

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

Eine späte, dritte Hochdosis-Chemotherapie als wirksame Rezidivbehandlung des
fortgeschrittenen multiplen Myeloms

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Susanne Strifler
aus Würzburg

Würzburg, September 2016

Referent: Prof. Dr. med. Stefan Knop

Korreferent: Prof. Dr. med. Markus Böck

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2017

Die Promovendin ist Ärztin

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	MELPHALAN-BASIERTE HOCHDOSISTHERAPIE UND AUTOLOGE TRANSPLANTATION (ASCT) IN DER BEHANDLUNG DES MULTIPLN MYELOMS	1
1.1.1	VON DER REZIDIV- ZUR ERSTLINIEN-THERAPIE	1
1.1.2	TANDEM-HOCHDOSISTHERAPIE MIT AUTOLOGER STAMMZELLTRANSPLANTATION (ASCT2)	2
1.1.3	STELLENWERT DER ASCT IN REZIDIV-SITUATIONEN (SALVAGE ASCT)	3
1.2	PROBLEM DER KONTINUIERLICHEN REZIDIVTHERAPIEN – ERSCHÖPFTE KNOCHENMARK-RESERVEN	4
1.3	IDEE UND ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT	4
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	7
2.1	AUSWAHLKRITERIEN	7
2.2	PATIENTEN-KOLLEKTIV	7
2.2.1	ERHOBENE PARAMETER UND CHARAKTERISTIKA	7
2.2.2	VORTHERAPIEN	10
2.2.3	DRITTE AUTOLOGE TRANSPLANTATION (ASCT3)	10
2.3	DEFINITIONEN	12
2.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG UND DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	13
3	<u>ERGEBNISSE</u>	15
3.1	ASCT2	15
3.2	ASCT3	17
3.2.1	GESAMTANSPRECHEN / OVERALL RESPONSE RATE (ORR)	17
3.2.2	PROGRESSIONS-FREIES ÜBERLEBEN (PFS) UND DAUER DES ANSPRECHENS (DOR)	18
3.2.3	MEDIANES GESAMTÜBERLEBEN / OVERALL SURVIVAL (OS)	21
3.2.4	RE-INDUKTION	22
3.2.5	STAMMZELL-ENGRAFTMENT UND HÄMATOPOESE	23
3.2.6	THERAPIE-ASSOZIIERTE MORTALITÄT (NRM) & TOXIZITÄT	24
3.2.7	LEBENSQUALITÄT	26
4	<u>DISKUSSION</u>	27
4.1	WIRKSAMKEIT	27
4.2	SICHERHEIT	34
4.3	HÄMATOPOETISCHER BENEFIT	36
4.4	LIMITATIONEN UND PERSPEKTIVEN	37
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	41
6	<u>ANHANG</u>	43
6.1	GLOSSAR	43
6.2	STADIENEINTEILUNG	45
6.3	BEURTEILUNG DES THERAPIE-ANSPRECHENS - IMWG-KRITERIEN ^{99,125}	46
6.4	RISIKOSTRATIFIZIERUNG – ZYTOGENETIK	47
6.5	DATENTABELLEN	48
7	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	51
	<u>DANKSAGUNG</u>	
	<u>LEBENS LAUF</u>	

1 Einleitung

Das multiple Myelom ist eine, trotz aller Therapiefortschritte der letzten Jahre nach wie vor als unheilbar anzusehende, von einer klonalen Plasmazell-Population ausgehende hämatologische Neoplasie, die jährlich 1,6 % aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen in den USA¹ und 0,8 % weltweit² ausmacht. Jährlich liegt damit die Zahl der Neuerkrankungen weltweit bei etwa 114.000 (Inzidenz zwischen 0,4 und 5/ 100.000 je nach Weltregion), ca. 1 % aller Krebs-assoziierten Todesfälle (80.000 pro Jahr) lassen sich auf diese Erkrankung zurückführen². Unter den hämatologischen Neoplasien stellt das multiple Myelom mit ca. 15 %³ die dritthäufigste Erkrankung dar.

Das Überleben nach Erstdiagnose hat sich in den letzten Jahren zwar deutlich gebessert⁴⁻⁸ (5-Jahres Überlebensrate 1975: 27 %; 1991: 31 %)¹, basierend auf Daten des US-amerikanischen Krebsregisters SEER liegt die 5-Jahres Überlebensrate aber aktuell weiterhin nur bei 47 %¹, was im Umkehrschluss bedeutet, dass in etwa die Hälfte aller Myelom-Patienten nach wie vor innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose verstirbt.

1.1 Melphalan-basierte Hochdosistherapie und autologe Transplantation (ASCT) in der Behandlung des multiplen Myeloms

1.1.1 Von der Rezidiv- zur Erstlinien-Therapie

Mitte der 1980er Jahre wurden von McElwain⁹ und Cavo¹⁰ erstmalig Daten zur myeloablativen Hochdosis-Melphalan-Behandlung (HDT) des multiplen Myeloms (MM) publiziert. Die Melphalan-Monotherapie^{9,10} wurde dabei aufgrund des ungünstigen Toxizitätsprofils schnell zugunsten der Kombination mit einer anschließenden autologen Stammzelltransplantation^{9,11-21} (ASCT) verlassen. Zunächst befassten sich die Autoren überwiegend retrospektiver Untersuchungen dabei mehrheitlich mit der autologen Transplantation als Rezidivtherapie bzw. Behandlungsoption bei refraktären Patienten, und kamen hier durchweg zu positiven Ergebnissen.

1996 konnten Attal et al.²² erstmalig auch prospektiv-randomisiert eine Überlegenheit der ASCT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie für die Erstlinien-Behandlung sowohl hinsichtlich des Gesamtansprechens und der Rate an kompletten Remissionen, als auch des Ereignis-freien sowie des Gesamtüberlebens für Patienten unter 65 Jahren zeigen. Child et al.²³ konnten 2003 in einer ebenfalls prospektiv ausgelegten Studie mit 400 Patienten diese Ergebnisse bestätigen.

Die Entwicklungen der letzten Jahre zusammenfassend, ist das Konzept der Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation aufgrund eines gegenüber einer konventionellen Chemotherapie überwiegend besseren progressionsfreien Überlebens (PFS), ereignisfreien Überlebens (EFS) und Gesamtüberlebens (OS) inzwischen in der Erstlinienbehandlung seit vielen Jahren fest verankerter Hauptbestandteil in der Behandlung des multiplen Myeloms²²⁻³⁶.

1.1.2 Tandem-Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT2)

Nach Einzug der HDT/ASCT in die Behandlung des multiplen Myeloms wurde mit zunehmender Erkenntnis hinsichtlich der Bedeutung einer möglichst optimalen Remission im Rahmen der Erstlinien-Therapie auch der Stellenwert einer frühzeitigen Melphalan-basierten Tandem-Hochdosistherapie mit zweiter autologer Stammzelltransplantation (Tandem-HDT/ASCT2) untersucht³⁷⁻⁴². Obwohl die Bedeutung einer möglichst optimalen, frühzeitigen Remission für das PFS in zahlreichen Studien gezeigt^{22,25,43,44}, und diesbezüglich bereits ein Vorteil für eine Tandem-HDT/ASCT2 in prospektiv-randomisierten Studien gesehen werden konnte^{40,42}, ist im Zeitalter neuer, Proteasomeninhibitor- und IMiD-basierter Induktionstherapien der Stellenwert dieser Behandlung bei insgesamt noch nicht ausreichender Datenlage wieder Gegenstand der Diskussion^{25,34,45}.

Mit Zulassung des ersten Immunmodulators (IMiD) Thalidomid im Jahr 2006 und des ersten Proteasomen-Inhibitors (PI) Bortezomib 2003 durch die FDA sowie deren Nachfolge-Substanzen stehen gegenüber der klassischen Alkylantien-Therapie sowohl in der Erstlinienbehandlung⁴⁶⁻⁵⁸ wie auch im Rezidiv⁵⁹⁻⁶⁸

erstmals gleichwertige bzw. bei kombiniertem Einsatz vielfach überlegene Substanzen zur Verbesserung von PFS und OS zur Verfügung. Daher sind die sog. „novel agents/neuen Substanzen“ inzwischen sowohl in der Erstlinienbehandlung wie auch im Rezidiv bzw. im Falle einer refraktären Erkrankung akzeptierter integraler Bestandteil der Behandlung des multiplen Myeloms^{25,31,69-71} und Gegenstand sämtlicher gültiger Behandlungsrichtlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften^{24,26,28-30,32,72}.

Zwei große Meta-Analysen^{38,73} befassten sich auch unter diesem Aspekt 2009 bzw. 2013 ausführlich mit einem Vergleich zwischen single und Tandem-ASCT, ohne zu einem eindeutigen Ergebnis zu kommen. Letztlich fehlen abgeschlossene prospektiv-randomisierte Studien, die diese Fragestellung auch im Hinblick auf neue Induktions-Schemata beantworten.

1.1.3 Stellenwert der ASCT in Rezidiv-Situationen (salvage ASCT)

Im Jahr 2012 konnten Kumar et al.⁷⁴ retrospektiv zeigen, dass letztlich auch nach Etablierung der „novel agents“ eine große Subgruppe refraktärer bzw. Patienten mit Krankheitsrückfall bestehen bleibt, deren niedriges Gesamtansprechen (ORR) von nur etwa 30 % sowie ein medianes OS von lediglich 9 Monaten die Notwendigkeit weiterführender Therapiekonzepte unterstreichen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Wang et al. 2014, wobei in dieser Untersuchung zumindest ein signifikant besseres OS für diejenigen Patienten gezeigt werden konnte, die trotz fehlendem Ansprechen oder Krankheitsprogress nach Lenalidomid und Bortezomib-Exposition Pomalidomid bzw. Carfilzomib erhalten hatten (6,8 vs. 12,8 Monate)⁷⁵.

Unabhängig vom nicht abschließend geklärten Stellenwert einer Tandem-ASCT befassen sich etliche Studien mit der Frage nach einer neuerlichen Hochdosis-Therapie im Fall eines Krankheitsrezidivs. Cook et al.⁷⁶ konnten 2014 erstmalig anhand prospektiver Daten einer randomisiert-kontrollierten Studie ein signifikant längeres PFS nach PI-haltiger Re-Induktion und anschließender zweiter Hochdosistherapie im Vergleich zu einer der Induktion folgenden Cyclophosphamid-Therapie (19 vs. 11 Monate) zeigen. Darüber hinaus konnten in zahlreichen weiteren Studien für eine späte zweite HDT/ASCT im

Krankheitsrezidiv reproduzierbar Sicherheit und Wirksamkeit sowie Überlegenheit gegenüber konventionellen Therapieschemata gezeigt werden⁷⁶⁻⁸⁹, sodass auch dieses Behandlungskonzept in Abhängigkeit von den Vortherapien weiterhin einen festen Platz in der Behandlung des relabierten/refraktären Myeloms (RRMM) hat^{27,90,91}.

1.2 Problem der kontinuierlichen Rezidivtherapien – Erschöpfte Knochenmark-Reserven

Mit Ausnahme der autologen Transplantation machen nahezu alle Rezidivtherapien unabhängig von der jeweiligen Substanzkombination eine kontinuierliche Medikamentengabe bis zum neuerlichen Krankheitsprogress notwendig. Hieraus ergibt sich aus der klinischen Erfahrung heraus neben einem Kostenaspekt insbesondere auch das Problem einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Knochenmark-Reserven, insbesondere bei bereits intensiv vorbehandelten Patienten. Hieraus resultieren trotz des Einsatzes hämatopoetischer Wachstumsfaktoren und Blutprodukten nicht selten prolongierte Therapiepausen aufgrund einer zunehmenden Hämatotoxizität sowie deren Folgekomplikationen. Zudem werden häufig Dosisreduktionen unter Inkaufnahme einer reduzierten Wirksamkeit notwendig; mitunter kann auch ein gänzlicher Therapieabbruch Folge dessen sein. Korrespondierend mit der klinischen Praxis konnte gerade auch für PIs und IMiDs der dritten Generation reproduzierbar^{59,67,68,92-95} eine nicht unerhebliche Rate an hämatologischen Toxizitäten Grad 3 und 4 (Neutropenie 16,6 % – 58,8 %; Anämie 9,4 % – 34%; Thrombopenie 27,3 % – 34 %) gezeigt werden.

1.3 Idee und Zielsetzung dieser Arbeit

Trotz einer großen Anzahl vielversprechender neuer Therapieoptionen im Bereich von IMiDs, PIs und gänzlich neuer immuntherapeutischer Behandlungsansätze stellt die Behandlung eines Myelom-Patienten im späten Krankheitsrezidiv, insbesondere nach vorheriger Lenalidomid- und Bortezomib-Exposition, eine große Herausforderung dar, und erfordert kontinuierlich neue Therapiekonzepte. Auf Grundlage neuer Erkenntnisse zur klonalen Evolution des multiplen Myeloms^{96,97} ebenso wie anhand von positiven Ergebnissen einer zweiten

HDT/ASCT im Rezidiv erscheint eine Melphalan-Reexposition mit zeitlicher Latenz zur initialen Hochdosistherapie als ein sinnvoller Therapieansatz. Darüber hinaus ergibt sich aus klinischen Erfahrungen im Einzelfall die Frage nach der Möglichkeit einer Besserung der hämatopoetischen Funktion durch eine neuerliche autologe Stammzelltransplantation. Da in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Würzburg eine Tandem-Hochdosistherapie in der Erstlinienbehandlung als Standard angesehen, und üblicherweise darüber hinaus ein drittes vollwertiges Stammzell-Transplantat in Reserve dauerhaft kryokonserviert wird, entwickelte sich aus dieser Fragestellung das Konzept einer dritten Melphalan-basierten autologen Stammzelltransplantation im späten Myelom-Rezidiv (ASCT3).

Die vorliegende Arbeit befasst sich daher retrospektiv mit der Durchführbarkeit, Effektivität sowie Sicherheit dieser Therapieform bei bereits intensiv vorbehandelten Myelom-Patienten in einer Rezidivsituation.

2 Material und Methoden

Für diese Studie wurden Daten von 61 an einem multiplen Myelom erkrankten Patienten aus den Universitätskliniken Würzburg, Freiburg, Dresden, Ulm, Jena und Rostock der Jahre 2003 bis 2015 retrospektiv analysiert. Sämtliche Daten wurden doppelt pseudonymisiert, die jeweiligen Schlüssel zur Dekodierung getrennt voneinander aufbewahrt. Sämtliche Patienten hatten im Rahmen ihrer Behandlung gemäß den im jeweiligen Behandlungszentrum gültigen Richtlinien grundsätzlich der Erfassung von Daten zur Krankheitsgeschichte und Therapie sowie Datenschutz-konformer Weiterverwendung zugestimmt.

2.1 Auswahlkriterien

Ausgewählt wurden diejenigen Patienten, die sich sowohl in der Erstlinienbehandlung einer ausschließlich Melphalan-basierten Tandem-Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterzogen hatten, als auch im weiteren Krankheitsverlauf eine dritte autologe Transplantation (ASCT3) im Rahmen einer ebenfalls Melphalan-basierten Rezidivtherapie erhielten.

Der Nachuntersuchungszeitraum nach ASCT3 musste dabei mindestens 90 Tage betragen.

2.2 Patienten-Kollektiv

2.2.1 Erhobene Parameter und Charakteristika

Erhoben wurden neben personenbezogenen Informationen sowohl krankheits-spezifische Daten, wie auch Parameter die Behandlung vor, im Rahmen sowie nach dritter Transplantation betreffend (vgl. Tab. 1 und 2 sowie Tab. 10–13).

erhobene Parameter

personenbezogene Daten	Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose
MM-Charakteristika	Subtyp, ISS-Stadium, Stadium nach Salmon und Durie, molekulare Zytogenetik, Zeitpunkt der Erstdiagnose
ASCT2	Zeitpunkt, Remission nach ASCT2, PFS
Therapielinien bis ASCT3	Anzahl, Therapie mit Len u./o. Bor, Refraktärität ggü. Len u./o Bor
ASCT3	Remissionsstatus vor ASCT3, Zeitpunkt, Alter u. – CD34-Zahl des Stammzelltransplantats, Re-Induktion, Melphalan-Dosis, Melphalan in Kombination, Toxizität (CTCAE)
Endpunkte	ORR, PFS, medianes OS, Toxizitäten (CTCAE), engraftment, quality of life

Tab. 1 erhobene Parameter

Das untersuchte Kollektiv umfasste insgesamt 61 Patienten. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren die Patienten im Mittel 59 Jahre (36–72 Jahre) und zu Beginn der dritten Hochdosistherapie 63 Jahre (38–77 Jahre) alt.

Charakteristika	n	Häufigkeit
Zentrum	61	
Würzburg	40	65,6 %
Freiburg	7	11,5 %
Dresden	4	6,6 %
Ulm	5	8,2 %
Jena	3	4,9 %
Rostock	2	3,3 %
Geschlecht		
männlich	40	65,6 %
weiblich	21	34,4 %
MM-Subtyp		
IgG		
kappa	21	34,4 %
lambda	15	24,6 %
IgA		
kappa	11	18,0 %
lambda	4	6,6 %
Bence Jones		
kappa	6	9,8 %
lambda	3	4,9 %
andere	1	1,6 %
ISS bei ED		
I	30	49,2 %
II	8	13,1 %
III	10	16,4 %
unbekannt	13	21,3 %
Salmon/Durie bei ED		
IA	7	11,5 %
IB	1	1,6 %
IIA	10	16,4 %
IIB	0	
IIIA	39	63,9 %
IIIB	4	6,6 %

Tab. 2 Patienten - Charakteristika

Von 50 Patienten (83 %) waren zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb des Krankheitsverlaufs zytogenetische Untersuchungen verfügbar: In 45 Fällen (73,8 %) bestand, definiert nach den derzeit gültigen EBMT-Kriterien²⁶, eine Standard-Risikoprofil; 5 Patienten (8,2 %) gehörten zur zytogenetischen Hochrisiko-Gruppe (17p13 del, t(4;14), t(14;16), amp1q21, del1p).

2.2.2 Vortherapien

Bis zum Zeitpunkt der dritten autologen Transplantation waren die Patienten im Mittel drei Mal vortherapiert worden (1–10 Therapie-Linien), wobei eine initiale Tandem-Transplantation zusammen mit der zugehörigen Induktionstherapie sowie der anschließenden Stammzellmobilisierung und einer etwaigen Erhaltungstherapie als eine Therapie-Linie definiert wurde.²⁹

Im Rahmen der Vortherapien waren 73,8 % der Behandelten (n = 45) bereits mit Lenalidomid und 83,6 % der Patienten (n = 51) mit Bortezomib therapiert worden; in 68,9 % der Fälle (n = 42) hatten die Patienten bereits beide Substanzen erhalten. 19 (31,1 %) Patienten hatten im Rahmen ihrer Vortherapien weder Bortezomib noch Lenalidomid erhalten. Von den übrigen 12 Patienten hatten drei (4,9 %) lediglich Lenalidomid sowie neun (14,8 %) Bortezomib erhalten.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv hatten sich zum Zeitpunkt der dritten Transplantation ein Fünftel der Patienten (n = 12/19,7 %) refraktär gegenüber beiden Substanzen (im Folgenden doppelrefraktär) gezeigt; 13 Patienten (21,3 %) hatten zumindest auf eine der beiden Substanzen kein Ansprechen mehr gezeigt.

2.2.3 Dritte autologe Transplantation (ASCT3)

Der Abstand zwischen der initialen Tandem-HDT und ASCT3 betrug im Mittel 54 Monate (5–131 Monate). In 30 Fällen (49,2 %) erfolgte vor der eigentlichen dritten Transplantation eine Re-Induktion:

Remissionsstatus vor ASCT3 (n)	davon Pat. mit Re-Induktion
CR (1)	1
VGPR (5)	2
PR (12)	8
MR (1)	0
SD (6)	5
PD (36)	14

Tab. 3 Re-Induktion vor ASCT3

Vor ASCT3 befand sich lediglich ein Patient in einer kompletten Remission (CR), fünf weitere Patienten in einer sehr guten partiellen Remission (VGPR), in 12 Fällen konnte eine partielle Remission (PR) dokumentiert werden. Die Mehrheit der Betroffenen wurde bei progredienter Grunderkrankung zum dritten Mal autolog transplantiert.

Alle Patienten wurden unmittelbar vor Transplantation mit einem Melphalan-Mono oder einem Melphalan-basierten Regime behandelt, wobei in 25 Fällen eine Kombinationstherapie mit anderen Chemotherapeutika bzw. IMiDs erfolgte. Die mittlere Melphalan-Dosis betrug $100\text{mg}/\text{m}^2$ ($30\text{--}200\text{mg}/\text{m}^2$). In der Mehrheit der Fälle mit Kombinationspartnern kam dabei Bortezomib zum Einsatz ($n = 21$).

In sieben Fällen wurde vor der dritten Transplantation eine erneute Stammzellsammlung durchgeführt (4x aus Cyclophosphamid/Etoposid in teils altersadaptierter Dosierung, 1x aus Ifosfamid/Etoposid/Epirubicin, in zwei Fällen Therapieregime unbekannt); alle übrigen Patienten erhielten bereits zum Zeitpunkt der ersten Transplantation kryokonservierte Stammzellpräparate. Das mediane Alter der Präparate betrug 52 Monate, wobei im Mittel $3,15 \times 10^6$ CD34-positive autologe Zellen pro kg Körpergewicht übertragen wurden. Im Fall der neu gesammelten Transplantate lag die mittlere transplantierte Anzahl bei $2,7 \times 10^6$ CD34-positiven autologe Zellen pro kg Körpergewicht.

2.3 Definitionen

Die Beurteilung des Remissionsstatus' sowie die Definition eines etwaigen Nichtansprechens (vgl. Tab. 12) erfolgten analog der Empfehlungen des *International Myeloma Workshop Consensus Panel I* aus dem Jahr 2011³⁰ bzw. gültigen Remissionskriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)*^{99,100}.

PFS

Unter dem Begriff Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) wurde zum einen die Zeitspanne vom Datum der Tandem-Transplantation bis zum nachfolgenden Progress (PFS_ASCT2) bzw. zum anderen der Zeitraum von der dritten autologen Stammzelltransplantation bis zum Progress bzw. bis zum Tod erfasst (PFS_ASCT3) – abhängig davon, welches Ereignis zuerst eingetreten war.

DOR

Die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), welche, gemessen ab Therapiebeginn, lediglich die Ergebnisse der Patienten umfasst, welche mindestens eine partielle Remission erzielen konnten, wurde ebenfalls sowohl für ASCT2 (DOR_ASCT2) wie auch ASCT3 (DOR_ASCT3) erfasst.

OS

Das mediane Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) war definiert als Zeitspanne vom Datum der dritten autologen Transplantation bis zum Tod. Patienten, die am Ende des untersuchten Zeitraumes (19.02.2015) noch am Leben waren, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.

NRM

Die *non relapse mortality* (NRM) wurde definiert als Tod innerhalb von 90 Tagen nach ASCT3 unabhängig von der Ursache oder Tod im weiteren Verlauf aus jedem anderen Grund außer einem Krankheitsprogress.

2.4 Statistische Auswertung und Darstellung der Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software Prism 6 der Firma GraphPad sowie IBM SPSS statistics Version 21.

Sofern keine Normalverteilung vorlag, wurden nichtparametrisch Testverfahren angewandt. Mittels des Mann-Whitney-U-Testes für zwei unabhängige Stichproben, des Kruskal-Wallis-Testes für > 2 unabhängige Stichproben sowie des Wilcoxon-Testes für zwei abhängige Stichproben wurden Merkmale auf ihre Unterschiedlichkeit hin überprüft.

Ein etwaiger Zusammenhang von Werten wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman oder Pearson bzw. den Chi-Quadrat-Test sowie den Binomial-Test überprüft. Überlebenskurven wurden durch den Log rank-Test verglichen sowie ggf. eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt (s. u.).

Eine statistische Signifikanz wurde im Allgemeinen bei $p \leq 0,05$ angenommen; im Falle des Vergleiches mehrerer Überlebenskurven wurde das jeweilige Signifikanz-Niveau in Abhängigkeit von der Anzahl der durchgeführten Vergleiche (K) mittels Bonferroni-Korrektur bestimmt ($p = (0,05/K)$).

Im fortlaufenden Text wird im Folgenden jeweils der Median aufgeführt; die zugehörigen Spannweiten und Konfidenzintervalle finden sich im Anhang (Kapitel 6.5, Tab. 14–16).

3 Ergebnisse

3.1 ASCT2

In allen analysierten 61 Fällen hatten sich die Patienten in der Erstlinienbehandlung einer ausschließlich Melphalan-basierten Tandem-Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation unterzogen.

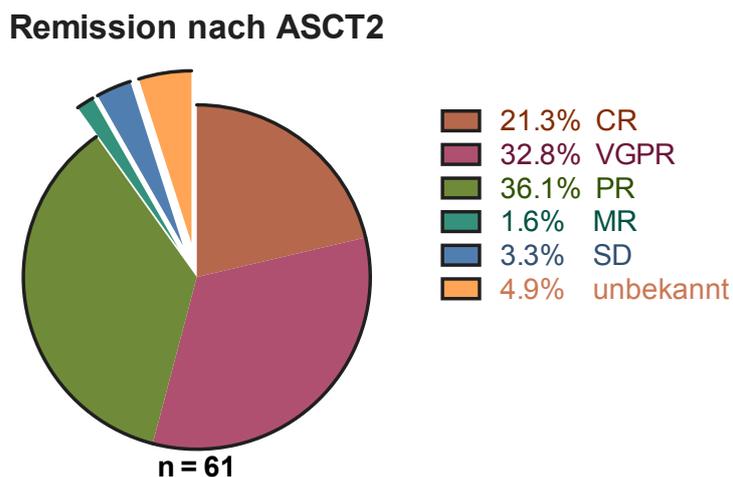


Abb. 1 Beurteilung des Ansprechens nach ASCT2

Das Gesamtansprechen (ORR) lag bei 91,7 %, wobei 13 Patienten eine komplette Remission (CR), 20 eine sehr gute partielle Remission (VGPR) und weitere 22 Patienten eine partielle Remission (PR) erlangten. In einem Fall war ein geringgradiges Ansprechen (MR) zu dokumentieren, in zwei Fällen konnte lediglich eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) erreicht werden; in drei Fällen lagen keine Informationen bezüglich des Ansprechens vor.

Bezogen auf alle Patienten lag das mediane progressionsfreie Überleben (PFS_ASCT2) bei 25 Monaten.

Setzt man Therapieansprechen und Dauer des PFS miteinander ins Verhältnis, zeigt sich dabei folgende Verteilung:

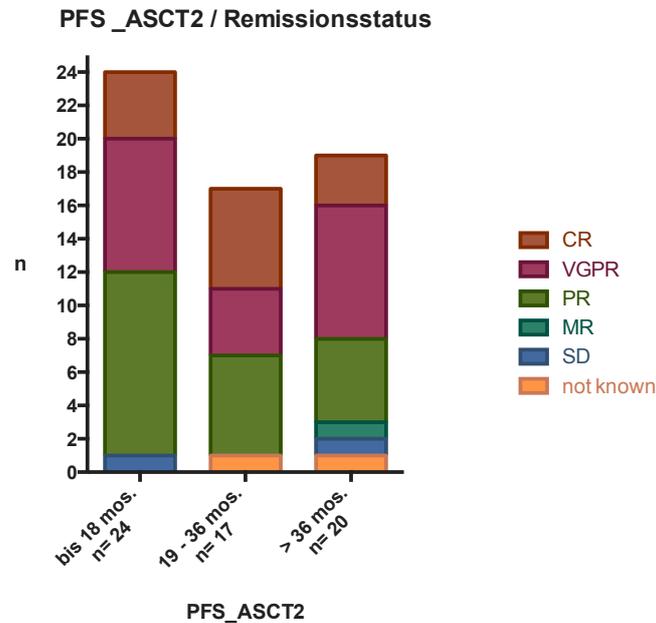


Abb. 2 PFS_ASCT2 sowie erzielter Remissionsstatus

Für diejenigen Patienten, die mindestens eine partielle Remission erreichten (ORR; n = 55) ließ sich daraus eine mediane DOR von 23 Monaten errechnen. In Abhängigkeit von der Remissionsqualität ergab sich in der Gruppe der Patienten mit einer kompletten Remission eine mediane DOR von 31 Monaten gegenüber 18

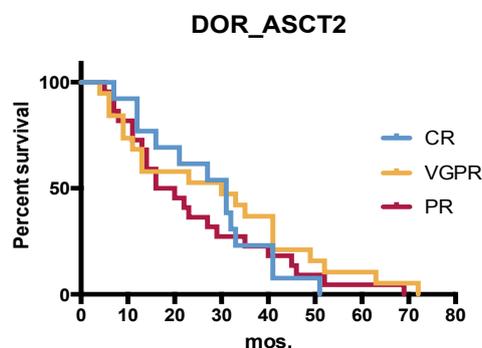


Abb. 3 DOR_ASCT2 in Abhängigkeit von Remissionsqualität

Monaten bei Patienten die lediglich eine partielle Remission erzielten, wobei sich die Überlebenskurven nicht signifikant unterschieden (p = 0,757).

3.2 ASCT3

3.2.1 Gesamtansprechen / overall response rate (ORR)

Nach Melphalan-basierter dritter Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation lag die ORR bei 59 %. In 18 Fällen konnte innerhalb eines Zeitraums von 90 Tagen nach Therapie ein partielles Ansprechen gezeigt werden, sieben Patienten erreichten eine VGPR und in 11 Fällen konnte eine komplette Remission dokumentiert werden.

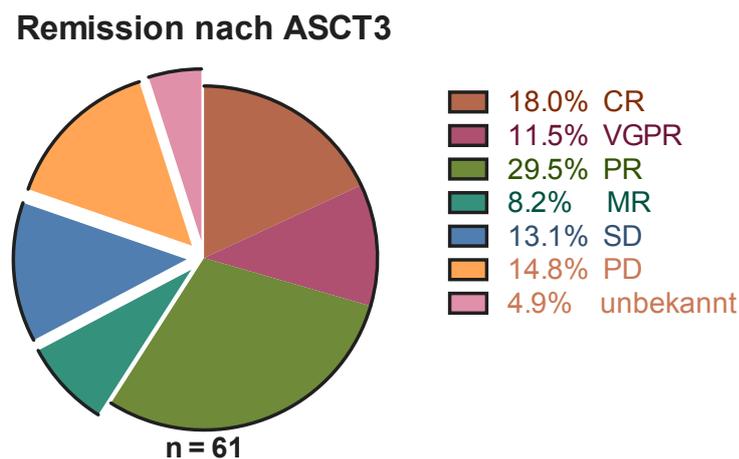


Abb. 4 Remissionsbeurteilung nach ASCT3

Im Vergleich zwischen den Patienten, die sich vor ASCT3 eine Re-Induktion unterzogen hatten (n = 30) und denjenigen, welche sich direkt einer dritten Hochdosistherapie unterzogen (n = 31), ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der ORR (70 % vs. 48,4 %, p = 0,264). Im Vergleich zwischen doppelrefraktären (n = 12) und nicht doppelrefraktären Patienten (n = 49) konnte hinsichtlich der ORR ebenfalls kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (33,3 % vs. 65,3 %, p = 0,135). Auch eine Hochrisiko-Zytogenetik (n = 5) war in dieser Untersuchung nicht mit einer signifikant abweichenden ORR verbunden (40 % vs. 72,5 %, p = 0,324).

3.2.2 Progressions-freies Überleben (PFS) und Dauer des Ansprechens (DOR)

In der vorliegenden Studie konnte nach ASCT3 ein mittleres Progressions-freies Überleben von 9 Monaten gezeigt werden, dabei mussten für 8 Patienten die Daten zensiert werden, da in insgesamt vier Fällen unmittelbar im Anschluss eine allogene Transplantation erfolgte, sowie für drei Patienten keine Information hinsichtlich des PFS vorlag; ein Patient verstarb unmittelbar während der Behandlung. Aus der o. g. notwendigen Zensur ergibt sich, dass zur Berechnung der DOR in 3 Fällen keine Möglichkeit bestand (n = 33), diese Patienten fließen jedoch in die Berechnung des Ansprechens mit ein (\geq PR; n = 36).

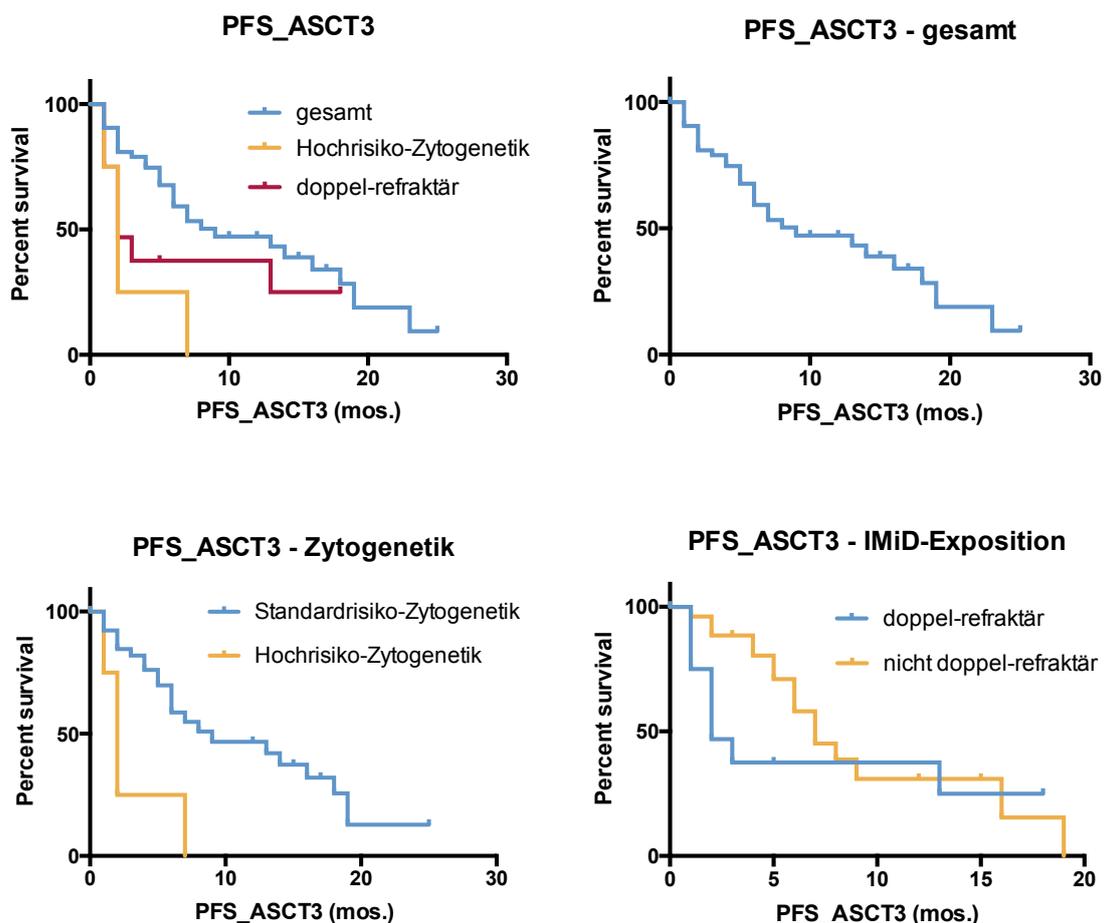


Abb. 5 Kaplan-Meier-Plots für das PFS nach ASCT3 in Abhängigkeit von Zytogenetik und Vortherapie

Die 12 Patienten, die sich in der Vergangenheit bereits als doppelrefraktär erwiesen hatten, unterschieden sich dabei im PFS nicht signifikant von den Patienten, die erfolgreich mit Lenalidomid und Bortezomib behandelt worden waren (2 vs. 7 Monate, $p = 0,297$). In der Gruppe der aufgrund ihrer Zytogenetik als Hochrisiko-Gruppe klassifizierten Patienten ($n = 4$) unterschied sich das PFS mit zwei Monaten signifikant von den Fällen ($n = 39$) mit einer als Standard-Risiko einzustufenden Zytogenetik (9 Monate, $p = 0,006$).

Mit der Frage nach einem etwaigen Zusammenhang wurden PFS nach initialer Tandem-Hochdosistherapie und Progressions-freies Überleben nach ASCT3 einander gegenübergestellt:

PFS_ASCT2 (Monate)	PFS_ASCT3 (Monate)	p (Signifikanz < 0,017)
0 bis 18	5 (n = 22)	0,009
19 bis 36	18 (n = 16)	0,414
über 36	23 (n = 15)	0,055
PFS_ASCT3 gesamt	9 (n = 61)	

Tab. 4 PFS nach ASCT3 in Abhängigkeit vom initialen PFS nach ASCT2

Für Patienten, die bereits durch die initiale Tandem-Transplantation nur weniger als eineinhalb Jahre Progressions-freies Überleben gewonnen hatten, zeigte sich im Vergleich zu den Patienten, die mehr als 36 Monate von ASCT2 profitiert hatten ein signifikant schlechteres PFS (5 vs. 23 Monate, $p = 0,001$); im Vergleich zur Gesamtheit aller Patienten konnte für diese Subgruppe ebenfalls ein statistisch signifikant kürzeres PFS gezeigt werden (5 vs. 9 Monate, $p = 0,009$).

PFS_ASCT2 (Monate)	19 bis 36	über 36	PFS_ASCT3 (Monate)
0 bis 18	$p = 0,004$	$p = 0,001$	5 (n = 22)
19 bis 36		$p = 0,197$	18 (n = 16)
über 36			23 (n = 15)

Signifikanz = $< 0,017$ nach Bonferroni-Korrektur

Tab. 5 Subgruppenvergleich PFS ASCT3 in Abhängigkeit vom PFS nach ASCT2

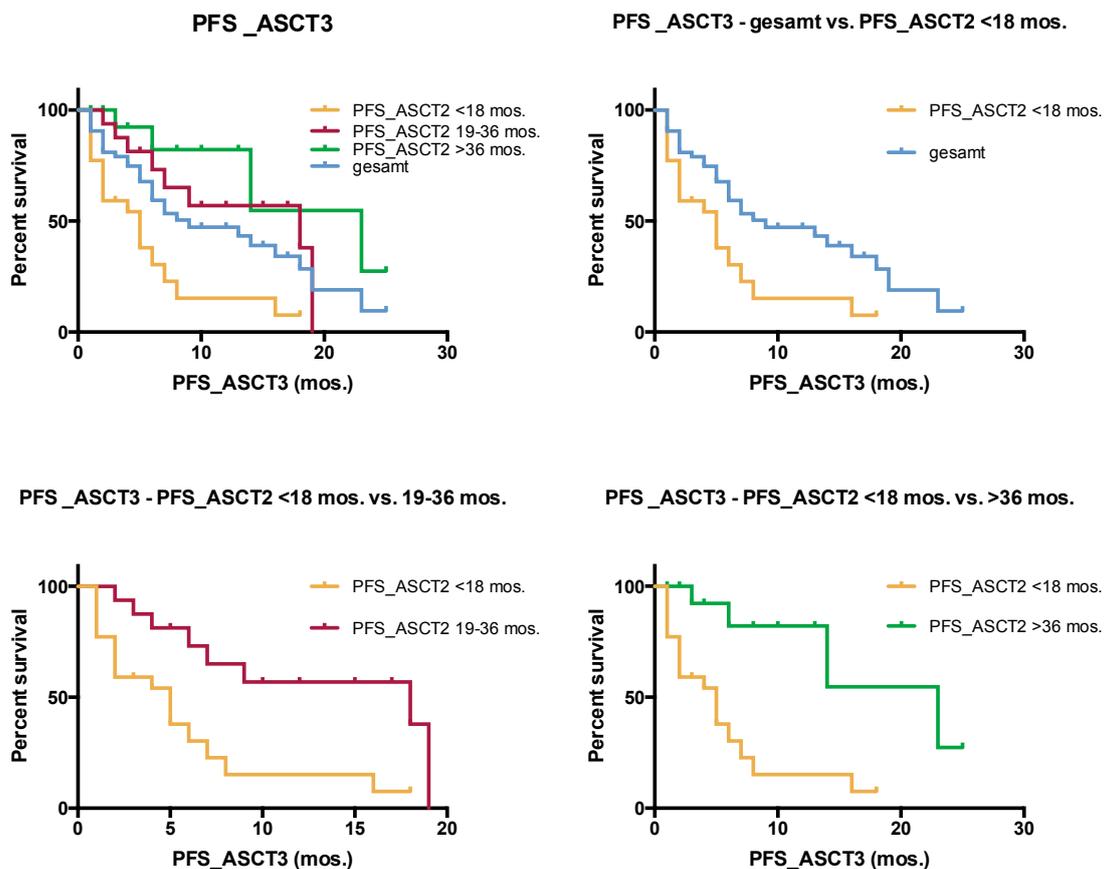


Abb. 6 Kaplan-Meier-Plots für PFS nach ASCT3 in Abhängigkeit von PFS_ASCT2

Für diejenigen Patienten, die mindestens eine partielle Remission erreichten (ORR; n = 33) ließ sich daraus eine mediane DOR von 9 Monaten errechnen. In Abhängigkeit von der Remissionsqualität ergab sich in der Gruppe der Patienten mit einer kompletten Remission eine mediane DOR von 13 Monaten gegenüber 5 Monaten bei Patienten die lediglich eine partielle Remission erzielten, wobei sich die Überlebenskurven nicht signifikant unterschieden (p = 0,650).

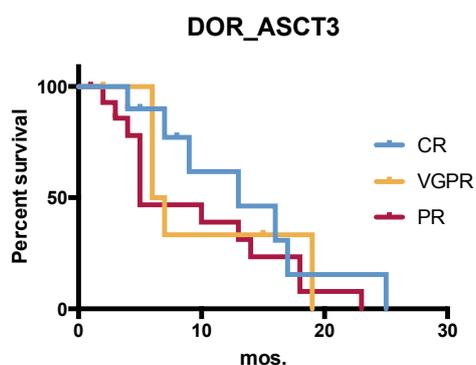


Abb. 7 DOR_ASCT3 in Abhängigkeit von Remissionsqualität

3.2.3 Medianes Gesamtüberleben / overall survival (OS)

Neben einem PFS von im Mittel 9 Monaten konnte nach ASCT3 ein medianes Gesamtüberleben von 26 Monaten gezeigt werden.

In der Subgruppe der doppel-refraktären Patienten betrug das mediane OS lediglich 8 Monate und war somit signifikant kürzer als in der Gruppe der nicht doppel-refraktären Patienten (p = 0,031), wo selbiges 23 Monate betrug.

Für Patienten mit einer Hochrisiko-Zytogenetik unterschied sich das mediane OS mit 8 Monaten nicht signifikant (p = 0,420) von dem der Patienten mit einer Standardrisiko-Zytogenetik (24 Monate).

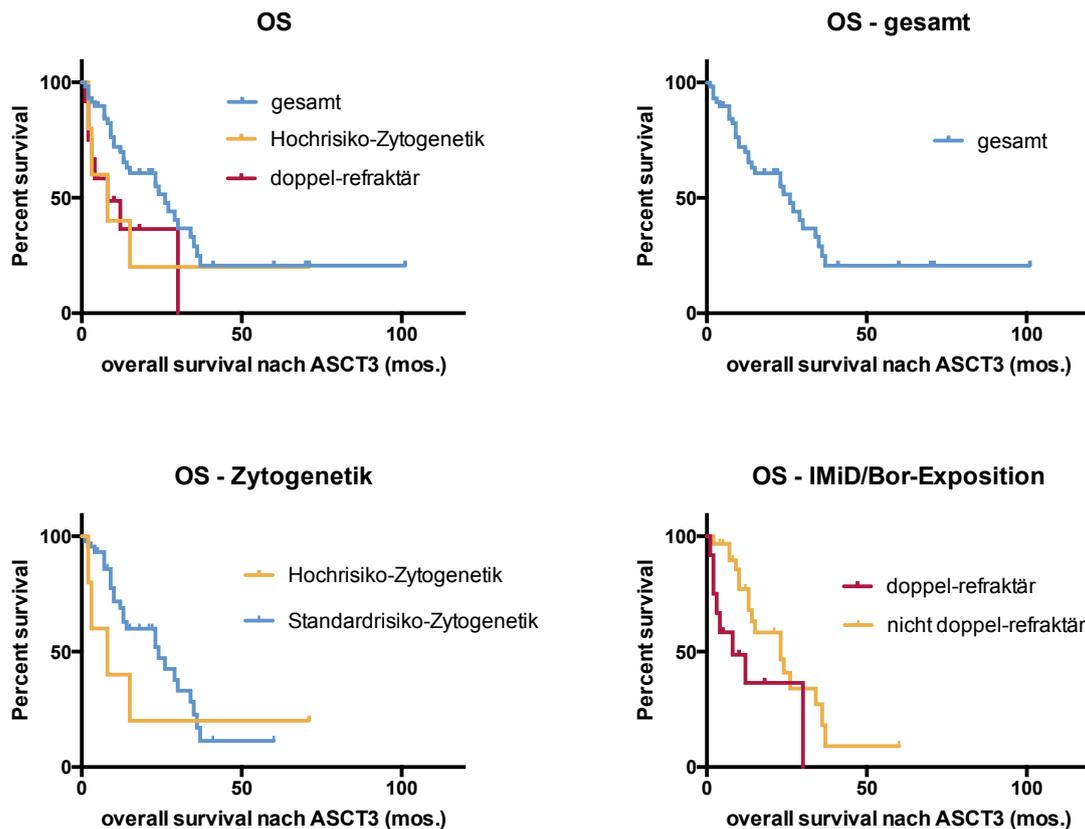


Abb. 8 Kaplan-Meier-Plots für das mediane OS nach ASCT3 in Abhängigkeit von Zytogenetik und Vortherapie

3.2.4 Re-Induktion

50 % aller Patienten hatten sich vor der eigentlichen dritten Hochdosistherapie einer Re-Induktion unterzogen, wobei im Mittel drei Therapiezyklen appliziert wurden. Die angewandten Therapieregime (n = 17) waren hierbei sehr heterogen. Die ORR lag mit 70 % in der Gruppe der Patienten mit vorausgehender Re-Induktion zwar höher als in den Fällen ohne (48,4 %), eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht gezeigt werden (p = 0,232). Korrespondierend konnte nach Re-Induktion ebenfalls zwar ein nominell längeres PFS (16 Monate vs. 7 Monate) gezeigt werden, die Überlebenskurven unterschieden sich jedoch nicht signifikant (p = 0,098). In der Gruppe der zunächst vorbehandelten Patienten lag das mediane Gesamtüberleben aber mit 34 Monaten deutlich über dem der nicht re-induzierten Studienteilnehmer (23 Monate, p = 0,031).

3.2.5 Stammzell-Engraftment und Hämatopoese

Ein stabiles Stammzell-Engraftment, definiert als hämatopoetische Rekonstitution mit Durchschreiten des Leukozyten-Nadirs und anhaltend stabilem Anstieg der Leukozyten $> 1000/\mu\text{L}$ (WBC take) wurde im Mittel nach 12 Tagen erreicht. Ein Transplantat-Versagen trat in keinem der Fälle auf.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen hohem Stammzellpräparate-Alter bzw. niedriger Zellzahl und langsamerem Engraftment gezeigt werden ($r = -0,008$ bzw. $r = -0,15$; $p = 0,239$ bzw. $p = 0,950$).

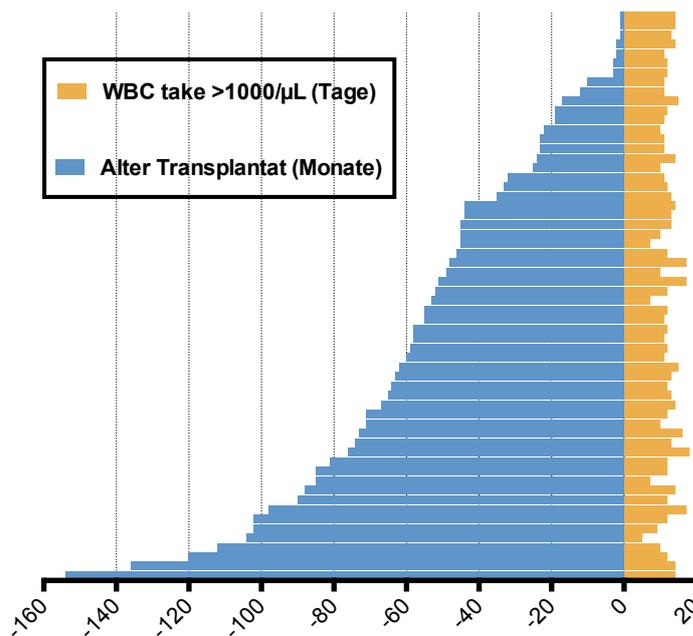


Abb. 9 Alter Stammzellpräparat / Dauer Aplasiephase (eine Zeile / Patient)

Zur Beurteilung der hämatopoetischen Funktion wurden zusätzlich Thrombozytenzahl sowie Hämoglobin-Wert unmittelbar vor und im Zeitraum von 90 Tagen nach ASCT3 erfasst, wobei dies sowohl für die Gesamtheit aller Patienten wie auch separat für die Gruppe der Patienten erfolgte, die mit einer sicher myeloablativen Melphalan-Dosis ($\geq 100\text{mg}/\text{m}^2$, $n = 51$) behandelt worden waren.

Vor Therapiebeginn lag die mittlere Thrombozytenzahl bei $128 \text{ G}/\mu\text{L}$, der mittlere Hämoglobin-Wert bei $10,3 \text{ g}/\text{dL}$.

In 62,3 % der betrachteten Fälle zeigte sich nach ASCT3 ein signifikant höherer Hb-Wert ($p = 0,001$). Ein Anstieg der Thrombozyten trat bei 49,2 % aller Patienten auf, wobei hier die Verbesserung insgesamt nicht im statistisch signifikanten

Bereich lag ($p = 0,256$). Für 22 Patienten (36 %) konnte in beiden Bereichen eine Verbesserung dokumentiert werden. Ein relevanter Unterschied ergab sich für eine Melphalan-Dosis $\geq 100\text{mg}/\text{m}^2$ nicht:

	vor ASCT3	nach ASCT3	Signifikanz
mittlere Thrombozytenzahl (PLT)	147 G/ μL	in 47 % gebessert	$p = 0,562$
mittlerer Hämoglobin-Wert (Hb)	10,3 mg/dL	in 63 % gebessert	$p = 0,003$
	in 35 % Verbesserung von Hb + PLT		

Tab. 6 Verbesserung von Hb/PLT nach ASCT3 bei Behandlung mit $\geq 100\text{mg}/\text{m}^2$ Mel

Auch Hb-Wert und Thrombozytenzahl nach Transplantation korrelierten nicht signifikant mit Transplantat-Alter (Hb: $r = -0,019/p = 0,885$; PLT: $r = -0,095/p = 0,480$) und Zellzahl (Hb: $r = -0,023/p = 0,864$; PLT: $r = -0,019/p = 0,885$).

3.2.6 Therapie-assoziierte Mortalität (NRM) & Toxizität

Therapie-assoziierte Toxizitäten wurden analog der Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)¹⁰¹ erfasst, wobei im Folgenden lediglich nicht-hämatologische Toxizitäten aufgeführt werden, da aufgrund des myeloablativen Therapiecharakters einer Hochdosis-Melphalan-Behandlung in jedem Fall regelhaft eine vorübergehende hämatologische Beeinträchtigung zu erwarten ist.

nicht-hämatologische Toxizitäten	n
Grad I	2
Grad II	15
Grad III	27
Grad IV	1

Tab. 7 Therapie-assoziierte, nicht-hämatologische Toxizitäten analog NCI-CTCAE v4³²

Insgesamt traten in 45 Fällen Therapie-assoziierte Toxizitäten auf, 62,2% davon waren als Grad III oder IV einzustufen. Die weitaus häufigsten Therapie-assoziierte Komplikationen stellten hierunter mit 57,8 % diverse Arten von Infektionen dar, ein Drittel der Patienten litt unter einer Mukositis und in 26,7 % der Fälle trat während der Aplasiaphase neutropenisches Fieber auf.

Art der Toxizitäten	Anzahl
Mukositis	8
Fieber in Neutropenie	9
Mukositis + Fieber in Aplasie	3
Bakterielle Infektionen	23
Portkatheter-assoziiert	5
pneumogen	4
intestinal	2
pneumogen + intestinal	1
pneumogen + Mukositis	2
Weichteil-assoziiert	3
pneumogen + Mukositis + Weichteilinfekt	2
Sonstige	4
Virusinfektionen	3 (1x CMV, 1x VZV, 1x Parainfluenza 3)

Tab. 8 Art der nicht-hämatologischen Toxizitäten

Zusätzlich kam es bei zwei Patienten zu Episoden von Vorhofflimmern bzw. in drei Fällen zu einem Infekt-assoziierten, prärenalen akuten Nierenversagen sowie in einem Fall zu einem generalisierten Krampfanfall.

Grad III-Toxizitäten waren mehrheitlich innerhalb der infektiösen Komplikationen zu beobachten.

Art der Toxizität	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Fieber in Neutropenie	1	7	4	0
Mukositis	1	7	7	0
Infektionen	0	5	20	1

Tab. 9 Verteilung nach Schweregrad der Toxizität (Mehrfach-Nennung aufgrund kombinierter Krankheitsbilder mögl.)

Die Therapie-assoziierte Mortalität (NRM, non-relapse mortality) innerhalb der ersten 90 Tage nach ASCT3 betrug 4,92 %, d.h. drei von insgesamt 61 Patienten verstarben an unmittelbar Therapie-assoziierten Komplikationen, wobei in einem Fall ein Patient im Rahmen einer Sepsis unmittelbar während der Therapie verstarb. In zwei weiteren Fällen kam es erst nach hämatopoetischer Rekonstitution und Entlassung der Patienten zu einer neuerlichen, letztlich tödlichen Infektkomplikation.

3.2.7 Lebensqualität

Eine einheitliche Erhebung gängiger Scores zur Beurteilung der Lebensqualität war aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht möglich. Als Surrogat-Marker konnte in 58 Fällen lediglich die Notwendigkeit sowie die mittlere Anzahl eines neuerlichen Krankenhausaufenthaltes innerhalb von 90 Tagen nach ASCT3 erfasst werden.

Nach Abzug der Patienten, die aufgrund eines fehlenden Therapieansprechens (n = 6) oder einer ohnehin geplanten direkt anschließenden allogenen Transplantation (n = 4) bzw. einer frühzeitigen Konsolidierungstherapie bei unzureichendem Ansprechen (n = 4) stationär behandelt wurden, verblieben drei Patienten (5,2 %), die ausschließlich aufgrund einer Therapie-assoziierten Komplikation erneut stationär behandelt werden mussten. Zwei dieser Patienten verstarben; in einem Fall konnte nach zweimaligem stationärem Aufenthalt eine Pilzpneumonie erfolgreich behandelt werden.

4 Diskussion

4.1 Wirksamkeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich retrospektiv mit der Durchführbarkeit, Effektivität sowie Sicherheit einer dritten Melphalan-basierten Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation bei intensiv vorbehandelten Myelom-Patienten in einer Rezidivsituation im Rahmen einer individuell getroffenen Therapieentscheidung.

Wie bereits einleitend dargestellt, konnten Cook et al.⁷⁶ 2014 prospektiv-randomisierte Daten vorlegen, die ein signifikant längere TTP nach PI-haltiger Re-Induktion und anschließender zweiter Hochdosistherapie im Vergleich zu einer der Induktion folgenden Cyclophosphamid-Therapie (19 versus 11 Monate) zeigen. Zum Stellenwert einer dritten autologen Transplantation in der Behandlung des multiplen Myeloms gibt es jedoch nach unserem Kenntnisstand derzeit keine publizierten, in ihrem Umfang und ihrem Patientenkollektiv vergleichbaren Vorarbeiten; Jourdan et al. veröffentlichten 1996 erstmalig eine Fallbeschreibung (n = 2) zu dieser Fragestellung¹⁰². Darüber hinaus findet sich eine retrospektive Untersuchung aus dem Jahr 2002¹⁰³, welche innerhalb eines Kollektivs mit u.a. auch 26 allogenen transplantierten Patienten insgesamt 50 Patienten nach ASCT3 umfasst. Eine große, ebenfalls retrospektiv angelegte Untersuchung an 200 Patienten von Sellner et al.⁸⁸, die sich im Krankheitsrezidiv erneut einer HDT unterzogen, umfasste ebenfalls 74 Fälle einer ASCT3.

Im Gegensatz zu unserer Untersuchung befasste sich jedoch keine der beiden Analysen ausschließlich mit dem Aspekt einer dritten HDT/ASCT, ebenfalls wurden keine diesbezüglichen Subgruppenanalysen veröffentlicht. Darüber hinaus unterscheidet sich diese Arbeit dahingehend wesentlich, dass die betroffenen Patienten nicht nur intensiv vortherapiert, sondern insbesondere auch in hohem Ausmaß bereits mit sog. „novel agents“ vorbehandelt (Len 74 %, Bor 84 %, Len + Bor 69 %) und in einem Fünftel der Fälle sogar doppel-refraktär waren. Hieraus ergibt sich ein insgesamt auch im Zeitalter neuer Therapieansätze im Rezidiv schwierig zu behandelndes Patientenkollektiv^{74,90,104}.

ORR

In den letzten Jahren sind in der Behandlung des RRMMs vor allem die Zweit- bzw. Drittgenerations-Substanzen Pomalidomid und Carfilzomib in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt und zwischenzeitlich in der Myelom-Therapie etabliert worden. Die jeweiligen FDA- und EMA-Zulassungen beruhen in erster Linie auf auf RRMM-Patienten ausgerichteten Studien und verfügen somit über ein in etwa den Patienten dieser Untersuchung entsprechendes Kollektiv intensiv vortherapierter und Lenalidomid/Bortezomib-refraktärer Patienten, an dem sich die Ergebnisse einer dritten Hochdosistherapie mit ASCT messen lassen müssen.

In der vorliegenden Arbeit lag das Gesamtansprechen bei 59%. Unter Berücksichtigung der intensiven Vortherapien – die untersuchten Patienten hatten im Mittel drei Vorbehandlungen erhalten, die in der überwiegenden Mehrheit der Fälle IMiD- und/oder PI-haltig waren – ist von einer hohen Therapie-Effektivität auszugehen. Dies belegt auch ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den Resultaten, die letztlich zur Zulassung von Pomalidomid und Carfilzomib geführt haben:

Im indirekten Vergleich des Gesamtansprechens konnten in den jeweiligen Zulassungsstudien weder für eine Pomalidomid/Dexamethason-Therapie (MM-003⁵⁹, ORR 23,7 %) noch eine Carfilzomib-Monotherapie (PX-171-003-A1⁶⁷, ORR 23,7%) ähnlich gute Ergebnisse präsentiert werden.

Ein z.T. deutlich besseres Ansprechen zeigen beide Substanzen in erster Linie im Rahmen von sowohl IMiD wie auch PI-haltigen Kombinationstherapien (64–87 %^{68,92,105}) bzw. in Verbindung mit konventionellen Chemotherapeutika und Dexamethason (34,5 %–55 %⁹³⁻⁹⁵). Insgesamt konnte allerdings tatsächlich lediglich in zwei dieser Studien eine nominell bessere ORR (83 %¹⁰⁵ bzw. 87 %⁶⁸) erzielt werden. Die von Stewart et. al 2015 publizierten Ergebnisse der als Phase III angelegten ASPIRE-Studie⁶⁸ sind jedoch letztlich aufgrund eines weniger intensiv vorbehandelten, i.e. nicht Lenalidomid-refraktären Patientenkollektivs mit maximal drei Vortherapien sowie lediglich in 66 % der Fälle Bortezomib- und in 20 % Lenalidomid-Exposition nur eingeschränkt den Ansprechraten der deutlich intensiver vorbehandelten Patienten dieser Untersuchung gegenüberzustellen. Ähnliches gilt für einen Vergleich mit den publizierten Daten

zur zweiten ASCT im ersten Myelom-Rezidiv (ORR 83 %)⁷⁶, auch hier waren die Patienten deutlich weniger intensiv vortherapiert.

Zusammenfassend belegen die o. g. Daten daher eine gegenüber einer Therapie mit novel agents der nächsten Generation mindestens äquivalente Wirksamkeit einer dritten Hochdosistherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen, Lenalidomid/Bortezomib-refraktären multiplen Myeloms.

PFS und DOR

Neben dem Gesamtansprechen als Ausdruck der grundsätzlichen Wirksamkeit einer dritten Hochdosistherapie analysiert die vorliegende Arbeit ebenfalls sowohl die Dauer des Progressions-freien Überlebens (PFS) wie auch die Dauer des Ansprechens (DOR) aller Patienten, die mit mindestens einem partiellen Ansprechen von der Behandlung profitiert haben.

Das mediane Progressions-freie Überleben nach HD/ASCT3 lag bei 9 Monaten. Auch hier zeigte sich im Vergleich mit den bereits genannten Zulassungsarbeiten für Pomalidomid und Carfilzomib von San Miguel et al.⁵⁹ (PFS 4 Monate) bzw. Siegel et al.⁶⁷ (PFS 3,7 Monate) ein überzeugendes Ergebnis.

Im Hinblick auf die DOR, die in der vorgelegten Studie ebenfalls bei 9 Monaten lag, zeigte sich ebenfalls eine relative Überlegenheit gegenüber diesen beiden Studien (7 Monate⁵⁹ bzw. 7,8 Monate⁶⁷). Insbesondere muss bei der Einordnung dieser Ergebnisse sowohl im Hinblick auf die DOR wie auch das PFS in jedem Falle berücksichtigt werden, dass es sich in sämtlichen zum Vergleich herangezogenen Untersuchungen um medikamentöse Dauertherapien mit einer durchgehenden Therapiefortführung bis zum Krankheitsprogress und somit kontinuierlicher Zuführung Myelom-wirksamer Substanzen handelt. Demgegenüber steht in dieser Untersuchung eine einmalige, im Normalfall drei Wochen nicht überschreitende Therapie mit anschließendem vollkommen behandlungsfreiem Intervall bis zum neuerlichen Krankheitsprogress. Dieser Aspekt muss auch bei der Einordnung des Stellenwerts der ASCT3 im Vergleich mit den deutlich effektiveren Pomalidomid- bzw. Carfilzomib-haltigen Kombinationstherapien berücksichtigt werden. In der bisher als am wirkungsvollsten aus dieser Gruppe einzustufenden Kombination

Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason lag das mediane PFS nach einer Therapiedauer von maximal 18 Zyklen entsprechend mit 26,3 Monaten⁶⁸ sowie einer DOR von 28,6 Monaten deutlich höher, wobei hier Patienten mit mehr als drei Vortherapien bzw. Therapie-refraktäre Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren.

Der fehlende Unterschied zwischen einem PFS von 9 Monaten und der DOR von ebenfalls 9 Monaten, die lediglich die Patienten mit einem mindestens partiellen Ansprechen berücksichtigt, legt nahe, dass auch Patienten mit einem suboptimalen Therapieansprechen (21,3 % SD oder MR) in relevantem Ausmaß im Sinne einer Stabilisierung der Erkrankungsaktivität von einer dritten Hochdosistherapie profitieren. Innerhalb der Patienten mit einem mindestens partiellen Ansprechen konnte zudem kein signifikanter Unterschied der Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Qualität der Remission gezeigt werden ($p = 0,650$), was indirekt ebenfalls die These stützt, dass eine ASCT3 in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium letztlich auch unabhängig von der Qualität der Remission einen positiven Einfluss auf das Progressions-freie Überleben ausübt.

In zahlreichen Publikationen^{78,81,85,87,88,106-108} konnte für eine zweite salvage-HDT reproduzierbar eine prognostisch relevante Beziehung zwischen PFS nach der ersten sowie nach der zweiten HDT gezeigt werden, wobei die als signifikant angesehene Dauer des initialen PFS' je nach Studie zwischen 18 und 24 Monaten lag. Trotz eines im Gegensatz zu den genannten Studien intensiv vorbehandelten Patientenkollektivs sowie eines hieraus resultierenden längeren Intervalls zwischen der initialen Tandem-HDT und ASCT3 (im Mittel 54 Monate vs. 19-47 Monaten zwischen ASCT1 und salvage-ASCT^{78,81,85,87,88,106-108}) bestand in der Subgruppenanalyse analog für die ASCT3 ein Zusammenhang zwischen dem PFS nach der initialen Tandem-HDT sowie der Remissionsdauer nach ASCT3: Patienten, die weniger als 18 Monate nach ASCT2 in Remission verblieben, hatten ein signifikant kürzeres PFS nach ASCT3 (5 Monate) als solche, die zwischen 19 und 36 Monaten (18 Monate, $p = 0,004$) bzw. länger 36 Monate nach der Tandem-Transplantation keinen Rückfall erlitten hatten (23 Monate, $p = 0,001$). Hatten

Patienten initial länger als 18 Monate profitiert, zeigte sich hier jedoch kein signifikanter Unterschied mehr in den Gruppen von 19 bis zu 36 Monaten und > 36 Monaten ($p = 0,197$).

Ein besonderes Augenmerk dieser Studie liegt auch auf intensiv vorbehandelten, sowohl auf Lenalidomid wie auch auf Bortezomib refraktäre Patienten; in dieser Subgruppe konnte im Vergleich mit der PFS-Kurve für erfolgreich Len- und Bortherapierte Studienteilnehmer kein signifikant schlechteres PFS gezeigt werden. In absoluten Zahlen ausgedrückt legt eine Differenz von 5 Monaten (2 vs. 7 Monate; $p = 0,297$) jedoch nahe, dass bei allen Einschränkungen einer insgesamt relativ kleinen Kohorte von Patienten ($n = 12$ vs. $n = 30$) zwar derzeit keine statistisch signifikante Abweichung besteht, der Unterschied aber durchaus die klinische Schwierigkeit einer erfolgreichen Krankheitskontrolle bei doppel-refraktären Patienten widerspiegelt⁷⁴. Inwieweit eine dritte Hochdosistherapie tatsächlich in der Lage sein könnte, den bestehenden negativ-prognostischen Wert einer Doppel-Refraktärität hinsichtlich des PFS günstig zu beeinflussen, lässt sich bei retrospektivem Charakter und diesbezüglich kleiner Fallzahl sowie ungleicher Kohortengröße nicht eindeutig beantworten, und bedarf letztlich weiterer Betrachtungen innerhalb eines größeren Risiko-Patientenkollektivs prospektiver Natur.

Für die in dieser Studie ebenfalls relativ kleine Anzahl an Patienten mit einer Hochrisiko-Zytogenetik ($n = 4$) konnte im Gegensatz dazu ein hoch-signifikant schlechteres PFS ($p = 0,006$) von nur 2 Monaten gegenüber 9 Monaten bei Patienten mit einer Standardrisiko-Zytogenetik ($n = 39$) gezeigt werden, wobei auch in diesem Fall die Interpretation aufgrund der sehr kleinen Zahl an betroffenen Patienten zurückhaltend erfolgen muss. Insgesamt scheint hier ein Vorteil zugunsten der „novel agents“ der zweiten und dritten Generation dahingehend zu bestehen^{109,110}, den negativ prognostischen Einfluss einer zytogenetischen Hochrisiko-Konstellation auszugleichen.

Medianes OS

Im untersuchten Patientenkollektiv lag das mediane Gesamtüberleben (OS) nach ASCT3 bei 26 Monaten. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums sowie median bereits 5,3 Jahren Abstand zwischen Erstdiagnose und Beginn der dritten Hochdosistherapie muss dieser Zugewinn an Lebenszeit für Patienten mit einer nach wie vor als unheilbar anzusehenden Grunderkrankung grundsätzlich als relevanter Therapieerfolg angesehen werden. In der Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings sowohl in der Gruppe der doppelrefraktären wie auch der Patienten mit Hochrisikozytogenetik nur ein OS von 8 Monaten, wobei sich eine statistische Signifikanz vorbehaltlich des bereits genannten Problems der kleinen Subgruppen formal nur im Vergleich mit der nicht doppelrefraktären Kohorte (OS 23 Monate, $p = 0,031$) zeigen ließ.

Gesamtergebnis

Zusammenfassend zeigt diese retrospektive Analyse, dass das Konzept einer dritten Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation mit einem PFS von 9 Monaten sowie einem medianen Gesamtüberleben nach ASCT3 von 26 Monaten in einem bereits weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine effektive (ORR 59 %) Behandlungsoption darstellt, die sich in seiner Wirksamkeit in refraktären/rezidierten Fällen mit der Wirksamkeit von Proteasomen-Inhibitoren sowie immunmodulatorischen Substanzen der zweiten bzw. dritten Generation messen lassen kann.

Der deutliche Unterschied hinsichtlich PFS und OS zu Ungunsten doppelrefraktärer Patienten bzw. solchen mit einer zytogenetischen Hochrisiko-Konstellation unterstreicht das trotz neuer therapeutische Innovationen weiterhin bestehende Problem einer mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung wachsenden Gruppe schwer therapierbarer Patienten^{74,90,104}.

Neben der in absoluten Zahlen messbaren Effektivität einer dritten Hochdosistherapie muss bedacht werden, dass es sich im Gegensatz zu allen anderen in der Rezidiv-Situation zur Verfügung stehenden Optionen (mit Ausnahme der allogenen Stammzelltransplantation) um keine kontinuierliche

Dauertherapie mit teils extrem kostenintensiven Substanzen (vorbehaltlich einer vorgeschalteten Re-Induktion) sondern eine einmalig applizierte Behandlung handelt. Einer regelmäßigen ambulanten Vorstellung zur Medikamentenapplikation sowie Laborkontrolle und Therapiesteuerung, was sich im klinischen Alltag für viele Patienten aufgrund großer räumlicher Entfernung zum behandelnden Zentrum sowie häufig reduziertem Allgemeinzustand als schwierig erweist, steht eine in aller Regel stationär durchgeführte ca. 3-wöchige Behandlung gegenüber, nach deren Abschluss vielfach lediglich alle 4–12 Wochen eine Vorstellung am behandelnden Zentrum notwendig ist. Leider war es in diesem Zusammenhang aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht möglich, scores zur Beurteilung der Lebensqualität zu erheben. Die als Surrogat-Marker erfasste Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten bis d90 nach ASCT3, die lediglich 5,2 % der Patienten betraf, zeigt, dass neben fassbaren Therapieerfolgen auch ein sekundären Vorteil für Patienten mit einer unheilbaren Grunderkrankung und der rezidivierenden Notwendigkeit stationärer Krankenhaus-Behandlungen besteht.

Die relativ große Differenz zwischen progressionsfreiem und Gesamtüberleben unterstreicht, was sowohl tumorbiologische Erkenntnisse^{96,97} wie auch beispielsweise eine große retrospektiv angelegte Studie von Kumar et al.⁷⁴ zeigen: Auch nach Etablierung der „novel agents“ bleibt eine große Subgruppe rückfälliger bzw. refraktärer Patienten und somit ein kontinuierlicher Bedarf neuer Behandlungsoptionen bestehen. Auf diesem Weg kann eine dritte Hochdosistherapie einen wichtigen Baustein darstellen, der aufgrund der raschen und hochpotenten Wirkweise einer alkylierenden Substanz zunächst eine schnelle Krankheitskontrolle erzielt. Darauf aufbauend ist eine Erweiterung des Behandlungskonzeptes, wie in der vorliegenden Studie in einigen wenigen Fällen geschehen, durch eine direkt in einer Phase der relativ guten Krankheitskontrolle nachgeschalteten allogenen Transplantation, oder beispielsweise auch konsolidierenden Therapien mit „novel agents“ der dritten Generation oder neuen Antikörper-basierten Substanzen denkbar. Insbesondere die Patienten, die entweder aufgrund einer Risiko-Zytogenetik oder einer Doppel-Refraktärität bzw.

auch aufgrund eines bereits initial < 18 Monaten liegenden Therapieerfolgs einer ASCT voraussichtlich nicht den maximalen Überlebensvorteil den die alleinige ASCT3 bietet, erfahren werden, könnten von kombinierten Therapiekonzepten profitieren, woraus sich weitere Ansätze für zukünftige Studien ergeben.

4.2 Sicherheit

Neben dem Aspekt der Wirksamkeit muss bei einer intensiven, letztlich im Gegensatz zu den zum Vergleich heranziehbaren Rezidiv-Protokollen myeloablativen Therapie immer auch die Frage der Patientensicherheit und der Risiko-Nutzen-Abwägung gestellt werden.

TRM/NRM

Sowohl für single^{14-16,22,23,40} wie auch Tandem-ASCT^{37,40,111} gibt es zahlreiche Untersuchungen hinsichtlich der Therapie-assoziierten Toxizität und Mortalität (TRM, NRM). Kumar et al. konnten in einer Metaanalyse von 2009, die insgesamt sechs randomisierte mit der Fragestellung „einfache versus Tandem-ASCT“ beim multiplen Myelom umfasste³⁸, für eine einzelne ASCT eine TRM von 3,1 % bzw. für eine Tandem-ASCT eine TRM von 5,4 % zeigen. Auch bezogen auf eine späte zweite Melphalan-basierte autologe Transplantation bei vorbehandelten Patienten im Rezidiv^{77,81-83,85,89,107,108} (TRM 0-8 %, im Mittel 2,6 %) zeigten sich in etwa vergleichbare Ergebnisse. Demgegenüber konnte in der vorliegenden Arbeit für ein insgesamt älteres sowie noch intensiver vorbehandeltes Patientenkollektiv auch für eine dritte Hochdosistherapie mit anschließender ASCT mit einer NRM von lediglich 4,9 % ein günstiges Sicherheitsprofil gezeigt werden. Auch gegenüber den Ergebnissen inzwischen zur Rezidivtherapie publizierter Studien mit Carfilzomib- und Pomalidomid-haltigen Rezidiv-Schemata (2 %-6,9 %^{59,67,68}) zeigt sich ein vergleichbar gutes bzw. sogar besseres Sicherheitsprofil.

Stammzell-Engraftment

In allen 61 Fällen zeigte sich nach ASCT3 ein zeitgerechtes, adäquates Stammzell-Engraftment. Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, dass lediglich sieben Patienten vor ASCT3 erneut Stammzellen gesammelt hatten; in der überwiegenden

Mehrheit der Fälle wurden bereits zum Zeitpunkt der ersten Transplantation kryokonservierte autologe Stammzellen mit einem medianen Alter von 52 Monaten (1-54 Monate) und im Median $3,1 \times 10^6$ CD34-positiven Zellen pro kg Körpergewicht transplantiert. Bezüglich der Haltbarkeit kryokonservierter autologer CD34-positiver Zellen im Hochdosis-Setting bei hämatologischen Erkrankungen gibt es insgesamt nur wenige Untersuchungen¹¹²⁻¹²¹, diese basieren zudem meist auf relativ kleinen Fallzahlen und teils lediglich auf in vitro durchgeführten Vitalitätsmessungen. Die vorliegende Studie beweist die Übertragbarkeit von in vitro Daten auf den klinischen Alltag: Die Dauer der Kryokonservierung autologer Stammzellen wirkt sich mehrheitlich nicht wesentlich auf die Transplantatqualität aus. Konkret ist auch bei lange gelagerten autologen Präparaten mit adäquater Zahl an CD34-positiven Zellen zum einen nicht mit einem Transplantatversagen zu rechnen, zum anderen ist eine zeitgerechte hämatopoetische Rekonstitution zu erwarten. Daher erscheint es durchaus sinnvoll, wie in unserer Institution üblich, zusätzlich zu den unmittelbar im Rahmen einer Tandem-Transplantation eingesetzten Stammzellen sofern möglich ein weiteres volles Stammzellpräparat zur Kryokonservierung zu gewinnen. Ein bereits kryokonserviertes Präparat mit zunehmender zeitlicher Latenz zur ersten oder zweiten Hochdosistherapie zu verwerfen, erscheint, sofern der Patient insgesamt für eine neuerliche Transplantation qualifiziert, aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung nicht nachvollziehbar.

Eine neuerliche Stammzellsammlung ist grundsätzlich ebenfalls möglich und aufgrund des zu erwartenden Therapieerfolges auch vertretbar, zumal seit Etablierung von Plerixafor neben G-CSF eine weitere potente Substanz zur Stammzellmobilisation zur Verfügung steht. Allerdings kann in Abhängigkeit von der Intensität der Vortherapien und evtl. Radiatio im Bereich des Knochenmarks in Einzelfällen eine neuerliche Stammzell-Mobilisierung erschwert oder sogar frustan sein.

4.3 Hämatopoetischer Benefit

Wie bereits einleitend angesprochen, steht man im klinischen Alltag im Rezidiv-Setting häufig vor dem Problem einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Knochenmark-Reserven mit konsekutiver Beeinträchtigung vom Therapieadhärenz und reduzierter Therapiedichte/-intensität sowie Folgekomplikationen (Neutropenie mit konsekutiven Infekten, Thrombopenie, symptomatische Anämie) trotz des Einsatzes hämatopoetischer Wachstumsfaktoren und Gabe von Blutprodukten.

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Mehrheit der Patienten gezeigt werden, dass es nach Abschluss einer dritten Hochdosistherapie mit ASCT zu einer Besserung der hämatopoetischen Funktion kommt. Mit statistischer Signifikanz konnte dieser Effekt für 2/3 aller Patienten bezogen auf eine Steigerung des Hb-Wertes gezeigt werden, in knapp der Hälfte der Fälle zeigte sich zudem einer allerdings formal nicht signifikanten Besserung der Thrombozytenzahl. Gemessen an der Ausgangssituation von im Median 128.000 Thrombozyten/ μ l dürfte hier ein deutlicher Anstieg der Blutplättchen jedoch auch weniger von klinischer Relevanz sein, als eine für den Patienten deutlich früher spürbare symptomatische Anämie. Insgesamt ist trotz der limitierten Aussagekraft bei lediglich retrospektiver Datenanalyse davon auszugehen, dass eine dritte autologe Stammzelltransplantation in der Mehrheit der Fälle zum einen unmittelbar zu einer klinisch relevanten Stabilisierung der Krankheits- und Therapie-bedingt beeinträchtigten Hämatopoese führt. Zum anderen kann sie dazu beitragen, dass Betroffene im Hinblick auf eine bei einem PFS von 9 Monaten in aller Regel trotz ASCT3 notwendige Folgetherapie bei gebesserter hämatopoetischer Funktion durch bessere Therapieadhärenz und höhere Therapieintensität maximal von Folgetherapien profitieren. Diese Annahme wird letztlich insbesondere auch dadurch unterstützt, dass die große Differenz zwischen PFS (9 Monate) und medianem OS (26 Monate) zwar auf der einen Seite die Notwendigkeit wirksamer Folgekonzepte unterstreicht, andererseits aber auch zeigt, dass nach ASCT3 offensichtlich die Patienten in besonderem Maße von den dann neuerlich möglichen Folgetherapien profitieren.

4.4 Limitationen und Perspektiven

Grundsätzlich muss die Durchführung einer dritten Hochdosistherapie als eine höchst individuelle Therapieentscheidung angesehen werden: Neben der Grundvoraussetzung eines vorhandenen Stammzellpräparates bzw. der Möglichkeit zur erneuten Stammzellsammlung muss die Eignung jedes einzelnen Patienten zur Durchführung einer intensiven Therapie berücksichtigt werden. Darüber hinaus sollte die Therapie nur an Zentren mit Erfahrung in der autologen Transplantation von hämatologischen Neoplasien erfolgen.

Aufgrund ihres retrospektiven Charakters unterliegt diese Studie zudem einigen weiteren Limitationen: Es wurde nur eine Kohorte ausnahmslos bereits autolog transplantiertes und zum Zeitpunkt der Untersuchung auch weiterhin Hochdosis- bzw. Transplantations-fähiger Myelom-Patienten (ECOG 0-1), in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium untersucht. Hieraus erwächst eine mögliche negative Beeinflussung dadurch, dass alleine aufgrund der vorausgegangenen Tandem-Transplantation sämtliche Patienten intensiver vorbehandelt wurden, und somit u. U. bedingt auch durch Therapie-assoziierte Toxizitäten mit deutlich schlechteren Voraussetzungen eine Folgetherapie beginnen. Demgegenüber steht, dass solche mit einem ECOG >1 bzw. aufgrund von Komorbiditäten nicht als nicht transplantierbar anzusehende Patienten von dieser Untersuchung ausgeschlossen waren, sich aber durchaus noch innerhalb der herangezogenen Vergleichskollektive publizierter Rezidiv-Studien befinden und hier ein möglicherweise im Mittel schlechteres Therapieergebnis bedingen.

Sämtliche in dieser Arbeit herangezogene Vergleichsstudien mit Ausnahme der eingangs aufgeführten Publikationen zu einer zweiten salvage-Transplantation befassen sich zum einen ausnahmslos mit bereits autolog transplantierten Patienten. Zum anderen beziehen sich letztlich alle genannten Publikationen auf Daten von in ihrem Patientenkollektiv zwar insgesamt ähnlicher Studien (RRMM, IMiD und PI-haltige Vortherapie), keine der Untersuchungen stimmt jedoch in der Auswahl der Patienten exakt mit dieser Untersuchung überein.

Bezogen auf eine insgesamt kleine Gruppe von Patienten, die die Einschlusskriterien für diese Untersuchung erfüllen, ist die Zahl von 61

eingeschlossenen Patienten durchaus als repräsentativ anzusehen, eine Subgruppenanalyse hinsichtlich Hochrisiko-Zytogenetik sowie doppelrefraktären Patienten bei hier im Einzelnen jedoch kleinen Fallzahlen muss jedoch derzeit als nur eingeschränkt aussagekräftig angesehen werden.

Ebenfalls bedingt durch den retrospektiven Charakter bestehen darüber hinaus insbesondere im Hinblick auf die Endpunkte „hämatopoetischer benefit“ und „Lebensqualität“ deutliche Einschränkungen in den Analysemöglichkeiten. Für letzteres konnten lediglich Surrogat-Marker definiert werden. Im Hinblick auf die hämatopoetische Rekonstitution sowie die längerfristige Besserung der hämatopoetischen Funktion wäre eine deutlich exaktere Erfassung unter Berücksichtigung von Transfusionsbedarf, G-CSF-Gaben sowie subjektivem Empfinden der Patienten zur besseren Einschätzung des Therapieerfolges wünschenswert. Darüber hinaus mussten auf Grundlage von unzureichender Dokumentation (Beurteilung des Ansprechens) bzw. in der Vergangenheit nicht erhobenen Untersuchungsergebnissen (Zytogenetik) in einigen Fällen Untersuchungsergebnisse unvollständig bleiben.

Aufgrund des nicht randomisiert-prospektiven Charakters existiert zudem kein Vergleichs-Arm anhand dessen sich ein nicht myeloablatives, in der Rezidivsituation bereits etabliertes Therapiekonzept direkt mit der Behandlung im Rahmen einer ASCT3 vergleichen und Letztere sich in ihrer Wirksamkeit besser einordnen ließe.

Ein weiterer wichtiger Kritikpunkt ist die Frage nach dem Stellenwert einer der eigentlichen HD/ASCT vorausgehenden Induktionstherapie bzw. der applizierten Melphalan-Dosis und einer möglicherweise vorteiligeren, in der vorgelegten Studie in 21 Fällen applizierten Kombination aus Melphalan und Bortezomib¹²². Insgesamt lag diesbezüglich lag eine sehr heterogene Verteilung hinsichtlich der eingesetzten Substanzen sowie deren Dosierung vor, sodass für einzelne Induktions-Schemata keine Aussage getroffen werden kann. Insgesamt ist gemessen an sowohl besserer ORR und längerem PFS wie auch OS von einem nicht unerheblichen Einfluss der Re-Induktion auf das Therapieergebnis auszugehen, wobei aktuell aufgrund diesbezüglich nicht vollständig vorliegender Daten darüber hinaus aktuell auch die Frage unbeantwortet bleiben muss, inwieweit

umgekehrt eine nachgeschaltete Hochdosis-Therapie zu einer Remissionsvertiefung und konsekutiv besserem PFS und OS bei unzureichendem Ansprechen auf eine Re-Induktion führen kann.

Insgesamt ergeben sich aus diesen Limitationen einige zukünftig denkbaren Studiendesigns zur genaueren Evaluation des Stellenwerts einer dritten Hochdosistherapie mit autologer Transplantation:

Wünschenswert wäre in jedem Fall ein prospektiv-randomisiertes Studiendesign mit identischer Re-Induktionstherapie für alle Patienten und nachfolgender Randomisierung in einen ASCT3-Arm und einen bereits etablierten Vergleichs-Arm. Sowohl bezüglich der Re-Induktion wie auch der Vergleichsgruppe wären dabei sowohl die Einbeziehung neuer Substanzen der zweiten und dritten Generation wie auch Antikörper-basierter Bestandteile durchaus denkbar.

5 Zusammenfassung

Das multiple Myelom muss trotz aller Therapierfolge in den letzten drei Jahrzehnten seit Einführung der Melphalan-basierten Hochdosistherapie mit autologer Stammzell-Transplantation als eine unheilbare maligne hämatologische Systemerkrankung angesehen werden. Trotz einer großen Anzahl vielversprechender neuer Therapieoptionen im Bereich von IMiDs, Pls und gänzlich neuer immuntherapeutischer Behandlungsansätze stellt dabei die Behandlung eines Myelom-Patienten im späten Krankheitsrezidiv nach Versagen von Lenalidomid und Bortezomib eine therapeutische Herausforderung dar. Daneben erweisen sich dabei im klinischen Alltag mit zunehmender Zahl an Vortherapien insbesondere auch Behandlungs-assoziierte Toxizitäten als den Behandlungserfolg limitierende Faktoren.

Diese retrospektive Analyse zeigt, dass eine dritte Melphalan-Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation in dieser Situation eine wirkungsvolle Therapieoption darstellt, die zum einen ein überzeugendes Ansprechen (ORR 59 %) bewirkt, und über diese unmittelbare Wirksamkeit hinaus zu einem Zugewinn Progressions-freier Überlebenszeit von im Mittel 9 Monaten führt. Zudem kann insbesondere auch die neuerliche autologe Transplantation durch eine Verbesserung der häufig Therapie-assoziiert erschöpften hämatopoetischen Funktion dazu beitragen, dass Patienten im nahezu unweigerlich auftretenden neuerlichen Rezidiv durch bessere Therapieadhärenz und höhere Therapieintensität maximal von Folgetherapien profitieren. Dieser Effekt spiegelt sich in einem gemessen an einem trotz intensiv vortherapierter Patienten langen mittleren Überlebens von 26 Monaten wider.

Trotz hoher Therapieeffektivität zeigt sich dabei ein günstiges Sicherheitsprofil mit einer Therapie-assoziierten Mortalität von 4,9 %. Daneben konnte diese Arbeit in einer großen Kohorte bestätigen, dass eine lange Kryokonservierung autologer Stammzellen nicht nur in vitro sondern auch in vivo nicht zu einem Qualitätsverlust und somit beeinträchtigtem Stammzell-Engraftment führt.

Insgesamt kann sich die ASCT3 im späten Krankheitsrezidiv in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit in refraktären/relabierten Fällen mit Proteasomen-Inhibitoren sowie immunmodulatorischen Substanzen der zweiten bzw. dritten Generation messen lassen, ist jedoch ebenso wenig wie diese im alleinigen Einsatz in der Lage, den negativ-prognostischen Einfluss einer Doppel-Refraktärität bzw. einer Hochrisiko-Zytogenetik vollständig zu überwinden. Hieraus ergeben sich neue Ansätze für Therapiekonzepte, die beispielsweise immunmodulatorische Substanzen sowie Proteasomen-Inhibitoren der neueren und neuesten Generation ebenso wie Antikörper-basierte Therapien im Rahmen einer prospektiven Studie mit einer dritten Hochdosistherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation kombinieren könnten, um das Gesamtüberleben von Myelom-Patienten weiter zu verlängern.

6 Anhang

6.1 Glossar

ASCT	autologe Stammzelltransplantation
ASCT2	Tandem-Hochdosistherapie mit zweiter autologer Stammzelltransplantation
ASCT3	dritte Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
Bor	Bortezomib
CI	Konfidenz-Intervall
CR	komplette Remission / complete Remission
Crf	Carfilzomib
Cy	Cyclophosphamid
d	Tag/-e
Dex	Dexamethason
ECOG	Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EFS	event free survival
EMA	Europäische Arzneimittelagentur / European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
Hb	Hämoglobin
HDT	Hochdosis-Melphalan-Behandlung/Therapie
IMiD	immunmodulatorische Substanz / immunomodulatory drug (i.e. Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid)
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
Len	Lenalidomid
MM	multiple Myelom
mos.	Monat/-e
MR	geringgradiges Therapieansprechen / minor response
n	Anzahl
NRM	nicht-Progress-assoziierte Mortalität / non-relapse related mortality
ORR	Gesamtansprechen

OS	medianes Gesamtüberleben / median overall survival
Pat.	Patient/-en
PD	Progress /progressive disease
PFS	progressionsfreies Überleben /progression-free survival
PI	Proteasomen-Inhibitor / proteasome inhibitor (i.e. Bortezomib, Carfilzomib)
Pom	Pomalidomid
PLT	Thrombozyten
PR	partielle Remission / partial remission
RRMM	relabiertes bzw. refraktäres Myelom / relapsed or refractory multiple myeloma
SD	stabile Erkrankungssituation / stable disease
TTP	time to progression
VGPR	sehr gute partielle Remission / very good partial Remission
vs.	versus
WBC	Leukozyten

6.2 Stadieneinteilung

ISS - Stadien

ISS - Stadium	β 2-Mikroglobulin (mg/L)	Albumin im Serum (g/dL)
I	< 3,5	\geq 3,5
II	weder I noch II	
III	\geq 5,5	

Tab. 10 international Staging System (ISS) ³³

Stadieneinteilung nach Durie und Salmon

	Stadium I (alle Kriterien erfüllt)	Stadium II	Stadium III (mindestens ein Kriterium erfüllt)
Hämoglobin (g/dL)	> 10	weder I noch III	< 8,5
Calcium im Serum	normwertig		erhöht
Knochen	normale Knochenstruktur oder eine solitäre Osteolyse	weder I noch III	mehr als eine solitäre Knochenläsion
Paraprotein (g/L)	IgG < 50 im Serum IgA < 30 im Serum Bence Jones Proteinurie < 4 g/24h	weder I noch III	IgG > 70 im Serum IgA > 50 im Serum Bence Jones Proteinurie > 12 g/24h
plus Zusatzbezeichnung	A		B
Nierenfunktion	Creatinin 2 mg/dL		Creatinin > 2 mg/dL

Tab. 11 Stadieneinteilung des multiplen Myeloms nach Durie und Salmon ¹²⁴

6.3 Beurteilung des Therapie-Ansprechens - IMWG-Kriterien ^{99,125}

	M-Protein	FLC-Quotient im Serum	Weichteil-Manifestationen	Plasmazellinfiltration im Knochenmark (immunhistochemisch)
CR	negativ in Serum und Urin-Immundefixation		nicht nachweisbar	≤ 5 %
VGPR	Immundefixation positiv aber ≥ 90 % Reduktion des M-Gradienten im Serum und ≤ 100 mg/24h M-Protein im Urin oder kein nachweisbares M-Protein in Serum- und Urin-Elektrophorese			
PR	≥ 25 % Reduktion des M-Gradienten im Serum und ≥ 90 % Reduktion im Urin oder < 200 mg/24h M-Protein im Urin	> 50 % Reduktion des Quotienten von beteiligter und unbeteiligter FLC falls kein bestimmtes M-Protein	> 50 % Reduktion falls vorhanden	> 50 % Reduktion falls Anteil vor Therapiebeginn > 30 % und falls kein bestimmtes M-Protein bzw. FLC-Quotient
MR (gültig bei rezidierten, refraktären Erkrankungen)	> 25 % aber ≤ 49 % Reduktion des M-Gradienten im Serum und Reduktion um 50–89 % im Urin (< 200 mg/24h absolut)		Reduktion um 24–49 % falls vorhanden	
SD	weder Kriterien für CR, VGPR, PR bzw. MR noch PD erfüllt			
PD (min. ein Kriterium od. neue Krankheitssymptome i.S. CRAB-Kriterien)	≥ 50 % Anstieg des M-Gradienten im Serum und absolut ≥ 0,5 g/dL und/oder ≥ 25 % Anstieg im Urin oder absolut ≥ 200 mg/24h M-Protein im Urin		Neuaufreten oder Größenzunahme	> 25 % Anstieg und absolut > 10 %
Refraktäre Erkrankung	Progrediente Erkrankung unter laufender Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende			

Tab. 12 IMWG-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens ^{99,125}

6.4 Risikostratifizierung – Zytogenetik

	Parameter
high risk / Hochrisiko-Zytogenetik	17p13 del u./o. t(4;14) u./o. t(14;16) u./o. amp1q21 u./o. del1p
standard risk / Standardrisiko-Zytogenetik	t(11;14) u./o. andere Aberrationen als high risk

Tab. 13 vgl. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma ²⁶

6.5 Datentabellen

	Median (Monate)	Spannweite (Monate)	95 % CI (Monate)	Anzahl
PFS ASCT2	25	4–94	12,9–33,1	60
DOR ASCT2	23	4–94	13,7–32,2	55
CR	31	7–51	19,5–42,5	13
VGPR	30	4–72	8,1–52,0	20
PR	18	5–69	6,8–25,2	22

Tab. 14 Median sowie Spannweiten und 95% CI für Kapitel 3.2.1

	Median (Monate)	Spannweite (Monate)	95 % CI (Monate)	Anzahl
PFS ASCT3	9	0–25	2,1–15,9	53
Hochrisiko-Zytogenetik	2	1–7	1,2–2,9	4
Standardrisiko-Zytogenetik	9	0–25	1,4–16,6	39
doppel-refraktär	2	1–18	0,4–3,6	12
nicht doppel-refraktär	7	1–19	4,6–9,4	30
PFS ASCT2 ≤ 18 mos.	5	1–18	2,0–8,0	22
PFS ASCT2 19 – 36 mos.	18	2–19	1,3–34,7	16
PFS ASCT2 > 36 mos.	23	0–25	9,2–36,8	15
vorherige Re-Induktion	16	1–25	10,4–21,6	24
keine Re-Induktion	7	0-18	4,1–9,9	30
OS ASCT3	26	0–101	14,6–37,4	61
Hochrisiko-Zytogenetik	8	2–71	0,0–18,8	5
Standardrisiko-Zytogenetik	24	1–60	11,6–36,4	45
doppel-refraktär	8	2–30	0,0–18,6	12
nicht doppel-refraktär	23	2–60	11,8–34,2	30
vorherige Re-Induktion	34	1–71	23,0–45,0	30
keine Re-Induktion	23	0–101	10,0–36,0	31
DOR ASCT3	9	0–25	3,5–14,5	33
CR	13	4–25	4,9–11,1	10
VGPR	6,5	2–19	4,6–21,4	7
PR	5	1–23	0,8–9,2	15

Tab.15 Median sowie Spannweiten und 95 % CI für Kapitel 3.2.2 - 3.2.4

	Median	Spannweite	95 % CI	Anzahl
Alter des Transplantats (mos.)	52	1–154	45–62	61
Transplantat-Größe (x 10 ⁶ CD34-pos. Zellen pro kg KG)	3,1	0,4–5,7	2,6–3,6	61
Engraftment (WBC take >1000/μL) (d)	12	5-18	12–13	60
Hb (mg/dL)				
vor ASCT3	10,3	6,4–15,3	9,5–11,1	58
nach ASCT3	11,2	7,5–14,0	10,5–11,8	
PLT (1000/μL)				
vor ASCT3	128	10–509	95–159	58
nach ASCT3	134	22–296	97–164	

Tab. 16 Median sowie Spannweite und 95 % CI für Kapitel 3.2.5

7 Literaturverzeichnis

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/. 2015;
2. Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014;136(5):E359–86.
3. Bertz J, Dahm S, Haberland J, et al. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung und Prävalenz zwischen 1990 und 2010, Robert Koch-Institut Berlin. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2010;124–131.
4. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516–2520.
5. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J. Clin. Oncol*. 2007;25(15):1993–1999.
6. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2012;111(5):2521–2526.
7. Pulte D, Gondas A, Brenner H. Improvement in Survival of Older Adults with Multiple Myeloma: Results of an Updated Period Analysis of SEER Data. *Oncologist*. 2011;16(11):1600–1603.
8. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica*. 2009;94(2):270–275.
9. McElwain TJ. High-dose intravenous Melphalan for Plasma-cell leukemia and Myeloma. *Lancet*. 1983;322(8354):822–824.

10. Cavo M, Baccharani M, Gobbi M, Tura S. High-dose Melphalan for Multiple myeloma. *Lancet*. 1983;322(8360):1194.
11. Spitzer G, Dicke K, Zander A, et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation. *Cancer*. 1984;54(6 Suppl):1216–25.
12. McElwain TJ, Selby PJ, Gore ME, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for myeloma. *Eur. J. Haematol. Suppl*. 1989;51:152–156.
13. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986;67(5):1298–1301.
14. Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, et al. High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J. Clin. Oncol*. 1999;17(7):2173–2179.
15. Bensinger WI, Rowley SD, Demirer T, et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J. Clin. Oncol*. 1996;14(5):1447–1456.
16. Alegre A, Diaz-Mediavilla J, Miguel JS, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a report of 259 cases from the Spanish registry. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(2):133–140.
17. Buckner CD, Fefer A, Bensinger WI, et al. Marrow transplantation for malignant plasma cell disorders: summary of the Seattle experience. *Eur. J. Haematol. Suppl*. 1989;51:186–190.
18. Goldschmidt H, Hegenbart U, Moos M, et al. Sequential high-dose treatment with peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Stem Cells*. 1995;13 Suppl 3:36–41.
19. Jagannath S, Vesole DH, Tricot G, et al. Hemopoietic stem cell transplants for multiple myeloma. *Oncology (Williston Park)*. 1994;8:89–103; discussion 103–106.
20. Cunningham D, Paz-Ares L, Gore ME, et al. High-dose melphalan for multiple myeloma: long-term follow-up data. *J Clin Oncol*. 1994;12(4):764–778.

21. Fermand JP, Levy Y, Gerota J, et al. Treatment of aggressive multiple myeloma by high-dose chemotherapy and total body irradiation followed by blood stem cells autologous graft. *Blood*. 1989;73(1):20–23.
22. Attal M, Harousseau J-L, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N. Engl. J. Med.* 1996;335(2):91–97.
23. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(19):1875–1883.
24. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2012;117(23):6063–6073.
25. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*. 2010;115 (18):3655–3663.
26. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(2):232–42.
27. Moreau P, Miguel JS, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013;24(SUPPL.6.):
28. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 2014;28:981–92.
29. Kortüm M, Driessen C, Einsele H, et al. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Leitlinien - Multiples Myelom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>. 2013;

30. National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines in Oncology Multiple Myeloma Version 4.2015.
31. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(11):1046–1060.
32. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br. J. Haematol.* 2011;154(1):32–75.
33. Mikhael J, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (msmart) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin. Proc.* 2013;88(4):360–376.
34. Rhee F Van, Giralt S, Barlogie B. Blood Spotlight The future of autologous stem cell transplantation in myeloma. *Blood.* 2014;124(3):328–333.
35. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(10):895–905.
36. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose Therapy with Single Autologous Transplantation versus Chemotherapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007;13(2):183–196.
37. Weaver CH, Zhen B, Schwartzberg LS, et al. Phase I-II evaluation of rapid sequence tandem high-dose melphalan with peripheral blood stem cell support in patients with multiple myeloma. 1998.
38. Kumar A, Kharfan-Dabaja M, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009;101(2):100–6.
39. Byrne M, Salmasinia D, Leather H, et al. Clinical Medicine Insights : Oncology. 2014;8:101–105.
40. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*

2003;349(26):2495–502.

41. Barlogie B, Tricot G, Rhee F Van, et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2006;135(2):158–64.
42. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(17):2434–2441.
43. Barlogie B, Anaissie E, Haessler J, et al. Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer.* 2008;113(2):355–359.
44. Van De Velde HJK, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92(10):1399–1406.
45. Mohty M, Harousseau J-L. Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers. *Haematologica.* 2014;99(3):408–16.
46. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3. *Lancet.* 2010;376(9758):2075–2085.
47. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. 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.* 2007;370(9594):1209–18.
48. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(30):4621–4629.
49. Harousseau J-L, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone (VD) versus reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus

dexametasone (vTD) as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood*. 2009;114(22.):

50. Kropff M, Liebisch P, Knop S, et al. DSMM XI study: Dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed myeloma. *Ann. Hematol.* 2009;88(11):1125–1130.
51. Kumar SK, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(19):4375–82.
52. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;118(22):5752–5758.
53. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589–1596.
54. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(24):2946–2955.
55. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(13):2259–2266.
56. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction 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.* 2013;31(26):3279–3287.
57. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial

- therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):29–37.
58. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(5):679–686.
 59. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. 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.* 2013;14(11):1055–1066.
 60. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood.* 2015;123(12):1826–1832.
 61. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(21):2123–2132.
 62. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. 2007.
 63. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. 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.* 2009;23(11):2147–2152.
 64. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood.* 2014;123(10):1461–9.
 65. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood.* 2007;110(10):3557–3560.
 66. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(24):2487–98.

67. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(14):2817–25.
68. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(2):142–152.
69. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076–3084.
70. Palumbo A, Gay F. How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2009;566–77.
71. Bladé J, Rosiñol L. Changing paradigms in the treatment of multiple myeloma. *Haematologica*. 2009;94(2):163–6.
72. Palumbo A, Rajkumar SV, Miguel JS, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(6):587–600.
73. Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P, et al. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;10(10):CD004626.
74. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149–57.
75. Wang T-F, Ahluwalia R, Fiala MA, et al. The characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma dual refractory or intolerant to bortezomib and lenalidomide in the era of carfilzomib and pomalidomide. *Leuk. Lymphoma*. 2014;55(2):337–341.
76. Cook G, Williams C, Brown JM, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients

- with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, . *Lancet. Oncol.* 2014;15(8):874–85.
77. Gonsalves WI, Gertz M a, Lacy MQ, et al. Second auto-SCT for treatment of relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(4):568–73.
 78. Tricot G, Jagannath S, Vesole DH, Crowley J, Barlogie B. Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation: survival after salvage therapy. *Bone Marrow Transplant.* 1995;16(1):7–11.
 79. Alvares CL, Davies FE, Horton C, et al. The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica.* 2006;91:141–142.
 80. Atanackovic D, Schilling G. Second autologous transplant as salvage therapy in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2013;163:565–72.
 81. Lemieux E, Hulin C, Caillot D, et al. Autologous stem cell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013;19(3):445–9.
 82. Blimark C, Veskovski L, Westin J, et al. Melphalan 100 mg/m² with stem cell support as first relapse treatment is safe and effective for myeloma patients with long remission after autologous stem cell transplantation. *Eur. J. Haematol.* 2011;87:117–122.
 83. Burzynski JA, Toro JJ, Patel RC, et al. Toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed or recurrent multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma.* 2009;50(9):1442–1447.
 84. Grovdal M, Nahi H, Gahrton G, et al. Autologous stem cell transplantation versus novel drugs or conventional chemotherapy for patients with relapsed multiple myeloma after previous ASCT. *Bone Marrow Transpl.* 2015;50(6):808–812.
 85. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012;18:773–9.

86. Mansi JL, Cunningham D, Viner C, et al. Repeat administration of high dose melphalan in relapsed myeloma. *Br. J. Cancer*. 1993;68(5):983–987.
87. Michaelis LC, Saad A, Zhong X, et al. Salvage Second Hematopoietic Cell Transplantation in Myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2013;19(5):1–16.
88. Sellner L, Heiss C, Benner A, et al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer*. 2013;119(13):2438–46.
89. Shah N, Ahmed F, Bashir Q, et al. Durable remission with salvage second autotransplants in patients with multiple myeloma. *Cancer*. 2012;118:3549–55.
90. Nooka AK, Kastiris E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3085–3099.
91. Giralt S, Garderet L, Durie BG, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Tra. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2039–2051.
92. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. A multi-center phase I/II trial of carfilzomib and pomalidomide with dexamethasone (car-pom-D) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120 (21):.
93. Berenson J, Hilger J, Klein L. Pomalidomide, dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from a phase 1/2 trial. *Blood*. 2013;122(21):3218.
94. Larocca A, Montefusco V, Bringhen S, et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and prednisone for relapsed/refractory multiple myeloma: A multicenter phase 1/2 open-label study. *Blood*. 2013;122(16):2799–2806.
95. Badros AZ, Papadopoulos KP, Zojwalla N, Lee JR SD. A phase 1b study of 30-minute infusion carfilzomib 20/45 and 20/56 mg/m² plus 40 mg weekly dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory (R/R) multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(21):abstract 4036.

96. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(5):1067–1076.
97. Bahlis NJ. Darwinian evolution and tiding clones in multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(5):927–928.
98. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie BG, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691–5.
99. Kyle R, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(1):3–9.
100. Chng W, Dispenzieri A, Chim C-S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(2):269–77.
101. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). *Cancer Ther. Eval. Program, Common Terminol. Criteria Advers. Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003*. 2010;v4.03:0–71.
102. Jourdan E, Blaise D, Fegueux N, et al. Third autologous stem cell transplants for late relapse of multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:885–886.
103. Lee C-K, Barlogie B, Zangari M, et al. Transplantation as salvage therapy for high-risk patients with myeloma in relapse. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(12):873–8.
104. Fernández de Larrea C, Jiménez R, Rosiñol L, et al. Pattern of relapse and progression after autologous SCT as upfront treatment for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):223–7.
105. Roy V, Richardson PG, Jakubowiak AJ, et al. A Phase I/II Trial Of Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone In Patients With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2013;122(21):1940.
106. Cook G, Liakopoulou E, Pearce R, et al. Factors influencing the outcome of a second autologous stem cell transplant (ASCT) in relapsed multiple

- myeloma: a study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011;17(11):1638–45.
107. Fenk R, Liese V, Neubauer F, et al. Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk. Lymphoma.* 2011;52:1455–1462.
 108. Chow AWS, Lee CHS, Hiwase DK, To LB, Horvath N. Relapsed multiple myeloma: who benefits from salvage autografts? *Intern. Med. J.* 2013;43(2):156–61.
 109. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica.* 2015;100(10):1327–1333.
 110. Jakubowiak AJ, Siegel DS, Martin T, et al. Treatment outcomes in patients with relapsed and refractory multiple myeloma and high-risk cytogenetics receiving single-agent carfilzomib in the PX-171-003-A1 study. *Leukemia.* 2013;27(12):2351–6.
 111. Byrne M, Salmasinia D, Leather H, et al. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma Patients Based on Response to Their First Transplant—A Prospective Phase II Study. *Clin. Med. Insights Oncol.* 2014;8(4359-CMO-Tandem-Autologous-Stem-Cell-Transplantation-for-Multiple-Myeloma-Patie.pdf):101–105.
 112. Fernyhough LJ, Buchan V a, McArthur LT, Hock BD. Relative recovery of haematopoietic stem cell products after cryogenic storage of up to 19 years. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(1):32–5.
 113. Klaus J, Herrmann D, Breitkreutz I, et al. Effect of CD34 cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur. J. Haematol.* 2007;78(1):21–8.
 114. Liseth K, Ersvaer E, Abrahamsen JF, et al. Long-term cryopreservation of autologous stem cell grafts: a clinical and experimental study of hematopoietic and immunocompetent cells. *Transfusion.* 2009;49(8):1709–1719.

115. Spurr EE, Wiggins NE, Marsden K a, Lowenthal RM, Ragg SJ. Cryopreserved human haematopoietic stem cells retain engraftment potential after extended (5-14 years) cryostorage. *Cryobiology*. 2002;44(3):210-7.
116. Re A, Vijayaraghavan K, Basade MM, He S, Gulati SC. Long-term cryopreservation: successful trilineage engraftment after autologous bone marrow transplantation with bone marrow cryopreserved for seven years. *J. Hematother*. 1998;7:185-188.
117. Valeri CR, Pivacek LE. Effects of the temperature, the duration of frozen storage, and the freezing container on in vitro measurements in human peripheral blood mononuclear cells. *Transfusion*. 1996;36(4):303-308.
118. McCullough J, Haley R, Clay M, et al. Long-term storage of peripheral blood stem cells frozen and stored with a conventional liquid nitrogen technique compared with cells frozen and stored in a mechanical freezer. *Transfusion*. 2010;50(4):808-819.
119. Aird W, Labopin M, Gorin NC, Antin JH. Long-term cryopreservation of human stem cells. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9(6):487-490.
120. Phipps C, Linenberger M, Holmberg L a, et al. Utilization of stored autologous PBSCs to support second autologous transplantation in multiple myeloma patients in the era of novel agent therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2015;(January):1-5.
121. Longoni P, Milanesi M, Di Nicola M, et al. Successful second autologous engraftment after long duration storage of hematopoietic stem cells. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(11):1480-1.
122. Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*. 2010;115(1):32-7.
123. Greipp PR, Miguel JS, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol*. 2005;23:3412-3420.
124. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma.

Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36:842-854.

125. Durie BG, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leuk. Off. J. Leuk. Soc. Am. Leuk. Res. Fund, U.K.* 2006;20:1467-1473.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Knop danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Zudem gilt Ihm, meiner Familie sowie den Freuden und Kollegen mein Dank für die zu jeder Zeit konstruktive Kritik, die entgegengebrachte Motivation und für die Geduld, derer es bis zur Fertigstellung der Arbeit bedurft hat.

Bei den Kollegen der Universitätskliniken Freiburg, Jena, Rostock und Ulm möchte ich mich für die zur Verfügung gestellten Daten bedanken.

Lebenslauf

SUSANNE STRIFLER geboren am 03. Januar 1985
in Würzburg
Wagnerstraße 6A
97080 Würzburg

SCHULAUSBILDUNG

Grundschule Höchberg 1991–1995
Friedrich-Koenig-Gymnasium Würzburg 1995–2004
allgemeine Hochschulreife

HOCHSCHULSTUDIUM

Studium der Humanmedizin 2004–2010
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung 08/2006

zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung Herbst 2010

Erhalt der Approbation 11/2010

PRAKTISCHES JAHR

Universitätsklinikum Würzburg August 2009–Juli 2010
ANÄSTHESIE, INNERE MEDIZIN, CHIRURGIE

BERUFLICHER WERDEGANG

Assistenzärztin
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Hämatologie/Onkologie seit Juli 2011
Prof. Dr. med. H. Einsele
Universitätsklinikum Würzburg