

Anja Mangatter

Dr. med.

Ergebnisse der Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit systemischer Leichtketten-Amyloidose

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. U. Hegenbart

Amyloidosen sind seltene Erkrankungen, denen pathogenetisch eine Proteinefehlfaltung zugrunde liegt. Aufgrund der Konformationsänderung lagern sich die Proteine extrazellulär als unlösliche fibrilläre Aggregate in Organen und Geweben ab. Die Folge sind Funktionsstörungen der Organe bis hin zum Organversagen. Die Leichtketten- (AL-) Amyloidose ist die häufigste systemische Amyloidose in industrialisierten Ländern. Ursächlich ist meist eine monoklonale Plasmazellpopulation, welche die amyloidogenen Leichtketten produziert. Die Therapie der systemischen AL-Amyloidose zielt auf die Eradikation des zugrunde liegenden Plasmazellklons ab. Die Hochdosischemotherapie mit Melphalan gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation ist eine sehr effektive Therapieoption. Jedoch kommt angesichts eingeschränkter Organfunktionen nur ca. ein Viertel aller AL-Amyloidose Patienten bei Diagnosestellung für diese in Frage.

Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität und Toxizität der Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation bei 121 konsekutiven an einer systemischen AL-Amyloidose erkrankten Patienten retrospektiv zu evaluieren. Zwischen 1998 und 2007 konnten 100 der vorgesehenen Patienten an der Medizinischen Klinik V der Universitätsklinik Heidelberg transplantiert werden. Zehn Patienten wurden zwar der Stammzellmobilisierung unterzogen, kamen danach aber nicht mehr für die Hochdosischemotherapie in Frage. Bei den restlichen 11 Patienten musste bereits vor der Stammzellmobilisierung von der geplanten Therapie Abstand genommen werden.

Die Toxizität zeigte sich mit einem medianen Toxizitätsgrad von 3 für die infektiöse und nicht-infektiöse Toxizität akzeptabel. Die Therapie-assoziierte Mortalität war mit 3% sehr niedrig und konnte von 7% vor 2004 auf 0% seit 2004 reduziert werden. Damit gehört die Therapie-assoziierte Mortalitätsrate dieser Arbeit zu den niedrigsten bisher im Rahmen der Hochdosischemotherapie mit Melphalan kombiniert mit einer autologen Stammzelltransplantation berichteten.

Das hämatologische Ansprechen ist mit einer kompletten Remissionsrate von 43% (40/92 Patienten) und einer partiellen Remissionsrate von 33% (30/92 Patienten) sehr gut. Als signifikante Einflussfaktoren auf die beste hämatologische Remission nach Transplantation konnten in der multivariaten Analyse eine stattgehabte Induktionstherapie und das Erreichen einer hämatologischen Remission vor Beginn der Transplantation identifiziert werden. Diese Erkenntnis ist neu und sollte in künftigen prospektiven Studien weiter evaluiert werden. Auch die Rate des Organansprechens ist mit 46% (41/90 Patienten) hoch. Es zeigte sich, wie auch vielfach in der Literatur, ein hochsignifikanter Einfluss der hämatologischen Remission nach Transplantation auf das Organansprechen. Das mediane Gesamtüberleben war nach einer medianen Nachbeobachtung von 38 Monaten noch nicht erreicht. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 69,8%. In der multivariaten Analyse zeigten das Vorliegen von Kappa-Leichtketten, das Erreichen einer hämatologischen Remission vor Beginn der Transplantation und die Abwesenheit eines Herzbefalls einen signifikant positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zudem konnte ein hochsignifikanter Einfluss der hämatologischen Remission und des Organansprechens nach Transplantation auf das Überleben nachgewiesen werden. Das mediane ereignisfreie Überleben lag bei 31,1 Monaten und die ereignisfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei 32,7%. Als signifikante Einflussfaktoren stellten sich in der multivariaten Analyse eine geringere Plasmazellinfiltration im Knochenmark vor Beginn der Therapie, eine stattgehabte Induktionstherapie und das Erreichen einer hämatologischen Remission vor Beginn der Transplantation heraus.

Zusammenfassend erwies sich die Hochdosischemotherapie mit Melphalan gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation in Kombination mit einer Induktionstherapie hinsichtlich hämatologischer Remission, Organansprechen und Überleben bei akzeptabler Toxizität und äußerst geringer Therapie-assoziiertes Mortalität als sehr effektiv. Durch die Identifizierung bedeutender Einflussfaktoren auf die hämatologische Remission, das Organansprechen und das Überleben kann die Therapie der AL-Amyloidose Patienten optimiert und somit ihre Prognose zukünftig weiter verbessert werden. Ergebnisse dieser Arbeit haben dazu geführt, dass im August 2012 eine prospektive internationale Phase III Studie in Europa startete, die den Einfluss neuer Medikamente in der Induktionstherapie auf das Überleben überprüft.