6 Monaten 23,1 % (n = 3 von 13) an (jeweils ein Patient mit einer CR, VGPR und PR). Der Patient, der eine VGPR erzielte, erhielt zusätzlich eine DLI und der Patient, der eine PR erreichte, zusätzlich Etoricoxib (Tabelle 27). Durch eine modifizierte metronome biomodulatorische Chemotherapie (n = 6 von 13; 46,2 %) erreichte kein Patient eine Remission. Lediglich zwei Patienten (33,3 % von n = 6) erreichten eine SD. Von ihnen erhielt ein Patient Lenalidomid, Treosulfan mit Wechsel auf Cyclophosphamid, Etoricoxib und Dexamethason mit einer DLI und der andere Patient Thalidomid, Treosulfan, Pioglitazon und Dexamethason.

Im Median waren 46,2 % (n = 6 von 13) der Patienten 7,0 Monate (3,0–34,6 Monate) progressionsfrei. Zwei Patienten befanden sich nach 5,1 und 34,6 Monaten zum Zeitpunkt ihres letzten Follow-ups noch in Remission.

Tabelle 27: Therapieansprechen auf metronome biomodulatorische Chemotherapie

Metronome biomodulatorische Chemotherapie (n = 13)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
alle Therapien (n = 13)	CR	1	7,7	n = 3 Spanne: 2,4–4,9 Monate Median: 2,6 Monate
	VGPR	1	7,7	
	PR	1	7,7	
	SD	3	23,1	
	PD	7	53,8	
ohne DLI (n = 10)	CR	1	10,0	n = 2 Spanne: 2,6–4,9 Monate Median: 3,7 Monate
	VGPR	0	0	
	PR	1	10,0	
	SD	2	20,0	
	PD	6	60,0	
mit DLI (n = 3)	CR	0	0	n = 1 nach 2,4 Monaten
	VGPR	1	33,3	
	PR	0	0	
	SD	1	33,3	
	PD	1	33,3	

4.8.6 Interferon alpha

Interferon alpha erhielten im Rezidiv nach allogener SZT zwölf Patienten (26,1 % von n = 46). Fünf Patienten (41,7 % von n = 12) bekamen Interferon alpha bei Myelomprogress und sieben Patienten (58,3 % von n = 12) als Erhaltungstherapie nach vorangegangener Chemotherapie. Bei einem Patienten (von n = 12) wurde Interferon alpha in Kombination mit einem unvollständigen Bortezomib-Zyklus verabreicht, bei zwei Patienten (16,7 % von n = 12) in Kombination mit einer Strahlentherapie und bei sechs Patienten (50,0 % von n = 12) mit einer DLI (DLI bei Myelomprogress n = 3 von 5; 60,0 %; DLI in der Erhaltungstherapie n = 3 von 6; 50,0 %).

therapie n = 3 von 7; 42,9 %). Drei Patienten (25,0 % von n = 12) erhielten in ihrem Krankheitsverlauf zweimal eine Interferon-alpha-Therapie bei Myelomprogress, was bei zwölf Patienten insgesamt 15 Interferon-alpha-Therapien ergab.

Die Therapiedauer erstreckte sich bei zwölf Patienten im Median auf 2,7 Monate, bei einer Spanne von 0,4 bis 32,0 Monaten. In 1. Linie wurde Interferon alpha viermal (26,7 % von n = 15) verabreicht, in 2. Linie dreimal (20,0 % von n = 15), in 3. und 4. Linie jeweils zweimal (13,3 % von n = 15), in 5. Linie dreimal (20,0 % von n = 15) und in 6. Linie einmal (von n = 15). Am häufigsten wurde eine Dosis von 1 Millionen Einheiten (n = 8 von 15; 53,3 %) eingesetzt, bei einer Spanne von 0,5 bis 3 Millionen Einheiten dreimal/Woche bis täglich.

Eine signifikante Toxizität infolge einer Interferon-alpha-Therapie trat bei einem Patienten (von n = 12) in Form einer Polyneuropathie auf.

Drei Patienten (25,0 % von n = 12) entwickelten eine GvHD. Unter Interferon alpha ohne zusätzlicher DLI (n = 6 von 12; 50,0 %) trat bei einem Patienten (von n = 6) eine moderate chronische GvHD auf. Unter einer Kombination mit DLI (n = 6 von 12; 50,0 %) entwickelten zwei Patienten (33,3 % von n = 6) eine GvHD, ein Patient eine akute GvHD mit Gesamtgrad III und ein Patient eine moderate chronische GvHD. Die Tabelle 28 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse der Interferon-alpha-Therapie.

Tabelle 28: Rezidivtherapie mit Interferon alpha (12 Patienten)

Interferon alpha (12 Patienten)	bei Myelomprogress (n = 5 von 12; 41,7 %) als Erhaltungstherapie (n = 7 von 12; 58,3 %)			
	Spannbreite (Monate)		0,4–32,0	
Therapiedauer (n = 12)	Median (Monate)		2,7	
Dosis (n = 15)	Spannbreite (Millionen Einheiten)		0,5–3	
	ja		nein	
	n	%	n	%
mit Strahlentherapie (n = 12)	2	16,7	10	83,3
mit DLI (n = 12)	6	50,0	6	50,0
signifikante Toxizität (n = 12)	1	8,3	11	91,7
GvHD (n = 12)	3	25,0	9	75,0
ohne DLI (n = 6)	1	16,7	5	83,3
mit DLI (n = 6)	2	33,3	4	66,7

Therapieansprechen

Hinsichtlich des Therapieansprechens waren bei zwölf Patienten insgesamt 15 Interferon-alpha-Therapien auswertbar. Beurteilt wurde Interferon alpha neben dem Gesamtansprechen (n = 15) und dem Ansprechen auf eine Kombination mit DLI (n = 6 von 15; 40,0 %) und ohne

DLI (n = 9 von 15; 60,0 %) zusätzlich getrennt nach Ansprechen bei Myelomprogress (n = 8 von 15; 53,3 %) und in der Erhaltungstherapie (n = 7 von 15; 46,7 %).

In der Erhaltungstherapie erreichten insgesamt 85,7 % (n = 6 von 7) eine SD, die Hälfte davon erhielt zusätzlich eine DLI. Nach der jeweiligen Vortherapie konnte zweimal (28,6 % von n = 7) eine CR, jeweils einmal (von n = 7) eine VGPR und PR und zweimal (28,6 % von n = 7) eine SD erhalten werden.

Bei Myelomprogress erreichte durch eine alleinige Interferon-alpha-Therapie nach 2,5 Monaten Therapiedauer ein Patient (von n = 8) eine CR. Dieser Patient befand sich nach 41,9 Monaten zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups noch in CR, jedoch begleitet durch eine kontinuierlich aktive moderate bis schwere chronische GvHD. Weiterhin konnte ein Patient (von n = 8) mittels Interferon alpha plus DLI für 12,8 Monate eine SD erreichen, allerdings erst nach einer zusätzlichen Gabe eines unvollständigen Zyklus Bortezomib.

Beim Vergleich einer Interferon-alpha-Therapie ohne DLI und in Kombination mit einer DLI, erzielte ohne DLI ein Patient (von n = 9) eine CR und 33,3 % (n = 3 von 9) erreichten eine SD, mit einer medianen progressionsfreien Zeit von 17,2 Monaten (2,6–42 Monate). Mit einer zusätzlichen DLI erreichten 50,0 % (n = 3 von 6) im Median für 12,8 Monate (3,5–32,4 Monate) eine SD (Tabelle 29).

Tabelle 29: Therapieansprechen auf Interferon alpha

Interferon alpha (n = 15)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
alle Interferon-alpha-Therapien (n = 15)	CR	1	6,7	n = 1 nach 2,5 Monaten
	VGPR	0	0	
	PR	0	0	
	SD	7	46,7	
	PD	7	46,7	
ohne DLI (n = 9)	CR	1	11,1	n = 1 nach 2,5 Monaten
	VGPR	0	0	
	PR	0	0	
	SD	3	33,3	
	PD	5	55,6	
mit DLI (n = 6)	CR	0	0	n = 0
	VGPR	0	0	
	PR	0	0	
	SD	3	50,0	
	PD	3	50,0	
als Erhaltungstherapie (n = 7)	CR	0	0	n = 0
	VGPR	0	0	
	PR	0	0	
	SD	6	85,7	
	PD	1	14,3	
bei Myelomprogress (n = 8)	CR	1	12,5	n = 1 nach 2,5 Monaten
	VGPR	0	0	
	PR	0	0	
	SD	1	12,5	
	PD	6	75,0	

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben nach einer Interferon-alpha-Therapie (n = 15) lag bei 2,6 Monaten (0–41,9 Monate). Nach einem Jahr waren noch 26,7 % progressionsfrei und nach zwei Jahren 20,0 % (Abbildung 13).

Nach einer Erhaltungstherapie mit Interferon alpha (n = 7) lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 10,0 Monaten (0–32,0 Monate).

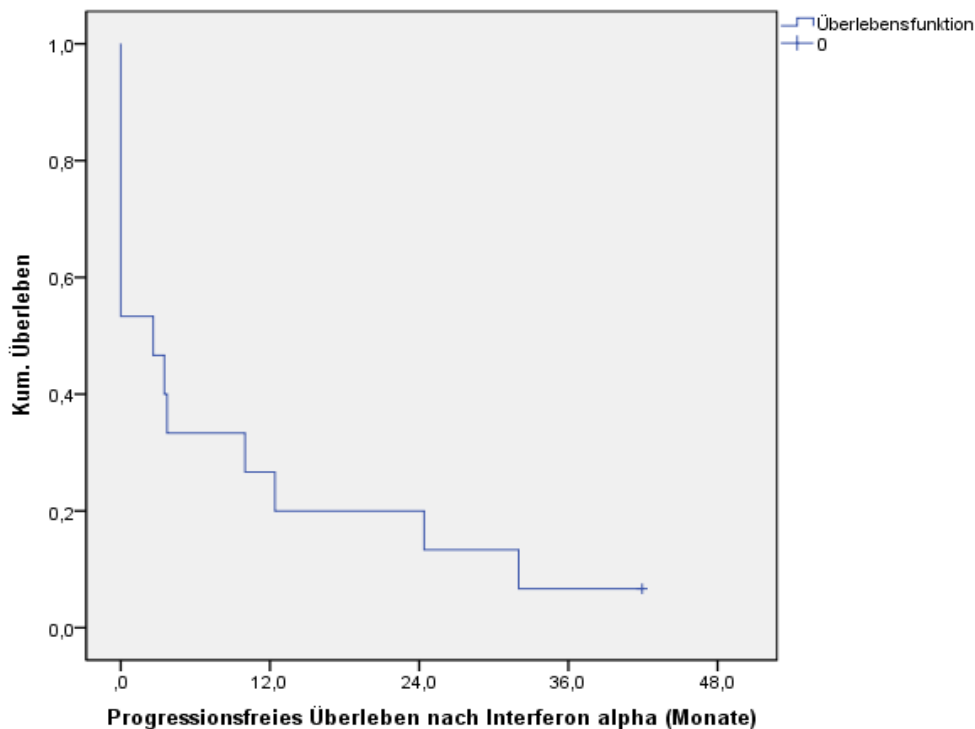


Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben nach Interferon alpha

4.8.7 Bendamustin

Bendamustin erhielten im Rezidiv nach allogener SZT neun Patienten (19,6 % von $n = 46$). Sechs Patienten (66,7 % von $n = 9$) erhielten Bendamustin fortlaufend einmal/Woche (ist ein Zyklus) und drei Patienten (33,3 % von $n = 9$) alle vier Wochen (an Tag 1 und 2, ist ein Zyklus). Zwei Patienten (22,2 % von $n = 9$) bekamen zusätzlich Dexamethason und ein Patient (von $n = 9$) eine Kombination mit einer DLI.

Bei einer Bendamustin-Therapie einmal/Woche ($n = 6$) erhielten die Patienten im Median 3,5 Zyklen, bei einer Spanne von 1 bis 4 Zyklen. Bei einer Therapie alle vier Wochen ($n = 3$) wurde im Median 1 Zyklus verabreicht, bei einer Spanne von 1 bis 2 Zyklen.

Zweimal (22,2 % von $n = 9$) wurde Bendamustin in 2. Linie mit 2 und 4 Zyklen verabreicht, zweimal (22,2 % von $n = 9$) in 4. Linie mit 2 und 3 Zyklen, dreimal (33,3 % von $n = 9$) in 5. Linie mit einem Zyklus und zweimal 4 Zyklen und zweimal (22,2 % von $n = 9$) in 7. Linie mit jeweils einem Zyklus.

Bendamustin wurde in einer Dosisspanne von 50 bis 100 mg/m² KOF eingesetzt. Zwei Patienten (22,2 % von $n = 9$) erhielten eine Standarddosis von 100 mg/m² KOF und sieben Patienten (77,8 % von $n = 9$) eine reduzierte Dosis von 50 bis 60 mg/m² KOF.

Eine signifikante Toxizität in Form einer Thrombozytopenie trat bei einem Patienten (von n = 9) auf. Die Therapie wurde deswegen vorzeitig beendet. Die Tabelle 30 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse der Bendamustin-Therapie.

Tabelle 30: Rezidivtherapie mit Bendamustin (9 Patienten)

Bendamustin (9 Patienten)					
		n			
Zyklen (n = 9)	einmal/Woche: Spannweite	1–4			
	Median	3,5			
	alle 4 Wochen: Spannweite	1–2			
	Median	1			
Dosis (n = 9)	Standarddosis 100 mg/m ² KOF (%)	2 (22,2)			
	dosisreduziert 50–60 mg/m ² KOF (%)	7 (77,8)			
		ja		nein	
		n	%	n	%
mit DLI (n = 9)		1	11,1	8	88,9
signifikante Toxizität (n = 9)		1	11,1	8	88,9
GvHD (n = 9)		0	0	9	100

Therapieansprechen

Durch eine Bendamustin-Therapie (n = 9) erreichte kein Patient eine Remission. Lediglich ein Patient (von n = 9), der Bendamustin einmal/Woche (4 Zyklen) ohne eine zusätzliche DLI erhielt, erreichte für 1,7 Monate eine SD (Tabelle 31).

Tabelle 31: Therapieansprechen auf Bendamustin

Bendamustin (n = 9)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
	CR	0	0	n = 0
	VGPR	0	0	
	PR	0	0	
	SD	1	11,1	
	PD	8	88,9	

4.8.8 Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (BDC)

BDC erhielten im Rezidiv nach allogener SZT sieben Patienten (15,2 % von n = 46). Drei Patienten (42,9 % von n = 7) bekamen zusätzlich eine Strahlentherapie und ein Patient (von n = 7) erhielt eine Kombination aus BDC und DLI. Ein Patient (von n = 7) erhielt in seinem Krankheitsverlauf zweimal eine BDC-Therapie, was bei sieben Patienten insgesamt 8 BDC-Therapien ergab.

Im Median erhielten sechs von sieben Patienten (85,7 %) 2 Zyklen BDC, bei einer Spanne von 1 bis 8 Zyklen. Ein weiterer Patient (von n = 7) bekam einen Halbzyklus.

Jeweils einmal (von n = 8) wurde BDC in 1. Linie (2 Zyklen), in 2. Linie (4 Zyklen), in 3. Linie (1 Zyklus), in 4. Linie (2 Zyklen), in 6. Linie (Halbzyklus) und in 8. Linie (4 Zyklen) eingesetzt sowie zweimal (25,0 % von n = 8) in 9. Linie (1 Zyklus und 4 Zyklen).

Bortezomib erhielten die Patienten zweimal/Woche in einer Dosisspanne von 0,7 bis 1,3 mg/m² KOF. Eine Standarddosis von 1,3 mg/m² KOF Bortezomib wurde bei 5 BDC-Therapien (62,5 % von n = 8) eingesetzt und eine reduzierte Dosis von 0,7 bis 1 mg/m² KOF bei einer Therapie (von n = 8). Cyclophosphamid wurde regelhaft in einer Dosis von 50 mg/Tag verabreicht und Dexamethason in einer Dosis zwischen 8 und 40 mg. Bei 2 BDC-Therapien (25,0 % von n = 8) fehlte die Dokumentation der verabreichten Dosis.

Eine signifikante Toxizität infolge einer BDC-Therapie trat bei zwei Patienten (28,6 % von n = 7) in Form einer Polyneuropathie auf. Bei beiden Patienten führte dies zum Therapieabbruch. Ein Patient (von n = 7), der eine Kombination aus BDC und DLI erhielt, entwickelte eine moderate chronische GvHD. Die Tabelle 32 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse der BDC-Therapie.

Tabelle 32: Rezidivtherapie mit BDC (7 Patienten)

BDC (7 Patienten)		n			
Zyklen (n = 6)	Spannbreite	1–8			
	Median	2			
Dosis (n = 6)	Spannbreite	mg			
	Bortezomib (mg/m ² KOF)	0,7–1,3			
	Cyclophosphamid (mg/Tag absolut)	50			
	Dexamethason (mg absolut)	8–40			
		ja		nein	
		n	%	n	%
mit Strahlentherapie (n = 7)		3	42,9	4	57,1
mit DLI (n = 7)		1	14,3	6	85,7
signifikante Toxizität (n = 7)		2	28,6	5	71,4
GvHD (n = 7)		1	14,3	6	85,7
ohne DLI (n = 6)		0	0	6	100
mit DLI (n = 1)		1	100	0	0

Therapieansprechen

Hinsichtlich des Therapieansprechens waren 7 von 8 BDC-Therapien, die sechs von sieben Patienten erhielten, beurteilbar. Eine BDC-Therapie konnte wegen Therapieabbruchs im 1. Zyklus nicht ausgewertet werden.

Durch eine alleinige BDC-Therapie ohne DLI erreichten nach einer medianen Therapiedauer von 2,0 Monaten (2,5 Zyklen) 28,6 % (n = 2 von 7) eine Remission (jeweils einmal CR und PR). Insgesamt waren 57,1 % (n = 4 von 7) im Median 5,5 Monate (1,2–10,2 Monate) progressionsfrei. Zwei Patienten befanden sich nach 1,2 und 10,2 Monaten zum Zeitpunkt ihres letzten Follow-ups noch in CR und PR (Tabelle 33).

Tabelle 33: Therapieansprechen auf BDC

BDC (n = 7)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
	CR	1	14,3	n = 2
	VGPR	0	0	Spanne: 1,2–2,8 Monate (2–3 Zyklen)
	PR	1	14,3	Median: 2,0 Monate (2,5 Zyklen)
	SD	2	28,6	
	PD	3	42,9	

4.8.9 Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason (CAD)

CAD erhielten im Rezidiv nach allogener SZT sechs Patienten (13,0 % von n = 46). Zwei Patienten (33,3 % von n = 6) bekamen zusätzlich eine Strahlentherapie und ein Patient (von n = 6) erhielt eine Kombination aus CAD und DLI.

Die Patienten erhielten im Median 2 Zyklen, bei einer Spanne von 1 bis 3 Zyklen. Jeweils einmal (von n = 6) wurde CAD in 2. Linie (2 Zyklen) und 3. Linie (2 Zyklen) verabreicht, zweimal (33,3 % von n = 6) in 4. Linie (jeweils 1 Zyklus) und jeweils einmal (von n = 6) in 5. Linie (3 Zyklen) und 8. Linie (3 Zyklen).

Cyclophosphamid wurde in einer Dosisspanne von 200 bis 450 mg/m² KOF eingesetzt, Adriamycin von 20 bis 30 mg/m² KOF und Dexamethason von 20 bis 40 mg. Die am häufigsten verabreichten Dosen (n = 4 von 6; 66,7 %) waren Cyclophosphamid 200 mg/m² KOF, Adriamycin 30 mg/m² KOF und Dexamethason 40 mg. Bei einer CAD-Therapie (von n = 6) fehlte die Dokumentation der verabreichten Dosis.

Eine signifikante Toxizität in Form einer Polyneuropathie trat bei einem Patienten (von n = 6) infolge einer CAD-Therapie auf, was zum vorzeitigen Therapieabbruch führte. Die Tabelle 34 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse der CAD-Therapie.

Tabelle 34: Rezidivtherapie mit CAD (6 Patienten)

CAD (6 Patienten)					
		n			
Zyklen (n = 6)	Spannbreite	1–3			
	Median	2			
Dosis (n = 5)	Spannbreite	mg			
	Cyclophosphamid (mg/m ² KOF)	200–450			
	Adriamycin (mg/m ² KOF)	20–30			
	Dexamethason (mg absolut)	20–40			
		ja		nein	
		n	%	n	%
mit Strahlentherapie (n = 6)		2	33,3	4	66,7
mit DLI (n = 6)		1	16,7	5	83,3
signifikante Toxizität (n = 6)		1	16,7	5	83,3
GvHD (n = 6)		0	0	5	100

Therapieansprechen

Durch eine alleinige CAD-Therapie ohne DLI erreichten nach einer medianen Therapiedauer von 3,7 Monaten (2,5 Zyklen) 33,3 % (n = 2 von 6) eine PR, mit einer progressionsfreien Zeit von 2,6 und 5,7 Monaten (Tabelle 35).

Tabelle 35: Therapieansprechen auf CAD

CAD (n = 6)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
	CR	0	0	n = 2
	VGPR	0	0	Spanne: 2,4–5,0 Monate (2–3 Zyklen)
	PR	2	33,3	Median: 3,7 Monate (2,5 Zyklen)
	SD	0	0	
	PD	4	66,7	

4.8.10 Melphalan

Melphalan erhielten im Rezidiv nach allogener SZT fünf Patienten (10,9 % von n = 46). Drei Patienten (60,0 % von n = 5) bekamen zusätzlich Dexamethason oder Prednisolon und ein Patient (von n = 5) Interferon alpha.

Melphalan wurde im Median über 15 Tage verabreicht, bei einer Spanne von 2 bis 91 Tagen. Drei Patienten (60,0 % von n = 5) erhielten jeden zweiten Tag oder täglich eine absolute Dosis von 2 mg. Einer dieser Patienten bekam zusätzlich dreimal/Woche 1 Millionen Einheiten Interferon alpha und ein weiterer Patient einmal/Woche 40 mg Dexamethason. Ein Patient (von n = 5) erhielt über zwei Tage 10 mg Melphalan absolut und 40 mg Dexamethason und bei einem weiteren Patienten (von n = 5), der Melphalan und Prednisolon erhielt, konnte die

Dosis nicht nachvollzogen werden. Melphalan wurde zweimal (40,0 % von n = 5) in 6. Linie und dreimal (60,0 % von n = 5) in 8. Linie verabreicht.

Bei einem Patienten (von n = 5) trat eine Thrombozytopenie als signifikante Toxizität auf. Die Tabelle 36 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse der Melphalan-Therapie.

Tabelle 36: Rezidivtherapie mit Melphalan (5 Patienten)

Melphalan (5 Patienten)					
		n			
Therapiedauer (n = 5)	Spannbreite (Tage)	2–91			
	Median (Tage)	15			
Dosis (n = 5)	häufigste Dosis: 2 mg 2-tägig bis täglich (%)	3 (60,0)			
		ja		nein	
		n	%	n	%
mit DLI (n = 5)		0	0	5	100
signifikante Toxizität (n = 5)		1	20,0	4	80,0
GvHD (n = 5)		0	0	5	100

Therapieansprechen

Hinsichtlich des Therapieansprechens waren vier von fünf Patienten beurteilbar, da bei einem Patienten aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei progressiver Erkrankung (PD) die Therapie kurz nach Beginn abgebrochen wurde.

Melphalan erhielten alle Patienten in reduzierter Dosis erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit dem Ziel einer palliativen Behandlung. Alle Patienten zeigten unter Therapie einen Myelomprogress (PD) (Tabelle 37).

Tabelle 37: Therapieansprechen auf Melphalan

Melphalan (n = 4)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
	CR	0	0	n = 0
	VGPR	0	0	
	PR	0	0	
	SD	0	0	
	PD	4	100	

4.8.11 Pomalidomid

Pomalidomid erhielten im Rezidiv nach allogener SZT drei Patienten (6,5 % von n = 46). Ein Patient (von n = 3) bekam zusätzlich Dexamethason.

Zwei Patienten (66,7 % von n = 3) erhielten jeweils 4 Zyklen in 2. Linie (2 mg/Tag) und in 6. Linie (Dosiserhöhung von 3 auf 4 mg/Tag wegen unzureichenden Therapieansprechens). Ein Patient (von n = 3) bekam einen Halbzyklus in 3. Linie (1 mg/Tag kombiniert mit Dexamethason 40 mg).

Eine signifikante Toxizität trat bei einem Patienten (von n = 3) unter Pomalidomid und Dexamethason in Form eines Exanthems auf, das zum vorzeitigen Therapieabbruch führte. Ein weiterer Patient (von n = 3) entwickelte eine milde chronische GvHD. Die Tabelle 38 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse der Pomalidomid-Therapie.

Tabelle 38: Rezidivtherapie mit Pomalidomid (3 Patienten)

Pomalidomid (3 Patienten)				
Zyklen (n = 2)	n			4
Dosis (n = 3)	Spannbreite (mg/Tag absolut)			1–4
	ja		nein	
	n	%	n	%
mit DLI (n = 3)	0	0	3	100
signifikante Toxizität (n = 3)	1	33,3	2	66,7
GvHD (n = 3)	1	33,3	2	66,7

Therapieansprechen

Wegen vorzeitigen Therapieabbruchs im 1. Zyklus konnte das Ansprechen nur bei zwei von drei Patienten beurteilt werden. Ein Patient (von n = 2) erreichte nach 3 Zyklen Pomalidomid eine CR und der andere Patient (von n = 2) eine SD, mit einer progressionsfreien Zeit von 3,4 und 3,9 Monaten zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups (Tabelle 39).

Tabelle 39: Therapieansprechen auf Pomalidomid

Pomalidomid (n = 2)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
	CR	1	50,0	n = 1 nach 2,9 Monaten (3 Zyklen)
	VGPR	0	0	
	PR	0	0	
	SD	1	50,0	
	PD	0	0	

4.8.12 Sonstige Chemotherapien

Neun Patienten (19,6 % von n = 46) erhielten sonstige Chemotherapien im Rezidiv nach allogener SZT. Zwei Patienten (22,2 % von n = 9) erhielten in ihrem Krankheitsverlauf zweimal eine der sonstigen Chemotherapien (ein Patient VAD und Vindesin, Dexamethason und ein

Patient eine Cyclophosphamid-Stoßtherapie mit einer DLI und ein modifiziertes Schema aus Lenalidomid (Revlimid®), Cyclophosphamid und Dexamethason (RCD-Schema) mit Strahlentherapie), was bei neun Patienten insgesamt 11 sonstige Chemotherapien ergab.

Folgende Schemata wurden eingesetzt:

- einmal (von n = 11) eine Dexamethason-Pulstherapie 40 mg, 3 Zyklen in 3. Linie
- einmal (von n = 11) RAD (Lenalidomid 10–25 mg/Tag, Adriamycin 7–9 mg/m² KOF, Dexamethason 40 mg), 2 Zyklen in 3. Linie
- zweimal (18,2 % von n = 11) eine Cyclophosphamid-Monotherapie
 - einmal als Stoßtherapie (3×1 g/m² KOF) in 4. Linie
 - einmal als Dauertherapie (50 mg/Tag über 52 Tage) in 7. Linie
- zweimal (18,2 % von n = 11) Melphalan 0,125–0,25 mg/kg KG, Prednisolon 1,5–2 mg/kg KG und Thalidomid 50–200 mg/Tag (MPT), in 4. Linie 3 Zyklen und in 5. Linie ein Halbzyklus wegen Therapieversagens und Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei progressiver Erkrankung (PD)
- einmal (von n = 11) Idarubicin 10 mg und Dexamethason 8 mg, 1 Zyklus in 5. Linie
- einmal (von n = 11) VCD (Bortezomib 1,3 mg/m² KOF, Cyclophosphamid 900 mg/m² KOF, Dexamethason 40 mg), 1 Zyklus in 5. Linie
- einmal (von n = 11) Vindesin 3 mg einmal/Woche und Dexamethason 40 mg viermal/Woche über 2 Wochen in 6. Linie
- einmal (von n = 11) VAD (Vincristin 3 mg, Adriamycin 10 mg, Dexamethason 20 mg), 2 Zyklen in 7. Linie
- einmal (von n = 11) ein modifiziertes RCD-Schema mit Lenalidomid 5–10 mg/Tag, Cyclophosphamid 50 mg zweitägig oder täglich und Dexamethason 8 mg einmal/Woche in Kombination mit einer Strahlentherapie, 21 Zyklen in 7. Linie

Eine signifikante Toxizität trat bei vier Patienten auf (44,4 % von n = 9). Drei Patienten entwickelten jeweils zwei signifikante Organtoxizitäten, was bei vier Patienten insgesamt sieben signifikante Organtoxizitäten ergab (77,8 % von n = 9). Eine Thrombozytopenie und eine Leukozytopenie traten dreimal auf (33,3 % von n = 9), jeweils einmal unter einer Therapie mit MPT, RAD und VCD. Eine Polyneuropathie trat einmal (von n = 9) unter einer Therapie mit VAD auf. Bei zwei Patienten (22,2 % von n = 9), die eine Therapie mit RAD und MPT erhielten, wurde aufgrund einer signifikanten Toxizität die Dosis reduziert.

Ein Patient (von n = 9) entwickelte eine milde chronische GvHD unter einer Cyclophosphamid-Stoßtherapie kombiniert mit einer DLI. Die Tabelle 40 zeigt eine Übersicht der Therapieergebnisse.

Tabelle 40: Rezidivtherapie mit sonstigen Chemotherapien (9 Patienten)

Sonstige Chemotherapien (9 Patienten)				
	ja		nein	
	n	%	n	%
mit Strahlentherapie (n = 9)	1	11,1	8	88,9
mit DLI (n = 9)	1	11,1	8	88,9
signifikante Toxizität (n = 9)	4	44,4	5	55,6
GvHD (n = 9)	1	11,1	8	88,9
ohne DLI (n = 8)	0	0	8	100
mit DLI (n = 1)	1	100	0	0

Therapieansprechen

Hinsichtlich des Therapieansprechens waren 10 von 11 sonstigen Chemotherapien, die acht von neun Patienten erhielten, beurteilbar. Eine Therapie mit MPT war wegen Therapieabbruchs im 1. Zyklus nicht auswertbar.

Einmal (von n = 10) konnte nach 7 Zyklen eines modifizierten RCD-Schemas eine PR erreicht werden und zweimal (20,0 % von n = 10) durch eine MPT-Therapie und eine Cyclophosphamid-Stoßtherapie mit DLI eine SD (Tabelle 41). Die mediane progressionsfreie Zeit lag bei 4,7 Monaten (2,7–20,4 Monate).

Tabelle 41: Therapieansprechen auf sonstige Chemotherapien

Sonstige Chemotherapien (n = 10)	Ansprechen	n	%	Zeitpunkt des Ansprechens (CR/VGPR/PR)
	CR	0	0	n = 1
	VGPR	0	0	nach 6,7 Monaten (7 Zyklen) mit
	PR	1	10,0	modifiziertem RCD-Schema
	SD	2	20,0	
	PD	7	70,0	

4.8.13 Strahlentherapie

Drei Patienten (6,5 % von n = 46) erhielten eine singuläre Strahlentherapie bei solitärem Myelomherd im Rezidiv nach allogener SZT. Die Bestrahlung erfolgte jeweils in 1. Linie und wurde über einen Zeitraum von 13 bis 19 Tagen appliziert. Die verabreichte Gesamtdosis betrug im Median 30 Gray, bei einer Spanne von 26 bis 30 Gray (Tabelle 42). Das Strahlen-

feld umfasste jeweils einmal (von n = 3) den Femurschaft und das Os sacrum bei knöchernem Befall und einmal (von n = 3) die Orbita bei Weichteilbefall.

Tabelle 42: Rezidivtherapie mit Strahlentherapie (3 Patienten)

Strahlentherapie (3 Patienten)		
Therapiedauer (n = 3)	Spannbreite (Tage)	13–19
Gesamtdosis (n = 3)	Spannbreite (Gray)	26–30
	Median (Gray)	30

Therapieansprechen

Jeweils ein Patient (von n = 3) erreichte durch eine singuläre Strahlentherapie eine VGPR und PR, mit einer progressionsfreien Zeit von 7,3 und 12,1 Monaten (Tabelle 43).

Tabelle 43: Therapieansprechen auf Strahlentherapie

Singuläre Strahlentherapie (n = 3)	Ansprechen	n	%
	CR	0	0
	VGPR	1	33,3
	PR	1	33,3
	SD	0	0
	PD	1	33,3

4.9 Krankheitsfreies Überleben nach Rezidivtherapie nach allogener SZT

Krankheitsfreies Überleben in CR

In die Berechnung des krankheitsfreien Überlebens gingen 19 von 46 Patienten (41,3 %) ein, die nach allogener SZT ein Rezidiv erlitten und nach erneuter Therapie eine CR erreichten. Von ihnen erreichten nach der jeweiligen Rezidivtherapie drei Patienten (15,8 % von n = 19) zunächst eine VGPR. Nach der anschließenden Entwicklung einer chronischen GvHD verbesserte sich ihr Remissionsstand im Verlauf in eine CR und blieb bis zu ihrem letzten Follow-up stabil. Diese drei Patienten wurden ebenfalls in die Gruppe des krankheitsfreien Überlebens in CR inkludiert.

Die mediane Beobachtungszeit lag bei 18,7 Monaten (1,0–61,9 Monate). Acht Patienten (42,1 % von n = 19) rezidierten im Beobachtungszeitraum erneut und elf Patienten (57,9 % von n = 19) befanden sich zum Zeitpunkt ihres letzten Follow-ups in Remission. Das mediane krankheitsfreie Überleben lag bei 35,0 Monaten. Nach einem Jahr waren 79,3 % in Remission, nach zwei Jahren 64,9 % und nach drei Jahren 33,7 % (Abbildung 14).

Eine CR erreichten sieben Patienten (36,8 % von n = 19) in 1. Therapielinie, fünf Patienten (26,3 % von n = 19) in 2., jeweils zwei Patienten (10,5 % von n = 19) in 3. und 4. Therapielinie, ein Patient (von n = 19) in 5. und zwei Patienten (10,5 % von n = 19) in 6. Therapielinie. Die hierbei am häufigsten zu einer CR führende Therapie war mit 57,9 % (n = 11 von 19) Lenalidomid, meist verabreicht in Kombination mit Dexamethason (n = 7 von 11; 63,6 %). Fünf Patienten (26,3 % von n = 19) erhielten eine Chemotherapie (Lenalidomid oder Bortezomib) in Kombination mit einer DLI.

Von den 19 Patienten, die eine CR erreichten, entwickelten oder hatten bereits vorbestehend 15 Patienten (78,9 %) eine chronische GvHD. Am häufigsten traten eine moderate (n = 5 von 19; 26,3 %) und eine schwere chronische GvHD (n = 7 von 19; 36,8 %) auf.

In CR erreichten insgesamt elf von allen 46 Patienten (23,9 %) eine Langzeitremission von über einem Jahr nach allogener SZT und anschließender Rezidivtherapie.

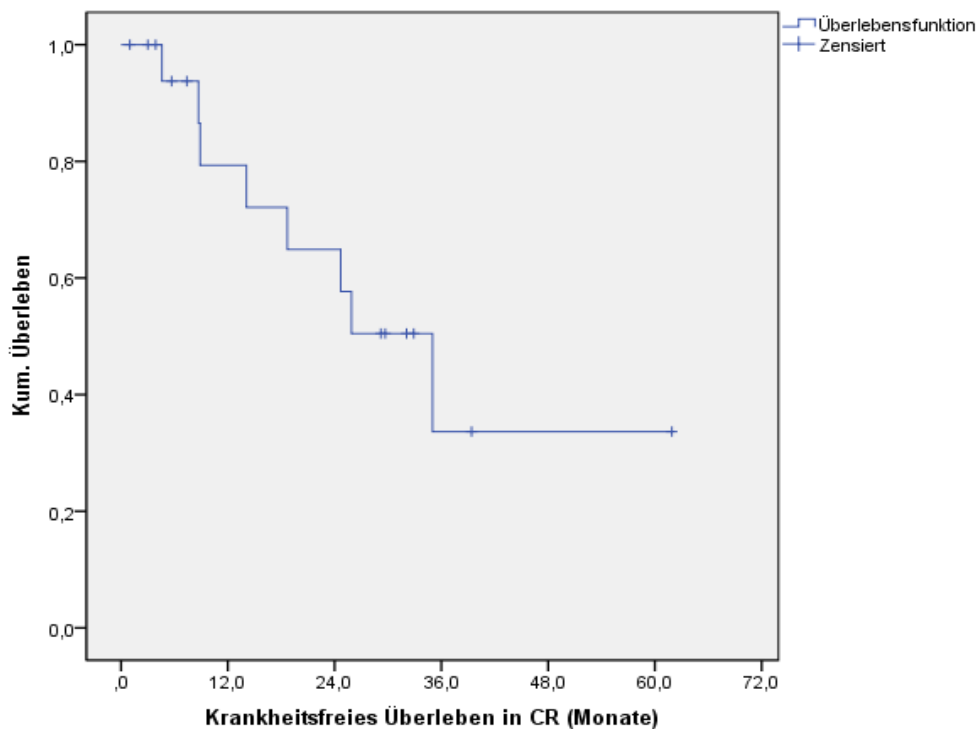


Abbildung 14: Krankheitsfreies Überleben in CR nach Rezidivtherapie nach allogener SZT

Krankheitsfreies Überleben in VGPR

Nach allogener SZT und anschließender Rezidivtherapie erreichten insgesamt zwölf von 46 Patienten (26,1 %) eine VGPR. Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 4,9 Monaten (1,6–38,9 Monate). Neun Patienten (75,0 % von n = 12) rezidierten erneut. Das mediane

krankheitsfreie Überleben war mit 6,7 Monaten wesentlich kürzer als bei Patienten, die eine CR nach Rezidivtherapie erreichten. Nach einem Jahr waren 21,2 % in Remission und nach zwei Jahren befand sich zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups noch ein Patient (von n = 12) in Remission (Abbildung 15).

In VGPR erreichten insgesamt zwei von 46 Patienten (4,3 %) eine Langzeitremission von über einem Jahr nach allogener SZT und anschließender Rezidivtherapie.

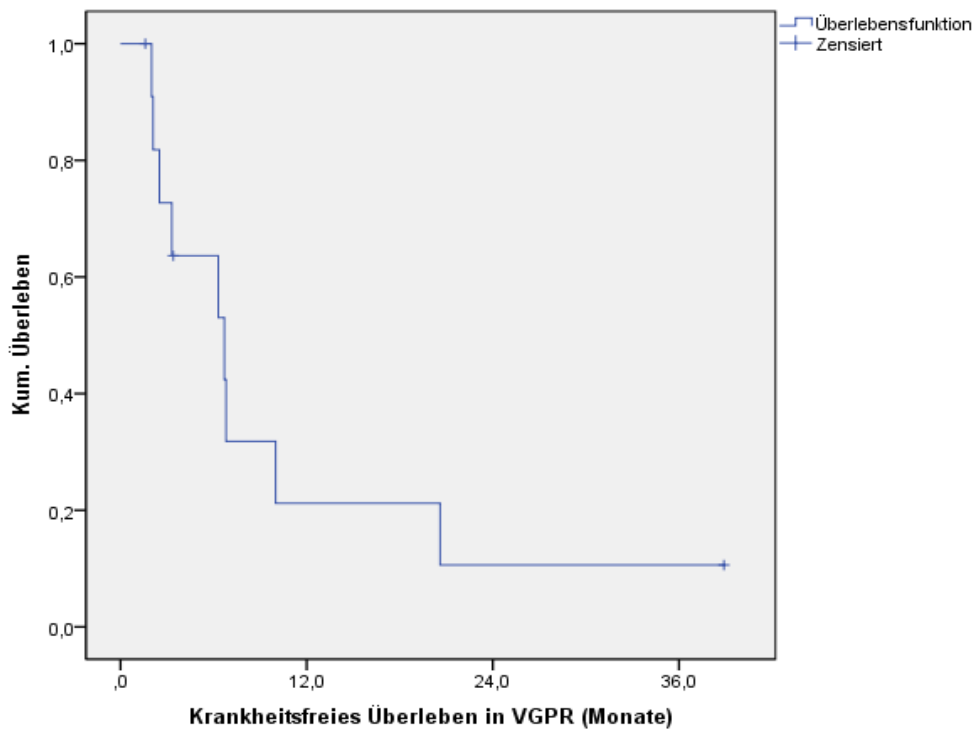


Abbildung 15: Krankheitsfreies Überleben in VGPR nach Rezidivtherapie nach allogener SZT

5 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Therapieergebnisse von 69 Patienten ausgewertet, die zwischen 2000 und 2013 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg eine allogene SZT bei Multiplem Myelom erhielten. Die Daten von zwei Patienten, die eine Zweittransplantation von verschiedenen Spendern erhielten, wurden ebenfalls berücksichtigt. Somit konnten 71 allogene SZT ausgewertet werden, von denen anschließend 46 Patienten wegen eines Rezidivs nach SZT behandelt wurden. Es war dabei möglich, die Effektivität der Rezidivtherapie, insbesondere der neuen Substanzen (Lenalidomid, Bortezomib, Thalidomid), über eine mediane Beobachtungszeit von 22,7 Monaten (1,9–104,9 Monate) zu untersuchen. Da alle transplantierten Patienten analysiert werden konnten, lässt sich trotz des retrospektiven Designs ein Selektionsbias ausschließen.

5.1 Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und therapieassoziierte Mortalität nach allogener SZT

Das vorliegende Patientenkollektiv mit 69 Patienten nach Ersttransplantation erreichte nach einer medianen Beobachtungszeit von 28,8 Monaten (0,9–140,7 Monate) nach allogener SZT ein medianes Gesamtüberleben von 51,1 Monaten. Nach einem Jahr lebten noch 73,5 %, nach drei Jahren 54,8 % und nach fünf Jahren 46,1 %. Sechsvierzig Patienten (64,8 % von $n = 71$) erlitten nach allogener SZT ein Rezidiv oder erwiesen sich als refraktär. Das mediane progressionsfreie Überleben lag im gesamten Kollektiv ($n = 71$) bei 10,2 Monaten (0,7–140,7 Monate). Nach einem, drei und fünf Jahren waren noch 38,9 %, 18,9 % und 11,0 % progressionsfrei. Verglichen mit den Daten anderer Studien zeigten sich je nach Studie zum Teil ähnliche Ergebnisse mit einem progressionsfreien Überleben von 27 % und 21 % nach drei und vier Jahren sowie einem Gesamtüberleben von 48 % und 41 % nach drei und vier Jahren nach allogener SZT [121] [122]. Oft gab es jedoch sehr unterschiedliche Verläufe, mit einem progressionsfreien Überleben von 13 % bis ca. 50 % nach drei Jahren und einem Gesamtüberleben von 36 % bis 77 % nach drei Jahren [82] [123] [124]. Die Studie von Rotta et al. mit 102 Patienten zeigte beispielsweise mit einem medianen Follow-up von 6,3 Jahren nach allogener SZT eine geringere Rezidivrate von 50 % sowie ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei drei Jahren. Nach fünf Jahren waren noch 36 % progressionsfrei und 64 % waren am Leben [123]. Eine mögli-

che Ursache für bessere Ergebnisse ist, dass bei dieser Studie 96,1 % der Patienten (n = 98 von 102) innerhalb von sechs Monaten nach vorausgegangener autologer SZT allogene transplantiert wurden [123]. Im vorliegenden Kollektiv wurden hingegen nur 39,4 % (n = 28 von 71) der Patienten im selben Zeitraum nach der autologen SZT allogene transplantiert. Alle weiteren Patienten hatten ein Zeitintervall von über sechs Monaten zwischen autologer und allogener SZT. Dass eine späte allogene SZT einen möglichen Risikofaktor für ein kürzeres progressionsfreies Überleben darstellen kann, bestätigte die multivariate Analyse der untersuchten Kohorte (p = 0,006; HR = 0,163; 95%-CI = 0,044–0,598). Weitere Unterschiede bestanden in der Vortherapie. Im vorliegenden Patientenkollektiv erhielten 67,6 % (n = 48 von 71) mindestens zwei Vortherapien (inklusive autologer SZT) vor der allogenen SZT. Bei Rotta et al. bekamen lediglich 20 % (n = 21 von 102) mehr als eine Vortherapie zusätzlich zur autologen SZT [123]. Die meisten Patienten der vorliegenden Analyse waren somit zum Zeitpunkt der allogenen SZT bereits mehrfach vortherapiert. Zu erwähnen ist auch, dass bei Rotta et al. alle Patienten (n = 102) mit einem HLA-identen verwandten Spender transplantiert wurden [123]. Im vorliegenden Kollektiv erhielten hingegen 50,7 % (n = 36 von 71) eine Transplantation von einem HLA-identen Fremdspender, was in der Subgruppenanalyse auch der Patientengruppe entsprach, die signifikant häufiger ein Rezidiv entwickelte (n = 29 von 36; 80,6 %) (p = 0,006). Auch die Ergebnisse von Bensinger et al. mit 80 Patienten zeigten ein etwas längeres progressionsfreies Überleben von 20 % nach 4,5 Jahren, allerdings ein wesentlich kürzeres Gesamtüberleben von 24 % nach 4,5 Jahren [125]. Die Ergebnisse dieser Studie entstammen den Jahren 1987 bis 1994, wo die Patienten eine myeloablative Konditionierung erhielten und eine höhere therapieassoziierte Mortalität von über 50 % aufwiesen [125]. Zudem stammt die Studie aus der Zeit vor Einführung der neuen Substanzen, die sich auch in der Rezidivtherapie nach allogener SZT hinsichtlich eines längeren Gesamtüberlebens positiv auswirken, was die vorliegende Analyse zeigt. Patienten, die nach allogener SZT rezidierten (n = 44 von 46 nach Ersttransplantation), hatten mit 52,1 Monaten (4,0–115,7 Monate) ein deutlich längeres medianes Gesamtüberleben als Patienten, die nach allogener SZT nicht rezidierten (n = 25), mit nur 10,1 Monaten (0,9–140,4 Monate), jedoch ohne signifikanten Unterschied (p = 0,073). Eine wesentliche Ursache für das kürzere Gesamtüberleben bei Patienten ohne Rezidiv ist die therapieassoziierte Mortalität nach allogener SZT. Das mediane Gesamtüberleben ab Diagnose eines Rezidivs nach allogener SZT lag bei 50,2 Monaten (1,9–104,9 Monate). Zu einem ähnlichen Ergebnis durch den Einsatz überwiegend neuer Substanzen im Rezidiv nach allogener SZT kamen auch Rotta et al. (n = 45), mit einem medianen Gesamtüberleben von 3,7 Jahren [123]. Dies zeigt, dass im Gegensatz zu anderen Erkrankun-

gen auch im Falle eines Rezidivs nach allogener SZT eine langfristige Krankheitskontrolle möglich ist.

Eine therapieassoziierte Mortalität ereignete sich im vorliegenden Patientenkollektiv ($n = 68$ von 69 auswertbaren Patienten nach Ersttransplantation) bei 22,1 % ($n = 15$ von 68) nach allogener SZT. Acht Patienten (53,3 % von $n = 15$) verstarben aufgrund einer akuten GvHD und sieben Patienten (46,7 % von $n = 15$) wegen einer Infektion. Die therapieassoziierte Mortalität bis zum Tag 100 lag bei 9,0 % ($n = 6$ von 68). Es erhielten 97,2 % ($n = 69$ von allen 71 allogenen SZT) eine toxizitätsreduzierte myeloablative Konditionierung. Diese Ergebnisse bezüglich der Häufigkeit der therapieassoziierten Mortalität decken sich mit denen anderer Studien, die ebenfalls eine toxizitätsreduzierte myeloablative Konditionierung wählten [75] [121] [126].

5.2 Prognostische Faktoren

In vorliegender Arbeit zeigte sich in der multivariaten Analyse ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben ($p = 0,040$; HR = 0,280; 95%-CI = 0,088–0,946) bei einer SZT in 2. CR ($n = 7$ von 71; 9,9 %) verglichen mit späteren SZT ($> 2. CR, > 1. PR, SD, PD$) ($n = 36$ von 71; 50,7 %). Der Vergleich einer allogenen SZT in 1. CR ($n = 21$ von 71; 29,6 %) versus einer SZT in 1. PR ($n = 7$ von 71; 9,9 %) erbrachte hinsichtlich eines längeren progressionsfreien Überlebens keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,291$; univariat). Auch andere Studien bestätigen ein längeres progressionsfreies Überleben und zum Teil auch ein längeres Gesamtüberleben bei einer chemosensitiven Erkrankung mit mindestens einer PR zum Zeitpunkt der allogenen SZT [86] [121] [123] [124]. Die Studie von Crawley et al. mit 229 Patienten zeigte in univariater Analyse ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben ($p = 0,001$) bei Patienten mit einer SZT in erster Remission (CR oder PR) ($n = 61$ von 229; 27 %) [121]. Entscheidend für ein längeres progressionsfreies Überleben scheint vor allem mindestens eine PR zum Zeitpunkt der allogenen SZT zu sein, mit möglicherweise einem Vorteil für Patienten, die in erster Remission transplantiert werden. Auch wenn die vorliegende Analyse einen Vorteil für das progressionsfreie Überleben in 2. CR verglichen mit späteren SZT ($> 2. CR, > 1. PR, SD, PD$) zeigt, so ist dieses Ergebnis wegen einer zu kleinen Fallzahl (7 vs. 36 Patienten) nicht ausreichend, um eine sichere Aussage über einen eindeutigen Vorteil der 2. CR treffen zu können.

Als stärkster unabhängiger positiver Faktor für ein längeres progressionsfreies Überleben erwies sich eine allogene SZT innerhalb von sechs Monaten nach autologer SZT (primär geplante autologe/allogene SZT, $n = 28$ von 71 ; $39,4\%$) im Vergleich zu einer allogenen SZT später als sechs Monate nach autologer SZT (allogene SZT im Rezidiv nach autologer SZT, $n = 43$ von 71 ; $60,6\%$) ($p = 0,006$; HR = $0,163$; 95%-CI = $0,044-0,598$). Im Gruppenvergleich hatten Patienten mit späterer allogener SZT auch signifikant häufiger ein Rezidiv ($n = 34$ von 43 ; $79,1\%$) ($p = 0,002$). Dies korrespondiert mit den Resultaten von Rotta et al.. Hier wurde zwar ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben ($p = 0,03$; multivariat) und Gesamtüberleben ($p = 0,02$; multivariat) sowie eine geringere Rezidivrate ($p = 0,006$; multivariat) für Patienten gezeigt, die sich der autologen SZT (vor geplanter allogener SZT) innerhalb von 10 Monaten nach Ersttherapie unterzogen ($n = 76$ von 102 ; $74,5\%$), jedoch erhielten aus dem gesamten Patientenkollektiv auch $96,1\%$ ($n = 98$ von 102) aller Patienten die nachfolgende allogene SZT innerhalb von sechs Monaten nach der autologen SZT [123].

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen zudem eine Tendenz für ein längeres progressionsfreies Überleben ($p = 0,063$; univariat) und eine seltenere Rezidiventwicklung ($p = 0,060$) bei Patienten mit nur einer autologen SZT vor allogener SZT ($n = 20$ von 47 ; $42,6\%$) verglichen mit zwei autologen SZT ($n = 4$ von 22 ; $18,2\%$). Zu beachten ist jedoch, dass in der Regel nur Patienten mit einer PR nach der ersten autologen SZT eine zweite autologe SZT erhalten und damit Patienten mit nur einer autologen SZT eine besonders chemosensitive Subgruppe darstellt. Auch wenn die multivariate Analyse ein längeres progressionsfreies Überleben für Patienten mit nur einer autologen SZT nicht bestätigen konnte, so weist doch die Studie von Fabre et al. auf ihre Bedeutung hin. In deren univariater Analyse hatten Patienten mit nur einer autologen SZT ($n = 77$ von 146 ; 53%) ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben ($p = 0,005$). Allerdings erhielten die Patienten vor der autologen SZT nur maximal eine Vortherapie [122]. Dass sich generell weniger Vortherapien (≤ 2 ($n = 23$ von 71 ; $32,4\%$) vs. ≥ 3 ($n = 48$ von 71 ; $67,6\%$)) vor allogener SZT positiv auf ein längeres progressionsfreies Überleben auswirken, konnte nur die univariate Analyse nachweisen ($p = 0,003$; HR = $0,412$; 95%-CI = $0,230-0,738$). Dies bestätigen aber auch die Ergebnisse von Ross-Weil et al. ($n = 130$; $p = 0,0002$; multivariat) [86]. In der Zusammenschau deuten die Ergebnisse auf ein besseres Transplantationsergebnis für Patienten hin, die nach nur wenigen Vortherapien mit konventionellen Chemotherapien und nach maximal einer autologen SZT innerhalb von sechs Monaten allogene transplantiert werden.

Ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben durch eine chronische GvHD (n = 20 von 71; 28,2 %) ließ sich nur in univariater Analyse nachweisen ($p \leq 0,001$, HR = 0,309; 95%-CI = 0,165–0,577). Aber auch andere Studien zeigen einen positiven Einfluss der chronischen GvHD auf ein längeres progressionsfreies Überleben [86] [121] [124]. Insbesondere das Auftreten einer moderaten chronischen GvHD führte protektiv zu einem längeren progressionsfreien Überleben [121]. Dies bestätigt die vorliegende Arbeit in der univariaten, nicht jedoch in der multivariaten Analyse. Auch hier hatten Patienten mit einer moderaten bis schweren chronischen GvHD (n = 16 von 71; 22,5 %) ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als diejenigen, die keine oder nur eine milde chronische GvHD entwickelten (n = 55 von 71; 77,5 %) ($p = 0,001$; HR = 0,282; 95%-CI = 0,138–0,579). So entwickelten Patienten mit einer moderaten chronischen GvHD im Gruppenvergleich auch signifikant seltener ein Rezidiv (n = 7 von 10; 70,0 %) ($p = 0,027$). Eine zu geringe Patientenzahl kann einen Grund für die fehlende Signifikanz in multivariater Analyse darstellen (chronische GvHD n = 20 von 71, moderate bis schwere chronische GvHD n = 16 von 71). Dies kann wiederum durch die Inklusion von ATG bei Fremdspenden begünstigt worden sein, das zur Reduktion der Inzidenz der akuten und chronischen GvHD führt [127].

Ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach allogener SZT zeigte die univariate Analyse bei einer akuten GvHD vom Gesamtgrad III–IV vor Diagnose eines Rezidivs (n = 10 von 71; 14,1 %) verglichen mit keiner GvHD oder einer akuten GvHD vom Gesamtgrad I (n = 45 von 71; 63,4 %) (progressionsfreies Überleben $p = 0,018$; HR = 0,415; 95%-CI = 0,200–0,861; Gesamtüberleben $p \leq 0,001$; HR = 0,174; 95%-CI = 0,073–0,413), sowie bei einer akuten GvHD vom Gesamtgrad III–IV (n = 10 von 71; 14,1 %) verglichen mit einer akuten GvHD vom Gesamtgrad II (n = 16 von 71; 22,5 %) (progressionsfreies Überleben $p = 0,004$; HR = 0,274; 95%-CI = 0,114–0,660; Gesamtüberleben $p = 0,002$; HR = 0,184; 95%-CI = 0,064–0,527). Auch in anderen Studien werden ähnliche Ergebnisse bezüglich eines schlechteren progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens infolge einer akuten GvHD vom Gesamtgrad III–IV beziehungsweise vom Gesamtgrad II–IV beschrieben [121] [123] [128]. Wobei sich das verkürzte Gesamtüberleben durch eine erhöhte GvHD-assoziierte Mortalität erklären lässt.

Eine Tendenz, dass eine zum Zeitpunkt des Rezidivs vorhandene Immunsuppression (n = 41 von 71; 57,7 %) zu einem schlechteren progressionsfreien Überleben führen kann, zeigte sich als grenzwertiger unabhängiger Faktor ($p = 0,082$; HR = 0,458; 95%-CI = 0,190–1,103). In der Literatur finden sich hierzu bislang keine Hinweise. Eine mögliche Erklärung ist, dass

Patienten mit Immunsuppression zum Zeitpunkt des Rezidivs ein medianes progressionsfreies Überleben von nur 3,4 Monaten (0,7–140,4 Monate) aufwiesen, wohingegen Patienten mit Rezidiv und ohne laufende Immunsuppression ein medianes progressionsfreies Überleben von 16,2 Monaten (3,2–134,2 Monate) hatten ($p \leq 0,001$) und damit eher eine Gruppe mit längerem Therapieansprechen beziehungsweise langsamer Krankheitskinetik darstellt.

Bezüglich prognostischer Faktoren bei Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik ließ sich aufgrund einer zu geringen Patientenzahl ($n = 4$ von 71; 5,6 % (17p-Deletion $n = 3$ und Translokation $t(4; 14) n = 1$)) keine statistische Analyse durchführen. Es zeigte sich lediglich, dass diese vier Patienten mit im Median 16,1 Monaten (1,3–59,5 Monaten) ein längeres progressionsfreies Überleben nach allogener SZT hatten als die Gesamtkohorte ($n = 71$) mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 10,2 Monaten (0,7–140,7 Monate). Dabei ist zu beachten, dass drei der vier Patienten eine primär geplante autologe/allogene SZT in 1. CR oder 1./2. PR erhielten und sich eine allogene SZT innerhalb von sechs Monaten nach autologer SZT als unabhängiger positiver Faktor für ein längeres progressionsfreies Überleben erwies. Zwei andere Studien konnten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei genannten Hochrisikozytogenetiken zeigen [86] [129]. Bei der Studie von Schilling et al. hatten hingegen Patienten mit einer 17p-Deletion ($n = 16$ von 101; 16 %) ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben ($p = 0,03$) [130]. Allerdings befanden sich in allen Studien nur wenige Hochrisikozytogenetik-Träger ($n =$ jeweils zwischen 16 und 25), sodass für eine verlässliche Aussage Studien mit größeren Fallzahlen benötigt werden.

5.3 Therapien im Rezidiv nach allogener SZT

5.3.1 DLI und GvHD

Eine DLI nach allogener SZT wird entweder präemptiv zur Konsolidierung des Remissionsstandes oder im Rezidiv eingesetzt, um durch die Induktion einer chronischen GvHD einen besseren Graft-versus-Myeloma-Effekt zu erzielen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv erhielten bei Rezidiv nach allogener SZT ($n = 46$ von 71; 64,8 %) 24 Patienten (52,2 % von $n = 46$) eine DLI. Fünf Patienten (20,8 % von $n = 24$) erhielten in ihrem Krankheitsverlauf zweimal eine DLI-Therapie, vier Patienten (16,7 % von $n = 24$) dreimal und ein Patient (von $n = 24$) viermal, was bei 24 Patienten insgesamt 40 DLI-Therapien ergab. Eine Chemotherapie kombiniert mit einer DLI wurde bei 23 Patienten

(50,0 % von n = 46) eingesetzt. Vier Patienten (8,7 % von n = 46) erhielten eine DLI als alleinige Therapie im Rezidiv. Zusätzlich erhielt ein Patient wegen eines gemischten Spenderchimärismus ohne Rezidivnachweis präemptiv eine Therapie mit Bortezomib (1 Zyklus) gefolgt von einer DLI (4 DLI-Dosen).

Bei einer alleinigen DLI-Therapie im Rezidiv nach allogener SZT erreichte ein Patient (von n = 4), der im Verlauf sechs DLI-Dosen erhielt, für 18,1 Monate eine SD. Lediglich dieser Patient entwickelte eine GvHD (chronisch moderat). Der Patient mit präemptiver DLI blieb für weitere 7,3 Monate in Remission, ohne eine chronische GvHD zu entwickeln. Verschiedene Studien berichten bei alleinigen DLI im Rezidiv von Ansprechraten zwischen 7 % und 64 %, mit CR-Raten von 15 % bis 36 % [95] [97] [98] [99] [121]. Das progressionsfreie Überleben lag im Median bei fünf bis sechs Monaten [95] [97] [98]. Weitere Studien berichten sogar über Ansprechraten von 50 % bis 90 % bei präemptiver Gabe im Falle einer Resterkrankung oder eines gemischten Spenderchimärismus nach allogener SZT [98] [131] [132]. Bei Breitinjaneh et al. (n = 8) zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 11,9 Monaten, bei Peggs et al. (n = 7) eine Ansprechdauer zwischen fünf und zwölf Monaten und bei Alyea et al. (n = 5) bei Erreichen einer CR eine mediane Ansprechdauer von 28 Monaten [98] [131] [132].

Bei 23 Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf insgesamt 36 Therapien bestehend aus DLI und Chemotherapie erhielten, lag das Therapieansprechen (CR, VGPR, PR) bei 41,7 % (n = 15 von 36). Unter den Patienten, die eine CR, VGPR oder PR erreichten, hatten 53,3 % (n = 8 von 15) eine GvHD. Bei Erreichen einer CR lag die GvHD-Inzidenz sogar bei 80,0 % (n = 4 von 5). Bei Therapieansprechen im Sinne einer SD und PD betrug die GvHD-Inzidenz lediglich insgesamt 33,0 % (n = 7 von 21). Allerdings erwies sich im Gruppenvergleich das Auftreten einer GvHD nach einer DLI (n = 8 von 15; 53,3 %) nicht als signifikanter Faktor für ein Ansprechen auf eine DLI (p = 0,177). Andere Studien berichten jedoch, dass das Ansprechen auf eine DLI vor allem mit dem Auftreten einer GvHD korreliert [95] [97] [99] [100] und laut Salama et al. (n = 25) sowie Lokhorst 1997 et al. (n = 13) zusätzlich mit der Höhe der verabreichten Zelldosis. Sie berichten über eine signifikante Korrelation zwischen einer Zelldosis von mehr als 1×10^8 T-Lymphozyten/kg KG (Lokhorst p = 0,02), dem Auftreten einer GvHD (Lokhorst p = 0,015) und dem Ansprechen auf eine DLI. Das Ansprechen bei Auftreten einer akuten und chronischen GvHD nach einer DLI lag zwischen 80 % und 87 % und unabhängig vom Auftreten einer GvHD nach DLI zwischen 36 % und 62 %. Die Inzidenz der akuten GvHD lag zwischen 52 % und 66 % und die der chronischen GvHD zwischen

52 % und 56 % [95] [97]. Dass die hohe GvHD-Rate, die insbesondere bei akuter GvHD mit einer hohen therapieassoziierten Mortalität verbunden ist, gesenkt werden und trotzdem eine relativ hohe Ansprechrate nach einer DLI erzielt werden kann, zeigt die vorliegende Arbeit. Bei den insgesamt 40 Therapien mit einer DLI (mit und ohne zusätzlicher Chemotherapie) lag die eingesetzte DLI-Start-Zelldosis meist zwischen 1×10^6 (Fremdspender) und 5×10^6 (Geschwisterspender) T-Lymphozyten/kg KG ($n = 23$ von 40; 57,5 %), die bei Nichtansprechen oder Fehlen einer GvHD im Verlauf eskaliert wurde. Im Median wurden 2 DLI-Dosen (Spanne 1–6) verabreicht und 36-mal (90,0 % von $n = 40$) zusätzlich eine Chemotherapie. Die Inzidenz der akuten und chronischen GvHD nach einer DLI (mit und ohne zusätzlicher Chemotherapie) lag bei 5,0 % ($n = 2$ von 40) und 35,0 % ($n = 14$ von 40). Das Ansprechen (CR, VGPR, PR) nach einer DLI kombiniert mit einer Chemotherapie ($n = 36$) lag unabhängig vom Auftreten einer GvHD bei 41,7 % ($n = 15$ von 36), beziehungsweise bei 37,5 % ($n = 15$ von 40) bei allen 40 DLI-Therapien (mit und ohne zusätzlicher Chemotherapie). Dieses Vorgehen deckt sich mit den Erfahrungen der Studien von Ayuk et al. ($n = 21$) und van de Donk et al. ($n = 63$). Sie berichten zwar über eine etwas höhere Inzidenz der akuten GvHD mit 33 % bis 38 %, jedoch mit 29 % bis 42,9 % über eine ähnliche Inzidenz der chronischen GvHD sowie unabhängig vom Auftreten einer GvHD über Ansprechraten von 38 % [100] [133]. Die relativ hohe Ansprechrate nach einer DLI, trotz niedrigerer GvHD-Inzidenz im Vergleich zu anderen Studien ist auf den kombinierten Einsatz einer DLI mit den neuen Substanzen und ihren immunmodulatorischen Effekt zurückzuführen, sodass keine direkte Schlussfolgerung auf den Anteil der DLI möglich ist. Das Ansprechen auf eine alleinige DLI im Rezidiv lässt sich in vorliegender Arbeit aufgrund der zu geringen Patientenzahl ($n = 4$) nicht mit anderen Studien vergleichen.

Das mediane progressionsfreie Überleben nach einer Chemotherapie mit DLI lag in der vorliegenden Analyse bei 4,9 Monaten (0–67,7 Monate) und nach einer alleinigen Chemotherapie ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,627$) bei 4,1 Monaten (0–45,5 Monate), was darauf hinweist, dass infolge des Einsatzes der neuen Substanzen der Einfluss einer zusätzlichen DLI auf das progressionsfreie Überleben eine untergeordnete Rolle spielt.

Dennoch ist eine zusätzliche DLI-Therapie möglicherweise sinnvoll, da sich bei insgesamt 35,0 % ($n = 14$ von 40) der Patienten, die eine alleinige DLI ($n = 4$) oder eine Kombination mit meist immunmodulatorischen Chemotherapien ($n = 36$) erhielten, eine chronische GvHD induzieren ließ und eine chronische GvHD im Kontext mit anderen Studien zu einer höheren Ansprechrate nach einer DLI führt [95] [97]. In der vorliegenden Analyse hatten 78,9 %

(n = 15 von 19) der Patienten, die nach einer Rezidivtherapie (Chemotherapie mit und ohne DLI) nach allogener SZT eine CR erreichten (n = 19 von 46; 41,3 %), eine chronische GvHD. Eine chronische GvHD nach allogener SZT (n = 39 von 71; 54,9 %) führte im Vergleich zum Gesamtkollektiv zwar kaum zu einem längeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben (medianes progressionsfreies Überleben 11,5 Monate (0–139,2 Monate) vs. 10,2 Monate (0,7–140,7 Monate), medianes Gesamtüberleben 52,8 Monate (1,2–136,8 Monate) vs. 51,1 Monate (0,9–140,7 Monate)), jedoch erwies sich, wenn auch nur in univariater Analyse, eine chronische GvHD (n = 20 von 71; 28,2 %) als signifikant positiver Faktor für ein längeres progressionsfreies Überleben nach allogener SZT ($p \leq 0,001$, HR = 0,309; 95%-CI = 0,165–0,577). Die Studie von van de Donk et al. (n = 63) zeigte hingegen einen deutlicheren Unterschied im progressionsfreien Überleben bei Patienten mit und ohne GvHD. In deren Analyse hatten Patienten mit einer akuten und chronischen GvHD ein medianes progressionsfreies Überleben von 27,8 Monaten verglichen mit Patienten ohne GvHD mit nur sieben Monaten [100]. Allerdings waren diese Patienten im Gegensatz zum vorliegenden Kollektiv insgesamt weniger vortherapiert.

Bei der Analyse möglicher prädiktiver Faktoren für die Entwicklung einer chronischen GvHD nach allogener SZT zeigte sich im Gruppenvergleich im Gegensatz zu anderen Studien kein untersuchter Parameter als signifikant. Mögliche Gründe für die fehlende Signifikanz verschiedener Einflussfaktoren, die anderen Studien zufolge ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer chronischen GvHD aufweisen (z. B. höheres Alter des Empfängers, Fremdspende, HLA-Inkompatibilität, PBSZ als Stammzellenquelle, Geschlechtsdisparität und vorherige akute GvHD) [134–137], sind zum einen eine teils zu geringe Patientenzahl der vorliegenden Analyse. Zum anderen lässt sich vermuten, dass die Genese der GvHD, die nach heutigem Verständnis ein multifaktorielles Geschehen ist [137], durch unterschiedliche Konstellationen diverser Komponenten und Therapien beeinflusst wird.

Als einziger signifikanter Faktor für ein Ansprechen auf eine DLI erwiesen sich in der vorliegenden Analyse mehr als 4 Therapielinien vor allogener SZT (n = 4 von 6; 66,7 %) verglichen mit 3 bis 4 Therapielinien (n = 4 von 21; 19,0 %) ($p = 0,044$). Hingegen zeigte sich bei der Anzahl der Therapielinien vor einer DLI kein signifikanter Unterschied ($p = 0,508$). Für eine valide Aussage über die Relevanz der Anzahl an Vortherapien vor allogener SZT ist eine Fallzahl mit nur sechs Patienten, die mehr als 4 Vortherapien erhielten, allerdings zu klein. Zudem scheint es sich um einen Selektionsvorteil zu handeln, da alle Patienten, die mehr als 4 Therapielinien erhielten und auf eine DLI ansprachen, die DLI in Kombination mit

Lenalidomid (n = 3 von 4; 75,0 %) oder Bortezomib (n = 1 von 4) erhielten und 75,0 % der Patienten eine chronische GvHD entwickelten. Im Gegensatz dazu hatten die Patienten, die 3 bis 4 Therapielinien erhielten und nicht ansprachen mit 41,2 % seltener eine chronische GvHD (n = 7 von 17) und erhielten zusätzlich zur DLI nur in jeweils 17,6 % (n = 3 von 17) der Fälle Lenalidomid oder Bortezomib.

Die Bedeutung der einzelnen Substanzen mit und ohne DLI in der Rezidivtherapie nach allogener SZT wird im Folgenden diskutiert.

5.3.2 Lenalidomid

Lenalidomid erhielten im Rezidiv nach allogener SZT 35 Patienten (76,1 % von n = 46), 22 Patienten (62,9 % von n = 35) in Kombination mit Dexamethason und elf Patienten (31,4 % von n = 35) mit einer DLI. Fünf Patienten (14,3 % von n = 35) erhielten in ihrem Krankheitsverlauf zweimal eine Lenalidomid-Therapie und zwei Patienten (5,7 % von n = 35) dreimal. Hinsichtlich des Therapieansprechens waren 41 von 44 Lenalidomid-Therapien, die 32 von 35 Patienten erhielten, beurteilbar.

Insgesamt sprachen 70,7 % (n = 29 von 41) an, wobei eine CR 19,5 % (8 von 41) erreichten. Auf eine Lenalidomid-Therapie (plus Dexamethason) ohne zusätzliche DLI (n = 30) sprachen 66,7 % (n = 20 von 30) an und 20,0 % (n = 6 von 30) erreichten eine CR. In Kombination mit einer DLI sprachen hingegen 81,9 % (n = 9 von 11) an, jedoch ohne Erhöhung der CR-Rate, die bei 18,2 % lag (n = 2 von 11). Das mediane progressionsfreie Überleben mit einer DLI (n = 11) lag bei 14,9 Monaten (0–67,7 Monate) und ohne DLI (n = 30) bei 8,9 Monaten (0–44,2 Monate), ohne signifikanten Unterschied (p = 0,430). Andere Studien berichten nach Einsatz von Lenalidomid entweder in Kombination mit Dexamethason oder mit einer DLI im Rezidiv nach allogener SZT sogar über Ansprechraten von 75 % bis 87,5 % [93] [102] [138]. Bei Minnema et al. lag das Therapieansprechen nach einer Lenalidomid-Monotherapie (n = 8) nur bei 46 %, im Gegensatz zum Gesamtkollektiv (n = 16), in dem die Hälfte zusätzlich Dexamethason bekam, was bei 87,5 % der so therapierten Patienten zu einem Ansprechen führte. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 10,9 Monate [102]. Auch Coman et al. (n = 52) berichten bei einer Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason mit 83 % von einer ähnlich hohen Ansprechraten und sogar von einem medianen progressionsfreien Überleben von 18 Monaten [93]. El-Cheikh et al. (n = 12) kombinierten hingegen Lenalidomid mit einer DLI und hatten mit 75 % ein etwas niedrigeres Ansprechen, jedoch ein media-

nes progressionsfreies Überleben von 23 Monaten [138]. Die CR-Rate war bei allen drei Studien mit 25 % bis 31 % ähnlich [93] [102] [138]. Die höheren Ansprechraten durch Lenalidomid und Dexamethason in den anderen beiden Studien können dadurch erklärt werden, dass bei Minnema et al. beispielsweise 44 % der Patienten (n = 7 von 16) innerhalb von drei Monaten nach einer vorherigen DLI-Therapie Lenalidomid und Dexamethason erhielten [102]. Ein noch bestehender Einfluss der DLI kann hier zu einem verstärkten Graft-versus-Myeloma-Effekt beigetragen haben, der sich auch durch die hohe Rate an akuter GvHD (n = 5 von 16; 31 %) unter Therapie erklären ließe [102]. Laut Coman et al. und Minnema et al. ist die Entstehung einer akuten GvHD unter Lenalidomid ein entscheidender Faktor für das Ansprechen [93] [102]. In der vorliegenden Analyse zeigte sich ebenfalls die höchste Ansprechrate (81,9 %; n = 9 von 11) bei einer Kombinationstherapie aus Lenalidomid, DLI und meist Dexamethason. Allerdings bestätigt die vorliegende Analyse nicht, dass dies mit einer hohen Rate einer akuten GvHD zusammenhängt, die bei den so therapierten Patienten lediglich bei 9,1 % (n = 1 von 11) lag und bei allen Lenalidomid-Therapien (mit und ohne DLI) bei 14,3 % (n = 5 von 35). Die Inzidenz der chronischen GvHD lag hingegen bei 28,6 % (n = 10 von 35), ähnlich den Ergebnissen von Coman et al., wo sie bei 26 % lag [93]. Im Vergleich zu den Patienten von Coman et al., war das vorliegende Kollektiv vor der Lenalidomid-Therapie bereits stärker vortherapiert. Es erhielten 36,4 % (n = 16 von 44) der Patienten nach allogener SZT bereits 3 oder mehr Therapielinien vor Lenalidomid und bei Coman et al. waren es nur 17,3 % (n = 9 von 52) [93]. Somit präsentierten sich die Patienten der vorliegenden Analyse zum Zeitpunkt der Lenalidomid-Therapie möglicherweise mit einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung. Das längste progressionsfreie Überleben zeigten El-Cheikh et al., mit im Median 23 Monaten [138]. Hier handelte es sich allerdings um eine sehr kleine Kohorte mit nur zwölf Patienten. Von ihnen erhielten neun Patienten zusätzlich eine DLI, bei allen Patienten war dies die erste Therapielinie nach allogener SZT und nicht alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Lenalidomid-Therapiebeginns im Rezidiv (ein Patient war in VGPR und drei Patienten in SD) [138]. Erstaunlicherweise hatte trotz des langen progressionsfreien Überlebens keiner der Patienten eine chronische GvHD. Auch die verabreichte Dosis ist sicherlich bedeutend. In der vorliegenden Studie erhielten nur 54,5 % (n = 24 von 44) die Standarddosis von 25 mg/Tag, in den anderen drei Studien hingegen 79 % bis 100 % der therapierten Patienten [93] [102] [138]. Dies führte im vorliegenden Kollektiv wahrscheinlich weniger häufig zu einer akuten GvHD und einer Grad-3- und -4-Toxizität. Die Rate einer signifikanten Toxizität lag bei 28,6 % (n = 10 von 35) im Vergleich zu den anderen Studien, bei denen sie zwischen 33 % und 47 % lag [93] [102] [138]. Am häufigsten trat jeweils eine hä-

matologische Toxizität auf, im vorliegenden Kollektiv mit 17,1 % (n = 6 von 35), bei Minnema et al. (n = 16), Coman et al. (n = 52) und El-Cheikh et al. (n = 12) mit 19 % bis 42 % [93] [102] [138]. Im Vergleich zu den Phase-III-Studien von Benboubker et al. (n = 1623) und Dimpopoulos et al. (n = 353), die bei einer Lenalidomid-Dosis von 25 mg/Tag plus Dexamethason über Grad-3- und -4-Toxizitäten von 70 % bis 83 % berichten [139] [140], liegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie deutlich darunter. Zu bemerken ist jedoch, dass aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Analyse die erhobenen unerwünschten Wirkungen maßgeblich von der Dokumentationsqualität der Patientenakten abhängen und damit gegebenenfalls nicht berichtet wurden. Bei allen Lenalidomid-Therapien sprachen die Patienten im Median nach 3,5 Zyklen mit einer CR, VGPR oder PR an (n = 29 von 41; 70,7 %), bei einer Kombination mit DLI jedoch erst nach im Median 5 Zyklen (n = 9 von 11; 81,9 %), was auf einen Selektionseffekt hinweist. Bei Minnema et al. und Coman et al. sprachen die Patienten bereits nach 2 und 3 Zyklen an [93] [102].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die hohe Ansprechrate und das längere progressionsfreie Überleben der Kombination von Lenalidomid und DLI möglicherweise durch die Kombination eines Graft-versus-Myeloma-Effektes mit dem zytostatischen Effekt von Lenalidomid erklären lassen. Dass das Auftreten einer akuten GvHD dabei eine wichtige Rolle spielt, wird in der vorliegenden Analyse nicht bestätigt. Eine zusätzliche DLI erhöhte nicht die Inzidenz einer akuten GvHD und auch die CR-Rate erhöhte sich nicht. Allerdings ist das vorliegende Kollektiv zu klein (n = 11), um sichere Aussagen über die Rolle der DLI treffen zu können. Für ein längeres progressionsfreies Überleben kann zusätzlich zu einer Kombination mit DLI ein möglichst früher Einsatz von Lenalidomid im Rezidiv nach allogener SZT entscheidend sein. Die Ergebnisse zeigen, dass Lenalidomid auch bei vielfach vortherapierten Patienten im Rezidiv nach allogener SZT bei moderatem Nebenwirkungsprofil sehr hohe Ansprechraten mit einem langen progressionsfreien Überleben erreicht und sich die besten Ergebnisse mit Lenalidomid plus Dexamethason und DLI erzielen lassen.

5.3.3 Bortezomib

Bortezomib erhielten im Rezidiv nach allogener SZT 25 Patienten (54,3 % von n = 46), 19 Patienten (76,0 % von n = 25) in Kombination mit Dexamethason und acht Patienten (32,0 % von n = 25) mit einer DLI. Sechs Patienten (24,0 % von n = 25) erhielten in ihrem Krankheitsverlauf zweimal eine Bortezomib-Therapie. Hinsichtlich des Therapieansprechens waren 28 von 31 Bortezomib-Therapien, die 23 von 25 Patienten erhielten, beurteilbar.

Insgesamt sprachen 50,0 % (n = 14 von 28) an, mit einer CR-Rate von 14,3 % (n = 4 von 28). Das Ansprechen auf eine Bortezomib-(Dexamethason)-Therapie mit und ohne DLI zeigte keine großen Unterschiede. Mit einer DLI lag es bei 55,5 % (n = 5 von 9) und ohne DLI bei 47,4 % (n = 9 von 19). Die CR-Rate war hingegen bei einer Kombination mit DLI mit 33,3 % (n = 3 von 9) deutlich höher als ohne DLI mit nur 5,3 % (n = 1 von 19). Wobei hier die DLI bei zwei Patienten, die bereits eine CR mittels alleiniger Bortezomib-Therapie erreichten, konsolidierend verabreicht wurde. Ein Patient erreichte durch eine alleinige Bortezomib-Therapie eine VGPR und mittels einer zusätzlichen DLI nach Ende der Bortezomib-Therapie eine CR. Somit war die CR der Gabe einer DLI zuzuordnen. Auch das mediane progressionsfreie Überleben war bei einer zusätzlichen DLI (n = 9) mit 8,0 Monaten (0–27,5 Monate) deutlich länger als ohne DLI (n = 19) mit nur 4,1 Monaten (0–37,6 Monate), jedoch ohne signifikanten Unterschied (p = 0,766). Andere ähnliche Studien, die Bortezomib meist mit Dexamethason einsetzten, berichten zum Teil über höhere Ansprechraten zwischen 50 % und 73 %, mit CR-Raten von 19 % bis 22 % [108] [141] [142]. Auch das progressionsfreie Überleben war länger, bei Bruno et al. (n = 23) im Median sechs Monate und bei El-Cheikh et al. (n = 37) waren nach einem medianen Follow-up von neun Monaten noch 68 % der behandelten Patienten in Remission [108] [142]. Betrachtet man die Studien von El-Cheikh et al. und Bruno et al., deren Patienten bessere Therapieergebnisse zeigten, so ist zu bemerken, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Bortezomib-Therapie insgesamt deutlich weniger vortherapiert waren. Zudem befanden sich in beiden Studien, im Gegensatz zum vorliegenden Kollektiv, nur ca. 85 % im Progress, die übrigen Patienten befanden sich vor der Bortezomib-Therapie in PR. Weiterhin erhielten ihre Patienten im Median 4 und 6 Zyklen Bortezomib [108] [142], im vorliegenden Kollektiv erhielten die Patienten hingegen im Median nur 3 Zyklen. Ob Bortezomib alleine oder mit Dexamethason verabreicht wurde, erbrachte in ihren Studien keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Ansprechens. Bei El-Cheikh et al. hatten 38 % (n = 14 von 37) der Patienten vor der Bortezomib-Therapie bereits eine DLI erhalten und waren anschließend im Progress [108]. Trotzdem konnte dadurch möglicherweise ein stärkerer Graft-versus-Myeloma-Effekt erzielt werden. Dass sich eine zusätzliche DLI positiv auf das Therapieergebnis auswirkt, zeigen die vorliegende Analyse (siehe oben) sowie die prospektive Phase-II-Studie von Montefusco et al. mit 19 Patienten. Auch in deren Analyse hatte sich das Ansprechen nach einer zusätzlichen DLI (n = 16) im Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason alleine (n = 19) von 62 % auf 68 % nur wenig gesteigert. Allerdings konnte wie auch im vorliegenden Kollektiv die CR-Rate von 5 % auf 32 % erheblich gesteigert werden [143]. Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten lag sogar bei 11,9 Mona-

ten [143] und war somit länger als im vorliegenden Kollektiv ($n = 28$) mit 4,1 Monaten (0–37,6 Monate). Das bessere Therapieergebnis von Montefusco et al. im Vergleich zur vorliegenden Analyse kann dadurch erklärt werden, dass die Patienten vor der allogenen SZT deutlich weniger vortherapiert waren und alle Patienten nach der allogenen SZT Bortezomib als Erstlinientherapie erhielten [143]. Im vorliegenden Kollektiv wurde Bortezomib hingegen bei fast der Hälfte erst ab der 3. Therapielinie verabreicht. Zudem erhielten fast alle Patienten nur eine DLI-Dosis und bei Montefusco et al. bekamen beinahe alle Patienten 3 bis 4 DLI-Dosen [143]. Van de Donk et al. verabreichten Patienten, die auf eine alleinige DLI nicht ansprachen ($n = 7$), im Median vier Monate später Bortezomib. Sie berichten sogar über eine Ansprechrate von 100 %. Allerdings erreichte niemand eine CR und die Patienten befanden sich vor der Bortezomib-Therapie nicht im Myelomprogress [110]. Im vorliegenden Kollektiv ($n = 25$ von 31; 80,6 %) sowie in den anderen Studien wurde meist die Standarddosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF toleriert [108] [110] [142] [143]. Eine Grad-3- und -4-Toxizität ereignete sich im vorliegenden Kollektiv bei 64,0 % ($n = 16$ von 25). Bruno et al. ($n = 23$) und Montefusco et al. ($n = 19$) berichten hingegen von geringeren Raten einer Grad-3- und -4-Toxizität mit 31 % und 51 % [142] [143]. Jedoch ähneln die vorliegenden Ergebnisse einer Phase-III-Studie von Moreau et al. ($n = 148$), bei der unter gleicher Dosierung 57 % der Patienten unter Grad-3- und -4-Toxizitäten litten [144]. Die GvHD-Rate war im vorliegenden Kollektiv mit 16,0 % ($n = 4$ von 25), die eine chronische GvHD entwickelten, gering. Kein Patient entwickelte eine akute GvHD. Ohne eine DLI lag die GvHD-Inzidenz bei 11,8 % ($n = 2$ von 17) und mit einer zusätzlichen DLI erhöhte sie sich auf 25,0 % ($n = 2$ von 8). Anderen Studien zufolge tritt sogar teilweise eine Verbesserung der GvHD unter einer Bortezomib-Therapie auf [108] [142]. Bei Montefusco et al. wiesen die Patienten durch eine zusätzliche DLI ($n = 16$) mit 31 % ebenfalls eine höhere GvHD-Rate auf [143].

Insgesamt lässt sich feststellen, dass bei hoher Toxizitätsrate durch Bortezomib auch bei vielfach vortherapierten Patienten recht hohe Ansprechraten erreicht werden können. Durch eine zusätzliche DLI kann bei relativ niedriger GvHD-Inzidenz insbesondere eine hohe CR-Rate und ein längeres progressionsfreies Überleben erzielt werden. Möglicherweise wird durch Bortezomib der Graft-versus-Myeloma-Effekt wenig beeinträchtigt. Um verlässlichere Aussagen über die Rolle der DLI treffen zu können, sind allerdings Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

5.3.4 Thalidomid

Thalidomid erhielten im Rezidiv nach allogener SZT 14 Patienten (30,4 % von $n = 46$), drei Patienten davon (21,4 % von $n = 14$) in Kombination mit einer DLI. Hinsichtlich des Therapieansprechens waren 13 von 14 Patienten beurteilbar.

Bei einer medianen Thalidomid-Dosis von 150 mg/Tag (Spanne 100–300 mg/Tag) sprachen insgesamt 38,5 % an ($n = 5$ von 13). Durch eine zusätzliche DLI ($n = 3$) erreichte kein Patient eine Remission. Das Ansprechen auf eine alleinige Thalidomid-Therapie lag hingegen bei 50,0 % ($n = 5$ von 10), mit einer CR-Rate von 10,0 % ($n = 1$ von 10). Damit lag das Ansprechen deutlich über den von Mohty et al. publizierten Ergebnissen, wo nur 29 % ($n = 9$ von 31) der Patienten ansprachen und niemand eine CR erreichte [107]. Biagi et al. berichten sogar über eine Ansprechrate von 100 %. In diese Phase-II-Studie mit vor allem extramedullären Rezidiven waren allerdings nur vier Patienten inkludiert und sie erhielten eine wesentlich höhere Dosis von 300 bis 800 mg/Tag über zwei bis fünf Monate [145]. Zwei weitere Studien von van de Donk et al. ($n = 9$) und Kröger et al. ($n = 18$), die Thalidomid plus DLI einsetzten, berichten über Ansprechraten von 67 % [110] [111], mit einer CR-Rate von 22 % [111]. Das vorliegende Kollektiv mit einer DLI ($n = 3$) ist zu klein, um einen direkten Vergleich anstellen zu können. Mögliche Gründe für ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Thalidomid und DLI in den beiden Studien sind, dass die Patienten insgesamt weniger vorthera­piert waren als das vorliegende Kollektiv und sich die meisten Patienten nicht im Rezidiv oder Progress befanden, sondern lediglich eine Resterkrankung aufwiesen. Dies erklärt auch die bei Kröger et al. nur halb so lange mediane Therapiedauer von 108 Tagen bis zum Therapieansprechen und das längere progressionsfreie Überleben von 84 % nach zwei Jahren [111]. In der vorliegenden Analyse lag das progressionsfreie Überleben ($n = 13$) nach einem Jahr lediglich bei 26,0 % und das mediane progressionsfreie Überleben bei 7,2 Monaten (0–20,7 Monate). Eine Grad-3- und -4-Toxizität trat bei 35,7 % ($n = 5$ von 14) der Patienten auf, am häufigsten eine Polyneuropathie mit 28,6 % ($n = 4$ von 14). Auch Mohty et al. und van de Donk et al. berichten am häufigsten über das Auftreten einer Polyneuropathie [107] [110]. In einer Übersichtsarbeit von Phase-II-Studien mit 1674 Patienten wird über Grad-3- und -4-Toxizitätsraten von knapp über 50 % berichtet. Allerdings erhielten die Patienten zumeist eskalierende Dosen zwischen 200 und 800 mg/Tag [146]. Die Patienten der vorliegenden Analyse hatten zwar bei einer niedrigeren Dosis eine geringere Toxizitätsrate, die Angaben waren jedoch wegen des retrospektiven Charakters möglicherweise unterrepräsentiert. Die GvHD-Inzidenz bei einer alleinigen Thalidomid-Therapie ohne DLI war mit 18,2 % ($n = 2$ von 11) niedrig und ent-

spricht den Ergebnissen von Mohty et al. (16 % von $n = 31$) [107]. Bei einer Therapie mit Thalidomid und DLI lag sie hingegen bei 66,7 % ($n = 2$ von 3), bei Kröger et al. ($n = 16$) und van de Donk et al. ($n = 9$) allerdings nur bei 25 % und 22 % [110] [111]. Kröger et al. berichten sogar über eine niedrigere GvHD-Inzidenz durch eine Therapie bestehend aus Thalidomid und DLI als durch eine alleinige DLI-Therapie [111].

Thalidomid kann in einer Dosisspanne zwischen 100 und 200 mg/Tag aufgrund seines immunmodulatorischen Effektes, trotz geringer Stimulation einer GvHD und bei mäßiger Toxizitätsrate, auch bei vielfach vortherapierten Patienten im Rezidiv nach allogener SZT recht hohe Ansprechraten und ein relativ langes progressionsfreies Überleben erzielen, wenn auch mit geringer CR-Rate. Inwieweit eine zusätzliche DLI im Rezidiv eine Rolle spielt, kann wegen zu kleiner Fallzahl nicht beurteilt werden. Verglichen mit anderen Studien lässt sich jedoch vermuten, dass eine zusätzliche DLI vor allem bei minimaler Resterkrankung und weniger im Progress gute Effekte zeigt.

5.3.5 Interferon alpha

Interferon alpha erhielten im Rezidiv nach allogener SZT zwölf Patienten (26,1 % von $n = 46$), fünf Patienten (41,7 % von $n = 12$) bei Myelomprogress und sieben Patienten (58,3 % von $n = 12$) zur Erhaltungstherapie nach vorangegangener Chemotherapie. Sechs Patienten (50,0 % von $n = 12$) bekamen zusätzlich eine DLI. Drei Patienten (25,0 % von $n = 12$) erhielten in ihrem Krankheitsverlauf zweimal eine Interferon-alpha-Therapie bei Myelomprogress, was bei zwölf Patienten insgesamt 15 Interferon-alpha-Therapien ergab.

In der Erhaltungstherapie erreichten mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 10,0 Monaten (0–32,0 Monate) 85,7 % ($n = 6$ von 7) eine SD (zweimal Erhalt einer CR, jeweils einmal einer VGPR und PR und zweimal einer SD). Eine Verbesserung des vorherigen Remissionsstandes ließ sich im Gegensatz zu der Studie von Byrne et al. jedoch nicht erreichen. Sie verabreichten fünf Patienten, die vier Monate nach allogener SZT nicht in CR waren, Interferon alpha und erreichten dadurch bei 80 % ($n = 4$ von 5) eine CR. Alle Patienten erhielten eine myeloablative Konditionierung und waren zum Zeitpunkt der allogenen SZT bereits in PR [101]. Somit dürfte bei allen Patienten die Tumorzelllast vor der Interferon-alpha-Therapie maximal reduziert gewesen sein. Dass selbst bei Myelomprogress eine Interferon-alpha-Therapie ($n = 8$) nicht vollkommen ausgeschlossen werden darf, zeigt die vorliegende Arbeit, bei der ein vielfach vortherapierter Patient im Myelomprogress durch eine al-

leinige Interferon-alpha-Therapie verbunden mit einer moderaten chronischen GvHD eine CR erreichte (n = 1 von 8). Dieser Patient befand sich nach einer insgesamt 3,3-monatigen Therapiedauer zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups nach 41,9 Monaten noch in CR, jedoch begleitet durch eine kontinuierlich aktive moderate bis schwere chronische GvHD.

Interferon alpha zeigte in der vorliegenden Analyse eine sehr niedrige Toxizitätsrate (8,3 %; n = 1 von 12) sowie eine geringe GvHD-Inzidenz (25,0 %; n = 3 von 12) und erwies sich als wirksame Erhaltungstherapie, wodurch das progressionsfreie Überleben deutlich verlängert werden konnte. Eine zusätzliche DLI erbrachte bei höherer GvHD-Inzidenz (GvHD mit DLI 33,3 %; n = 2 von 6 vs. ohne DLI 16,7 %; n = 1 von 6) keine besseren Therapieergebnisse. Inwieweit Interferon alpha bei Myelomprogress tatsächlich wirksam ist, ließe sich nur bei einer größeren Patientenkohorte beurteilen.

5.3.6 Sonstige Chemotherapien

Neben den bereits diskutierten Substanzen erhielten die Patienten folgende weitere Chemotherapien im Rezidiv nach allogener SZT: eine metronome biomodulatorische Chemotherapie (n = 13 von 46; 28,3 %), Bendamustin (n = 9 von 46; 19,6 %), BDC (n = 7 von 46; 15,2 %), CAD (n = 6 von 46; 13,0 %), Melphalan (n = 5 von 46; 10,9 %), Pomalidomid (n = 3 von 46; 6,5 %) und sonstige jeweils ein- bis zweimal verabreichte Chemotherapien (n = 9 von 46; 19,6 %).

Den neuen Substanzen deutlich unterlegen sprachen auf eine metronome biomodulatorische Chemotherapie 23,1 % (n = 3 von 13) der Patienten an. Es blieben 46,2 % (n = 6 von 13) im Median 7,0 Monate (3,0–34,6 Monate) progressionsfrei und die Toxizitätsrate lag bei 38,5 % (n = 5 von 13). Auf die seltener verabreichten Therapien wie BDC (n = 7) und CAD (n = 6) sprachen bei niedrigerer Toxizitätsrate (28,6 %; n = 2 von 7 und 16,7 %; n = 1 von 6) 28,6 % (n = 2 von 7 BDC-Therapien) und 33,3 % (n = 2 von 6 CAD-Therapien) an. Von den insgesamt 13 Therapien mit BDC (n = 7) und CAD (n = 6) blieben 46,2 % (n = 6 von 13) im Median 4,6 Monate (1,2–10,2 Monate) progressionsfrei. Eine DLI wurde bei allen Therapien nur sehr selten zusätzlich verabreicht, zeigte jedoch insgesamt keinen Effekt. Auf eine Therapie mit Bendamustin und Melphalan (niedrig dosiert) sprach kein Patient an. Diese Substanzen sind bei niedriger Toxizitätsrate als palliative Therapieoptionen zu betrachten. Inwieweit Pomalidomid im Rezidiv nach allogener SZT Effekte zeigt, lässt sich wegen der sehr kleinen Fallzahl (n = 2 von 3 auswertbaren Therapien) nicht abschätzen. Jeweils ein Patient (von

n = 2) erreichte eine CR und SD mit einer progressionsfreien Zeit von 3,4 und 3,9 Monaten zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups. Es lässt sich jedoch vermuten, dass Pomalidomid auch bei vielfach vortherapierten Patienten im Rezidiv nach allogener SZT gute Ergebnisse erzielen kann, ähnlich wie bei den veröffentlichten Studien von San Miguel et al. (n = 302) und Lacy et al. (n = 35). Sie berichten bei refraktärem Myelom über Ansprechraten von 43 % bis 49 % [147] und über ein medianes progressionsfreies Überleben von 3,2 bis 6,5 Monaten. Zu beachten ist jedoch die sehr hohe Toxizitätsrate bis zu 83 % [56] [147].

5.4 Krankheitsfreies Überleben nach Rezidivtherapie nach allogener SZT

Infolge einer Rezidivtherapie nach allogener SZT erreichten 41,3 % (n = 19 von 46) der Patienten eine CR und 26,1 % (n = 12 von 46) eine VGPR. Eine Langzeitremission von über einem Jahr erzielten in der CR-Gruppe 23,9 % (n = 11 von 46) und in der VGPR-Gruppe lediglich 4,3 % (n = 2 von 46). Das mediane krankheitsfreie Überleben lag bei den Patienten der CR-Gruppe (n = 19) bei 35,0 Monaten (1,0–61,9 Monate) und damit deutlich über dem der VGPR-Gruppe (n = 12) mit 6,7 Monaten (1,6–38,9 Monate). Mit 78,9 % (n = 15 von 19) hatten die meisten Patienten der CR-Gruppe eine chronische GvHD (meist moderat oder schwer). Dies zeigt erneut die bedeutende Rolle einer moderaten bis schweren chronischen GvHD, die für das Erreichen einer CR entscheidend zu sein scheint und damit Voraussetzung für ein längeres progressionsfreies Überleben ist. Studien von Bensinger et al. (n = 29) und Gahrton et al. (n = 72) berichten von einem medianen krankheitsfreien Überleben in 1. CR nach allogener SZT von 40 bis knapp 45 Monaten. Nach einem Jahr waren fast 70 % krankheitsfrei [125] [128]. In der vorliegenden Analyse war zwar das mediane krankheitsfreie Überleben in CR nach Rezidivtherapie mit 35,0 Monaten etwas kürzer, hingegen war das krankheitsfreie Überleben nach einem Jahr mit fast 80 % länger. Die vorliegende Analyse bestätigt, dass für ein langes krankheitsfreies Überleben das Erreichen einer CR entscheidend ist. Insbesondere durch den Einsatz der neuen Substanzen im Rezidiv nach allogener SZT lassen sich ebenso wie nach 1. CR nach allogener SZT erneut in ähnlichem Maße Langzeitremissionen erreichen.

6 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Arbeit wurden 69 Patienten mit Multiplem Myelom untersucht, die zwischen 2000 und 2013 am Universitätsklinikum Regensburg eine allogene SZT erhielten. Die Daten von zwei Patienten mit Zweittransplantationen von verschiedenen Spendern wurden ebenfalls einbezogen. Somit wurden 71 allogene SZT analysiert, von denen anschließend 46 Patienten wegen eines Rezidivs nach allogener SZT behandelt wurden.

Das mediane progressionsfreie Überleben nach allogener SZT lag im Gesamtkollektiv bei 10,2 Monaten und das Gesamtüberleben bei 51,1 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit Rezidiv nach allogener SZT betrug 52,1 Monate und bei Patienten ohne Rezidiv 10,1 Monate. Das mediane Gesamtüberleben ab Diagnose eines Rezidivs nach allogener SZT lag bei 50,2 Monaten. Bei Erreichen einer CR infolge einer Rezidivtherapie nach allogener SZT ergab sich ein medianes krankheitsfreies Überleben von 35,0 Monaten. Hingegen lag das mediane krankheitsfreie Überleben in VGPR nach allogener SZT und anschließender Rezidivtherapie bei nur 6,7 Monaten. Dies zeigt, dass im Gegensatz zu anderen Erkrankungen auch im Falle eines Rezidivs nach allogener SZT, insbesondere bei Erreichen einer CR, eine langfristige Krankheitskontrolle möglich ist.

Eine therapieassoziierte Mortalität ereignete sich bei 22,1 % der Patienten nach allogener SZT. Jeweils nahezu die Hälfte dieser Patienten verstarb aufgrund einer akuten GvHD und einer Infektion. Die therapieassoziierte Mortalität bis zum Tag 100 lag bei 9,0 %.

Als positiver Einflussfaktor für ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben nach allogener SZT erwies sich in multivariater Analyse eine 2. CR zum Zeitpunkt der allogenen SZT verglichen mit späteren Transplantationen ($> 2. CR, > 1. PR, SD, PD$). Transplantationen in 1. CR erbrachten verglichen mit Transplantationen in 1. PR keinen Vorteil hinsichtlich eines längeren progressionsfreien Überlebens. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass für ein längeres progressionsfreies Überleben vor allem mindestens eine PR zum Zeitpunkt der allogenen SZT entscheidend zu sein scheint, mit einem Vorteil für Patienten, die spätestens in 2. Remission transplantiert werden. Limitiert wird eine verlässliche Aussage allerdings durch die zu kleine Patientenzahl des betrachteten Kollektivs. Weiterhin zeigte die Analyse als stärksten positiven unabhängigen Faktor für ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben eine primär geplante autologe/allogene SZT verglichen mit einer allogenen SZT im Rezidiv nach autologer SZT. Nur in univariater Analyse bestätigt, aber verglichen mit ande-

ren Studien ebenfalls als relevante positive Einflussfaktoren für ein längeres progressionsfreies Überleben zu betrachten, sind maximal zwei Vortherapien vor allogener SZT und das Auftreten einer chronischen GvHD, vor allem in moderater bis schwerer Ausprägung.

Eine Chemotherapie in Kombination mit einer DLI erbrachte im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben. Patienten, die infolge einer Chemotherapie mit DLI eine (meist chronische) GvHD entwickelten, wiesen eine höhere Ansprechrate auf. Insbesondere unter den Patienten, die eine CR erreichten, hatten fast alle Patienten eine chronische GvHD.

Eine chronische GvHD nach allogener SZT führte im Vergleich zum Gesamtkollektiv zwar kaum zu einem längeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben, jedoch zeigte sich, wenn auch nur in univariater Analyse, eine chronische GvHD als signifikant positiver Einflussfaktor für ein längeres progressionsfreies Überleben.

Unter allen verabreichten Substanzen im Rezidiv nach allogener SZT ließ sich die höchste Ansprechrate und das längste progressionsfreie Überleben durch Lenalidomid erreichen. Durch eine Kombination aus Lenalidomid und DLI konnte im Vergleich zu einer alleinigen Lenalidomid-Therapie eine höhere Ansprechrate und ein längeres progressionsfreies Überleben erzielt werden. Die Toxizitätsrate unter Lenalidomid war relativ gering, die GvHD-Inzidenz hingegen recht hoch.

Auch eine Bortezomib-Therapie erzielte hohe Ansprechraten mit einer deutlichen Erhöhung der CR-Rate und einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch eine zusätzliche DLI. Die GvHD-Inzidenz war niedrig, die Toxizitätsrate unter allen verabreichten Substanzen mit 64,0 % jedoch am höchsten.

Eine Thalidomid-Monotherapie ohne zusätzliche DLI erzielte bei geringer GvHD-Inzidenz und mäßiger Toxizitätsrate eine ähnlich hohe Ansprechrate wie eine Bortezomib-Therapie. Thalidomid in Kombination mit einer DLI erreichte bei sehr hoher GvHD-Inzidenz kein Therapieansprechen. Inwieweit eine zusätzliche DLI im Rezidiv nach allogener SZT tatsächlich eine Rolle spielt, kann wegen der zu kleinen Fallzahl kaum beurteilt werden.

Interferon alpha erwies sich bei sehr niedriger Toxizitäts- und geringer GvHD-Rate vor allem in der Erhaltungstherapie als effektiv. In fast allen Fällen konnte der vorherige Remissionsstand deutlich verlängert werden, ohne den Remissionsstatus zu verbessern. Bei Myelomprogress erreichte lediglich ein Patient durch Interferon alpha eine Langzeitremission, jedoch

begleitet durch eine kontinuierlich aktive moderate bis schwere chronische GvHD. Eine zusätzliche DLI zeigte bei höherer GvHD-Inzidenz keine besseren Effekte.

Den neuen Substanzen (Lenalidomid, Bortezomib, Thalidomid) hinsichtlich der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens unterlegen waren bei mäßigen bis niedrigen Toxizitätsraten eine metronome biomodulatorische Chemotherapie sowie eine Therapie mit BDC und CAD. Bendamustin und Melphalan (niedrig dosiert) zeigten kein Ansprechen und sind bei niedriger Toxizitätsrate als palliative Therapieoptionen zu betrachten. Inwieweit Pomalidomid im Rezidiv nach allogener SZT Effekte zeigt, lässt sich aufgrund der sehr kleinen Fallzahl nicht abschätzen.

Im Vergleich zu anderen Studien, die durch Rezidivtherapien nach allogener SZT teilweise bessere Ergebnisse erzielten, befanden sich die Patienten der vorliegenden Analyse bereits in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsverlauf und hatten insgesamt mehr Vortherapien durchlaufen. Zudem waren die Patientenkollektive der anderen Studien meist klein und nicht alle Patienten befanden sich bei Therapiebeginn im Progress. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sich bei insgesamt moderatem Nebenwirkungsprofil auch bei vielfach vortherapierten Patienten im Rezidiv nach allogener SZT insbesondere durch den Einsatz der neuen Substanzen hohe Ansprechraten zwischen 50,0 % und 81,9 % mit langen progressionsfreien Überlebenszeiten zwischen 8,0 und 14,9 Monaten erzielen lassen. Eine zusätzliche DLI kann den immunmodulatorischen Effekt und somit den Graft-versus-Myeloma-Effekt, in Abhängigkeit von der Entwicklung einer chronischen GvHD, zum Teil verstärken. Durch eine anschließende Erhaltungstherapie mit Interferon alpha kann das progressionsfreie Überleben deutlich verlängert werden.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine immunologische Kontrolle der Erkrankung mit einer chronischen GvHD assoziiert ist und gleichzeitig für das Erreichen einer langfristigen Remission entscheidend ist. Bezüglich des optimalen Zeitpunktes der SZT unterstützen die Ergebnisse den Einsatz einer allogenen SZT im Anschluss an die erste autologe SZT im Rahmen der Primärtherapie oder spätestens in 2. Remission. Eine CR nach allogener SZT ist für das Erreichen einer langfristigen Remission entscheidend und muss damit als eine wichtige Voraussetzung für eine Langzeitremission betrachtet werden. Aber auch im Rezidiv nach allogener SZT lassen sich ebenso wie nach 1. CR nach allogener SZT erneut in ähnlichem Maße Langzeitremissionen mit Aussicht auf Kuration erreichen.

7 Abkürzungsverzeichnis

ATG	Anti-Thymozylin-Globulin
BDC	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason
CI	Konfidenzintervall
CR	complete response
CRAB	calcemia, renal disease, anemia, bone disease
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
Ig	Immunglobulin
ISS	International-Staging-System
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPT	Melphalan, Prednisolon, Thalidomid
MTX	Methotrexat
PBSZ	periphere Blutstammzellen
PD	progressive disease
PR	partial response
RAD	Lenalidomid (Revlimid®), Adriamycin, Dexamethason
RCD	Lenalidomid (Revlimid®), Cyclophosphamid, Dexamethason
sCR	stringent complete response
SD	stable disease
SZT	Stammzellentransplantation
VAD	Vincristin, Adriamycin, Dexamethason
VCD	Bortezomib (Velcade®), Cyclophosphamid, Dexamethason
VGPR	very good partial response
WHO	Weltgesundheitsorganisation

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (1975)	5
Tabelle 2	Stadieneinteilung nach dem International-Staging-System (ISS).....	6
Tabelle 3	Remissionskriterien der International Myeloma Working Group (2006).....	7
Tabelle 4	Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der allogenen SZT	19
Tabelle 5	Stadien- und Gradeinteilung der akuten GvHD nach Glucksberg	23
Tabelle 6	Schweregradeinteilung der chronischen GvHD des National Institute of Health	23
Tabelle 7	Transplantationscharakteristika des Gesamtkollektivs bei allogener SZT	27
Tabelle 8	Tod und Todesursachen	30
Tabelle 9	Ursachen der therapieassoziierten Mortalität	31
Tabelle 10	Univariate Analyse der prognostischen Faktoren für das progressionsfreie Überleben	34
Tabelle 11	Univariate Analyse der prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben	35
Tabelle 12	Multivariate Analyse der prognostischen Faktoren für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.....	36
Tabelle 13	Häufigkeitsverteilung der Transplantationscharakteristika bei Entwicklung einer chronischen GvHD nach allogener SZT	39
Tabelle 14	Rezidiv nach allogener SZT	41
Tabelle 15	Häufigkeitsverteilung der Transplantationscharakteristika bei Patienten mit und ohne Rezidiv nach allogener SZT	43
Tabelle 16	Häufigkeitsverteilung der GvHD bei Patienten mit und ohne Rezidiv nach allogener SZT.....	44
Tabelle 17	Rezidivtherapie mit alleiniger DLI und DLI in Kombination mit einer Chemotherapie (24 Patienten).....	48
Tabelle 18	Therapieansprechen auf alleinige DLI und DLI in Kombination mit einer Chemotherapie	49
Tabelle 19	Häufigkeitsverteilung der Patientencharakteristika bei Ansprechen auf eine DLI.....	51
Tabelle 20	Rezidivtherapie mit Lenalidomid (35 Patienten)	55
Tabelle 21	Therapieansprechen auf Lenalidomid	56
Tabelle 22	Rezidivtherapie mit Bortezomib (25 Patienten).....	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 23	Therapieansprechen auf Bortezomib.....	60
Tabelle 24	Rezidivtherapie mit Thalidomid (14 Patienten).....	62
Tabelle 25	Therapieansprechen auf Thalidomid.....	63
Tabelle 26	Rezidivtherapie mit metronomer biomodulatorischer Chemotherapie (13 Patienten).....	65
Tabelle 27	Therapieansprechen auf metronome biomodulatorische Chemotherapie.....	66
Tabelle 28	Rezidivtherapie mit Interferon alpha (12 Patienten).....	67
Tabelle 29	Therapieansprechen auf Interferon alpha.....	69
Tabelle 30	Rezidivtherapie mit Bendamustin (9 Patienten).....	71
Tabelle 31	Therapieansprechen auf Bendamustin.....	71
Tabelle 32	Rezidivtherapie mit BDC (7 Patienten).....	72
Tabelle 33	Therapieansprechen auf BDC.....	73
Tabelle 34	Rezidivtherapie mit CAD (6 Patienten).....	74
Tabelle 35	Therapieansprechen auf CAD.....	74
Tabelle 36	Rezidivtherapie mit Melphalan (5 Patienten).....	75
Tabelle 37	Therapieansprechen auf Melphalan.....	75
Tabelle 38	Rezidivtherapie mit Pomalidomid (3 Patienten).....	76
Tabelle 39	Therapieansprechen auf Pomalidomid.....	76
Tabelle 40	Rezidivtherapie mit sonstigen Chemotherapien (9 Patienten).....	78
Tabelle 41	Therapieansprechen auf sonstige Chemotherapien.....	78
Tabelle 42	Rezidivtherapie mit Strahlentherapie (3 Patienten).....	79
Tabelle 43	Therapieansprechen auf Strahlentherapie.....	79

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Gesamtüberleben nach allogener SZT (alle Patienten, ohne Rezidiv, mit Rezidiv).....	28
Abbildung 2	Progressionsfreies Überleben nach allogener SZT	29
Abbildung 3	Therapieassoziierte Mortalität nach allogener SZT	31
Abbildung 4	Progressionsfreies Überleben nach chronischer GvHD	37
Abbildung 5	Gesamtüberleben nach chronischer GvHD	37
Abbildung 6	Gesamtüberleben nach Diagnose Rezidiv nach allogener SZT	45
Abbildung 7	Verteilung Chemotherapie und DLI im Rezidiv nach allogener SZT (46 Patienten)	46
Abbildung 8	Verteilung der eingesetzten Substanzen im Rezidiv nach allogener SZT (46 Patienten)	46
Abbildung 9	Progressionsfreies Überleben nach Chemotherapie mit und ohne DLI	53
Abbildung 10	Progressionsfreies Überleben nach Lenalidomid (alle Patienten, mit DLI, ohne DLI)	57
Abbildung 11	Progressionsfreies Überleben nach Bortezomib (alle Patienten, mit DLI, ohne DLI)	61
Abbildung 12	Progressionsfreies Überleben nach Thalidomid.....	64
Abbildung 13	Progressionsfreies Überleben nach Interferon alpha.....	70
Abbildung 14	Krankheitsfreies Überleben in CR nach Rezidivtherapie nach allogener SZT.....	80
Abbildung 15	Krankheitsfreies Überleben in VGPR nach Rezidivtherapie nach allogener SZT	81

10 Literaturverzeichnis

1. Jaffe ES (2009) The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology* 2009(1), 523–531. 10.1182/asheducation-2009.1.523.
2. Kyle RA (1975) Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin. Proc.* 50(1), 29–40.
3. Andreesen R (ed.) (2009) *Klinische Hämatologie*, 3rd edn. München: Elsevier, Urban & Fischer.
4. Kyle RA (2000) Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br. J. Haematol.* 111(4), 1035–1044.
5. (2014) Cancer Statistics Review, 1975-2011 - SEER Statistics. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/. Accessed 11 August 2014.
6. Kyle RA, Rajkumar SV (2008) Multiple myeloma. *Blood* 111(6), 2962–2972. 10.1182/blood-2007-10-078022.
7. Kuehl WM, Bergsagel PL (2002) Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat. Rev. Cancer* 2(3), 175–187. 10.1038/nrc746.
8. Sirohi B, Powles R (2004) Multiple myeloma. *Lancet* 363(9412), 875–887. 10.1016/S0140-6736(04)15736-X.
9. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM (2009) A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 113(22), 5418–5422. 10.1182/blood-2008-12-195008.
10. Kyle RA¹, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Turesson I, Westin J, Boccadoro M; International Myeloma Working Group (2010) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus per-

- spectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management: Nature Publishing Group. *Leukemia*. 2010 Jun;24(6):1121-7.
11. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ (2002) A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 346(8), 564–569. 10.1056/NEJMoa01133202.
 12. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC (1998) Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 91(1), 3–21.
 13. Zhang XG, Bataille R, Widjenes J, Klein B (1992) Interleukin-6 dependence of advanced malignant plasma cell dyscrasias. *Cancer* 69(6), 1373–1376.
 14. (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121(5), 749–757. 10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x.
 15. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ, Rajkumar SV (2007) Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 356(25), 2582–2590. 10.1056/NEJMoa070389.
 16. Durie BG, Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36(3), 842–854.
 17. Greipp PR, San Miguel J, Durie, Brian G M, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J (2005) International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 23(15), 3412–3420. 10.1200/JCO.2005.04.242.
 18. Mihou D, Katodritou I, Zervas K (2006) Evaluation of five staging systems in 470 patients with multiple myeloma. *Haematologica* 91(8), 1149–1150.
 19. Durie, B G M, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R,

- Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20(9), 1467–1473. 10.1038/sj.leu.2404284.
20. Rajkumar SV, Greipp PR (1999) Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 13(6), 1295-314, xi.
21. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, Pouli A, Michalis E, Delimpasi S, Parcharidou A, Kartasis Z, Zomas A, Symeonidis A, Viniou N-A, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Zervas K, Dimopoulos MA (2010) High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur. J. Haematol.* 85(2), 114–119. 10.1111/j.1600-0609.2010.01466.x.
22. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA (1993) Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 81(12), 3382–3387.
23. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR (2003) Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 78(1), 21–33. 10.4065/78.1.21.
24. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, Fonseca R, Stewart AK, Harousseau J-L, Dimopoulos M, Jagannath S, Hajek R, Sezer O, Kyle R, Sonneveld P, Cavo M, Rajkumar SV, San Miguel J, Crowley J, Avet-Loiseau H (2011) Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 117(18), 4696–4700. 10.1182/blood-2010-10-300970.
25. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, Kumar S, Lacy MQ, Lust JA, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Reeder CB, Roy V, Kyle RA, Rajkumar SV, Fonseca R (2007) A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 21(3), 529–534. 10.1038/sj.leu.2404516.
26. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Da-

- vies F, Chen-Kiang S, Durie, B G M, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H (2009) International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 23(12), 2210–2221. 10.1038/leu.2009.174.
27. OSGOOD EE (1960) The survival time of patients with plasmocytic myeloma. *Cancer Chemother Rep* 9, 1–10.
28. BERGSAGEL DE, SPRAGUE CC, ROSS SW (1962) Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. I. Plan of study. *Cancer Chemother Rep* 21, 69–74.
29. Hoogstraten B, Sheehe PR, Cuttner J, Cooper T, Kyle RA, Oberfield RA, Townsend SR, Harley JB, Hayes DM, Costa G, Holland JF (1967) Melphalan in multiple myeloma. *Blood* 30(1), 74–83.
30. Barlogie B, Attal M, Crowley J, van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P, Durie, Brian G M, Harousseau J-L (2010) Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J. Clin. Oncol.* 28(7), 1209–1214. 10.1200/JCO.2009.25.6081.
31. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111(5), 2516–2520. 10.1182/blood-2007-10-116129.
32. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2013) Multiples Myelom-Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Accessed 17 August 2014. www.dgho-onkopedia.de
33. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC (2009) Multiple myeloma. *Lancet* 374(9686), 324–339. 10.1016/S0140-6736(09)60221-X.
34. Gay F, Palumbo A (2011) Management of older patients with multiple myeloma. *Blood Rev.* 25(2), 65–73. 10.1016/j.blre.2010.10.003.

35. Oken (1998) Management of Myeloma: Current and Future Approaches. *Cancer Control* 5(3), 218–225.
36. (1998) Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 16(12), 3832–3842.
37. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, Stefano V de, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M (2006) Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 367(9513), 825–831. 10.1016/S0140-6736(06)68338-4.
38. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillemin G, Chateix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H (2007) Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 370(9594), 1209–1218. 10.1016/S0140-6736(07)61537-2.
39. Mateos M-V, Hernández J-M, Hernández M-T, Gutiérrez N-C, Palomera L, Fuertes M, Díaz-Mediavilla J, Lahuerta J-J, de la Rubia, Javier, Terol M-J, Sureda A, Bargay J, Ribas P, Arriba F de, Alegre A, Oriol A, Carrera D, García-Laraña J, García-Sanz R, Bladé J, Prósper F, Mateo G, Esseltine D-L, van de Velde, Helgi, San Miguel J-F (2006) Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 108(7), 2165–2172. 10.1182/blood-2006-04-019778.
40. San Miguel, Jesús F, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos M-V, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde, Helgi, Richardson PG (2008) Bortezomib plus melphalan and prednisone

- for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 359(9), 906–917. 10.1056/NEJMoa0801479.
41. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV, Rosiñol L, Boccadoro M, Cavo M, Lokhorst H, Zweegman S, Terpos E, Davies F, Driessen C, Gimsing P, Gramatzki M, Hájek R, Johnsen HE, Leal Da Costa, Fernando, Sezer O, Spencer A, Beksac M, Morgan G, Einsele H, San Miguel, Jesus F, Sonneveld P (2011) Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 118(17), 4519–4529. 10.1182/blood-2011-06-358812.
42. Mehta J, Cavo M, Singhal S (2010) How I treat elderly patients with myeloma. *Blood* 116(13), 2215–2223. 10.1182/blood-2009-10-163329.
43. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD, Maas J, Pien CS, Prakash S, Elliott PJ (1999) Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res.* 59(11), 2615–2622.
44. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orłowski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine D-L, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC (2003) A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 348(26), 2609–2617. 10.1056/NEJMoa030288.
45. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, Moreau P, Guerin-Charbonnel C, Caillot D, Marit G, Benboubker L, Voillat L, Mathiot C, Kolb B, Macro M, Campion L, Wetterwald M, Stoppa A-M, Hulin C, Facon T, Attal M, Minvielle S, Harousseau J-L (2010) Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J. Clin. Oncol.* 28(30), 4630–4634. 10.1200/JCO.2010.28.3945.
46. Bergsagel PL, Mateos M-V, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel, Jesús F (2013) Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood* 121(6), 884–892. 10.1182/blood-2012-05-432203.

47. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, Trudel S, Kukreti V, Bahlis N, Alsina M, Chanan-Khan A, Buadi F, Reu FJ, Somlo G, Zonder J, Song K, Stewart AK, Stadtmauer E, Kunkel L, Wear S, Wong AF, Orlowski RZ, Jagannath S (2012) A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 120(14), 2817–2825. 10.1182/blood-2012-05-425934.
48. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, Rosinol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos M-V, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 372(2), 142–152. 10.1056/NEJMoa1411321.
49. Rajkumar SV (2004) Thalidomide: tragic past and promising future. *Mayo Clin. Proc.* 79(7), 899–903. 10.1016/S0025-6196(11)62157-5.
50. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J (1994) Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91(9), 4082–4085.
51. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 341(21), 1565–1571. 10.1056/NEJM199911183412102.
52. Paul G. Richardson, Emily Blood, Constantine S. Mitsiades, Sundar Jagannath, Steven R. Zeldenrust, Melissa Alsina, Robert L. Schlossman, S. Vincent Rajkumar, K. Raman Desikan, Teru Hideshima, Nikhil C. Munshi, Kathleen Kelly-Colson, Deborah Doss, Mary L. McKenney, Svetlana Gorelik, Diane Warren, Andrea Freeman, Rebecca Rich, Anfang Wu, Marta Olesnyckyj, Kenton Wride, William S. Dalton, Jerome Zeldis, Robert Knight, Edie Weller and Kenneth C. Anderson (2006) A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006 108:3458-3464.
53. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, Zeldenrust SR, Kumar S, Greipp PR, Fonseca R, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Witzig TE, Gertz

- MA (2005) Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 106(13), 4050–4053. 10.1182/blood-2005-07-2817.
54. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 357(21), 2133–2142. 10.1056/NEJMoa070596.
55. Meletios Dimopoulos, M.D., Andrew Spencer, M.D., Michael Attal, M.D., H. Miles Prince, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., Anna Dmoszynska, M.D., Jesus San Miguel, M.D., Andrzej Hellmann, M.D., Thierry Facon, M.D., Robin Foà, M.D., Alessandro Corso, M.D., Zvenyslava Masliak, M.D., Marta Olesnyckyj, R.N., Zhinuan Yu, Ph.D., John Patin, M.S., Jerome B. Zeldis, M.D., Ph.D., and Robert D. Knight, M.D. for the Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357:2123-2132 DOI: 10.1056/NEJMoa070594.
56. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld P, Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos M (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14(11), 1055–1066. 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.
57. Lacy MQ, McCurdy AR (2013) Pomalidomide. *Blood* 122(14), 2305–2309. 10.1182/blood-2013-05-484782.
58. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, Prince HM (2010) Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia* 24(1), 22–32. 10.1038/leu.2009.236.
59. McElwain TJ, Powles RL (1983) High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 2(8354), 822–824.

60. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R (1986) High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 67(5), 1298–1301.
61. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N. Engl. J. Med.* 335(2), 91–97. 10.1056/NEJM199607113350204.
62. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ (2003) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 348(19), 1875–1883. 10.1056/NEJMoa022340.
63. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet J-G, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto J-J, Grosbois B, Bataille R (2003) Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 349(26), 2495–2502. 10.1056/NEJMoa032290.
64. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E (2010) Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 115(18), 3655–3663. 10.1182/blood-2009-08-238196.
65. Harousseau J-L (2008) Induction therapy in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 306–312. 10.1182/asheducation-2008.1.306.
66. Cook G, Clark RE, Morris, T C M, Robertson M, Lucie NP, Anderson S, Paul J, Franklin IM (2004) A randomized study (WOS MM1) comparing the oral regime Z-Dex (idarubicin and dexamethasone) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 126(6), 792–798. 10.1111/j.1365-2141.2004.05127.x.
67. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S (1990) VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 33(2), 86–89.
68. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, Tacchetti P, Zamagni E, Attal M, Lokhorst HM, Desai A, Cakana A, Liu K, van de Velde, Helgi, Esseltine D-L, Moreau P (2013) Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induc-

- tion treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 31(26), 3279–3287. 10.1200/JCO.2012.48.4626.
69. Goldschmidt H, Hegenbart U, Haas R, Hunstein W (1996) Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high-dose cyclophosphamide (4 or 7 g/m²) and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 17(5), 691–697.
70. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, Kumar S, Munshi NC, Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, San Miguel J, Ludwig H, Hajek R, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos MA, Einsele H, Barlogie B, Anderson KC, Gertz M, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Richardson PG, Niesvizky R, Rajkumar SV, Durie, B G M (2009) International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* 23(10), 1904–1912. 10.1038/leu.2009.127.
71. Attal M, Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L (2007) Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 311–316. 10.1182/asheducation-2007.1.311.
72. Michel Attal. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002 99:731-735.
73. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Morgan G, Comenzo R, Sonneveld P, Kumar S, Hajek R, Giralt S, Bringhen S, Anderson KC, Richardson PG, Cavo M, Davies F, Bladé J, Einsele H, Dimopoulos MA, Spencer A, Dispenzieri A, Reiman T, Shimizu K, Lee JH, Attal M, Boccadoro M, Mateos M, Chen W, Ludwig H, Joshua D, Chim J, Hungria V, Turesson I, Durie, B G M, Lonial S (2009) International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 23(10), 1716–1730. 10.1038/leu.2009.122.

74. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, Lauta VM, Bergonzi C, Barbui A, Caravita T, Capaldi A, Pugno P, Guglielmelli T, Grasso M, Callea V, Bertola A, Cavallo F, Falco P, Rus C, Massaia M, Mandelli F, Carella AM, Pogliani E, Liberati AM, Dammacco F, Ciccone G, Boccadoro M (2004) Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 104(10), 3052–3057. 10.1182/blood-2004-02-0408.
75. Einsele H, Schäfer H-J, Hebart H, Bader P, Meisner C, Plasswilm L, Liebisch P, Bamberg M, Faul C, Kanz L (2003) Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br. J. Haematol.* 121(3), 411–418.
76. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B, Carnevale-Schianca F, Festuccia M, Brunello L, Omedè P, Bringhen S, Aglietta M, Levis A, Mordini N, Gallamini A, Fanin R, Massaia M, Palumbo A, Ciccone G, Storb R, Gooley TA, Boccadoro M, Bruno B (2011) Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 117(24), 6721–6727. 10.1182/blood-2011-03-339945.
77. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, Thomas LL, Verdonck LF (1997) Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 90(10), 4206–4211.
78. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, Gilleece M, Peggs K, Mackinnon S, Juliusson G, Ahlberg L, Nagler A, Shimoni A, Sureda A, Boiron J-M, Einsele H, Chopra R, Carella A, Cavenagh J, Gratwohl A, Garban F, Zander A, Björkstrand B, Niederwieser D, Gahrton G, Apperley JF (2005) Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 105(11), 4532–4539. 10.1182/blood-2004-06-2387.
79. Stewart AK (2009) Reduced-intensity allogeneic transplantation for myeloma: reality bites. *Blood* 113(14), 3135–3136. 10.1182/blood-2008-12-173526.
80. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Apperley JF, Niederwieser D, Gahrton G (2007) Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher re-

- lapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 109(8), 3588–3594. 10.1182/blood-2006-07-036848.
81. Gösta Gahrton et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation versus autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood* 2013 121:5055-5063
 82. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, Antin JH, Comenzo R, Goodman S, Hari P, Laport G, Qazilbash MH, Rowley S, Sahebi F, Somlo G, Vogl DT, Weisdorf D, Ewell M, Wu J, Geller NL, Horowitz MM, Giralt S, Maloney DG (2011) Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 12(13), 1195–1203. 10.1016/S1470-2045(11)70243-1.
 83. Lokhorst HM, van der Holt, Bronno, Cornelissen JJ, Kersten M-J, van Oers M, Raymakers R, Minnema MC, Zweegman S, Janssen JJ, Zijlmans M, Bos G, Schaap N, Wittebol S, Weerdt O de, Ammerlaan R, Sonneveld P (2012) Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood* 119(26), 6219-25; quiz 6399. 10.1182/blood-2011-11-393801.
 84. Armeson KE, Hill EG, Costa LJ (2013) Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant.* 48(4), 562–567. 10.1038/bmt.2012.173.
 85. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, Cavo M, van de Donk, Niels, Beilhack A, Bruno B, Johnsen HE, Hajek R, Driessen C, Ludwig H, Beksac M, Boccadoro M, Straka C, Brighen S, Gramatzki M, Larocca A, Lokhorst H, Magarotto V, Morabito F, Dimopoulos MA, Einsele H, Sonneveld P, Palumbo A (2014) European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 99(2), 232–242. 10.3324/haematol.2013.099358.
 86. Roos-Weil D, Moreau P, Avet-Loiseau H, Golmard J-L, Kuentz M, Vigouroux S, Socié G, Furst S, Soulier J, Le Gouill S, François S, Thiebaut A, Buzyn A, Maillard N, Yakoub-Agha I, Raus N, Femand J-P, Michallet M, Blaise D, Dhédin N (2011) Impact

- of genetic abnormalities after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Haematologica* 96(10), 1504–1511. 10.3324/haematol.2011.042713.
87. San Miguel, Jesús F (2009) Relapse/Refractory myeloma patient: potential treatment guidelines. *J. Clin. Oncol.* 27(34), 5676–5677. 10.1200/JCO.2009.24.3683.
88. Kastritis E, Palumbo A, Dimopoulos MA (2009) Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Semin. Hematol.* 46(2), 143–157. 10.1053/j.seminhematol.2009.01.004.
89. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, Davies F, de la Rubia, Javier, Delimpasi S, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Hess U, Mellqvist U-H, Moreau P, San-Miguel J, Sondergeld P, Sonneveld P, Udvardy M, Palumbo A (2012) European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist* 17(5), 592–606. 10.1634/theoncologist.2011-0391.
90. Henk M Lokhorst, Torben Plesner, Peter Gimsing, Hareth Nahi, Monique Minnema, Ulrik Niels Lassen, Jakub Krejcik, Jacob Laubach, Steen Lisby, Linda Basse, Paul Gerard Guy Richardson (2013) Phase I/II dose-escalation study of daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 15_suppl (May 20 2013) 8512-8512.
91. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Moreau P, Mateos M-V, Magen H, Belch A, Reece D, Beksac M, Spencer A, Oakervee H, Orlowski RZ, Taniwaki M, Rollig C, Einsele H, Wu KL, Singhal A, San-Miguel J, Matsumoto M, Katz J, Bleickardt E, Poulart V, Anderson KC, Richardson P (2015) Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 373(7), 621–631. 10.1056/NEJMoa1505654.
92. David L. Porter et al. (2010) NCI First International Workshop on the Biology, Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Nov; 16(11): 1467–1503.

93. Coman T, Bachy E, Michallet M, Socié G, Uzunov M, Bourhis JH, Lapsan S, Brebion A, Vigouroux S, Maury S, François S, Huynh A, Lioure B, Yakoub-Agha I, Hermine O, Milpied N, Mohty M, Rubio MT (2013) Lenalidomide as salvage treatment for multiple myeloma relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the French Society of Bone Marrow and Cellular Therapy. *Haematologica* 98(5), 776–783. 10.3324/haematol.2012.069328.
94. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, Hilton J, Munshi N, Barlogie B (1996) Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood* 87(3), 1196–1198.
95. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, Thomas LL, Verdonck LF (1997) Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 90(10), 4206–4211.
96. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, van Oers, M H, Fibbe W, Russell I, Donk NW, Verdonck LF (2000) Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J. Clin. Oncol.* 18(16), 3031–3037.
97. Salama M, Nevill T, Marcellus D, Parker P, Johnson M, Kirk A, Porter D, Giralt S, Levine JE, Drobyski W, Barrett AJ, Horowitz M, Collins RH (2000) Donor leukocyte infusions for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 26(11), 1179–1184. 10.1038/sj.bmt.1702685.
98. Beitinjaneh AM, Saliba R, Bashir Q, Shah N, Parmar S, Hosing C, Popat U, Anderlini P, Dinh Y, Qureshi S, Rondon G, Champlin RE, Giralt SA, Qazilbash MH (2012) Durable responses after donor lymphocyte infusion for patients with residual multiple myeloma following non-myeloablative allogeneic stem cell transplant. *Leuk. Lymphoma* 53(8), 1525–1529. 10.3109/10428194.2012.656635.
99. Lokhorst HM, Wu K, Verdonck LF, Laterveer LL, van de Donk, Niels W C J, van Oers, Marinus H J, Cornelissen JJ, Schattenberg AV (2004) The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood* 103(11), 4362–4364. 10.1182/blood-2003-11-3862.
100. van de Donk, N W C J, Kröger N, Hegenbart U, Corradini P, San Miguel, J F, Goldschmidt H, Perez-Simon JA, Zijlmans M, Raymakers RA, Montefusco V, Ayuk FA,

- van Oers, M H J, Nagler A, Verdonck LF, Lokhorst HM (2006) Prognostic factors for donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 37(12), 1135–1141. 10.1038/sj.bmt.1705393.
101. Byrne JL, Carter GI, Bienz N, Haynes AP, Russell NH (1998) Adjuvant alpha-interferon improves complete remission rates following allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 22(7), 639–643. 10.1038/sj.bmt.1701403.
102. Minnema MC, M S van der Veer, Aarts T, Emmelot M, Mutis T, Lokhorst HM (2008) Lenalidomide alone or in combination with dexamethasone is highly effective in patients with relapsed multiple myeloma following allogeneic stem cell transplantation and increases the frequency of CD4⁺FOXP3⁺ T cells. *Leukemia* 23, 605–607 (2009).
103. Lioznov M, El-Cheikh J, Hoffmann F, Hildebrandt Y, Ayuk F, Wolschke C, Atanackovic D, Schilling G, Badbaran A, Bacher U, Fehse B, Zander AR, Blaise D, Mohty M, Kröger N (2010) Lenalidomide as salvage therapy after allo-SCT for multiple myeloma is effective and leads to an increase of activated NK (NKp44⁺) and T (HLA-DR⁺) cells. *Bone Marrow Transplant.* 45(2), 349–353. 10.1038/bmt.2009.155.
104. Kröger N, Zabelina T, Klyuchnikov E, Kropff M, Pflüger K-H, Burchert A, Stübiger T, Wolschke C, Ayuk F, Hildebrandt Y, Bacher U, Badbaran A, Schilling G, Hansen T, Atanackovic D, Zander AR (2013) Toxicity-reduced, myeloablative allograft followed by lenalidomide maintenance as salvage therapy for refractory/relapsed myeloma patients. *Bone Marrow Transplant.* 48(3), 403–407. 10.1038/bmt.2012.142.
105. Evelien Kneppers et al. (2011) Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood* 2011 118:2413-2419.
106. Wolschke C, Stübiger T, Hegenbart U, Schönland S, Heinzelmann M, Hildebrandt Y, Ayuk F, Atanackovic D, Dreger P, Zander A, Kröger N (2013) Postallograft lenalidomide induces strong NK cell-mediated antimyeloma activity and risk for T cell-mediated GvHD: Results from a phase I/II dose-finding study. *Exp. Hematol.* 41(2), 134-142.e3. 10.1016/j.exphem.2012.10.004.

107. Mohty M, Attal M, Marit G, Bulabois CE, Garban F, Gratecos N, Rio B, Vernant JP, Sotto JJ, Cahn JY, Blaise D, Jouet JP, Facon T, Yakoub-Agha I (2005) Thalidomide salvage therapy following allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective study from the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) and the Société Française de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant.* 35(2), 165–169. 10.1038/sj.bmt.1704756.
108. El-Cheikh J, Michallet M, Nagler A, Lavallade H de, Nicolini FE, Shimoni A, Faucher C, Sobh M, Revesz D, Hardan I, Fürst S, Blaise D, Mohty M (2008) High response rate and improved graft-versus-host disease following bortezomib as salvage therapy after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 93(3), 455–458. 10.3324/haematol.12184.
109. Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Atanackovic D, Schieder H, Renges H, Zander A (2006) Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status. *Exp. Hematol.* 34(6), 770–775. 10.1016/j.exphem.2006.02.020.
110. Niels W. C. J. van de Donk et al. (2006) Remarkable activity of novel agents bortezomib and thalidomide in patients not responding to donor lymphocyte infusions following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2006 107:3415-3416.
111. Kröger N, Shimoni A, Zagrivnaja M, Ayuk F, Lioznov M, Schieder H, Renges H, Fehse B, Zabelina T, Nagler A, Zander AR (2004) Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 104(10), 3361–3363. 10.1182/blood-2004-05-2031.
112. Kröger N, Badbaran A, Lioznov M, Schwarz S, Zeschke S, Hildebrand Y, Ayuk F, Atanackovic D, Schilling G, Zabelina T, Bacher U, Klyuchnikov E, Shimoni A, Nagler A, Corradini P, Fehse B, Zander A (2009) Post-transplant immunotherapy with donor-lymphocyte infusion and novel agents to upgrade partial into complete and molecular remission in allografted patients with multiple myeloma. *Exp. Hematol.* 37(7), 791–798. 10.1016/j.exphem.2009.03.008.

113. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P (2008) Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 22(2), 231–239. 10.1038/sj.leu.2405016.
114. Alexander S, Pole JD, Gibson P, Lee M, Hesser T, Chi SN, Dvorak CC, Fisher B, Hasle H, Kanerva J, Möricke A, Phillips B, Raetz E, Rodriguez-Galindo C, Samarasinghe S, Schmiegelow K, Tissing W, Lehrnbecher T, Sung L (2015) Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment. *The Lancet. Oncology* 16(16), e604-10. 10.1016/S1470-2045(15)00197-7.
115. National Cancer Institute (2009) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.0, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
116. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 18(4), 295–304.
117. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers, Mary E D (2005) National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 11(12), 945–956. 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
118. Casper J, Wolff D, Knauf W, Blau IW, Ruutu T, Volin L, Wandt H, Schäfer-Eckart K, Holowiecki J, Giebel S, Aschan J, Zander AR, Kröger N, Hilgendorf I, Baumgart J, Mylius HA, Pichlmeier U, Freund M (2010) Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies After Dose-Escalated Treosulfan/Fludarabine Conditioning. *Journal of clinical oncology JCO; official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(20), 3344–3352.
119. Marks R, Potthoff K, Hahn J, Ihorst G, Bertz H, Spyridonidis A, Holler E, Finke JM (2008) Reduced-toxicity conditioning with fludarabine, BCNU, and melphalan in allogeneic hematopoietic cell transplantation: particular activity against advanced hematologic malignancies. *Blood* 112(2), 415–425. 10.1182/blood-2007-08-104745.

120. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, Huff CA, Matsui W, Bolanos-Meade J, Borrello I, Powell JD, Harrington E, Warnock S, Flowers M, Brodsky RA, Sandmaier BM, Storb RF, Jones RJ, Fuchs EJ (2008) HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 14(6), 641–650. 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.
121. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, Gilleece M, Peggs K, Mackinnon S, Juliusson G, Ahlberg L, Nagler A, Shimoni A, Sureda A, Boiron J-M, Einsele H, Chopra R, Carella A, Cavenagh J, Gratwohl A, Garban F, Zander A, Björkstrand B, Niederwieser D, Gahrton G, Apperley JF (2005) Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 105(11), 4532–4539. 10.1182/blood-2004-06-2387.
122. Fabre C, Koscielny S, Mohty M, Fegueux N, Blaise D, Maillard N, Tabrizi R, Michallet M, Socie G, Yakoub-Agha I, Garban F, Uzunov M, Francois S, Contentin N, Lapusan S, Bourhis J-H (2012) Younger donor's age and upfront tandem are two independent prognostic factors for survival in multiple myeloma patients treated by tandem autologous-allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Haematologica* 97(4), 482–490. 10.3324/haematol.2011.049742.
123. Rotta M, Storer BE, Sahebi F, Shizuru JA, Bruno B, Lange T, Agura ED, McSweeney PA, Pulsipher MA, Hari P, Maziarz RT, Chauncey TR, Appelbaum FR, Sorrow ML, Bensinger W, Sandmaier BM, Storb RF, Maloney DG (2009) Long-term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. *Blood* 113(14), 3383–3391. 10.1182/blood-2008-07-170746.
124. Lee CK, Badros A, Barlogie B, Morris C, Zangari M, Fassas A, van Rhee F, Cottler-Fox M, Jacobson J, Thertulien R, Muwalla F, Mazher S, Anaissie E, Tricot G (2003) Prognostic factors in allogeneic transplantation for patients with high-risk multiple myeloma after reduced intensity conditioning. *Experimental hematology* 31(1), 73–80.

125. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, Chauncey T, Shulman H, Appelbaum FR (1996) Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 88(7), 2787–2793.
126. Kröger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Sayer HG, Renges H, Zabelina T, Fehse B, Tögel F, Wittkowsky G, Kuse R, Zander AR (2002) Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood* 100(3), 755–760. 10.1182/blood-2002-01-0131.
127. Finke J, Bertz H, Schmoor C, Veelken H, Behringer D, Wäsch R, Kunzmann R, Heidecker L, Lang H, Meyer-König U, Mertelsmann R (2000) Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors using in vivo anti-T-cell globulin. *British journal of haematology* 111(1), 303–313.
128. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, Bladé J, Brandt L, Cavo M, Façon T, Gratwohl A, Hagenbeek A, Jacobs P (1995) Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* 13(6), 1312–1322.
129. Kröger N, Badbaran A, Zabelina T, Ayuk F, Wolschke C, Alchalby H, Klyuchnikov E, Atanackovic D, Schilling G, Hansen T, Schwarz S, Heinzelmann M, Zeschke S, Bacher U, Stübiger T, Fehse B, Zander AR (2013) Impact of high-risk cytogenetics and achievement of molecular remission on long-term freedom from disease after autologous-allogeneic tandem transplantation in patients with multiple myeloma. *Biology of blood and marrow transplantation journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 19(3), 398–404. 10.1016/j.bbmt.2012.10.008.
130. Schilling G, Hansen T, Shimoni A, Zabelina T, Pérez-Simón J-A, Simon-Perez J-A, Gutierrez NC, Bethge W, Liebisch P, Schwerdtfeger R, Bornhäuser M, Otterstetter S, Penas, E M M, Dierlamm J, Ayuk F, Atanackovic D, Bacher U, Bokemeyer C, Zander A, San Miguel J, Miguel JS, Nagler A, Kröger N (2008) Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 22(6), 1250–1255. 10.1038/leu.2008.88.
131. Peggs KS, Mackinnon S, Williams CD, D'Sa S, Thurai Sundaram D, Kyriakou C, Morris EC, Hale G, Waldmann H, Linch DC, Goldstone AH, Yong K (2003) Reduced-intensity transplantation with in vivo T-cell depletion and adjuvant dose-escalating donor lym-

- phocyte infusions for chemotherapy-sensitive myeloma: limited efficacy of graft-versus-tumor activity. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 9(4), 257–265. 10.1053/bbmt.2003.50009.
132. Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Webb I, Doss D, Mauch P, Marcus K, Fisher D, Freeman A, Parikh B, Gribben J, Soiffer R, Ritz J, Anderson K (2001) T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation followed by donor lymphocyte infusion in patients with multiple myeloma: induction of graft-versus-myeloma effect. *Blood* 98(4), 934–939.
133. Ayuk F, Shimoni A, Nagler A, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Sayer HG, Zabelina T, Zander AR, Kröger N (2004) Efficacy and toxicity of low-dose escalating donor lymphocyte infusion given after reduced intensity conditioning allograft for multiple myeloma. *Leukemia* 18(3), 659–662. 10.1038/sj.leu.2403252.
134. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, Pereira SE, Nash RA, Mielcarek M, Fero ML, Warren EH, Sanders JE, Storb RF, Appelbaum FR, Storer BE, Martin PJ (2011) Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 117(11), 3214–3219. 10.1182/blood-2010-08-302109.
135. Kuzmina Z, Eder S, Bohm A, Pernicka E, Vormittag L, Kalhs P, Petkov V, Stary G, Nepp J, Knobler R, Just U, Krenn K, Worel N, Greinix HT (2012) Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia* 26(4), 746–756. 10.1038/leu.2011.257.
136. Storb R, Prentice RL, Sullivan KM, Shulman HM, Deeg HJ, Doney KC, Buckner CD, Clift RA, Witherspoon RP, Appelbaum FA, Sanders JE, Stewart PS, Thomas ED (1983) Predictive factors in chronic graft-versus-host disease in patients with aplastic anemia treated by marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Annals of internal medicine* 98(4), 461–466.
137. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED (2003) Chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 9(4), 215–233. 10.1053/bbmt.2003.50026.

138. El-Cheikh J, Crocchiolo R, Furst S, Ladaique P, Castagna L, Faucher C, Granata A, Oudin C, Lemarie C, Calmels B, Stoppa A-M, Schiano De Colella, Jean-Marc, Duran S, Chabannon C, Blaise D (2012) Lenalidomide plus donor-lymphocytes infusion after allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with high-risk multiple myeloma. *Exp. Hematol.* 40(7), 521–527. 10.1016/j.exphem.2012.02.009.
139. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Gherlone C, Lee J-J, Chen C, Oriol A, de la Rubia, Javier, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Fermand J-P, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T (2014) Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *The New England journal of medicine* 371(10), 906–917. 10.1056/NEJMoa1402551.
140. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, Petrucci MT, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM (2009) Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 23(11), 2147–2152. 10.1038/leu.2009.147.
141. Kuroda J, Kobayashi T, Tsutsumi Y, Yamamoto M, Ohshiro M, Sasaki N, Shimura Y, Mizutani S, Nagoshi H, Kiyota M, Nakayama R, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Shimazaki C, Taniwaki M (2010) Bortezomib for post-allogeneic hematopoietic stem transplantation relapse and GVHD in multiple myeloma: a single institute experience. *International journal of hematology* 92(4), 669–672. 10.1007/s12185-010-0709-3.
142. Bruno, Patriarca, Sorasio, Mattei, Montefusco, Peccatori, Bonifazi, Petrucci, Milone, Guidi, Giaccone, Rotta, Fanin, Boccadoro, Corradini (2006) Bortezomib with or without dexamethasone in relapsed multiple myeloma following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 2006; 91:837-839
143. Montefusco V, Spina F, Patriarca F, Offidani M, Bruno B, Montanari M, Mussetti A, Sperotto A, Scortechini I, Doderio A, Fanin R, Valagussa P, Corradini P (2013) Bortezomib plus dexamethasone followed by escalating donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma relapsing or progressing after allogeneic stem cell trans-

- plantation. *Biology of blood and marrow transplantation journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 19(3), 424–428. 10.1016/j.bbmt.2012.10.032.
144. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhtman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine D-L, Feng H, Girgis S, van de Velde, Helgi, Deraedt W, Harousseau J-L (2011) Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet. Oncology* 12(5), 431–440. 10.1016/S1470-2045(11)70081-X.
145. Biagi JJ, Mileskin L, Grigg AP, Westerman DW, Prince HM (2001) Efficacy of thalidomide therapy for extramedullary relapse of myeloma following allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 28(12), 1145–1150. 10.1038/sj.bmt.1703292.
146. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, Lilienfeld-Toal M von, Orlopp K, Schmidt-Wolf I, Gorschlüter M (2006) A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *British journal of haematology* 132(5), 584–593. 10.1111/j.1365-2141.2005.05914.x.
147. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, Dispenzieri A, Kumar S, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Dingli D, Zeldenrust S, Fonseca R, Bergsagel PL, Roy V, Stewart AK, Laumann K, Mandrekar SJ, Reeder C, Rajkumar SV, Mikhael JR (2011) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 118(11), 2970–2975. 10.1182/blood-2011-04-348896.

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Daniel Wolff für die Überlassung und Ermöglichung dieser Arbeit, für seine ausgezeichnete Betreuung und die stets freundliche, geduldige sowie kompetente Unterstützung während der gesamten Erstellung meiner Arbeit.

Ebenfalls danken möchte ich allen Mitarbeitern der Knochenmarktransplantations-Ambulanz und des Archivs des Universitätsklinikums Regensburg für den problemlosen Zugang zu den Patientenakten und die Hilfe bei der Aktenrecherche.

Ein herzlicher Dank geht auch an Karl für das Korrekturlesen.

Nicht zuletzt danke ich meiner kleinen Familie Rupert und Nora für ihre unendliche Geduld, die Entbehrungen und Aufmunterungen während des Studiums und der Erstellung dieser Arbeit.

Vor allem möchte ich auch meinen Eltern danken, die mich nicht nur bei meiner Doktorarbeit, sondern das ganze Studium über sehr unterstützt und immer an mich geglaubt haben. Zum Dank dafür widme ich diese Arbeit meinen Eltern.