

Mathilde Fougereau
Dr. med.

Vergleichende Analyse von Therapieansprechen und -toxizität der Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation in der Erstlinien- und Rezidivtherapie von Patienten mit Multiplem Myelom

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab

Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste hämatologische Neoplasie weltweit und durch eine klonale Vermehrung maligner Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert. Transplantationsfähige Patienten bekommen in der Erstlinie standardmäßig eine HDCT gefolgt von einer ABSZT. Weniger klar sind die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Verfahrens in der Rezidiv-Situation. Deswegen wurden in dieser Promotionsarbeit Therapieansprechen und -toxizität einer im Rezidiv erfolgten HDCT und ABSZT untersucht und mit Ansprechen und Toxizität der Erstlinientransplantation in der gleichen Patientenkohorte verglichen. 44 an einem Multiplem Myelom erkrankte Patienten, die mit einer HDCT und ABSZT sowohl in der Erstlinie als auch zwischen April 2016 und April 2018 im Rezidiv am Universitätsklinikum Heidelberg behandelt wurden, stellen das Studienkollektiv dieser retrospektiven klinischen Studie dar. Dabei erfolgte eine hochpotente KRd-basierte Re-Induktionstherapie im Rezidiv.

Ziel war zum einen Therapietoxizität und -ansprechen einer Rezidiv-Transplantation nach moderner Re-Induktionstherapie zu analysieren, zum anderen Prädiktoren hierfür unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Erstlinientransplantation zu identifizieren.

Obwohl signifikant mehr Komorbiditäten im Rezidiv als in der Erstlinie bestanden, war die Toxizität im Rezidiv ähnlich hoch wie in der Erstlinie und es fand sich keine therapieassoziierte Mortalität. Weil manche Patienten G-CSF im Rezidiv erhielten, nicht aber in der Erstlinie, war die Leukozyten-Rekonstitutionsdauer im Rezidiv signifikant kürzer als in der Erstlinie ($p < 0,001$). In der Erstlinie wurden zudem bei mehr Patienten Erythrozytenkonzentrate transfundiert ($p=0,04$). Die mediane Diarrhö-Dauer war dahingegen signifikant länger im Rezidiv verglichen mit der Erstlinie ($p < 0,001$).

Als unerwünschte Therapiewirkung war nur das Auftreten einer Mukositis höheren Grades (\geq Grad 2) in der Erstlinie mit einem wiederholten Auftreten im Rezidiv signifikant assoziiert ($p=0,03$).

Mit einem Median von 23,3 Monaten war das PFS im Rezidiv signifikant kürzer als in der Erstlinie ($p=0,005$). Die Remissionstiefen in der Erstlinie und im Rezidiv unterschieden sich nicht signifikant voneinander zu den entsprechenden folgenden Zeitpunkten: nach (Re-)Induktionstherapie, nach (Rezidiv-)HDCT/Transplantation sowie bezogen auf die beste Remission innerhalb der gesamten jeweiligen Therapielinie.

Die Analysen zeigen, dass insbesondere das Ansprechen auf die Re-Induktionstherapie ($p < 0,002$) und die Durchführung einer Erhaltungstherapie im Rezidiv ($p=0,02$) das PFS im Rezidiv verlängern können. Diese Tatsachen betonen die Wichtigkeit kombinierter potenter Re-Induktionstherapieregime und Erhaltungstherapie nach HDCT und ABSZT im Rezidiv heutzutage.

Früheren retrospektiven Studien entsprechend konnte zudem eine Tendenz zu einem längeren PFS im Rezidiv bei längerer Remissionsdauer in der Erstlinie nachgewiesen werden. Tiefe Remissionen in der Erstlinie waren außerdem mit tiefen Remissionen im Rezidiv assoziiert. Dieser Zusammenhang war für die \geq VGPR-Rate nach (Re-)Induktion ($p=0,02$), die \geq nCR-Rate nach HDCT/Transplantation in der Erstlinie bzw. im Rezidiv ($p=0,01$) und die \geq nCR-Rate bezogen auf die besterreichte Response über die jeweilige

Therapielinie ($p=0,03$) signifikant. Hiermit ist das Ansprechen in der Erstlinie ein Prädiktor für dasjenige im Rezidiv.

Zusammenfassend erbrachten HDCT und ASZT im Rezidiv nach moderner Re-Induktionstherapie mit KRd in dieser Studie ein langes PFS bei gleichzeitig guten Ansprechraten und beherrschbarer Toxizität ohne therapieassoziierte Todesfälle. Wegen ihrer retrospektiven Natur und monozentrischen Durchführung sowie der begrenzten Kohortengröße ist die Aussagekraft dieser Studie dennoch limitiert. Die Frage, wie sich dieses Therapieverfahren bezüglich Ansprechen und Toxizität gegenüber der alleinigen Verabreichung neuer Substanzen im Rezidiv ohne konsolidierende HDCT und ABSZT positioniert, war nicht Gegenstand dieser Studie und bleibt somit weiterhin offen. Wichtig sind im Weiteren daher prospektive, randomisiert kontrollierte Studien, die die wiederholte HDCT/ABSZT nach moderner Re-Induktionstherapie im Rezidiv und mit anschließender Erhaltungstherapie mit alleinigen potenten Rezidiv-Therapieregimen direkt vergleichen.