

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

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 anderen 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.