

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt

**Stellenwert der Hochdosistherapie  
mit autologer Stammzelltransplantation  
als Rezidivtherapie  
bei Patienten mit Multiplem Myelom**

**Dissertation**  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Laura Liebstein

aus

Ulm

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Fuat S. Oduncu,  
MA, EMB, MBA

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Salat

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der  
mündlichen Prüfung: 24.02.2022

*Den Patienten und ihren Angehörigen*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>5</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>1 EINFÜHRUNG MULTIPLES MYELOM</b> .....	<b>7</b>
1.1 Epidemiologie .....	8
1.2 Klinik.....	8
1.3 Diagnose .....	9
1.4 Stadieneinteilung.....	10
1.5 Prognose und Genetik.....	11
1.6 Therapie .....	11
1.6.1 Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation .....	13
1.6.2 Novel Agents .....	16
1.7 Remission und Rezidiv.....	17
1.8 Rezidivtherapie .....	19
1.9 Zielsetzung .....	20
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>21</b>
2.1 Patienten .....	21
2.2 Statistische Analyse .....	22
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>23</b>
3.1 Patientencharakteristika .....	23
3.2 Therapiecharakteristika.....	24
3.3 Engraftment und Toxizität .....	26
3.4 Remission und Outcome .....	27
3.4.1 Ergebnisse der Log Rank Tests .....	28
3.4.2 Ergebnisse der Cox Regression .....	34
<b>4 DISKUSSION</b> .....	<b>36</b>
4.1 Patientenkollektiv, Material und Methoden.....	36
4.2 Outcome.....	37
<b>5 AUSBLICK</b> .....	<b>42</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>44</b>
<b>7 ANHANG</b> .....	<b>53</b>
<b>8 AFFIDAVIT</b> .....	<b>56</b>
<b>9 DANKSAGUNG</b> .....	<b>57</b>

## Zusammenfassung

Die Hochdosistherapie (HDT) und autologe Stammzelltransplantation (ASCT) ist eine Standardtherapie des Multiplen Myeloms für geeignete Patienten in der Erstlinientherapie. Diese retrospektive Studie untersucht das Outcome bei Myelom-Patienten, die eine HDT/ASCT als Salvage Therapie bei rezidiertem Multiplen Myelom nach Erstlinien-Transplantation erhielten. Eine hohe Ansprechrate, ein langes Overall Survival (OS) sowie ein langes progressionsfreies Überleben (PFS) der Patienten bei sehr geringer Rate an therapiebedingten Todesfällen und verhältnismäßig geringer Toxizität bestätigen diese Methode für transplantable Patienten. Besonders jene Patienten, die nach initialer HDT/ASCT ein PFS >18 Monate erreicht haben, können von einer HDT/ASCT als Salvage Therapie profitieren. Internationale Studien bestätigen unsere Ergebnisse und den Stellenwert der HDT/ASCT als Salvage Therapie in der Ära der Novel Agents.

Keywords: Multiples Myelom, Hochdosistherapie, Autologe Stammzelltransplantation, Rezidiv, Salvage Therapie, Novel Agents

## Abkürzungsverzeichnis

ANC	absolute neutrophil count
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
BCMA	B-Cell Maturation Antigen
CAR-T-Zellen	chimeric antigen receptor T-Zellen
CI	confidence interval
CR	complete response
CRAB-Kriterien	calcium, renal insufficiency, anaemia, bone lesions
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
et al.	et alii
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FLC	freie Leichtketten
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GPR	good partial response
HDT	Hochdosistherapie
HR	Hazard Ratio
IgA, IgE, IgG	Immunglobulin A, Immunglobulin E, Immunglobulin G
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
KH	Krankenhaus
KM	Knochenmark
LDH	Laktatdehydrogenase
MFC	Multiparametrische Durchflusszytometrie
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiplres Myelom
MR	minimal Response
MRD	minimal residual disease
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomografie
NGF	next-generation flow
NGS	next-generation sequencing
ORR	overall response rate
OS	overall survival
OS1	overall survival 1: Überleben ab Diagnosestellung bis zum Tod
OS2	overall survival 2: Überleben ab Salvage ASCT bis zum Tod
PD	progressive disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
peg.	Pegyliert
PFS	progression free survival
PFS 1	progression free survival nach First-Line ASCT
PFS 2	progression free survival nach Salvage ASCT
PR	partial response
S1	Salvage ASCT 1
S2	Salvage ASCT 2
sCR	stringent complete response
SD	stable disease
SliM-Kriterien	sixty, light chain, MRI
SOP	standard operating procedure
SUV	standardized uptake value
t	Translokation
TRM	treatment-related mortality
USA	United States of America
VGPR	very good partial response
vs.	versus
WHO	World Health Organization

# 1 Einführung Multiples Myelom

Das Multiple Myelom gehört laut WHO Classification of Lymphoid Neoplasms zur Gruppe der B-Zell-Lymphome und entsteht durch maligne Entartung von Plasmazellen (1). Diese breiten sich im Knochenmark aus und produzieren im Übermaß monoklonale Immunglobuline (Paraprotein/ M-Gradient) oder Immunglobulin-Bestandteile (Leichtketten). Folgen davon sind u.a. Nierenversagen, Anämie, Hyperkalzämie und Osteolysen (2).

Eine Erkrankung an Multiplem Myelom führt unbehandelt zum Tode. Durch verschiedene Therapieansätze kann die Überlebenszeit der betroffenen Patienten inzwischen jedoch deutlich verlängert werden. Goldstandard für die Primärtherapie geeigneter Patienten ist heute die Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT). Hierdurch kann zeitweise eine Remission, jedoch keine Heilung erreicht werden.

Fast alle Patienten erleiden eine Rezidivsituation, in der die weitere Verlängerung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität durch eine geschickte Behandlungsstrategie angestrebt werden. Als Salvage Therapie stehen aktuell neben der in dieser Arbeit untersuchten Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation auch neuere Substanzen wie Proteasom-inhibitoren, monoklonale Antikörper und Immunmodulatoren zur Verfügung.

Weitere Therapieansätze und neue Medikamente sind Gegenstand aktueller Forschung, beispielsweise die CAR-T-Zelltherapie (siehe 5. Ausblick).

## 1.1 Epidemiologie

Das Multiple Myelom zeigt eine geschlechtsspezifische altersstandardisierte Inzidenz von 6.1/100.000 bei Männern und 3.8/100.000 bei Frauen im Jahr 2016 laut Robert-Koch-Institut (3). Bei der schwarzen Bevölkerung Nordamerikas ist die Erkrankungsrate etwa doppelt so hoch wie bei weißen Nordamerikanern (4). Die Inzidenzrate steigt ab einem Alter von 55 Jahren um etwa 0.1% pro Dekade, medianes Alter bei Diagnose ist bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre (3).

Die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) ist eine Vorläuferveränderung der Plasmazellen mit einer Prävalenz von 3.5% in Deutschland für das Alter 45 bis 75 Jahre (5).

## 1.2 Klinik

Die häufigsten Symptome, die bei Diagnosestellung erfasst werden, sind unter anderem Knochenschmerzen inklusive Frakturen bei 65% der Patienten, Anämie bei 48%, chirurgisch therapiebedürftige Frakturen bei 5% sowie schwere bakterielle Infektionen bei 3% (4). Oft wird die Diagnose auch zufällig im Rahmen weiterführender Diagnostik bei ausgeprägter B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust) oder erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit in einem frühen symptomfreien oder –armen Stadium gestellt.

Die neoplastischen, klonalen Plasmazellen wachsen im Knochenmark destruierend und können andere blutbildende Zellreihen im Knochenmark verdrängen, woraus Anämie, Thrombozytopenie sowie Neutropenie und damit Infektanfälligkeit folgen. Durch überschüssige Osteoklastenaktivität entstehen Osteolysen, die zu Knochenschmerz, pathologischen Frakturen und Hyperkalzämie führen. Die im Übermaß vorhandenen Paraproteine werden durch das Blut im Körper verteilt und lagern sich in verschiedenen Organen ab, wobei die Niere besonders betroffen ist. Diese aus der Plasmazellneoplasie hervorgehenden Endorganschäden werden unter den CRAB-Kriterien zusammengefasst (siehe Tabelle 1). Unter den CRAB-Kriterien sind Osteolysen und Anämie meist schon zu Beginn der Erkrankung festzustellen, während Hyperkalzämie und Nierenversagen Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung sind (4, 6).

Tabelle 1. CRAB-Kriterien zur Einschätzung der Endorganschäden nach dem Update der IMWG Criteria 2014 (6, 7)

<b>Calcium</b>	Serum Kalzium >0.25 mmol/l über Normwert oder >2.75 mmol/l
<b>Renal Insufficiency</b>	Kreatininclearance <40ml/min oder Serumkreatinin >173 mmol/l
<b>Anaemia</b>	Hämoglobin >2g/dl niedriger als Normwert oder <10g/dl
<b>Bone Lesions</b>	Eine oder mehrere Osteolysen (Nachweis per CT, PET-CT, MRT)
<b>Weitere</b>	Symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, wiederkehrende Infektionen (>2 Episoden in 12 Monaten)

### 1.3 Diagnose

Im Folgenden werden die aktuellen Diagnosekriterien der International Myeloma Working Group tabellarisch dargestellt (Stand November 2014):

Tabelle 2. Diagnose-Kriterien Multiples Myelom (7), ergänzt um die Bezeichnung der SLiM-Kriterien (8)

<b>&gt;10%</b>	Klonale Plasmazellen im Knochenmark oder durch Biopsie bestätigtes medulläres oder extramedulläres Plasmozytom
<b>PLUS</b>	<p>Mindestens ein Nachweis von mit MM zusammenhängenden Endorganschäden (CRAB-Kriterien siehe Tabelle 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie</li> <li>• Hyperkalzämie</li> <li>• Osteolysen</li> <li>• Nierenversagen</li> </ul>
<b>ODER</b>	<p>Mindestens eines der folgenden <b>Myeloma defining events</b> bzw. <b>SLiM-Kriterien</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S – Sixty: <math>\geq 60\%</math> klonale Plasmazellen im Knochenmark</li> <li>• Li – Light Chain: Serum Leichtkettenquotient <math>\geq 100</math> (<i>involved/ uninvolved*</i>), vorausgesetzt der Absolutwert der <i>involved</i> Leichtketten ist <math>\geq 100\text{mg/l}</math></li> <li>• M – MRI: Mehr als eine fokale Läsion im MRT, deren Größe <math>\geq 5\text{mm}</math> ist</li> </ul> <p><small>*<i>Involved</i> bedeutet hier, dass die absoluten Leichtkettenwerte der betroffenen Reihe kappa oder lambda über dem normalen Referenzwert liegen. Die nicht betroffenen <i>uninvolved</i> liegen im oder unter dem Referenzbereich.</small></p>

## 1.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung bei Diagnose oder im Verlauf der Erkrankung dient dem Einschätzen der Therapieoptionen, der Schwere der Erkrankung und der Prognose. Neben der Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (Tabelle 3) wird heutzutage überwiegend das International Staging System (ISS) (Tabelle 4) benutzt. Diese zwei Klassifikationen überschneiden sich teilweise, jedoch scheint die prognostische Aussagekraft der ISS Stadien von größerer Bedeutung zu sein, siehe 1.5 Prognose und Genetik (9).

Tabelle 3. Stadieneinteilung Multiples Myelom nach Durie und Salmon (10)

Stadium I	<b>Alle</b> folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &gt;10g/dl</li> <li>• Serum Kalzium &lt;12mg/dl</li> <li>• Normale Knochenstruktur oder einzelne Osteolyse</li> <li>• Niedrige M-Protein Produktion:               <ul style="list-style-type: none"> <li>→ IgG &lt;50g/l</li> <li>→ IgA &lt;30g/l</li> <li>→ Leichtketten im Urin &lt;4g/24h</li> </ul> </li> </ul>
Stadium II	Weder Stadium I noch III
Stadium III	<b>Mindestens eines</b> der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &lt;8.5g/dl</li> <li>• Serum Kalzium &gt;12mg/dl</li> <li>• Fortgeschrittene Osteolysen</li> <li>• Hohe M-Protein Produktion:               <ul style="list-style-type: none"> <li>→ IgG &gt;70g/l</li> <li>→ IgA &gt;50g/l</li> <li>→ Leichtketten im Urin &gt;12g/24h</li> </ul> </li> </ul>
Subklassifikation	A: Serum Kreatinin <2.0mg/dl B: Serum Kreatinin ≥2.0mg/dl

Tabelle 4. International Staging System (ISS) für Multiples Myelom (9)

Stadium I	Serum $\beta_2$ -Mikroglobulin <3.5mg/l Serum Albumin ≥3.5g/dl
Stadium II	Weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	Serum $\beta_2$ -Mikroglobulin >5.5mg/l

## 1.5 Prognose und Genetik

Das Robert-Koch-Institut berechnete für das Jahr 2016 eine relative 5-Jahres-Überlebensrate für Männer und Frauen mit Multiplem Myelom von 49%, eine relative 10-Jahres-Überlebensrate von nur 31% für Frauen und 33% für Männer (3).

Eine geringere Überlebenszeit ist u.a. mit einem höheren ISS Stadium verbunden (9). Bestimmte Chromosomenabberationen erweisen sich ebenfalls als prognostisch ungünstig. Als Hochrisiko werden die Deletion del(17p), sowie die Translokationen t(4;14) und t(14;16) eingestuft (8), bzw. in anderen Publikationen auch die Translokation t(14;20) (11).

Des Weiteren korrelieren mit einer schlechteren Prognose das Vorhandensein von Plasmoblasten in der Plasmazellmorphologie, erhöhte CRP-Werte (>6mg/l), erhöhte Serum LDH-Spiegel (>250U/l), erhöhte IL-6-Spiegel (>7ng/l), ein erhöhter Plasmazell-Labeling-Index (>1% aktive Plasmazellen in der S-Phase der Mitose), das Vorhandensein der Paraproteinsubtypen IgD, IgA, Bence-Jones und eine abnorme Freie-Leichtketten-Ratio ( $\kappa/\lambda$  </> Normwert), sowie Kombinationen der genannten Faktoren (4).

Die IMWG veröffentlichte 2015 eine Integration dieser Erkenntnisse als *Revised-ISS*: Zur Risiko-Stratifizierung werden ISS, zytogenetische Risikogruppe und LDH-Spiegel zusammengefasst (12).

## 1.6 Therapie

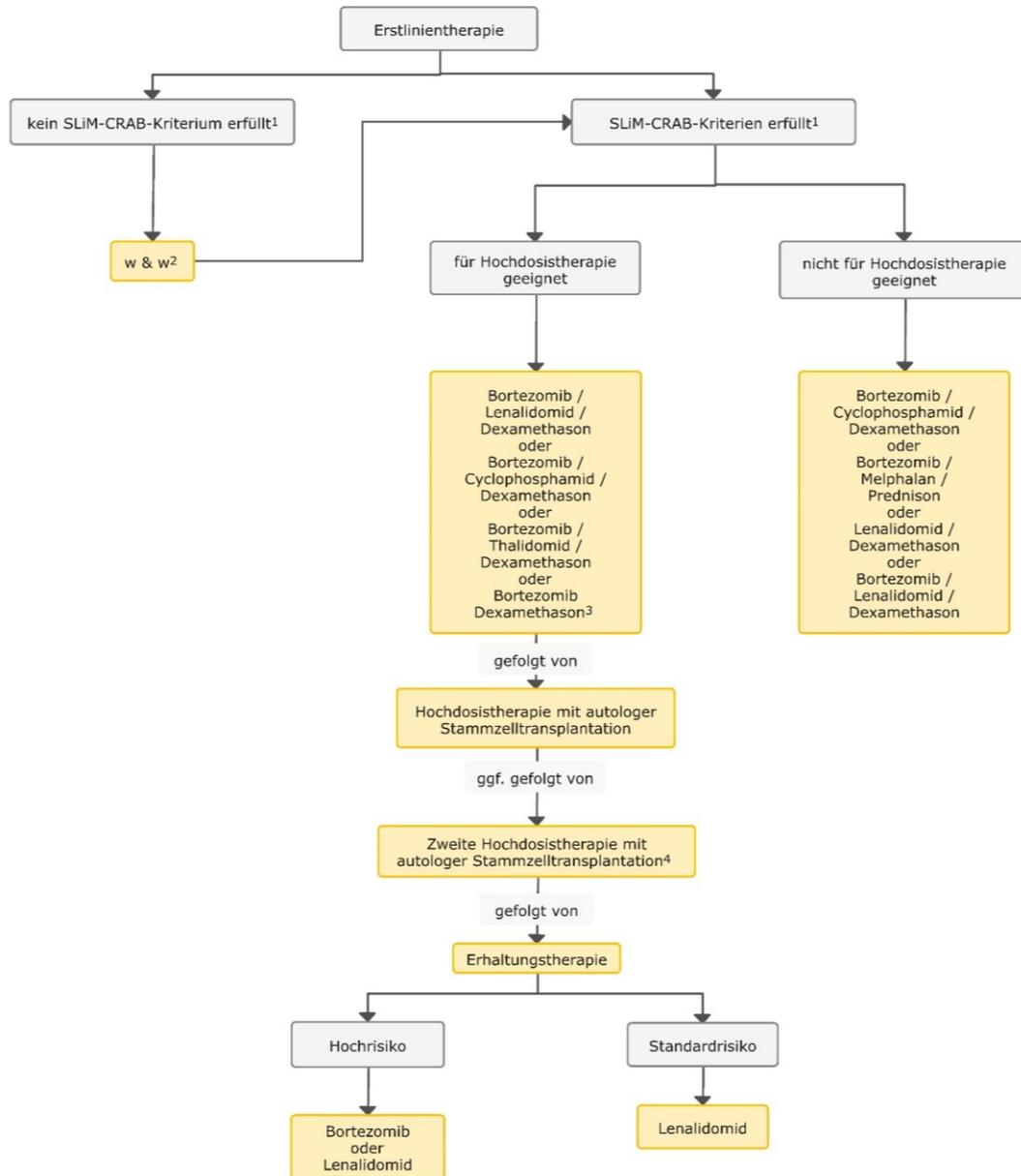
Eine Therapieeinleitung erfolgt, wenn eines der CRAB-Kriterien (siehe Tabelle 1) erfüllt ist, ein Myeloma Defining Event (siehe Tabelle 2) vorliegt oder durch die Behandlung Symptome des Patienten, beispielsweise Schmerzen, gelindert werden können. CRAB-Kriterien und Myeloma Defining Events werden als SLiM-CRAB-Kriterien zusammengefasst (8).

Es gibt eine Reihe von Substanzen, die einzeln oder in verschiedenen Kombinationen beim Multiplen Myelom zum Einsatz kommen. Die am meisten genutzten klassischen Substanzen sind Anthrazykline, beispielsweise Doxorubicin, Alkylanzien wie Melphalan, Cyclophosphamid und Bendamustin, sowie Kortikosteroide. Zu den Novel Agents zählen Proteasominhibitoren wie Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib und die Immunmodulatoren Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid. Zudem wurden monoklonale Antikörper wie Daratumumab, Elotuzumab, Isatuximab, Belantamab-Mafodotin und Histon-Deacetylaseinhibitoren wie Panobinostat für die Myelom-Therapie zugelassen (siehe 1.6.2 Novel Agents) (8). Die weitere Entwicklung von Immuntherapien ist zurzeit Gegenstand der Forschung (siehe 5. Ausblick).

Entscheidend für die Auswahl der Therapie sind unter anderem die Komorbiditäten des Patienten, die Zytogenetik und die Zugehörigkeit zu Risikogruppen.

Abbildung 1 zeigt einen von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfohlenen Behandlungspfad, der jedoch kurzfristig erfolgte Medikamenten-Zulassungen und Studienergebnisse nicht widerspiegelt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus der DGHO für die Erstlinientherapie (Stand Mai 2018) (8)



1) SLiM-CRAB-Kriterien sind die CRAB-Kriterien ergänzt um Myeloma Defining Events

2) Watch & wait

3) Die Wirksamkeit von Bortezomib/ Dexamethason ist niedriger als die Wirksamkeit der Dreifachkombinationen

4) Bei Patienten mit Risikofaktoren

Bei solitären Plasmozytomen oder symptomatischen Osteolysen kann die Bestrahlung der betroffenen Gebiete in Betracht gezogen werden (8).

Neben der Therapie des Tumors gehört auch die supportive Therapie zu einer ganzheitlichen Behandlung. Dazu zählen zum Beispiel die pharmakologische Prophylaxe von Infektionen, die Osteoprotektion (Bisphosphonate oder Denosumab), die Schmerztherapie, die psychoonkologische sowie die palliative Betreuung.

Die allogene Stammzelltransplantation stellt einen potenziell kurativen Therapieansatz des Multiplen Myeloms dar. Aufgrund der hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate durch die Behandlung ist sie jedoch nur in ausgewählten Fällen eine Outcome-verbessernde Option (13).

Der Großteil der Patienten rezidiert auch nach erfolgreicher Erstlinientherapie, sodass eine effektive Rezidivtherapie entscheidend für die Gesamtüberlebensdauer ist.

Im Folgenden wird speziell auf die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eingegangen, da diese im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht.

#### **1.6.1 Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation**

Nach aktueller Studienlage ist die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation die wissenschaftlich erwiesene Standardtherapie für geeignete Myelom-Patienten und wird von der Leitlinie der DGHO empfohlen (8). Im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Novel Agents zeigt die HDT mit ASCT in Kombination mit Novel Agents längere Überlebenszeiten und progressionsfreie Zeiten (14), siehe auch 4. Diskussion.

Die Transplantierbarkeit muss individuell festgestellt werden und ist unter anderem abhängig von der Schwere der schon vorhandenen Endorganschäden, den Komorbiditäten, dem Allgemeinzustand und Alter des Patienten.

Man gliedert die Therapie in 4 Phasen: Induktionstherapie, Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, Konsolidierungstherapie und Erhaltungstherapie. Die Induktion dient der Reduktion der Tumormasse, die Hochdosistherapie der kompletten Vernichtung restlicher Tumorzellen (im Idealfall). Durch die Konsolidierung soll insbesondere bei suboptimalem Ansprechen der Remissionsstatus vertieft werden. Der erreichte Remissionsstatus soll mit Hilfe der Erhaltungstherapie über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden.

Die Induktionstherapie verringert die Tumormasse vor der eigentlichen HDT im Knochenmark und führt zu signifikant höheren Raten kompletter und sehr guter partieller Remissionen (15). Es existieren aktuell verschiedene von der DGHO empfohlene gängige Induktionsschemata: Bortezomib/ Thalidomid/ Dexamethason oder Bortezomib/ Lenalidomid/ Dexamethason oder Bortezomib/ Cyclophosphamid/ Dexamethason oder Bortezomib/ Dexamethason (8). Nach meist 3-4 Zyklen der Induktionstherapie werden die

Stammzellen des Patienten in der Regel peripher mittels extrakorporaler Leukapherese entnommen, aufbereitet und kryokonserviert, um sie nach erfolgter HDT wieder rückführen zu können. Um genügend Stammzellen peripher sammeln zu können, wird G-CSF verabreicht. Dies fördert das Wachstum und mobilisiert die Stammzellen aus dem Knochenmark. Eine Kombination mit Chemotherapie (z.B. Cyclophosphamid) und Plerixafor (hemmt die Chemotaxis der Stammzellen zum Knochenmark/ Lymphknoten hin) zur Verbesserung der Mobilisierung ist möglich (8).

Die Menge der später transfundierten CD34<sup>+</sup> Zellen/kg Körpergewicht korreliert in gewissem Rahmen nachweislich mit der Erholung des Knochenmarks (16). Nach HDT bzw. mehrmaligen Chemotherapien können immer weniger Stammzellen mobilisiert werden (17). Es sollten demnach vor der ersten HDT schon ausreichend CD34<sup>+</sup> Zellen entnommen und aufbewahrt werden, um auch Tandem- und Rezidivtherapien abdecken zu können. Die Leukapherese kann an mehreren aufeinander folgenden Tagen durchgeführt werden, um höhere Zellzahlen zu erreichen. Eine vorherige Therapie mit den neuen Substanzen (z.B. Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib) hat keinen signifikant negativen Einfluss auf den Erfolg der Mobilisierung (15, 18, 19).

Die Hochdosis-Chemotherapie (HDT) mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) konnte sich in klinischen Studien gegenüber der konventionellen Chemotherapie durch höhere Remissionsraten und längere Remissions- und Gesamtüberlebensdauer durchsetzen (20, 21). Eine Tandem HDT mit ASCT, das heißt eine geplante zweite HDT mit ASCT innerhalb eines halben Jahres nach der ersten, wirkt sich signifikant positiv auf das Outcome der Patienten aus, genauer auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Wenn Patienten nach der ersten HDT noch keine komplette Remission oder sehr gute partielle Remission (s. 1.7. Remission und Rezidiv) erreichen, kann die anschließende zweite Transplantation den Remissionsstatus vertiefen (22-26).

Melphalan ist aktuell das Mittel der Wahl für die HDT und gehört zur Gruppe der Alkylanzien. Melphalan wird in einer Dosis von 200mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Die Aufteilung auf 2 Tage, also 2x100mg/m<sup>2</sup> Melphalan wird insgesamt besser toleriert. Bei Patienten über 65-70 Jahren oder Patienten mit klinischen Risiken für eine erhöhte Toxizität (z.B. Niereninsuffizienz) kann die Dosis auf insgesamt 140mg/m<sup>2</sup> oder 100mg/m<sup>2</sup> reduziert werden (27). Einen Tag nach Hochdosistherapie werden die Stammzellen mittels Infusion peripher transplantiert. Es erfolgt das Homing, also die Neu-Besiedelung des Knochenmarks mit diesen Stammzellen.

Die autologe Stammzelltransplantation hat einen hohen Stellenwert für das Überleben der Patienten, da die Toxizität der Hochdosis-Chemotherapie zu einer starken Myelosuppression führt. In den ersten 3 bis 4 Wochen nach Hochdosis-Chemotherapie kommt es zu Thrombopenie, Anämie und vor allem ausgeprägter Neutropenie und dadurch schweren Infektionen, die zu einer hohen Mortalität führen können. Die Granulopoese kann durch die Gabe von G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) nicht ausreichend stimuliert werden, während Anämie und Thrombopenie durch Transfusionen ausgeglichen werden können. Durch die Gabe der körpereigenen blutbildenden Stammzellen kann die Phase der Aplasie nach HDT verkürzt werden, die Neutropenie erholt sich schon nach durchschnittlich 2 Wochen wieder, es treten weniger Infektionen auf, die Mortalität sinkt. (20, 28).

Zur Konsolidierung können verschiedene Novel Agents und deren Kombinationen eingesetzt werden. Eine eindeutige Empfehlung der DGHO gibt es aktuell aufgrund der heterogenen Datenlage nicht. Eine große Metaanalyse von 2018 zeigte, dass eine Konsolidierung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason nach HDT mit ASCT der alleinigen HDT mit ASCT durch Verlängerung des PFS überlegen ist (29).

Neuere Studien zeigten eine positive Auswirkung auf das Outcome (PFS und OS) insbesondere von Lenalidomid oder Bortezomib Erhaltungstherapie bzw. Lenalidomid- oder Bortezomib-haltiger Erhaltungstherapie (z.B. Lenalidomid plus Prednison oder Thalidomid plus Bortezomib gegenüber nur Thalidomid oder dem früher häufig angewandten Interferon alpha) (30), (31), (32), (33).

### 1.6.2 Novel Agents

Eine Vielzahl von neueren Studien zeigt, dass bei einer Behandlung mittels HDT mit ASCT der Einsatz von Novel Agents bei Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie zu einer Verbesserung des Outcomes führen, siehe oben im Text. Bei Patienten, die für eine HDT mit ASCT nicht infrage kommen, stellen Novel Agents als First-Line oder Rezidivtherapie ggf. in Kombination mit konventioneller Chemotherapie ebenfalls eine gute Behandlungsoption dar (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2).

Eine Übersicht der Wirkstoffklassen sowie Beispiele für Kombinations- und Einsatzmöglichkeiten von Novel Agents liefert

Tabelle 5. Es besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit aufgrund der Vielzahl der Einsatzmöglichkeiten und des raschen wissenschaftlichen Fortschritts.

Tabelle 5: Übersicht Novel Agents mit Beispielen für Kombination und Anwendung (8)

Medikament	Wirkstoffklasse	Monotherapie/Kombination	Therapiephase
Lenalidomid	Immunmodulator	Monotherapie + Dexamethason + Bortezomib/Dexamethason + Daratumumab/Dexamethason	Erhaltung Induktion, Rezidiv Induktion Rezidiv
Thalidomid	Immunmodulator	+ Bortezomib/Dexamethason	Induktion
Pomalidomid	Immunmodulator	+ Dexamethason	Rezidiv ab Drittlinie
Bortezomib	Proteasominhibitor	Monotherapie + Cyclophosphamid/Dexamethason + peg. liposomales Doxorubicin + Dexamethason + Lenalidomid/Dexamethason	Erhaltung, Rezidiv Induktion, Erstlinie <sup>1</sup> , Rezidiv Rezidiv Rezidiv Induktion
Carfilzomib	Proteasominhibitor	+ Cyclophosphamid/Dexamethason + Lenalidomid/Dexamethason	Rezidiv Rezidiv
Ixazomib	Proteasominhibitor	+ Lenalidomid/Dexamethason	Rezidiv
Daratumumab	Monoklonaler Anti-CD-38-Antikörper	Monotherapie + Lenalidomid/Dexamethason + Bortezomib/Dexamethason	Rezidiv ab Drittlinie Rezidiv Rezidiv
Isatuximab	Monoklonaler Anti-CD-38-Antikörper	+ Pomalidomid/Dexamethason	Rezidiv ab Drittlinie
Elotuzumab	Monoklonaler Anti-SLAMF7-Antikörper	+ Lenalidomid/Dexamethason	Rezidiv
Panobinostat	Histondeacetylase-Inhibitor	+ Bortezomib/Dexamethason	Rezidiv ab Drittlinie
Bendamustin	Alkylans	+ Prednison	Rezidiv ab Drittlinie
Belantamab-Mafodotin	Monoklonaler Anti-BCMA-Antikörper	Monotherapie	Rezidiv ab Viertlinie

<sup>1</sup> Erstlinientherapie bei nicht transplantierbaren Patienten

## 1.7 Remission und Rezidiv

Etwa 3-6 Monate nach HDT mit ASCT erfolgt die Auswertung des Therapie-Erfolgs, der als Remissionsstatus objektiviert wird. Dieser wird, wie in Tabelle 6 dargestellt, nach den modifizierten International Myeloma Working Group Response Criteria in stringente komplette Remission (stringent complete response, sCR), komplette Remission (complete response, CR), sehr gute partielle Remission (very good partial response, VGPR), partielle Remission (partial response, PR), stabile Erkrankung (stable disease, SD), Progression (progressive disease, PD) eingeteilt (34). Die weiteren Untergruppen der Rezidiveinteilung wurden bei dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Zur genaueren Bestimmung des Remissionsstatus wurde in den letzten Jahren ein neuer Parameter eingeführt: die minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD). Die optimierte multiparametrische Durchflusszytometrie kann in der Knochenmarkzytologie selbst geringe noch vorhandene monoklonale Tumorzellen detektieren (35). Diese Methode war in unserem Untersuchungszeitraum noch nicht als Standard etabliert, die MRD wird demnach nicht als Parameter in unserer Datenanalyse berücksichtigt.

Tabelle 6. Remissionskriterien der International Myeloma Working Group 2016 (34), (35), ergänzt um „Refraktär“ laut DGHO (8)

<b>IMWG MRD Kriterien</b> (setzen Komplette Remission voraus s.u.)	
Anhaltend MRD-negativ	MRD-Negativität im Knochenmark (NGF oder/und NGS) und bildgebend wie unten definiert, mindestens im Abstand eines Jahres bestätigt. Anschließende Evaluationen können die Dauer der Negativität genauer spezifizieren (z.B. MRD-negativ nach 5 Jahren)
Flow MRD-negativ	Abwesenheit phänotypisch aberranter klonaler Plasmazellen im NGF im KM-Aspirat nach der EuroFlow SOP für MRD Detektion bei MM (oder durch eine validierte gleichwertige Methode) mit minimaler Sensitivität von $10^5$ kernhaltigen Zellen
Sequenzierung MRD-negativ	Abwesenheit klonaler Plasmazellen im NGS im KM-Aspirat, wobei die Präsenz eines Klons definiert ist als weniger als zwei identische Sequenzlesungen nach DNA-Sequenzierung des KM-Aspirats durch die LymphoSIGHT platform (oder eine validierte gleichwertige Methode) mit minimaler Sensitivität von $10^5$ kernhaltigen Zellen
Bildgebend negativ und MRD-negativ	MRD-Negativität definiert durch NGF oder NGS <b>und</b> Verschwinden jedes Tracer-aufnehmenden Areals im Vergleich zum Ausgangs-PET/CT oder folgenden oder Verringerung auf den SUV des mediastinalen Blutpools oder weniger Tracer-Aufnahme als das umgebende Gewebe

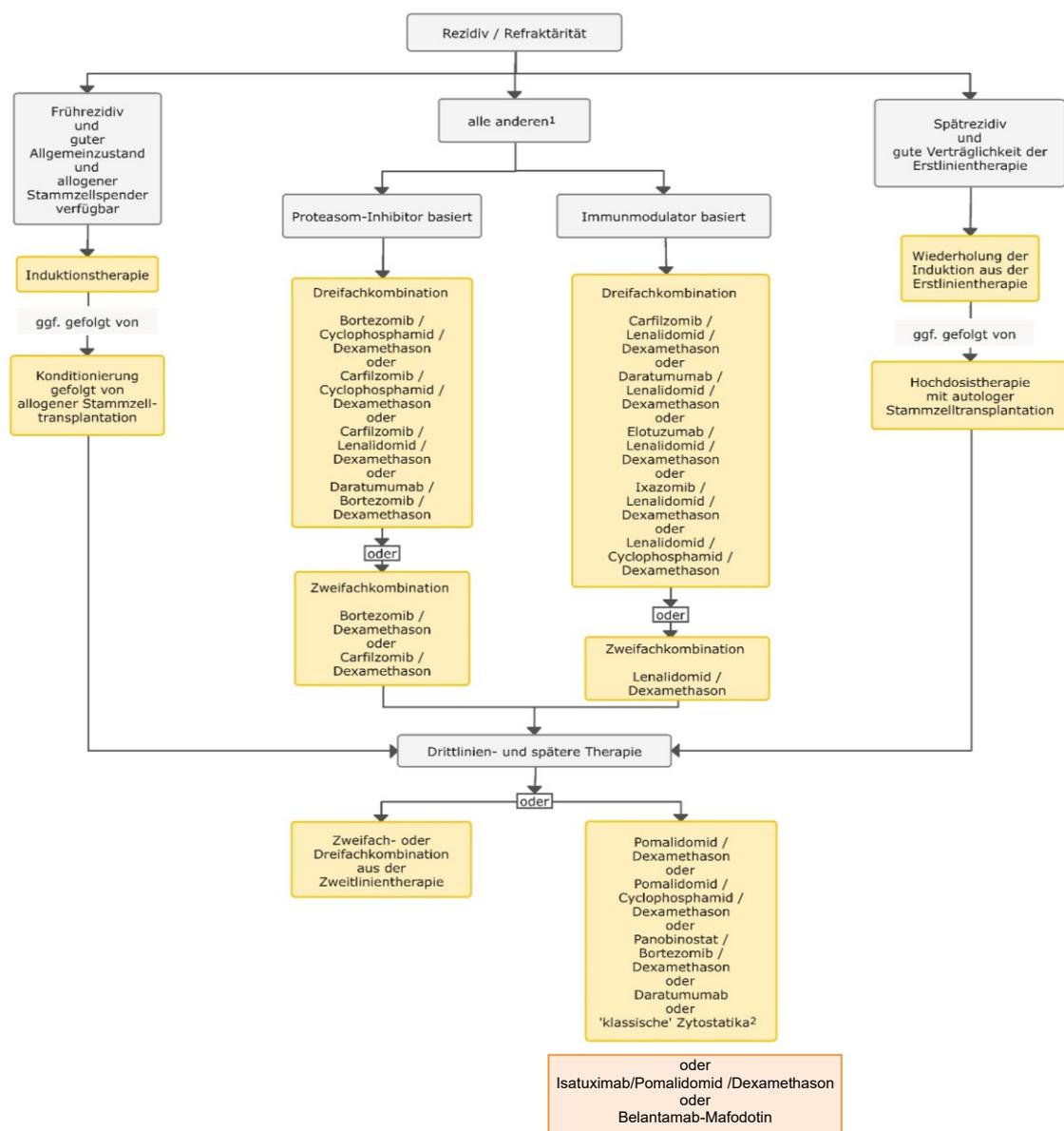
Fortsetzung Tabelle 6. Remissionskriterien der International Myeloma Working Group 2016 (34), (35), ergänzt um „Refraktär“ laut DGHO (8)

<b>Standardkriterien</b>	
Stringente komplette Remission (sCR)	Erfüllung der Kriterien für eine komplette Remission s.u. <b>und</b> Fehlender Nachweis von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark (KM) in der Immunhistochemie oder mittels Immunphänotypisierung <b>und</b> Normales Verhältnis der FLC im Serum
Komplette Remission (CR)	Negative Immunfixation in Serum und Urin <b>und</b> Komplettes Verschwinden von Tumormanifestationen im Weichgewebe <b>und</b> ≤5% Plasmazellen im Knochenmark
Sehr gute partielle Remission (VGPR)	M-Protein noch nachweisbar mit Immunfixation, aber nicht in der Elektrophorese <b>oder</b> Reduktion des M-Proteins im Serum um ≥90% <b>und</b> M-Protein im Urin <100mg/24h oder alternativ: Differenzabnahme FLC ≥90%
Partielle Remission (PR)	Messbares M-Protein: Rückgang des M-Proteins im Serum ≥50% <b>und</b> Rückgang des M-Proteins im 24h-Sammelurin um ≥90% oder auf <200mg/24h  Nicht messbares M-Protein in Serum und Urin: ≥50% Abnahme der Differenz zwischen betroffenen und nicht betroffenen freien Leichtketten (FLC), wenn FLC nicht informativ: ≥50% Abnahme der Plasmazellinfiltration im KM bei Ausgangsinfiltration ≥30%  Zusätzlich, falls ausgangs vorhanden: ≥50% Abnahme der Größe von Weichteilmanifestationen
Minimale Remission (MR)	Reduktion des Serum M-Proteins um ≥25% aber ≤49% <b>und</b> Reduktion des M-Proteins im 24h Sammelurin um 50-89% Zusätzlich, falls vorhanden: ≥50% Reduktion der Weichteilmanifestationen
Stabile Erkrankung (SD)	Erfüllt nicht die Kriterien von CR, VGPR, PR oder Progression
Progression (PD)	Anstieg ≥25% von mindestens einer der folgenden messbaren Tumormanifestationen <b>oder</b> absoluter Anstieg: Serum M-Protein ≥0.5g/dl oder Anstieg ≥1g/dl bei geringster Messung ≥5g/dl Urin M-Protein Anstieg ≥200mg/24h Serum FLC Anstieg >10mg/dl (nur bei nicht messbarem M-Protein im Serum und Urin zu bewerten) Plasmazellen im KM ≥10% (bei nicht messbarem M-Protein im Serum und Urin und nicht messbaren FLC) Neue oder Größenzunahme bestehender Osteolysen oder Weichteilmanifestationen Anstieg der zirkulierenden Plasmazellen ≥50% (mindestens 200 Zellen/μl), wenn dies die einzige Tumormanifestation ist
Refraktär	Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende
Klinisches Rezidiv	Mindestens eines der folgenden Kriterien: Direkte Indikatoren einer fortschreitenden Erkrankung bzw. eines fortschreitenden Endorganschadens (CRAB-Kriterien); dient nicht zur Berechnung des PFS oder der TTP Neue Weichteilmanifestationen oder Knochenläsionen (osteoporotische Frakturen stellen keinen Fortschritt der Erkrankung dar). Eindeutiger Fortschritt der Größe existierender Plasmozytome oder Knochenläsionen. Ein eindeutiger Fortschritt ist als Zunahme um 50% (und ≥1cm) definiert. Hyperkalzämie (>11mg/dl) Abnahme des Hb um ≥2g/dl, nicht auf die Therapie oder andere nicht-Myelom-Ursachen rückführbar Anstieg des Serumkreatinin um ≥2mg/dl seit Beginn der Therapie, auf das Myelom rückführbar
Rezidiv von sCR	Mindestens eines der folgenden Kriterien: Wiedererscheinen von Serum- oder Urin-M-Protein in Immunfixation oder Elektrophorese ≥5% Plasmazellen im Knochenmark Nachweis irgendeines Zeichens für Progression (z.B. Osteolyse, Hyperkalzämie)
Rezidiv MRD-Negativität	Mindestens eines der folgenden Kriterien: Verlust des Status der MRD-Negativität (Nachweis klonaler Plasmazellen im NGF oder NGS oder bildgebender Nachweis) Wiedererscheinen von Serum- oder Urin-M-Protein in Immunfixation oder Elektrophorese ≥5% Plasmazellen im Knochenmark Nachweis irgendeines Zeichens für Progression (z.B. Osteolyse, Hyperkalzämie)

## 1.8 Rezidivtherapie

Derzeit gibt es verschiedene Ansätze für Salvage Therapien bei rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Die individuelle Auswahl richtet sich nach dem Erfolg der Erstlinientherapie. Bei gutem Ansprechen, tolerabler Verträglichkeit einer bestimmten Erstlinientherapie und ihrer Verfügbarkeit und Eignung als Rezidivtherapie, kann diese wiederholt zum Einsatz kommen. Eine alternative Therapie ist zu wählen beispielsweise bei zu starken Nebenwirkungen, einem ungünstigen Remissionsstatus oder aufgrund neu aufgetretener Komorbiditäten. Abbildung 2 zeigt einen möglichen Behandlungspfad, wie in der DGHO-Leitlinie empfohlen (Stand Mai 2018).

Abbildung 2: Behandlungspfad der DGHO für die Rezidivtherapie (Stand Mai 2018) (8), ergänzt um Isatuximab und Belantamab-Mafodotin



1) Je nach Ansprechen und Verträglichkeit der Erstlinientherapie

2) Anthrazykline, Bendamustin, Cyclophosphamid, Melphalan

## 1.9 Zielsetzung

Diese Arbeit soll den Stellenwert der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation als Salvage Therapie bei rezidiviertem Multiplen Myelom im Zeitalter der Novel Agents untersuchen. Ausgewertet werden die Daten von Patienten mit Multiplem Myelom, die nach einer primären Stammzelltransplantation eine oder mehrere autologe Salvage Stammzelltransplantationen in der Medizinischen Klinik IV (seit 01.04.2018 Medizinische Klinik und Poliklinik III) der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Ziemssenstraße bzw. in der Schönklinik Starnberger See erhielten.

Die Verträglichkeit, die therapiebedingte Sterblichkeit und das Outcome der Patienten sind hierbei von besonderem Interesse, denn eine optimale Rezidivtherapie verlängert nicht nur die Lebenszeit der Patienten, sondern erhält auch ihre Lebensqualität. Positive und negative prädiktive Faktoren, die zur individuellen Auswahl einer geeigneten Therapie in der Rezidivsituation beitragen können, werden anhand unserer Daten analysiert und im Kontext der aktuellen internationalen Publikationen diskutiert.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Patienten

Von 1993 bis Januar 2014 sind 805 autologe Stammzelltransplantationen in der Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Klinik IV (seit 01.04.2018 Medizinische Klinik und Poliklinik III) der Ludwig-Maximilians-Universität München dokumentiert. In der Onkologischen Abteilung der Schönklinik Starnberger See wurden 254 autologe Stammzelltransplantationen von 2007 bis Januar 2014 durchgeführt. Aus diesem Patientenkollektiv wurden jene Patienten mit Multiplem Myelom ausgewählt, die sich nach einer autologen Single oder Tandem Transplantation als Erstlinientherapie bei einem labortechnisch/ klinisch/ radiologisch/ pathologisch gesicherten Rezidiv bzw. Progress mindestens einer autologen Salvage Transplantation unterzogen hatten. Die Salvage ASCT entsprach dabei nicht dem zweiten Teil einer geplanten First-Line Tandem ASCT. Andere medikamentöse Therapielinien, vor oder zwischen den Transplantationen durchgeführt, galten nicht als Ausschlusskriterium.

Das Ergebnis dieser Selektion sind insgesamt 76 Patienten, davon 56 aus der Medizinischen Klinik IV der LMU München, 20 aus der Schönklinik Starnberger See.

Die Daten zu den Patienten wurden teilweise in Papierform in den Krankenakten, teilweise digital im Kliniksystem erhoben. Mit den für die Fragestellung dieser Arbeit wichtigen Parametern wurde eine anonymisierte Datentabelle angelegt. Für einige Werte wurden andere Kliniken, niedergelassene Onkologen und Hausärzte, teilweise auch die Patienten selbst oder ihre Angehörigen kontaktiert.

Der Remissionsstatus wurde anhand der modifizierten International Myeloma Working Group Response Criteria eingeteilt, siehe 1.7 Remission und Rezidiv.

Die Toxizitätsrate nach HDT und ASCT wurde anhand von Laborparametern und der Dokumentation in den Akten erhoben und mittels der Klinik-internen SOP (Standard Operating Procedure) „Dokumentation der Toxizität von Hochdosischemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation“ vom 06.03.2013 (siehe Tabelle 7) anlehnend an die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) der WHO klassifiziert (36).

Tabelle 7. Auszug aus der SOP „Toxizität von Hochdosischemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation“, Medizinische Klinik IV, LMU, 06.03.2013 (37)

Symptom	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Anämie</b> Hämoglobin [g/dl]	≥11	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	<6.5
<b>Neutropenie</b> Granulozyten [1.000/mm <sup>3</sup> ]	≥2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
<b>Thrombopenie</b> Thrombozyten [1.000/mm <sup>3</sup> ]	≥100	75-99	50-74	25-49	<25
<b>Nausea/ Emesis</b>	Keine	Übelkeit	Vorüber- gehendes Erbrechen	Erbrechen erfordert Therapie	Nicht beherrschbares Erbrechen
<b>Diarrhoe</b>	Keine	Vorübergehend <2d	Tolerabel >2d	Intolerabel, Therapie erforderlich	Hämorrhagische Dehydratation
<b>Mukositis</b> Mundschleimhaut	Normal	Wundsein/ Erytheme	Erytheme, Ulcerationen, feste Ernährung nicht möglich	Ulcerationen, erfordert flüssige Ernährung	Orale Nahrungs- aufnahme nicht möglich
<b>Fieber in Neutropenie</b>	Kein	<38°C	38-40°C	>40°C	Fieber mit Hypotension

## 2.2 Statistische Analyse

Für die Auswertung der Daten wurde die Software IBM® SPSS® Statistics (Version 22) benutzt. Die Daten wurden anonymisiert numerisch gesammelt und mittels diverser statistischer Tests verarbeitet und ausgewertet. Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven geschätzt. Dabei ist das Gesamtüberleben OS1 die Zeit von Diagnosestellung bis zum Tode, das Gesamtüberleben OS2 entspricht der Zeit vom Datum der Salvage ASCT bis zum Tode. Patienten, die bis zum Ende der Datenerhebung im Januar 2014 noch lebten, wurden zensiert. Es mussten keine Patienten wegen lost to follow-up zensiert werden. Log Rank Tests wurden für den Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven des OS und PFS verwendet. Zur Evaluierung des Einflusses der verschiedenen Variablen auf das OS und PFS wurden univariate und multivariate Cox Regressionen durchgeführt.

Ein Konfidenz Intervall (confidence interval, CI) von 95% kam bei allen Tests zur Anwendung. P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientencharakteristika

Von den 76 Patienten des untersuchten Kollektivs sind 46 (60.5%) männlich. Das Durchschnittsalter bei Diagnose liegt bei 57.5 Jahren ( $\pm 7.2$  Jahren). Bei Diagnosestellung hatten insgesamt 76.3% der Patienten Stadium III nach Durie and Salmon. Weitere Patientendaten können Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8. Patientencharakteristika der n=76 Myelompatienten

Charakteristikum	Anzahl Patienten	Häufigkeit [%]
<b>Immunglobulin Subtyp</b>		
IgG $\kappa / \lambda$	35/15	46.1/19.7
IgA $\kappa / \lambda$	4/7	5.3/9.2
IgE $\lambda$	1	1.3
Kappa Leichtkette	6	7.9
Lambda Leichtkette	7	9.2
Nicht-Sekretorisch	1	1.3
<b>Stadium nach Durie &amp; Salmon bei Erstdiagnose</b>		
IA	3	3.9
IIA	13	17.1
III	2	2.6
IIIA	45	59.2
IIIB	11	14.5
unbekannt	2	2.6
<b>ISS vor 1. ASCT</b>		
I	45	59.2
II	13	17.1
III	15	19.7
Unbekannt	3	3.9
<b>ISS vor 1. Salvage ASCT</b>		
I	24	31.6
II	22	28.9
III	18	23.7
Unbekannt	12	15.8
<b>ISS vor 2./3. Salvage ASCT n=10</b>		
I	3	30.0
II	0	0.0
III	5	50.0
Unbekannt	2	20.0
<b>Zytogenetik</b>		
Normal	9	11.8
Abnormal <sup>1</sup>	12	15.8
Unbekannt	55	72.4
<sup>1</sup> Abnormale Zytogenetik: del(13q14); del TP53, del(13q14); del(13q14), t(4;14); t(11;14); del(5q31), del(7); Trisomie 3, 9, 11; IGH-CCND1-rearrangement, del IGH; del TP53, CBF $\beta$ , IGH, del(19p13), Trisomie 3, 9, 11;		

## 3.2 Therapiecharakteristika

Abbildung 3 zeigt die Einteilung der Patientengruppen. 56 unserer insgesamt 76 Patienten erhielten eine Tandem First-Line ASCT (73.3%), 20 eine Single First-Line ASCT. Als Rezidivtherapie wurden 68 unserer Patienten (89.5%) mit einer Single Salvage Transplantation und 8 (10.5%) mit einer Tandem Salvage Transplantation behandelt. Drei der 8 Tandem Salvage transplantierten Patienten hatten zuvor eine Tandem First-Line Transplantation erhalten. Insgesamt 9 Patienten unterzogen sich einer zweiten Salvage ASCT, ein Patient erhielt eine dritte Salvage Transplantation, er bekam insgesamt vier autologe Single Stammzelltransplantationen. Die Fälle der zweiten und dritten Salvage Transplantationen wurden aus statistischen Gründen zusammengefasst.

Abbildung 3: Einteilung der Patientengruppen

<b>Erstlinientherapie</b>	Single ASCT n=20	Tandem ASCT n=56
<b>Rezidivtherapie</b>	Single ASCT n=68	Tandem ASCT n=8
<b>Re-Rezidivtherapie</b>	2.Salvage Single ASCT n=9	3.Salvage Single ASCT n=1

40 unserer Patienten (52.6%) wurden bei der ersten ASCT mit Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> behandelt. Die Dosis wurde bei 32 Patienten (42.1%) auf 140mg/m<sup>2</sup> reduziert, um die Risiken der toxischen Wirkung zu senken. Bei der ersten Salvage Transplantation war der Anteil der Patienten, die die geringere Melphalاندosis von 140mg/m<sup>2</sup> erhielten, deutlich höher mit 71.1%. Eine Übersicht der Dosierungen der Hochdosischemotherapien zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Dosierung der Hochdosischemotherapie

	1. ASCT n=76	Tandem ASCT n=56	1. Salvage ASCT n=76	Tandem Salvage ASCT n=8	2./3. Salvage ASCT n=9/1
Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup>	40 (52.6%)	28 (50%)	16 (21.1%)	3 (37.5%)	1 (10%)
Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>	32 (42.1%)	27 (48.2%)	54 (71.1%)	3 (37.5%)	8 (80%)
Melphalan 100 mg/m <sup>2</sup>	3 (3.9%)		1 (1.3%)	2 (25%)	
Melphalan 70mg/m <sup>2</sup>			1 (1.3%)		
Andere Chemotherapeutika	1 (1.3%) <sup>1</sup>	1 (1.8%) <sup>1</sup>	4 (5.3%) <sup>1,2,3</sup>		1 (10%) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Busulfan/Cyclophosphamid; <sup>2</sup> Treosulfan; <sup>3</sup> Cyclophosphamid; <sup>4</sup> Adriamycin/Dexamethason

Es wurden durchschnittlich  $4.9 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen pro kg Körpergewicht bei der ersten ASCT und  $5.2 \times 10^6$  Zellen beim zweiten Teil der Tandem-Transplantation transplantiert.

Durchschnittlich  $4.6 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen pro kg Körpergewicht wurden bei der ersten Salvage ASCT transplantiert,  $4.9 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen beim zweiten Teil der Tandem Salvage Transplantationen. Bei der zweiten und dritten Salvage ASCT erfolgte im Schnitt die Übertragung von  $4.1 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen. Für den Großteil dieser Patienten waren von der ersten Stammzellapherese noch ausreichend Stammzellen kryokonserviert.

Vor der ersten Salvage ASCT (S1) erhielten 72 Patienten (94.7%) bis zu 8 vorangegangene Chemotherapien, 39 unserer Patienten (51.3%) bis zu 5 vorangegangene Chemotherapien, im Mittel waren es 5 (range 3-12). Bis zur zweiten Salvage ASCT (S2) unterzogen sich die Patienten im Schnitt 8 Chemotherapien (range 6-15). Die Anzahl der vorangegangenen Chemotherapie-Linien umfasst die Induktionstherapie und alle weiteren Chemotherapien, die vor der Salvage HDT und ASCT verabreicht wurden. Nicht berücksichtigt wurde die Erhaltungstherapie mit Interferon  $\alpha$  oder Immunmodulatoren.

Zwischen der First-Line Transplantation und der Salvage ASCT wurden 85.5% der Patienten mit Chemotherapeutika behandelt, 92.3% von ihnen erhielten Schemata mit Novel Agents.

Nur 13 unserer Patienten (17.1%) wurde eine Erhaltungstherapie nach der First-Line ASCT verabreicht. Ein Patient bekam Lenalidomid, 12 Patienten Interferon  $\alpha$ . Nach der Salvage ASCT erhielten 10 Patienten (13.2%) eine Erhaltungstherapie, alle mit Novel Agents (Bortezomib, Thalidomid oder Lenalidomid), nach der zweiten bzw. dritten ASCT erhielt ein Patient (10%) ebenfalls ein Novel Agent.

34 Patienten (44.7%) wurden während ihres Krankheitsverlaufs an symptomatischen oder frakturgefährdeten Osteolysen bestrahlt.

### 3.3 Engraftment und Toxizität

Die Anzahl der stationären Tage im Krankenhaus ab Transplantation, die Anzahl der Tage in absoluter Neutropenie bis zum Neutrophilen-Engraftment (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten ANC  $>0.5 \times 10^9/l$ ), sowie die Tage bis zum Thrombozyten-Engraftment (3 Tage Anzahl der Thrombozyten  $>20.000 \times 10^9/l$ ) waren nahezu identisch bei First-Line und Salvage ASCT, siehe Tabelle 10.

Die erfassten Toxizitätsgrade 3 und 4 der Symptome Diarrhoe, Emesis, Mukositis, Nausea, sowie Fieber in Neutropenie unterschieden sich nur geringfügig zwischen First-Line und Salvage Therapie. Lediglich die Infektionsrate und die Sepsisrate unterschieden sich deutlich: Die Rate an Infektionen nach der ersten ASCT lag bei ca. 10-20%, nach der Salvage ASCT bei etwa 34%. Die Sepsisrate stieg von 0-4% nach First-Line ASCT auf ca. 12% nach Salvage ASCT.

Tabelle 10. Engraftment und Toxizität

	First Single ASCT	First Tandem ASCT		Single Salvage ASCT	Tandem Salvage ASCT		Re-Salvage ASCT	
	n=20	Teil 1 n=56	Teil 2 n=56		n=68	Teil 1 N=8	Teil 2 n=8	2. n=9
Neutropenie bis ANC $>0,5 \times 10^9/l$ [Tage]	10	10	9	10	9	9	10	10
Thrombopenie bis 3d $>20.000 \times 10^9/l$ [Tage]	12	12	11	11	11	11	12	
Thrombopenie bis KH-Entlassung bestehend [Anzahl Patienten]		5	2	7		1		1
Krankenhausaufenthalt ab ASCT [Tage]	17	17	17	18	16	16	19	30
Mukositis Grad 3/4 [Anzahl Patienten]	4	7	5	11			1	1
Diarrhoe Grad 3/4 [Anzahl Patienten]		3	3	6			2	
Emesis Grad 3/4 [Anzahl Patienten]		3	1	1				
Nausea Grad 3/4 [Anzahl Patienten]	1	3	3	2				
Fieber in Neutropenie [Anzahl Patienten]	9	21	13	31	3	3	3	1
Infektionen [Anzahl Patienten]	2	11	10	26	2		3	1
Sepsis [Anzahl Patienten]		2	1	9			1	

### 3.4 Remission und Outcome

Die Overall Response Rate (ORR), die alle Patienten mit einer partiellen Remission und besser einschließt (PR bis sCR), betrug 80% nach der Single First-Line ASCT und 91.1% nach der Tandem First-Line ASCT. Die ORR nach der Single Salvage ASCT lag bei 75%, nach der Tandem Salvage bei 87.5%. Ein 80%iger Remissionserfolg zeigte sich nach der zweiten bzw. dritten Salvage Transplantation. Eine Übersicht liefert Tabelle 11.

Tabelle 11. Remission und Outcome

Remissionsstatus	1. Single ASCT, n=20	1. Tandem ASCT, n=56	Single Salvage ASCT, n=68	Tandem Salvage ASCT, n=8	2./3. Salvage ASCT, n=9/1
Stringente komplette Remission		1 (1.8%)	1 (1.5%)		
Komplette Remission	7 (35.0%)	9 (16.1%)	10 (14.7%)	1 (12.5%)	2 (20.0%)
Sehr gute partielle Remission	4 (20.0%)	23 (41.1%)	11 (16.2%)		3 (30.0%)
Gute partielle Remission	3 (15.0%)	2 (3.6%)	5 (7.4%)	6 (75.0%)	2 (20.0%)
Partielle Remission	2 (10.0%)	16 (28.6%)	25 (36.8%)		1 (10.0%)
Stabile Erkrankung	1 (5.0%)	5 (8.9%)	7 (10.3%)	1 (12.5%)	1 (10.0%)
Progression	1 (5.0%)		9 (13.2%)		1 (10.0%)
Keine Daten	2 (10.0%)				
<b>Overall Response Rate</b>	<b>80%</b>	<b>91.1%</b>	<b>75%</b>	<b>87.5%</b>	<b>80%</b>

Das mediane Kaplan-Meier geschätzte Overall Survival 1 (OS1, Überleben ab Diagnosestellung bis zum Tode) unserer 76 Patienten lag bei 8.4 Jahren (95% KI, 6.5-10.2). Am Ende der Datenerhebungsphase (Januar 2014) lebten noch 22 Patienten. Das errechnete Overall Survival 2 (OS2, Überleben ab Salvage ASCT bis zum Tode) lag bei 2.3 Jahren (95% KI, 1.6-3.1), umgerechnet bei 28.0 Monaten (95% KI, 19.0-36.8).

Unsere Analyse zeigte eine behandlungsabhängige Todesrate (treatment related mortality, TRM) der Salvage HDT mit ASCT von 2.6%. 2 Patienten starben während der ersten 100 Tage nach Salvage ASCT: Ein Patient starb an akutem Tumorlyse-Syndrom kombiniert mit Sepsis, Herz-, Lungen- und Nierenversagen. Der zweite an einer nicht stillbaren pulmonalen Blutung im Rahmen einer Pneumonie durch Cytomegalie-Virus.

3 Patienten erhielten nach der Salvage ASCT eine allogene Stammzelltransplantation in anderen Kliniken.

### 3.4.1 Ergebnisse der Log Rank Tests

Relevante Parameter wurden mittels Log Rank Test hinsichtlich ihrer signifikanten Auswirkungen auf die Kaplan-Meier-Kurven für PFS1, PFS2, OS1 und OS2 getestet. Ein Auszug der getesteten Parameter ist in Tabelle 14 des Anhangs einzusehen. Im Folgenden wird lediglich auf die statistisch signifikanten Ergebnisse mit p-Werten  $<0.05$  näher eingegangen.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug nach der First-Line ASCT (PFS 1) insgesamt 28.6 Monate (95% KI, 26.4-30.8 Monate) durch Kaplan-Meier-Schätzung. Genauer spezifiziert lag das PFS bei 16.3 Monaten bei Patienten, die nur eine Single First-Line ASCT erhielten und bei 31.5 Monaten bei den Tandem First-Line Transplantierten, mit einem signifikanten Unterschied im Log Rank Test,  $p<0.001$ .

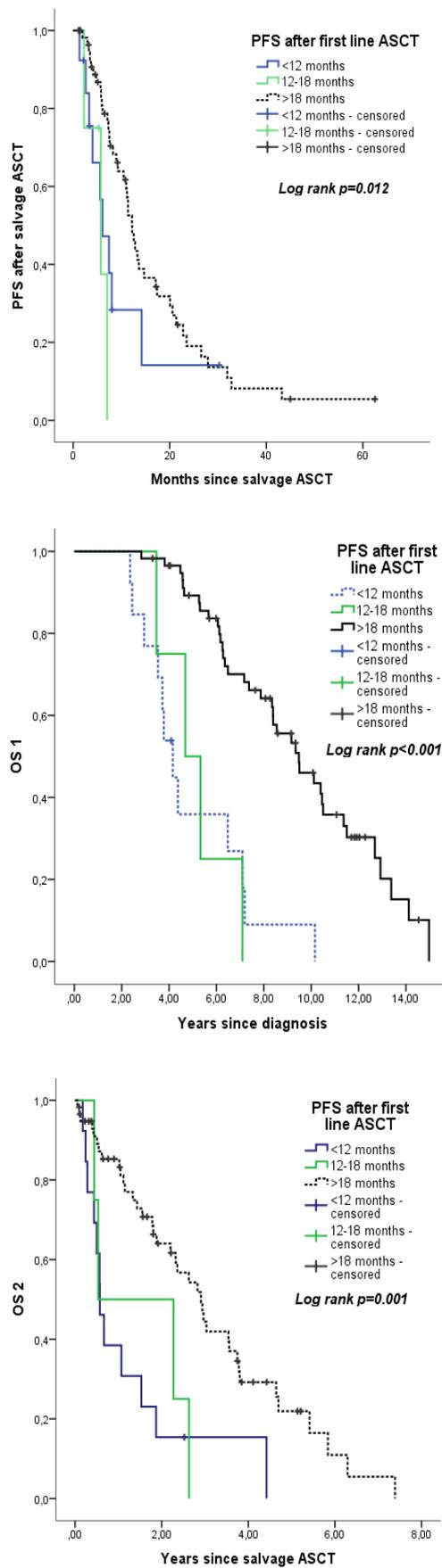
Das mediane PFS nach Salvage ASCT (PFS2) war bei 11.1 Monaten (95% KI, 7.8-14.5), genauer bei 11.4 Monaten nach Single Salvage, bei 9.3 Monaten nach Tandem Salvage Transplantation, Log Rank Test  $p=0.762$ . Nach der 2./3. ASCT lag das PFS bei etwa 7.8 Monaten (95% KI, 5.0-10.5).

Tabelle 12: Medianes progressionsfreies Überleben (PFS)

	1. Single ASCT, n=20	1. Tandem ASCT, n=56	Single Salvage ASCT, n=68	Tandem Salvage ASCT, n=8	2./3. Salvage ASCT, n=9/1
Medianes PFS [Monate] (95% CI)	16.3 (8.2-24.5)	31.5 (27.0-35.9)	11.4 (8.0-14.8)	9.3 (0.0-21.9)	7.8 (5.0-10.5)

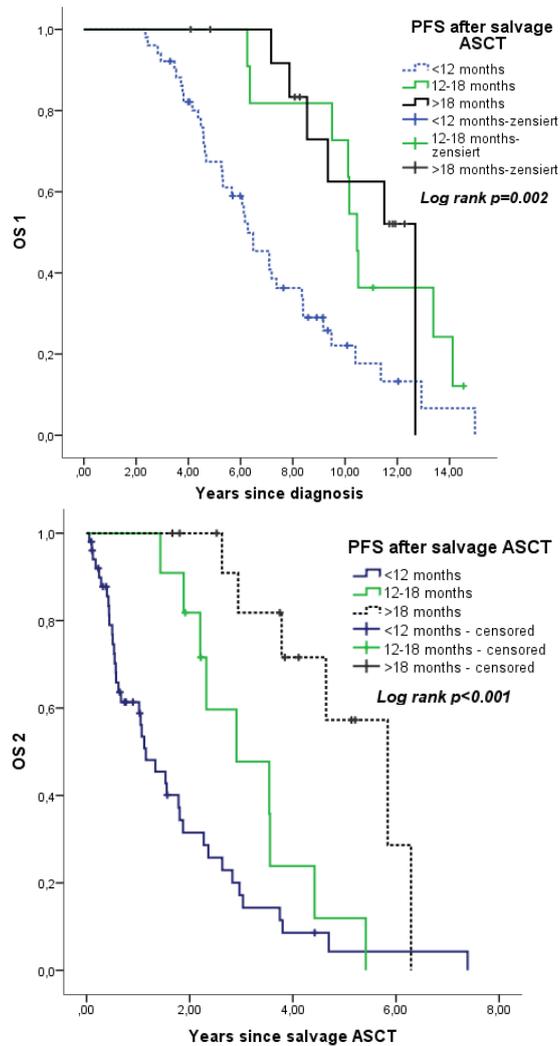
Ein langes PFS1 nach erster Transplantation (Single und Tandem) zeigte im Log Rank Test der drei Gruppen (PFS1  $<12$  Monate, 12-18 Monate,  $> 18$  Monate) einen signifikanten Unterschied des PFS2 nach Salvage Transplantation,  $p=0.012$ . Zudem zeigte sich auch eine Signifikanz dieser Unterteilung der PFS1 Gruppen in den Kaplan-Meier-Kurven des OS1 und des OS2 mit  $p=0.002$  bzw.  $p<0.001$ , siehe Abbildung 4.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven des PFS2, OS1 und OS2 für  
PFS1 <12 Monate vs. 12-18 Monate vs. >18 Monate



Ein kurzes PFS2 (<12 Monate) nach Salvage ASCT zeigte bei der Einteilung in die drei oben genannten Gruppen ebenfalls signifikant schlechtere Gesamtüberlebenskurven, siehe Abbildung 5.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des OS1 und OS2 für  
PFS2 <12 Monate vs. 12-18 Monate vs. > 18 Monate



Das Gesamtüberleben OS1 (Diagnose bis Tod) unterschied sich signifikant zwischen First-Line Single ASCT mit medianen 5.3 Jahren [range 2.3-8.3] vs. Tandem ASCT mit 9.3 Jahren [range 8.0-10.6], Log Rank Test  $p=0.005$ , siehe Abbildung 6. Das OS2 (Salvage bis Tod) unterschied sich nicht wesentlich in diesen Gruppen ( $p=0.369$ ). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied des OS1 für die Gruppen Single Salvage mit medianen 8.3 Jahren [range 6.9-9.8] vs. Tandem Salvage ASCT mit 8.5 Jahren [range 2.7-14.4], ( $p=0.854$ ), siehe Abbildung 7.

Abbildung 6. Kaplan-Meier-Kurve OS1: First-Line Single vs. Tandem ASCT

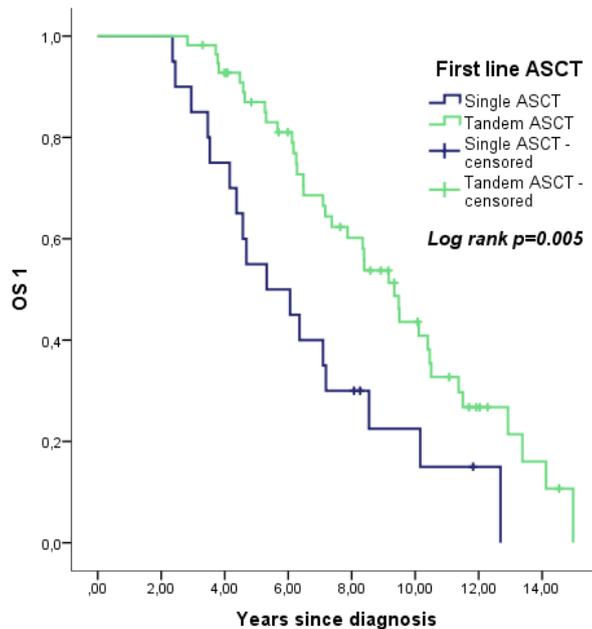
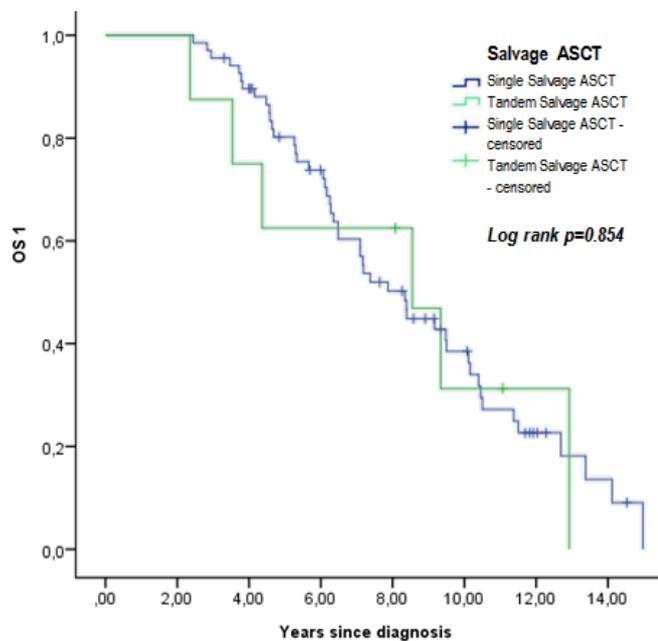
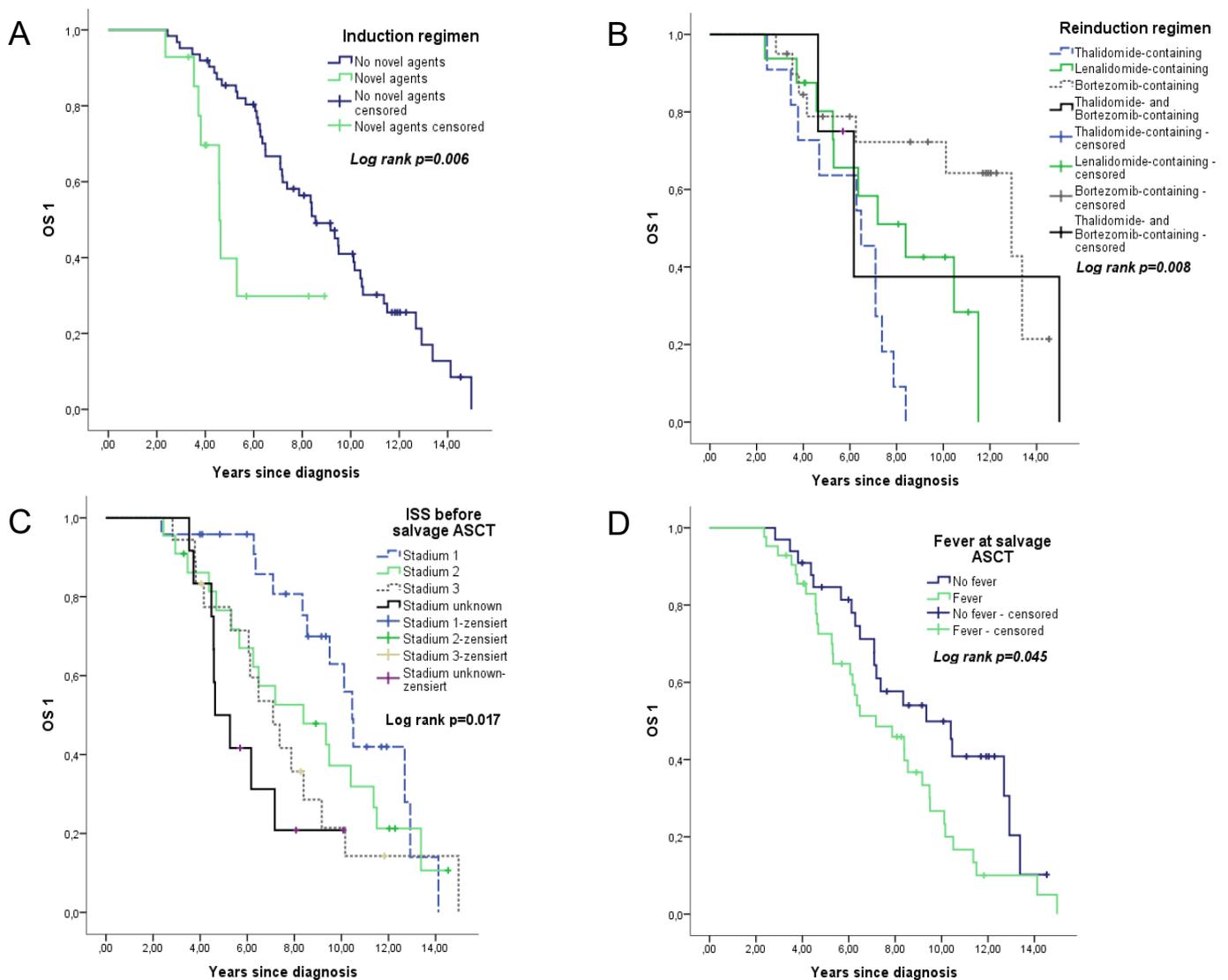


Abbildung 7. Kaplan-Meier-Kurve OS1: Single Salvage vs. Tandem Salvage ASCT



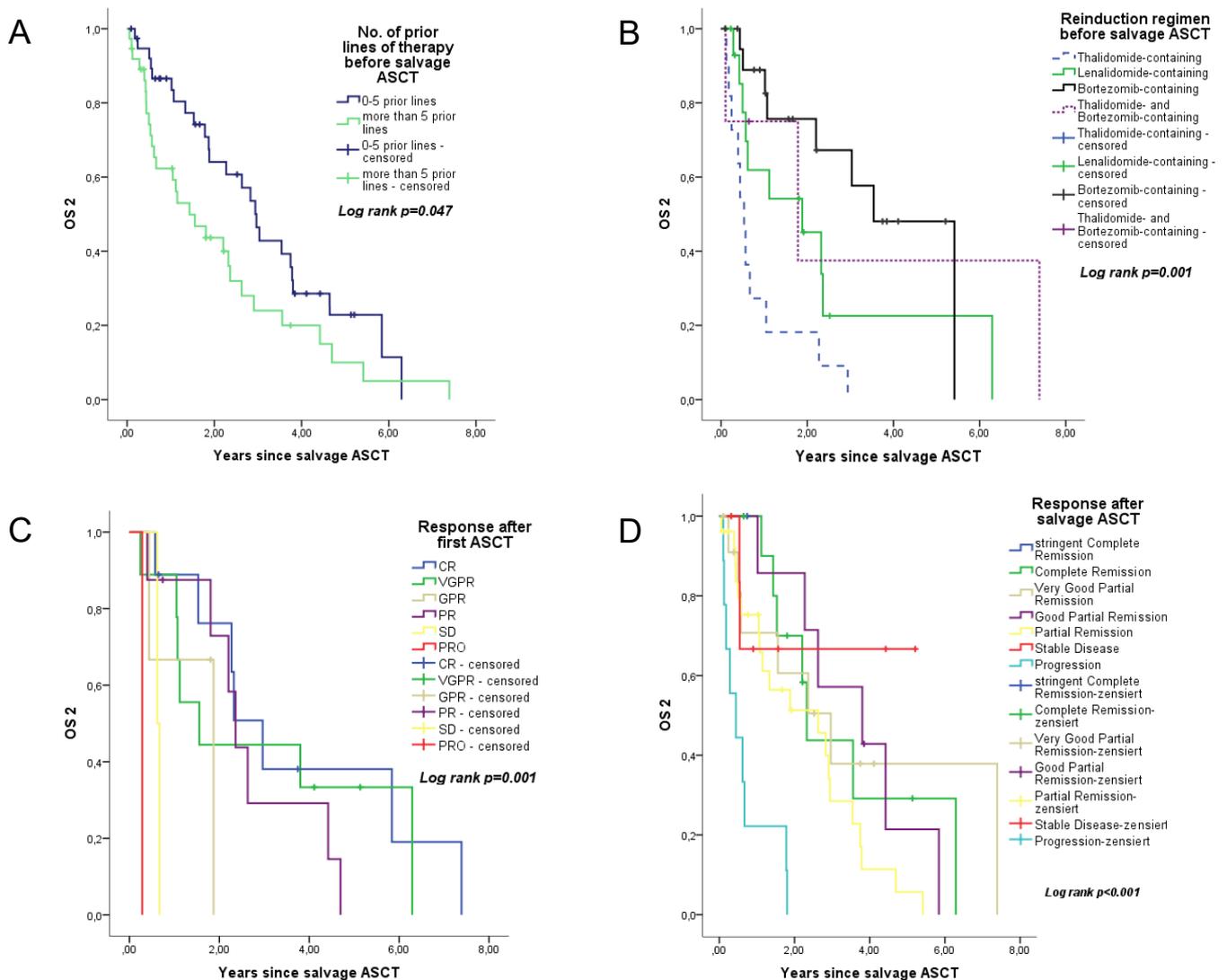
In den folgenden untersuchten Gruppen ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede des OS1 (Diagnose bis Tod) im Log Rank Test: Bei der Induktionstherapie (Novel Agents vs. Keine Novel Agents,  $p=0.006$ ), bei der Reinduktion vor Salvage mit unterschiedlichen Novel Agents (Thalidomid vs. Lenalidomid vs. Bortezomib vs. Thalidomid/ Bortezomib,  $p=0.008$ ), sowie in den untersuchten Gruppen des ISS vor Salvage ASCT (Stadium 1 vs. 2 vs. 3 vs. unbekannt,  $p=0.017$ ) und je nach Auftreten von Fieber nach Salvage ASCT (Fieber vs. kein Fieber,  $p=0.045$ ), siehe Abbildung 8.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven des Overall Survival 1 für **A** Induktionstherapie (Novel Agents vs. No Novel Agents), **B** Reinduktionstherapie (Thalidomid vs. Lenalidomid vs. Bortezomib vs. Thalidomid/ Bortezomib enthaltend), **C** ISS vor Salvage ASCT (Stadium 1 vs. 2 vs. 3 vs. unbekannt) und **D** Fieber bei Salvage Therapie (Kein Fieber vs. Fieber)



Das OS2 (Salvage bis Tod) unterschied sich signifikant im Log Rank Test bei den untersuchten Gruppen der Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien vor Salvage ASCT (<5 Linien vs. >5 Linien,  $p=0.047$ ), bei den verschiedenen Reinduktionsschemata vor Salvage ASCT (Thalidomid vs. Lenalidomid vs. Bortezomib vs. Thalidomid/Bortezomib,  $p=0.001$ ), beim Remissionsstatus nach erster ASCT (CR vs. VGPR vs. GPR vs. SD vs. PD,  $p=0.001$ ), beim Remissionsstatus nach Salvage ASCT (CR vs. VGPR vs. GPR vs. SD vs. PD,  $p=0.001$ ), beim PFS nach First-Line ASCT (<12 Monate vs. 12-18 Monate vs. >18 Monate,  $p=0.001$ ), siehe Abbildung 9, sowie beim PFS nach Salvage ASCT (<12 Monate vs. 12-18 Monate vs. >18 Monate,  $p=0.001$ ), siehe Abbildung 5.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven des OS2 für **A** Anzahl vorangegangener Therapielinien (<5 Linien vs. >5 Linien), **B** Reinduktionstherapie (Thalidomid vs. Lenalidomid vs. Bortezomib vs. Thalidomid/ Bortezomib), **C** Remissionsstatus nach First-Line ASCT und **D** Remissionsstatus nach Salvage ASCT (jeweils CR vs. VGPR vs. GPR vs. SD vs. PD).



### 3.4.2 Ergebnisse der Cox Regression

Einflussfaktoren auf das OS und PFS, die durch Log Rank Tests auffielen, wurden in univariaten Cox Regressionen analysiert, ähnlich der deutschen Studiengruppe um Sellner et al. (38) und anderer Studiengruppen einer umfassenden Metaanalyse (39).

Die Ergebnisse der univariaten Cox Regressionen sind in Tabelle 13 abgebildet, farblich hinterlegt sind p-Werte  $<0.05$ .

Ein PFS  $>18$  Monate nach First-Line ASCT zeigte eine statistische Verlängerung des PFS nach Salvage ASCT (Hazard Ratio HR=0.52,  $p=0.02$ ).

Bei der Untersuchung des OS1 wiesen eine deutlich erniedrigte Hazard Ratio die Merkmale PFS  $>18$  Monate nach First-Line ASCT (HR=0.194,  $p<0.001$ ), Tandem Transplantation als First-Line ASCT (HR=0.44,  $p=0.007$ ), Reinduktionsschemata mit Lenalidomid, Bortezomib oder Thalidomid/ Bortezomib (HR=0.47 bzw. 0.19 bzw. 0.25,  $p=0.016$ ) auf. Das relative Risiko einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit (OS1) ergab sich bei diesen Parametern: Induktionsschemata mit Novel Agents bei der First-Line Therapie (HR=2.98,  $p=0.008$ ), hohes ISS Stadium vor Salvage ASCT (HR=1.60 bzw. 2.13,  $p=0.024$ ; Cave: CI enthält die 1) sowie Fieber nach Salvage ASCT (HR=1.76,  $p=0.048$ ).

Die Variablen PFS  $>18$  Monate nach First-Line ASCT (HR 0.305,  $p=0.001$ ) und Reinduktionsschemata mit Lenalidomid oder Bortezomib oder Thalidomid/ Bortezomib (HR=0.37 bzw. 0.17 bzw. 0.19,  $p=0.002$ ) suggerierten einen positiven Einfluss auf das OS2. Mehr als fünf vorangegangene Therapielinien vor Salvage ASCT beeinflussten das OS2 negativ (HR=1.72,  $p=0.050$ , Cave: CI enthält die 1), ebenso wie ein Remissionsstatus  $<PR$  nach First-Line ASCT (HR=12.91,  $p=0.020$ ).

Multivariate Cox Regressionen konnten aufgrund unzureichend kleiner Stichproben nicht sinnvoll ausgewertet werden.

Tabelle 13: Univariate Cox Regression möglicher Einfluss-Faktoren

Variable	n	PFS nach Salvage		OS1 (Diagnose-Tod)		OS2 (Salvage-Tod)	
		HR	p	HR	p	HR	p
PFS nach First-Line ASCT			0.02		<0.001		0.001
<12 Monate	13	1.00		1.00		1.00	
12-18 Monate	4	2.42 (0.625-9.34)		1.09 (0.35-3.46)		0.89 (0.29-2.80)	
>18 Monate	58	0.52 (0.25-1.09)		0.194 (0.10-0.39)		0.305 (0.16-0.60)	
First-Line ASCT			0.714		0.007		0.370
Single ASCT	20	1.00		1.00		1.00	
Tandem ASCT	56	1.12 (0.61-2.04)		0.44 (0.25-0.80)		0.77 (0.43-1.37)	
Anzahl Therapielinien vor Salvage ASCT			0.421		0.868		0.050
0-5 Linien	39	1.00		1.00		1.00	
> 5 Linien	37	1.25 (0.73-2.16)		0.954 (0.55-1.66)		1.72 (1.00-2.97)	
Remissionsstatus nach First-Line ASCT			0.822		0.625		0.020
>= PR	69	1.00		1.00		1.00	
<PR	1	0.05 (0.00-1.28)		1.65 (0.22-12.10)		12.91 (1.51-110.57)	
Remissionsstatus nach Salvage ASCT			0.874		0.177		0.067
>= PR	57	1.00		1.00		1.00	
<PR	16	1.07 (0.45-2.56)		1.61 (0.81-3.21)		1.90 (0.96-3.75)	
Induktionstherapie			0.464		0.008		0.197
Keine Novel Agents	62	1.00		1.00		1.00	
Novel Agents	14	1.34 (0.62-2.90)		2.98 (1.33-6.68)		1.67 (0.77-3.65)	
Reinduktionstherapie			0.681		0.353		0.601
Keine Novel Agents	25	1.00		1.00		1.00	
Novel Agents	51	0.89 (0.52-1.54)		1.30 (0.75-2.25)		1.16 (0.66-2.03)	
Reinduktionstherapie Novel Agents			0.240		0.016		0.002
Thalidomid enthaltend	11	1.00		1.00		1.00	
Lenalidomid enthaltend	16	0.43 (0.16-1.17)		0.47 (0.20-1.14)		0.37 (0.15-0.90)	
Bortezomib enthaltend	20	0.41 (0.16-1.05)		0.19 (0.07-0.54)		0.17 (0.07-0.44)	
Thalidomid/ Bortezomib enthaltend	4	0.86 (0.17-4.23)		0.25 (0.05-1.30)		0.19 (0.04-0.94)	
ISS vor Salvage ASCT			0.564		0.024		0.103
Stadium I	24	1.00		1.00		1.00	
Stadium II	22	1.58 (0.80-3.12)		1.60 (0.78-3.30)		1.36 (0.66-2.81)	
Stadium III	18	1.50 (0.71-3.16)		2.13 (1.00-4.56)		1.75 (0.82-3.75)	
Stadium unbekannt	12	1.38 (0.59-3.22)		3.85 (1.59-9.34)		2.89 (1.21-6.92)	
Fieber nach Salvage ASCT			0.825		0.048		0.478
Kein Fieber	33	1.00		1.00		1.00	
Fieber	42	0.94 (0.55-1.61)		1.76 (1.01-3.01)		1.23 (0.70-2.15)	

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Patientenkollektiv, Material und Methoden

Die Patientenzahl ist natürlicherweise aufgrund der geringen Inzidenz des Multiplen Myeloms und anschließend durch die Patientenselektion (nur Rezidiv-Stammzelltransplantationen) recht gering. Durch die Ausweitung des Untersuchungszeitraums und die Zusammenlegung der Patientestämme aus zwei verschiedenen Kliniken konnte die Stichprobe auf n=76 Patienten angehoben werden.

Bei einer betrachteten Zeitspanne von 21 Jahren sind die Ergebnisse einigen Verzerrungen unterworfen. Besonders der medizinische Fortschritt in dieser Epoche bildet einen Bias: Am Anfang der Periode wurden noch keine Novel Agents eingesetzt, während diese heutzutage zur Standardtherapie zählen. Bortezomib wurde beispielsweise erst 2004 zur Behandlung des Multiplen Myeloms in der EU zugelassen, weitere Novel Agents folgten erst danach.

Bei Log Rank Tests und Cox Regressionen mit zu kleinen Untergruppen konnten keine sinnvollen Analysen durchgeführt werden oder die Ergebnisse waren nicht signifikant. Einige der untersuchten Parameter, die schon durch andere Arbeiten als Risikofaktoren identifiziert wurden, konnten daher in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Im Anhang befindet sich ein Auszug der untersuchten Parameter.

Die Daten wurden retrospektiv analysiert und sind daher in Ihrer Aussagekraft gemindert und verzerrt. Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien zur Fragestellung dieser Arbeit wären für die wissenschaftliche Überprüfung wünschenswert. Ihre Durchführbarkeit ist aufgrund der sehr individuellen Therapiewege der Patienten und der verhältnismäßig geringen Inzidenz der Erkrankung erschwert.

Lücken in den Datenreihen vermindern die Gruppengrößen und damit die Aussagekraft der Analysen deutlich. Mittlerweile gehört die Erhebung einiger dieser Parameter zum Standardverfahren bei Erstdiagnose des Multiplen Myeloms (beispielsweise die Zytogenetik). Bei der Datenerhebung zu dieser Arbeit wurde auch keine minimale Resterkrankung (MRD) bestimmt. Ein Review der International Myeloma Working Group von Kumar et al. aus dem Jahr 2016 beschreibt unter anderem 7 Studien, bei denen die MRD im Knochenmark mittels multiparametrischer Durchflusszytometrie (MFC) ermittelt wurde. Es zeigte sich in einigen Studien, dass Patienten mit einer MRD (z.B. gemessen an Tag 100 nach ASCT) eine schlechtere Prognose hatten (kürzeres PFS, kürzeres Gesamtüberleben) (35). Dies war bei Paiva et al. (2008) auch bei Patienten, die eine komplette Remission erreicht hatten (40). Rawston et al. zeigten 2013, dass die MRD Negativität ein signifikanter Prädiktor für ein gutes Outcome ist, unabhängig von der Zytogenetik und auch innerhalb der Gruppe der Patienten mit kompletter Remission (negative Immunfixation) (41).

Die Erhebung des MRD Status nach ASCT erscheint daher von großer Bedeutung für die rechtzeitige Erkennung und zeitnahe Weiterbehandlung von Patienten mit einem hohen Risiko eines schnellen Rezidivs. In einer klinischen Studie von Rawstron et al. zeigte sich, dass sich bei Patienten mit einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid eine MRD Positivität in eine Negativität konvertieren lassen konnte (41).

## 4.2 Outcome

Die Overall Response Rate nach Salvage ASCT der hier beschriebenen Patienten von 75% bis 87.5% ist hervorragend. Eine Metaanalyse von 19 retrospektiven Studien von Atanackovic et al. aus dem Jahr 2013 zeigte eine mediane ORR nach Salvage ASCT von 64.3% (range 27.3% bis 97.4%) (39).

Die therapiebedingte Sterblichkeit (treatment-related mortality, TRM) von 2.6% nach Salvage ASCT bei der vorliegenden Arbeit liegt unterhalb der medianen TRM 4.1% (range 0-22%) der Metaanalyse von Atanackovic et al. (39).

Während dort ein medianes PFS von 12.3 Monaten festgestellt wurde, liegt das PFS nach Salvage ASCT bei unserer Studie bei 11.1 Monaten.

Das hier berechnete OS2 (ab Salvage bis zum Tode) ist mit 2.3 Jahren bzw. 28 Monaten vergleichbar mit dem OS von 32.4 Monaten (range 8.0 bis 79.1 Monate) bei der oben zitierten Metaanalyse von Atanackovic et al. (39).

Das Gesamtüberleben (OS1) von 8.4 Jahren ab Diagnosestellung ist vergleichsweise lang für Patienten mit Multiplem Myelom. Ein Grund für besonders lange Überlebenszeiten ist der Selektionsprozess durch die Behandlung selbst. Durch diese Selektion entfallen jene Patienten, die von vornherein nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, beispielsweise durch schwere Begleiterkrankungen oder einen zu starken Fortschritt der Erkrankung.

Die in der Einleitung beschriebenen Erkenntnisse u.a. von Attal et al. aus dem Jahr 2003 (22), dass eine Single ASCT der Tandem ASCT als First-Line-Therapie unterlegen ist, können wir anhand unserer Überlebensdaten eindeutig bestätigen. Das Progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Tandem First-Line Gruppe sind statistisch signifikant länger gegenüber der Single transplantierten siehe Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 6 und Cox Regression in Tabelle 13. Eine effiziente Erstlinientherapie hat demnach einen starken Einfluss auf die gesamte Überlebenszeit.

Kein Unterschied im Outcome zeigte sich bei Single vs. Tandem Salvage ASCT, wie Abbildung 7 zeigt. Allerdings war die Gruppe der Tandem Salvage transplantierten sehr klein mit nur 8 Patienten. Die metaanalytischen Studien bei Atanackovic et al. führten ausschließlich Single Salvage Transplantationen durch.

### Prädiktive Faktoren

In den Log Rank Tests manifestierte sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenskurven von PFS2, OS1 und OS2 bei Patienten je nach Länge des PFS nach der ersten Transplantation (<12 Monate vs. 12-18 Monate vs. >18 Monate) siehe Abbildung 4. Die Ergebnisse der Cox Regression in Tabelle 13 bestätigen diese Signifikanz. Bei der Entscheidung, ob eine Transplantation als Salvage Therapie sinnvoll ist, kann das PFS nach der ersten Transplantation demnach als prädiktiver Faktor angesehen werden.

Die Untergruppe *12-18 Monate* erreichte eine Hazard Ratio von >1 in den Spalten PFS nach Salvage und OS1 im Vergleich zur Ausgangsgruppe (<12 Monate). Dies ist wahrscheinlich auf die sehr kleine Fallzahl von n=4 zurückzuführen.

Eine Großzahl von Publikationen u.a. Tricot et al.(1995), Alvarez et al. (2006) und Sellner et al. (2013) benennen ein langes PFS (>12 Monate bzw >18 Monate) nach erster Transplantation ebenfalls als prädiktiven Faktor für das Outcome (42), (43), (38). Bei Cook et al. von 2016 hatten Patienten, die nach der First-Line ASCT ein PFS  $\geq 18$  Monate hatten, ein besseres Outcome nach einer Salvage ASCT im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie (44). 2012 veröffentlichten Jimenez-Zepeda et al. eine Befürwortung von Salvage Transplantationen ab einem PFS>24 Monate nach der ersten ASCT, die meisten anderen Autoren sind für einen Cut-off des PFS nach First-Line-ASCT bei 18 Monaten (45). Im Update der Myelomtherapie von 2020 empfiehlt Rajkumar einen PFS-Grenzwert von 36 Monaten nach Erstlinientransplantation inklusive Erhaltungstherapie (46).

In unserer Analyse ergab ein guter Remissionsstatus nach First-Line ASCT (PR und besser vs. Stable Disease und Progress) ein deutlich besseres OS2 (Salvage bis Tod). Die Unterscheidung des Remissionsstatus nach Salvage ASCT zeigte lediglich einen Trend. Bedauerlicherweise ergab eine genauere Aufschlüsselung der Remissionsstatus abermals zu kleine Untersuchungsgruppen für weitere Analysen.

Die Reinduktion vor Salvage Therapie mit den Novel Agents Lenalidomid oder Bortezomib oder Thalidomid/ Bortezomib stellte sich bei unserer Analyse als signifikanter Prädiktor für ein längeres Overall Survival 2 (Salvage bis Tod) heraus, Bortezomib auch für ein besseres Overall Survival 1 (Diagnose bis Tod). Sellner et al. bestätigen Lenalidomid und Bortezomib als Reinduktionstherapien für ein längeres PFS und OS (38).

Die Aufteilung in Novel Agents vs. keine Novel Agents als Induktionstherapie zeigte in unserer Cox Regression eine Signifikanz, allerdings war hier das OS1 in der Novel Agents Gruppe schlechter als ohne Novel Agents. Bei der Reinduktion war die gleiche Tendenz erkennbar. Eine Ursache für dieses unerwartete Ergebnis konnte nicht identifiziert werden. Weitere Einflussfaktoren, die Sellner et al. (38) benennt, wie Remissionsstatus nach Salvage und ISS vor Salvage ASCT, weisen lediglich einen Trend in unseren Analysen auf.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Gonsalves et al. (2012), Olin et al. (2009) und Shah et al. (2012), ergaben unsere Berechnungen, dass sich eine hohe Anzahl an vorangegangenen Therapien negativ auf das Outcome auswirkt (47), (48), (49). Eine Erklärung hierfür ist, dass weit fortgeschrittene, besonders aggressive Erkrankungen, Nebenwirkungen medikamentöser Therapie oder ein schlechtes Ansprechen eine höhere Anzahl an Behandlungsstrategien erfordern. Auch die klonale Evolution der entarteten Plasmazellen kann zu Arzneimittelresistenzen führen und dadurch zu mehr Therapielinien (50).

Fieberfreiheit nach der Salvage Transplantation signalisierte ein längeres Gesamtüberleben. Allerdings fand sich kein signifikanter Einfluss auf das PFS nach Salvage oder das OS2 bei fieberfreien Patienten. Dieses Ergebnis unterliegt eventuell einem Bias, da Patienten mit besserem Allgemeinzustand, niedrigerem ISS oder jene, die ein schnelleres Engraftment haben, weniger häufig Fieber und Infektionen und insgesamt weniger Komplikationen bekommen.

### **Ära der Novel Agents**

Der direkte Vergleich der Behandlungsgüte von HDT und ASCT mit Novel Agents ist nicht zufriedenstellend, da es hierzu kaum Evidenz in Form valider Studien gibt. Das Patientengut für Stammzelltransplantationen als Rezidivtherapie unterscheidet sich von dem einer medikamentösen Therapie. Die einzelnen Medikamentenkombinationen wiederum werden je nach vorangegangener Therapie, Morbidität, zytogenetischem Risikoprofil und zu erwartenden Nebenwirkungen individuell ausgesucht. Auch der Applikationsweg (oral, intravenös, subkutan) und die Häufigkeit von Arztbesuchen oder Krankenhausaufenthalten spielen bei der Auswahl eine Rolle.

Eine Vielzahl von Studien zeigt eine Überlegenheit der Novel Agents teilweise alleine oder in Kombination mit Dexamethason gegenüber Dexamethason als Monotherapie, vergleicht jedoch nicht die verschiedenen Novel Agents untereinander (51), (52).

Goldschmidt et al. untersuchten in einer aktuellen randomisierten open-label Phase-III-Studie das Outcome der Myelom Patienten im ersten bis dritten Rezidiv bei einer Therapie mit 3 Zyklen Lenalidomid/ Dexamethason als Reinduktion, HDT mit Melphalan plus ASCT und anschließend Lenalidomid Erhaltungstherapie vs. kontinuierlich Lenalidomid. Die 2020 veröffentlichte Auswertung offenbarte keinen signifikanten Unterschied des PFS und des OS in den beiden Therapiearmen (53).

In einer randomisierten open-label Phase-III-Studie beschrieben Cook et al. 2014 bzw. 2016 die eindeutige Überlegenheit der Salvage ASCT beim Rezidiv des Multiplen Myeloms gegenüber der Salvage Chemotherapie mit Cyclophosphamid mit 19 Monaten bis zum Progress vs. 11 Monaten. Beide Arme erhielten zuvor eine Induktion mit Bortezomib/ Doxorubicin/ Dexamethason.

Das Overall Survival der Transplantierten-Gruppe war ebenfalls signifikant höher als das der Cyclophosphamid-Gruppe mit 67 vs. 52 Monaten. Die Toxizität war deutlich geringer bei den Patienten mit alleiniger Chemotherapie (54), (44).

Eine große systematische Literaturrecherche und Metaanalyse von van Beurden-Tan et al. von 2017 identifizierte 18 verschiedene Kombinationen medikamentöser Therapie des rezidierten bzw. refraktären Multiplen Myeloms. Das längste PFS war im Forest Plot der Hazard Ratios im Vergleich mit Dexamethason bei Dreifachkombinationen abzulesen. Die Kombination Daratumumab/ Lenalidomid/ Dexamethason führte, gefolgt von einer Gruppe mit ähnlich guten Hazard Ratios: Carfilzomib/ Lenalidomid/ Dexamethason, Elotuzumab/ Lenalidomid/ Dexamethason, Ixazomib/ Lenalidomid/ Dexamethason und Daratumumab/ Bortezomib/ Dexamethason (55).

Die oben erwähnte führende Dreifachkombination Daratumumab/ Lenalidomid/ Dexamethason bewies im Vergleich mit Lenalidomid/ Dexamethason bei rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom in der POLLUX Studie (open-label, randomisierte, aktiv kontrollierte, multinationale Phase-III-Studie) eine deutliche Überlegenheit hinsichtlich Ansprechrate (ORR 92.9% vs. 76.4%) und PFS (medianes PFS 22.6 vs. 10.2 Monate) (56).

Ixazomib/ Lenalidomid/ Dexamethason zeigte in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie von Moreau et al. 2018 gegenüber Placebo/ Lenalidomid/ Dexamethason bei gänzlich oraler Applikation der Therapie eine leicht höhere ORR (78% vs. 72%) und ein längeres PFS (20.5 Monate vs. 15.0) mit nur leicht erhöhten therapiebedingten Nebenwirkungen in der Ixazomib-Gruppe (Thrombopenie, Hautausschlag, Gastrointestinale Symptome und periphere Neuropathie) (57).

Auch der kürzlich erst zugelassene CD38-Rezeptor-Antikörper Isatuximab zeigte bei rezidiertem Multiplen Myelom in der Drittlinientherapie in einer 2019 veröffentlichten Studie von Attal et al. in der Dreifachkombination mit Pomalidomid/ Dexamethason gegenüber nur Pomalidomid/ Dexamethason eine deutliche Verlängerung des PFS auf 11.5 vs. 6.5 Monate (58).

Belantamab Mafodotin ist ein Konjugat eines zytotoxischen Moleküls mit einem Monoklonalen Antikörper, der am B-Cell Maturation Antigen (BCMA) bindet und eröffnet damit eine neue Substanzklasse in der Myelomtherapie. Dieser Wirkstoff zeigte in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapien eine antitumoröse Aktivität gegen das Multiple Myelom mit einer Ansprechrate von 32% über durchschnittlich 11 Monate (59).

Von großem Interesse ist auch die Ergänzung der Therapie um Novel Agents vor und nach einer Stammzelltransplantation.

Stadtmauer et al. verglich in einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie 2019 die Erstlinientherapieoptionen bei transplantationsfähigen Patienten in drei Armen: Single ASCT vs. Tandem ASCT vs. Single ASCT gefolgt von 4 Zyklen Lenalidomid/ Bortezomib/ Dexamethason, alle mit anschließender Lenalidomid Erhaltungstherapie. Hierbei ergab sich kein wesentlicher Unterschied der drei Arme in PFS, OS, Ansprechen und Toxizität. Von dieser Studiengruppe wird daher eine Single ASCT mit Lenalidomid Erhaltungstherapie als First-Line Therapie bei geeigneten Patienten empfohlen (60).

Cavo et al. veröffentlichten 2020 die Daten einer randomisierten open-label Phase-III-Studie, die als Erstlinientherapie bei Myelompatienten die HDT mit Melphalan und ASCT (Single oder Tandem) vs. 4 Zyklen Bortezomib/ Melphalan/ Prednison als Haupttherapie verglich. Nach einer erneuten Randomisierung erfolgte die Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen Bortezomib/ Lenalidomid/ Dexamethason vs. keine Konsolidierung, aber beide Arme erhielten Lenalidomid Erhaltungstherapie. Das PFS der stammzelltransplantierten Patienten war signifikant besser als das der allein mit Chemotherapie behandelten Patienten mit einem Median von 56.7 vs. 41.9 Monaten. Die Konsolidierungstherapie vs. keine Konsolidierungstherapie ergab ebenfalls ein verlängertes PFS mit 58.9 vs. 45.5 Monaten. Die stammzelltransplantierte Patientengruppe erlitt deutlich mehr Nebenwirkungen der Therapie, auch die Rate an therapieassoziiertes Sterblichkeit war höher (61).

Auch Gay et al. stellten 2015 Stammzelltransplantation und Chemotherapie in der Erstlinientherapie einander gegenüber. Hierbei zeigte der Chemotherapie-Arm (6 Zyklen Cyclophosphamid/ Dexamethason/ Lenalidomid) ein deutlich geringeres PFS mit 28.6 Monaten vs. 43.3 Monaten bei den transplantierten Patienten (Melphalan plus ASCT). Auch in dieser kontrollierten open-label Phase-III-Studie hatte die Transplantationsgruppe deutlich mehr Therapienebenwirkungen. Eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid/ Prednison vs. Lenalidomid mono zeigte keine Überlegenheit der Kombitherapie (62).

Weitere randomisierte kontrollierte Studien zur Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms sind erforderlich für die wissenschaftliche Bestätigung des Stellenwerts und für die genaue Bestimmung des Patientenguts, das von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in Kombination mit den Novel Agents am meisten profitiert.

## 5 AUSBLICK

Neben der Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten von Novel Agents mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation als Salvage Therapie bei Rezidiv des Multiplen Myeloms, ist die Entwicklung neuer Medikamente und Angriffspunkte derzeit Gegenstand der Forschung.

Isatuximab ist wie Daratumumab ein CD38-Rezeptor-Antikörper, der 2020 in den USA und in Europa für die Behandlung des refraktären oder rezidivierten Multiplen Myeloms in der Drittlinientherapie zugelassen wurde. Attal et al. beschrieb in einer aktuellen randomisierten open-label Phase-III-Studie eine deutliche Verbesserung des Outcomes bei rezidiviertem Multiplen Myelom von Isatuximab/ Pomalidomid/ Dexamethason vs. Pomalidomid/ Dexamethason mit einem PFS von 11.5 vs. 6.5 Monaten (58).

Die randomisierte open-label Phase-III-Studie ACCORD (UK-MRA Myeloma XII) untersucht seit 2018 den Einfluss von Ixazomib auf das Outcome bei rezidiviertem Multiplen Myelom. Die Patienten erhalten zunächst Ixazomib/ Thalidomid/ Dexamethason als Reinduktionstherapie, anschließend entweder hochdosiertes Melphalan und Ixazomib plus ASCT oder nur Hochdosis-Melphalan mit ASCT. Nachfolgend wird erneut randomisiert: ein Arm mit Konsolidierung (mit Ixazomib/ Thalidomid/ Dexamethason) und Erhaltung (mit Ixazomib) und ein Beobachtungsarm (63). Ergebnisse wurden aktuell noch nicht veröffentlicht (Stand Februar 2021).

Neue Proteasominhibitoren wie Oprozomib und Marizomib werden derzeit in verschiedenen Settings in Phase-I- bzw. Phase-II-Studien als Rezidivtherapie untersucht (64), (65).

Selinexor, ein Inhibitor des Exportin1-Proteins (XP01), der die Apoptose der Myelomzellen fördert, ist in den USA bereits im beschleunigten Verfahren zugelassen als Medikament bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom, die schon Resistenzen gegen mehrere andere medikamentöse Therapien entwickelt haben. In der EU läuft das Zulassungsverfahren derzeit noch, die European Medicines Agency (EMA) hat eine Zulassung aber bereits empfohlen (Stand Februar 2021) (66). Selinexor zeigte mit Dexamethason ein Ansprechen in einer Phase-II-Studie mit einem PFS von 4.4 Monaten (67). Derzeit werden verschiedene Kombinationen wie Selinexor/ Bortezomib/ Dexamethason (68), (69) oder Selinexor/ Carfizomib/ Dexamethason (70) in klinischen Studien untersucht.

Bei einem Rezidiv des Multiplen Myeloms ist oftmals ein Wechsel der Substanzklasse angebracht, da andere Angriffspunkte ein erneutes Therapieansprechen und damit eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bewirken können.

Mit Belantamab Mafodotin gibt es seit 2020 eine weitere in Europa und den USA zugelassene Alternative in der Viertlinientherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Belantamab Mafodotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das am B-Cell Maturation Antigen (BCMA) bindet, einen zytotoxischen Wirkstoff in die Myelomzelle einspeist und den Zelltod bewirkt (59).

Die CAR-T-Zell Therapie (Chimeric Antigen Receptor) ist ein vielversprechender Ansatz der Rezidivtherapie für Patienten mit Multiplem Myelom. Die T-Zellen des Patienten werden entnommen und modifiziert, so dass sie chimäre Antigen Rezeptoren gegen Oberflächenmerkmale (Targets) auf den entarteten Zellen produzieren, wie beispielsweise gegen das BCMA. Nach der Rückinfusion soll so eine möglichst langanhaltende körpereigene Immunantwort gegen die malignen Zellen erreicht werden. Verschiedene Targets werden derzeit in Studien untersucht (71), (72), (73).

Der wissenschaftliche Fortschritt führte in den letzten Dekaden zu einer deutlichen Verlängerung des Überlebens von Patienten mit Multiplem Myelom. Aufgrund der im Vergleich trotzdem geringen Überlebensraten ist die weitere Erforschung von Behandlungsoptionen insbesondere in der Rezidivsituation wünschenswert für Patienten und ihre Angehörigen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2004;351(18):1860-73.
3. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016 Zentrum für Krebsregisterdaten.
4. Straka C, Dietzfelbinger H. Manual Tumorzentrum München: Multiples Myelom; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt Verlag; 2012. 248 p.
5. Eisele L, Durig J, Huttmann A, Duhrsen U, Assert R, Bokhof B, et al. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Annals of hematology*. 2012;91(2):243-8.
6. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*. 2003;121(5):749-57.
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
8. Bernhard Wörmann CD, Hermann Einsele, Hartmut Goldschmidt, Eberhard Gunsilius, Martin Kortüm, Nicolaus Kröger, Heinz Ludwig, Lars-Olof Mügge, Ralph Naumann, Ron Pritzkeleit, Christoph Röllig, Christof Scheid, Christian Taverna, Katja Weisel, Florian Weißinger, Vorherige Autoren: Martin Kropff, Peter Liebisch, Dietrich Peest. *Onkopedia DGHO Leitlinie Multiples Myelom*. Mai 2018.
9. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.

10. 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(3):842-54.
11. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(4):360-76.
12. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863-9.
13. Greil C, Engelhardt M, Ihorst G, Schoeller K, Bertz H, Marks R, et al. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. *Haematologica*. 2019;104(2):370-9.
14. Su B, Zhu X, Jiang Y, Wang L, Zhao N, Ran X, et al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(6):1381-8.
15. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, 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 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-85.
16. Ketterer N, Salles G, Raba M, Espinouse D, Sonet A, Tremisi P, et al. High CD34(+) cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood*. 1998;91(9):3148-55.
17. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(10):2547-55.

18. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica*. 2006;91(11):1498-505.
19. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2007;21(9):2035-42.
20. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *The New England journal of medicine*. 1996;335(2):91-7.
21. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1875-83.
22. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495-502.
23. Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Seminars in hematology*. 2001;38(3):226-30.
24. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2434-41.
25. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoe GE, et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica*. 2007;92(7):928-35.

26. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Naucke S, Cheson B, Mattox S, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 1997;89(3):789-93.
27. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *British journal of haematology*. 2001;114(3):600-7.
28. Harousseau JL, Attal M, Divine M, Marit G, Leblond V, Stoppa AM, et al. Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French Registry on autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood*. 1995;85(11):3077-85.
29. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2018;4(3):343-50.
30. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2018;4(10):1389-97.
31. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3279-89.
32. Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, Chu H, Kourelis T, Go RS, et al. Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis. *Blood cancer journal*. 2020;10(3):33.
33. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, de la Guía AL, Blanchard M, de la Rubia J, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2017;31(9):1922-7.
34. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2006;20(9):1467-73.

35. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):e328-e46.
36. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2009 (v4.03: June 14, 2010) [Available from: [http://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).]
37. Oduncu PDMDpFS. Dokumentation von Toxizität nach Hochdosischemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation. Medizinische Klinik IV, Klinikum der Universität München; 06.03.2013.
38. Sellner L, Heiss C, Benner A, Raab MS, Hillengass J, Hose D, et al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer*. 2013;119(13):2438-46.
39. Atanackovic D, Schilling G. Second autologous transplant as salvage therapy in multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2013;163(5):565-72.
40. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112(10):4017-23.
41. Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(20):2540-7.
42. Tricot G, Jagannath S, Vesole DH, Crowley J, Barlogie B. Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation: survival after salvage therapy. *Bone marrow transplantation*. 1995;16(1):7-11.
43. Alvares CL, Davies FE, Horton C, Patel G, Powles R, Morgan GJ. The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica*. 2006;91(1):141-2.

44. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, Williams CD, Brown JM, Cavenagh JD, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3(7):e340-51.
45. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, Franke N, Masih-Khan E, Trudel S, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(5):773-9.
46. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2020;95(5):548-67.
47. Gonsalves WI, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, et al. Second auto-SCT for treatment of relapsed multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*. 2012.
48. Olin RL, Vogl DT, Porter DL, Luger SM, Schuster SJ, Tsai DE, et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*. 2009;43(5):417-22.
49. Shah N, Ahmed F, Bashir Q, Qureshi S, Dinh Y, Rondon G, et al. Durable remission with salvage second autotransplants in patients with multiple myeloma. *Cancer*. 2012;118(14):3549-55.
50. Robak P, Drozd I, Szemraj J, Robak T. Drug resistance in multiple myeloma. *Cancer treatment reviews*. 2018;70:199-208.
51. San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(10):1334-9.
52. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(24):2487-98.

53. Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J, Becker N, Habermehl C, Hielscher T, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLAPsE. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2020.
54. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, 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, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):874-85.
55. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1312-9.
56. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018;103(12):2088-96.
57. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(17):1621-34.
58. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10214):2096-107.
59. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):207-21.

60. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(7):589-97.
61. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(6):e456-e68.
62. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1617-29.
63. Striha A, Ashcroft AJ, Hockaday A, Cairns DA, Boardman K, Jacques G, et al. The role of ixazomib as an augmented conditioning therapy in salvage autologous stem cell transplant (ASCT) and as a post-ASCT consolidation and maintenance strategy in patients with relapsed multiple myeloma (ACCoRd [UK-MRA Myeloma XII] trial): study protocol for a Phase III randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):169.
64. Shah J, Usmani S, Stadtmauer EA, Rifkin RM, Berenson JR, Berdeja JG, et al. Oprozomib, pomalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2019;19(9):570-8e1.
65. Spencer A, Harrison S, Zonder J, Badros A, Laubach J, Bergin K, et al. A phase 1 clinical trial evaluating marizomib, pomalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (NPI-0052-107): final study results. *British journal of haematology*. 2018;180(1):41-51.
66. Syed YY. Selinexor: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(13):1485-94.
67. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2019;381(8):727-38.

68. NCT03110562 CTgl. Bortezomib, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma (BOSTON), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03110562>.
69. Mouhieddine TH, Parekh S, Cho HJ, Richter J, DeCastro A, Shah J, et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone (SVD) in heavily treated relapsed refractory multiple myeloma. *Annals of hematology*. 2020.
70. Jakubowiak AJ, Jasielec JK, Rosenbaum CA, Cole CE, Chari A, Mikhael J, et al. Phase 1 study of selinexor plus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2019;186(4):549-60.
71. Ghosh A, Mailankody S, Giralto SA, Landgren CO, Smith EL, Brentjens RJ. CAR T cell therapy for multiple myeloma: where are we now and where are we headed? *Leukemia & lymphoma*. 2018;59(9):2056-67.
72. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2019;380(18):1726-37.
73. Feinberg D, Paul B, Kang Y. The promise of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy in multiple myeloma. *Cellular immunology*. 2019;345:103964.

## **7 ANHANG**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

Die Schönklinik Starnberger See wurde Ende 2016 geschlossen.

Tabelle 14. Log Rank Test: Überblick der untersuchten Parameter für PFS1 und PFS2

PFS 1, getestete Parameter nicht signifikant oder statistisch auswertbar
Anzahl vorangegangener Therapielinien (0-5 vs.>5)
Induktionstherapie Novel Agents enthaltend (ja vs. nein)
Induktionstherapie Novel Agents enthaltend (Thalidomid-haltig vs. Lenalidomid-haltig vs. Bortezomib-haltig)
Reinduktionstherapie vor S1 Novel Agents enthaltend (ja vs. nein)
Reinduktionstherapie vor S1 Novel Agents enthaltend (Thalidomid-haltig vs. Lenalidomid-haltig vs. Bortezomib-haltig)
Reinduktionstherapie vor S2 Novel Agents enthaltend (ja vs. nein)
Reinduktionstherapie vor S2 Novel Agents enthaltend (Thalidomid-haltig vs. Lenalidomid-haltig vs. Bortezomib-haltig)
Bestrahlung (ja vs. nein)
HDT bei First-Line ASCT (Melphalan 100mg/m <sup>2</sup> vs. Melphalan 140mg/m <sup>2</sup> vs. Melphalan 200mg/m <sup>2</sup> vs. TMI/Busulfan/Cyclophosphamid)
Remissionsstatus nach ASCT 1 (CR vs. VGPR vs. GPR vs. PR vs. SD vs. PD)
M-Protein (IgG vs. IgA vs. Kappa LK vs. Lambda LK vs. nonsecretory vs. IgE)
Stadium Durie & Salmon (1a vs. 2a vs. 3a vs. 3b vs. unbekannt vs. 3)
ISS vor ASCT 1 (1 vs. 2 vs. 3 vs. unbekannt)
Erhaltungstherapie nach ASCT 2 (ja vs. nein)
Erhaltungstherapie nach ASCT 2 Novel Agents enthaltend (ja vs. nein)
Remissionsstatus nach ASCT 2 (CR vs. VGPR vs. GPR vs. PR vs. SD vs. PD)
ISS vor Salvage 1 (1 vs. 2 vs. 3 vs. unbekannt)
Chemo vor Salvage 1 (ja vs. nein)
Novel Agents vor Salvage 1 (ja vs. nein)
HD bei First-Line ASCT (Melphalan 100mg/m <sup>2</sup> vs. Melphalan 140mg/m <sup>2</sup> vs. Melphalan 200mg/m <sup>2</sup> vs. Treosulfan vs. Cyclophosphamid vs. Busulfan/Cyclophosphamid vs. Melphalan 70mg/m <sup>2</sup> )
Erhaltungstherapie nach S1 (ja vs. nein)
Erhaltungstherapie nach S1 Novel Agents enthaltend (ja vs. nein)
Remissionsstatus nach S1 (CR vs. VGPR vs. GPR vs. PR vs. SD vs. PD)
PFS 2 (Salvage bis Rezidiv 2) getestet und nicht signifikant oder statistisch auswertbar
Geschlecht (männlich vs. weiblich)
M-Protein (IgG vs. IgA vs. Kappa LK vs. Lambda LK vs. nonsecretory vs. IgE)
Stadium Durie & Salmon bei Diagnose (1a vs. 2a vs. 3a vs. 3b vs. unbekannt vs. 3)
ISS bei Diagnose (1 vs. 2 vs. 3)
ISS vor ASCT 1 (1 vs. 2 vs. 3 vs. unbekannt)
Zytogenetik (Normalbefund vs. keine Angaben vs. zytogenetische Abnormalität), Anm.: Es wurden alle vorkommenden zytogenetischen Abnormalitäten zusammengefasst, differenzierter siehe Tabelle 8
Anzahl vorangegangener Therapielinien (0-5 vs.>5)

Induktionstherapie Novel Agents enthaltend (ja vs. nein)  
Induktionstherapie Novel Agents enthaltend (Thalidomid-haltig vs. Lenalidomid-haltig vs. Bortezomib-haltig)  
Reinduktionstherapie vor S1 Novel Agents enthaltend (ja vs. nein)  
Reinduktionstherapie vor S1 Novel Agents enthaltend (Thalidomid-haltig vs. Lenalidomid-haltig vs. Bortezomib-haltig)  
Bestrahlung (ja vs. nein)  
HD Chemo bei ASCT 1 adaptiert (Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> vs. Melphalan 140mg/m<sup>2</sup>)  
Erhaltungstherapie nach ASCT 1 (ja vs. nein)  
First-Line ASCT Tandem (ja vs. nein)  
Remissionsstatus nach ASCT 1 (CR vs. VGPR vs. GPR vs. PR vs. SD vs. PD)  
HD Chemo bei ASCT 2 adaptiert (Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> vs. Melphalan 140mg/m<sup>2</sup> vs. Busulfan/Cyclophosphamid)  
Erhaltungstherapie nach ASCT 2 (ja vs. nein)  
Erhaltungstherapie nach ASCT 2 Novel Agents enthaltend (ja vs. nein)  
Remissionsstatus nach ASCT 2 (CR vs. VGPR vs. GPR vs. PR vs. SD vs. PD)  
ISS vor Salvage 1 (1 vs. 2 vs. 3 vs. unbekannt)  
Chemo vor Salvage 1 (ja vs. nein)  
Novel Agents vor Salvage 1 (ja vs. nein)  
HD bei Salvage 1 (Melphalan 100mg/m<sup>2</sup> vs. Melphalan 140mg/m<sup>2</sup> vs. Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> vs. Treosulfan/Cyclophosphamid vs. Busulfan/Cyclophosphamid vs. Melphalan 70mg/m<sup>2</sup>)  
Melphalan bei Salvage 1 (Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> vs. Melphalan 140mg/m<sup>2</sup>)  
Erhaltungstherapie nach S1 (ja vs. nein)  
Erhaltungstherapie nach S1 Novel Agents enthaltend (ja vs. nein)  
Remissionsstatus nach S1 (CR vs. VGPR vs. GPR vs. PR vs. SD vs. PD)  
Salvage als Tandem (ja vs. nein)  
ISS vor Salvage 1 (1 vs. 2 vs. 3 vs. unbekannt)  
Chemo vor Salvage 2 (ja vs. nein)  
Novel Agents vor Salvage 2 (ja vs. nein)  
ISS vor Salvage 2 (1 vs. 2 vs. 3 vs. unbekannt) p=0,023  
Fieber bei Salvage 1 (ja vs. nein)  
Infektion bei Salvage 1 (ja vs. nein)  
Remissionsstatus nach First-Line Single + Tandem (PR und besser vs. <PR)  
Remissionsstatus nach Salvage Single + Tandem (PR und besser vs. <PR)

## 8 AFFIDAVIT

### Eidesstattliche Versicherung

—  
Liebstein, Laura

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Stellenwert der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation  
als Rezidivtherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 25.02.2022

Laura Liebstein

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin

## 9 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. med. Dr. phil. MA, EMB, MBA Fuat S. Oduncu für sein Vertrauen, seine Geduld, seinen Enthusiasmus und seine Erfahrung.

Ich danke Brigitte Schnabel für ihre großartige Hilfe vor Ort und Professor Dr. med. Christian Straka für die Bereitstellung seiner Daten und die gelungene Kooperation.

Für die herausragende Unterstützung und den bedingungslosen Rückhalt danke ich herzlich meinem Mann Markus Feyahn, meinen engsten Freunden und meiner Familie. Ich danke meinen Eltern, die mir meinen Werdegang ermöglichten, für Ihre allumfassende Förderung und insbesondere meiner Mama Annette Frisch fürs Korrekturlesen.