

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinikleitung: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

Ermittlung prädiktiver Faktoren für das Auftreten einer
Zytopenie während einer Erhaltungstherapie mit
Lenalidomid bei Patienten mit Multiplem Myelom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Johannes Nepomuk Emonts-pohl
2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Roland Fenk

Zweitgutachter: PD Dr. Rüdiger Wessalowski

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mir mein Studium sowie die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. R. Fenk für die intensive Betreuung bei allen Abschnitten dieser Dissertation, von der Datenerfassung bis hin zu den Korrekturen und dem Beantworten von zahlreichen Fragen. Durch den steten Austausch und die konstruktiven Diskussionen war die Erstellung dieser Dissertation erst möglich.

Danken möchte ich auch:

Herrn Prof. Dr. med. G. Kobbe, Herrn M. Linnenbrink und Frau J. Beier sowie den Mitarbeitern des Zentralarchives und des Stammzellenlabores für die Hilfestellung bei Erfassung, Recherche und Auswertung der Daten für diese Promotion.

Herrn Prof. Dr. med. R. Haas für die Möglichkeit der Promotion an seiner Klinik.

Meinen Eltern und meiner Freundin für die andauernde Unterstützung, Korrekturen und Beratungen.

Abkürzungsverzeichnis

CD = *cluster of differentiation*

CR= *complete response*

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

ED = Erstdiagnose

HDT = Hochdosistherapie

ISS = Internationales Stagingssystem

kgKG = Kilogramm Körpergewicht

LK = Leichtkette

MGUS = Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

MM = Multiples Myelom

PAD= Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason

PBSZT = Periphere Blutstammzelltransplantation

PD = *progressive disease*

PR= *partial response*

S&D = Salmon und Durie

SD= *stable disease*

VAD= Vincristin, Adriamycin und Dexamethason

VCD= Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason

vgPR= *very good partial response*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Stadieneinteilung	2
1.2.1. Salmon und Durie	2
1.2.2. International Staging System	3
1.3. CRAB Kriterien	3
1.4. Remissionsstadien	4
1.5. Therapie	5
1.5.1. Chemotherapie und Hochdosistherapie	5
1.5.2. Neue Substanzen	6
1.5.3. Therapie 2014	8
1.6. Fragestellung dieser Arbeit	14
2. Patienten und Methoden	15
2.1. Patientenkollektiv	15
2.1.1. Einschlusskriterien und Aufbau der LenaMain Studie	15
2.2. Erhebung der Daten	17
2.3. Ermittelte Parameter	19
2.4. Auswertungen	20
2.5. Statistik	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Patientencharakteristika	23
3.1.1. Erstdiagnose	23
3.1.2. Induktionstherapie und Stammzellmobilisation	23
3.1.3. HDT und Regeneration	26
3.1.4. Erhaltungstherapie	27
3.2. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Zytopenie während der Konsolidierungstherapie mit Lenalidomid	29
3.2.1. Prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Zytopenie	34
3.2.2. Übersicht über alle relevanten Ergebnisse	38
3.2.3. Alternative Auswertungen	39

4.	Diskussion	42
4.1.	Hauptnebenwirkungen der Lenalidomid-Erhaltungstherapie und Dosisreduktion	42
4.2.	Identifikation von prädiktiven Faktoren für die Entstehung einer relevanten Myelosuppression während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie	44
4.2.1.	Resttumorlast und Vorthherapie	44
4.2.2.	Stammzellreserve	46
4.2.3.	Ausblick	49
4.2.4.	Weitere Beobachtungen	49
5.	Zusammenfassung	51
6.	Literatur	52

1. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM), ist eine maligne Neoplasie, die gekennzeichnet ist durch eine Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark, Paraproteinschäden und eine Überaktivität der Osteoklasten [1].

Die Plasmazellen infiltrieren, im Gegensatz zum solitär auftretenden Plasmozytom, diffus oder multilokulär das Knochenmark und behindern die normale Blutbildung, was unter anderem zu Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie führt [2, 3]. Die maligne veränderten Plasmazellen können verschiedene Typen monoklonaler Antikörper der Subgruppen IgG, IgA, IgM oder IgD, ebenso wie kappa oder lambda Leichtketten produzieren. Auch asekretorische Myelome, die keine Antikörper produzieren, sind bekannt, jedoch selten [1]. Die Tumorzellen selber besitzen keine direkte osteolytische Aktivität, führen jedoch zur Aktivierung von Osteoklasten und einer Hemmung der Osteoblasten in ihrer Umgebung. Dieses Missverhältnis zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau führt zu Osteolysen und damit verbundenen Symptomen wie Schmerzen und Frakturen [4].

Weitere Symptome sind meist unspezifisch, wie Fatigue, als Symptom einer Anämie, Infektneigung und Gewichtsverlust. Auch Symptome durch Organschäden aufgrund sich ablagernder Immunglobuline, wie zum Beispiel eine Nieren-, oder Herzinsuffizienz, sind nicht ungewöhnlich [5].

Im Knochenmark werden mindestens 10 Prozent Plasmazellen erwartet [6]. Die monoklonalen, pathologisch vermehrten Immunglobuline können zu diagnostischen Zwecken im Blut als M-Gradient oder im Urin als Bence-Jones Proteine nachgewiesen werden [7]. Weitere, für die Stadieneinteilung und als Prognosefaktor wichtige Parameter sind das Albumin und β_2 -Mikroglobulin [8] sowie die Zytogenetik [9].

1.1. Epidemiologie

2010 wurde bei 3360 Männern und bei 2780 Frauen in Deutschland ein Multiples Myelom diagnostiziert. Die altersstandardisierte Inzidenz für Deutschland im Jahr 2010 wird mit 5,7/100 000 für Männer beziehungsweise 3,7/100 000 für Frauen angegeben.

Das MM ist eine Erkrankung des alten Menschen. Das mediane Erkrankungsalter liegt mit 71 Jahren bei Männern, bzw. 74 Jahren bei Frauen recht hoch [10].

Die Inzidenz zeigt deutliche Unterschiede bei verschiedenen ethnologischen Gruppen. So ist die Inzidenz bei der schwarzen US-amerikanischen Bevölkerung mit 12/100 000, doppelt so hoch wie bei der Weißen mit 5,3/100 000 [11].

Die Ätiologie des MM ist nicht abschließend geklärt. In einer Arbeit von Kyle et al. werden verschiedene Faktoren mit Einfluss auf die Entwicklung eines Multiplen Myeloms, wie Arbeit in der Agrar-, Holz-, oder Farbindustrie sowie die Exposition zu ionisierenden Strahlen zusammengefasst [12]. Ebenso scheint das Risiko für erstgradig Verwandte von Erkrankten erhöht zu sein [13].

1.2. Stadieneinteilung

1.2.1. Salmon und Durie

Tabelle 1: Kriterien für die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie 1975 [14]

Stadium	Kriterien
I	Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: -maximal eine röntgenologisch gesicherte Osteolyse -Hämoglobinwert > 10g/dl -Serum Calcium $\leq$ 12 mg/dl -Serum: IgG < 5g/dl; IgA <3 g/dl; Urin: leichte Ketten < 4g/24 h
II	Weder die Kriterien für Stadium I noch für Stadium III werden erfüllt
III	Eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein: -mehrere Osteolysen im Röntgenbild -Hämoglobinwert <8,5 g/dl -Serum Calcium >12 mg/dl -IgG > 7g/dl; IgA > 5g/dl; im Urin > 12g leichte Ketten/24 h
Zusatz A	Serum-Kreatinin < 2mg/dl
Zusatz B	B: Serum-Kreatinin > 2mg/dl

1975 wurde von Sydney E. Salmon und Brian G. M. Durie eine Stadieneinteilung etabliert, die bis ins Jahr 2005 im klinischen Alltag genutzt wurde. Tabelle 1 fasst die Kriterien für die Stadieneinteilung nach Salmon und Durie zusammen. Diese alte Einteilung in drei Stadien lässt eine Abschätzung der Prognose zu und korreliert mit der Tumorzellmasse. Über die Salmon und Durie Einteilung wurde auch die Indikation zur Therapie gestellt. [14].

1.2.2. International Staging System

2005 wurde das Internationale Stagingsystem (ISS) für das Multiple Myelom eingeführt. Das Stadium wird unter Berücksichtigung des β 2-Mikroglobulins und des Serum-Albumins bestimmt. Tabelle 2 fasst die Kriterien für die ISS Stadieneinteilung zusammen. Das ISS lässt eine prognostische Aussage zu, wobei diese für das Überleben besser ist, als das alte Stagingsystem nach Salmon und Durie von 1975.

Das mediane Überleben wurde im Jahr 2003 im Stadium eins mit 62 Monaten, im Stadium zwei mit 44 Monaten und im Stadium drei mit 29 Monaten angegeben [8].

Tabelle 2: Kriterien für die ISS Stadieneinteilung [8]

Stadium	Kriterien
1	β 2- Mikroglobulin: < 3,5 mg/l Albumin: $\geq$ 3,5 g / dl
2	Weder Stadium 1 noch Stadium 3 zuzuordnen.
3	β 2- Mikroglobulin: $\geq$ 5,5 mg/l

1.3. CRAB Kriterien

Nach Ablösung der alten Salmon und Durie Klassifikation wird die Therapiebedürftigkeit durch die CRAB-Kriterien (steht für: calcemia, renal insufficiency, anemia und bone disease) der *International Myeloma Working Group* bestimmt. Diese stehen für einen Organschaden durch die Plasmazellen. Durch diese

CRAB-Kriterien wird ein Multiples Myelom definiert und die damit verbundene Therapieindikation gestellt. [1, 15]. Bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien ist die Indikation zur Therapie gegeben:

- Calcium $> 10,5$ mg/dl
- Niereninsuffizienz, Creatinin > 2 mg/dl
- Anämie, Hämoglobin < 10 g/dl
- Schädigung des Knochens, Osteolysen bzw. Osteopenie [1]

1.4. Remissionsstadien

Um Therapieerfolge objektivieren und miteinander vergleichen zu können, wurden unterschiedliche Remissionsstadien durch die *International Myeloma Working Group* definiert [16].

-PD (*progressive disease*) mindestens eines der folgenden Kriterien: Anstieg um 25 Prozent oder mehr vom Ausgangswert des M-Gradient im Serum oder Urin, mehr als zehn Prozent Plasmazellen im Knochenmark, Vergrößerung oder neue aufgetretene Knochenläsionen oder Weichteilinfiltration, neu aufgetretene Hypercalcämie

-SD (*stable disease*) keine zutreffenden Kriterien für CR, VGPR, PR oder PD

-PR (*partial response*): 50 Prozent oder mehr Reduktion des M-Proteins und 90 Prozent oder mehr Reduktion des M-Protein im 24 Stunden Urin oder weniger als 200 mg/24h

-vgPR (*very good partial response*): M-Proteine sind in Immunfixation nachweisbar, jedoch nicht in der Elektrophorese oder 90 Prozent oder mehr Reduktion des M-Protein sowie weniger als 100mg M-Protein im 24 Stunden Urin

-CR (*complete response*): negative Immunfixation im Urin und Serum, keine Weichteilinfiltration, fünf Prozent oder weniger Plasmazellen im Knochenmark

-sCR (*stringent complete response*): wie CR, zusätzlich normaler Quotient der freien Leichtketten im Serum sowie keine klonalen Zellen im Knochenmark mit Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz nachweisbar [16].

1.5. Therapie

1.5.1. Chemotherapie und Hochdosistherapie

Obwohl der erste gut dokumentierte Fall eines MM durch den englischen Chirurgen Samuel Solly [17] bereits aus dem Jahr 1844 stammt, dauerte es über 100 Jahre, bis sich eine wirksame Therapie durchführen ließ. Trotz entscheidenden Veränderungen und Verbesserungen der Chemotherapie im Verlauf der letzten 60 Jahre kann auch heute das MM noch nicht geheilt werden [18].

Erste Erfolge konnten mit den Einzelsubstanzen Melphalan [19] sowie Prednison [20] erzielt werden. Im Jahr 1969 wurde die Überlegenheit einer Kombinationstherapie bestehend aus Melphalan und Prednison von Alexanian et al. [21] nachgewiesen.

In den 1980er Jahren wurden erste Versuche der Hochdosistherapie (HDT) mit Melphalan, mit und ohne autologer Knochenmarkstransplantation zur Verkürzung der therapiebedingten Zytopenie und damit verbundenen Infektionen, gewagt. So konnten Barlogie et al. bei einigen Patienten eine Reduktion der Tumormasse um 75 Prozent beobachten, jedoch mit teils schweren Nebenwirkungen [22, 23].

Im Jahre 1996 wurde von einer französischen Arbeitsgruppe eine der ersten prospektiven randomisierten Studien zur Wirksamkeit der Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation veröffentlicht. Sie wiesen eine längere rezidivfreie Zeit, einen Überlebensvorteil und höhere Ansprechraten der Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation gegenüber konventioneller Chemotherapie bei Patienten jünger als 65 Jahre mit Multiplem

Myelom nach. So konnten nach Hochdosischemotherapie Ansprechraten von 81 Prozent verzeichnet werden, die konventionelle Chemotherapie kam nur auf 57 Prozent [24]. Weitere Studie konnten diese Ergebnisse bestätigen [25], sodass die Hochdosistherapie mit autologer Transplantation die konventionelle Chemotherapie als Therapiestandard für Patienten unter 65 Jahre ablöste.

1.5.2. Neue Substanzen

Viele wichtige Erneuerungen in den letzten Jahren bei der Therapie des Multiplen Myeloms stehen im Zusammenhang mit den sogenannten „neuen Substanzen“. Als besonders vielversprechend haben sich bis 2005 im wesentlichen drei Substanzen herausgestellt: Bortezomib, Lenalidomid und Thalidomid.

1.5.2.1. Bortezomib

Anfang des neuen Jahrtausends wurde in den USA der erste Proteasom-Inhibitor Bortezomib (Velcade®) zugelassen. Durch die Hemmung des Proteasoms kommt es zur unkontrollierten intrazellulären Ansammlung von Proteinen [26], die zur Hemmung des Wachstums und zur Apoptose der Tumorzellen führen [27]. Die Wirksamkeit von Bortezomib bei rezidiertem und refraktärem Myelom konnte in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden. Patienten, die mit einer Bortezomib Monotherapie behandelt wurden, erreichten höhere Ansprechraten (38 Prozent gegen 18 Prozent), ein längeres ereignisfreies Überleben (sechs Monate gegen drei Monate), sowie ein längeres Gesamtüberleben (Hazard-Ratio = 0,57) als die Vergleichsgruppe, die mit Dexamethason-Monotherapie behandelt wurde [28].

Weitere Vertreter der Proteasom-Inhibitoren wie Carfilzomib [29] und Ixazomib [30] werden derzeit auf ihre Wirksamkeit getestet.

1.5.2.2. Thalidomid

Bereits Mitte des letzten Jahrhunderts entwickelt, erlangte Thalidomid, unter dem Namen Contergan®, als vermeintlich sicheres Schlaf- und Beruhigungsmittel [31] bei Schwangeren traurige Berühmtheit durch die schweren Schäden der ungeborenen Kinder, wie Dismelie oder Fehlbildung anderer Organe [32].

1994 wurde, in einer tierexperimentellen Studie, die antiangiogenetische Wirkung [33] von Thalidomid nachgewiesen. Auf diese, in vielen Jahren gewonnenen Erfahrungen, mit dieser nebenwirkungsreichen Substanz aufbauend, konnte 1999 erstmals die Wirksamkeit von Thalidomid bei der Therapie des Multiplen Myeloms bei Patienten mit vorbehandeltem, refraktärem Myelom gezeigt werden. Bei 32 Prozent der Patienten konnte ein Ansprechen erreicht werden, das mediane ereignisfreie Überleben aller behandelten Patienten lag bei drei Monaten [34].

1.5.2.3. Lenalidomid

Aufbauend auf den Erfolgen mit Thalidomid wurde versucht ähnliche Substanzen mit besserer Wirkung und weniger Nebenwirkungen zu entwickeln [35]. In zahlreichen präklinischen Vorversuchen konnten die vielversprechenden immunmodulatorischen Eigenschaften von Lenalidomid nachgewiesen werden. Unter anderem konnte beim Multiplen Myelom eine Wirkung auf medikamentenresistenten Tumorzellen, eine Verminderung der Zytokinproduktion sowie Abnahme der Adhäsion zu den Knochenmarkstromazellen nachgewiesen werden [36-38]. Bei Patienten mit mehrfach vorbehandeltem, medikamentenresistenten Multiplen Myelom konnte ein Ansprechen von 71 Prozent der Patienten auf Lenalidomid erreicht werden [39]. Die gute Wirksamkeit bei refraktären oder rezidivierenden Erkrankten konnte in mehreren Studien erneut nachgewiesen werden [40, 41]. In einer randomisierten Phase III Studie konnte mit Lenalidomid im Vergleich zu einem Placebo ein besseres Ansprechen (60 Prozent gegen 24 Prozent), ein längeres progressfreies Überleben (elf Monate gegen fünf Monate) sowie ein längeres Gesamtüberleben (Hazard-Ratio = 0,66) erreicht werden [41].

2014 konnte Pomalidomid, ein weiter Vertreter aus der Gruppe der Immunmodulatoren, zugelassen werden [42].

1.5.3. Therapie 2014

In Abbildung 1 ist der schematische Verlauf einer im Jahr 2014 als modern erachteten Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms dargestellt.

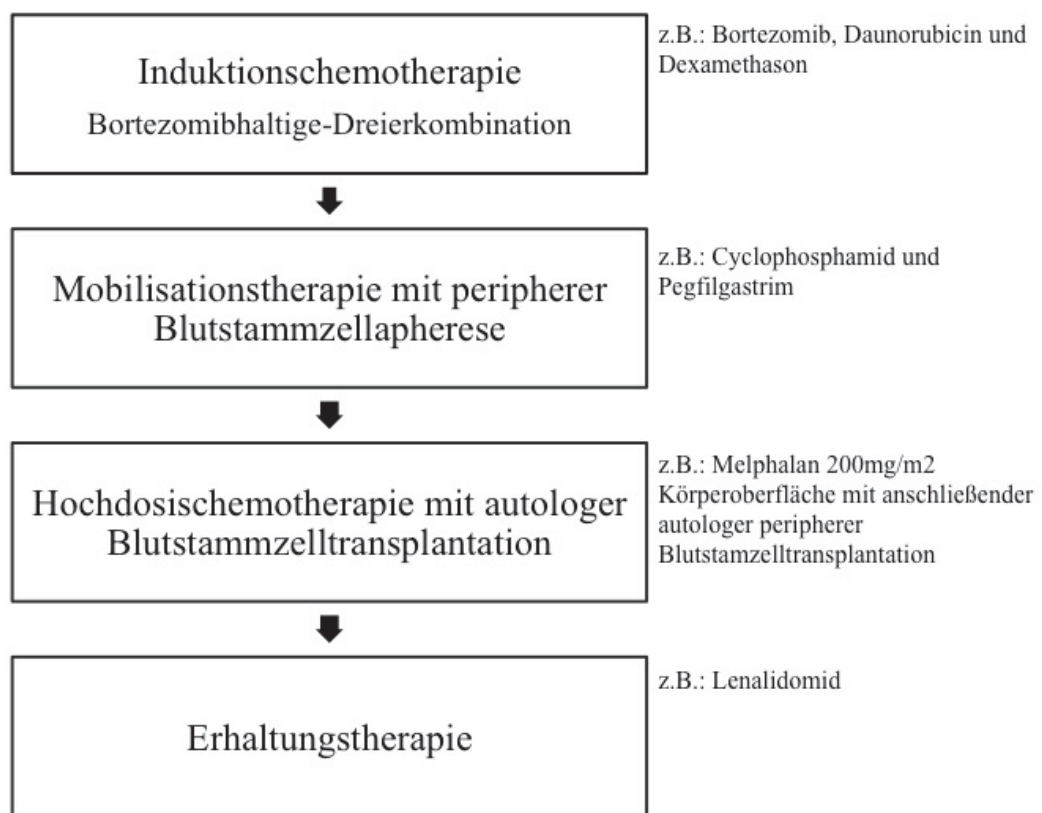


Abbildung 1: Schema eines modernen Therapieverlaufs (nach Studienprotokoll LenaMain-Trial Version 2014 [43])

1.5.3.1. Induktion

Heutzutage beginnt bei jungen Patienten ohne relevante Komorbiditäten die Therapie in der Regel, nach Stellung der Therapieindikation, mit einer Induktionstherapie. Ziel dieser Therapie ist die Krankheitskontrolle, inklusive der Kontrolle krankheitsbedingter Komplikationen wie Hyperkalzämie, Anämie oder Nierenfunktionsstörung [3, 15]. Lange Zeit war eine Kombination aus Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD) zur Induktionstherapie vor geplanter Transplantation weit verbreitet [44]. Diese Kombination wurde von anderen Medikamenten, zum Beispiel der oral verfügbaren Kombinationen aus Idarubicin und Dexamethason auf Grund des niedrigeren Toxizitätsprofils abgelöst [45].

Zahlreiche Kombinationen mit neuen Substanzen wurden auf ihre Eignung zur Induktionstherapie geprüft: Thalidomid und Dexamethason [46], Lenalidomid und Dexamethason [47] sowie Bortezomib basierte Induktionen [48].

Die Induktion mit Bortezomib und Dexamethason ist dem klassischen VAD Schema überlegen [49] und liefert gute Ergebnisse in Kombination mit nachfolgender Hochdosischemotherapie und peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSZT) [50].

Heute werden vor allem bortezomibhaltige Dreier-Kombinationen eingesetzt, wie zum Beispiel die Kombination aus Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason (PAD). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl das Ansprechen (15 Prozent gegen 31 Prozent), das rezidivfreie-Überleben (28 Monate gegen 35 Monate) als auch das Gesamtüberleben (Hazard-Ratio = 0,77) bei Patienten mit PAD Induktion und Bortezomib Erhaltungstherapie signifikant höher ist als bei Patienten mit VAD-Induktion und einer Thalidomid Erhaltungstherapie [51]. Leider lässt sich bei dieser Studie der Effekt der Induktionstherapie nicht sicher vom Einfluss der Erhaltungstherapie trennen.

Eine aktuelle Phase-III Studie aus dem Jahr 2015 konnte zeigen, dass die Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD) im Vergleich zum PAD Schema zu vergleichbaren Ansprechraten (VGPR oder besser: 37,0 Prozent gegen 34,3 Prozent) führt, bei jedoch deutlich vorteilhafterem Nebenwirkungsprofil (Schwere Nebenwirkungen: 24,0 Prozent gegen 32,7 Prozent), sodass das VCD Schema dem PAD Schema vorzuziehen ist [52].

1.5.3.2. Mobilisation

An die Induktion schließt sich bei den Patienten, die für eine Hochdosis Chemotherapie vorgesehen sind, die Blutstammzellmobilisation, gefolgt von peripherer Blutstammzellapherese, an.

Die Mobilisation erfolgt durch zytotoxischer Chemotherapie, wie z.B. Cyclophosphamid, und Stimulation mit Wachstumsfaktoren wie *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) oder Pegfilgrastim (Neulasta®) [53, 54]. Durch diese Reize und die anschließende überschießende Reaktion werden CD34+ Stammzellen ins Blut mobilisiert, die dann mittels extrakorporaler Leukapherese aus dem peripheren Blut gewonnen werden können. Anschließend wird das gewonnene und aufbereitete Leukaphereseprodukt unter kontrollierten Bedingungen kryokonserviert [55].

Pro Transplantation sollten mindestens 2×10^6 CD34+Stammzellen pro Kilogramm Körpergewicht (kgKG) infundiert werden, um ein möglichst schnelles Anwachsen des Transplantates und eine damit verbundene Reduktion von Komplikationen zu erzielen [56, 57]. Häufig ist es das Ziel, genug Stammzellen für mindestens vier Blutstammzelltransplantate zu sammeln, um auch im Rezidiv eine erneute HDT durchführen zu können [58]. Eine größere Menge an CD 34+ Zellen im Blutstammzelltransplantat geht mit einer schnelleren Regeneration der Hämatopoese, vor allem der Thrombozyten einher [59]. Scheinbar beeinflusst eine größere Menge an CD34+ Zellen auch die längerfristige Regeneration des Blutbildes positiv [60, 61].

Neben dem bereits beschriebenen, naheliegenden Zusammenhang zwischen der Menge der im Blutstammzelltransplantat enthaltenen CD34+ Stammzellen und der Regeneration des Blutbildes nach der Hochdosistherapie spielt die Menge der enthaltenen CD38/138+ Plasmazellen eine entscheidende Rolle im Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten. Eine Menge von mehr als $4,5 \times 10^5$ CD38/138+ Plasmazellen /kgKG im Blutstammzelltransplantat hat einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben [62].

1.5.3.3. Hochdosischemotherapie

Die anfängliche Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung als Konditionierungsregime wurde von der weniger toxischen Hochdosistherapie mit 200 mg Melphalan pro Quadratmeter Körperoberfläche (mg/m^2) ohne Ganzkörperbestrahlung und anschließender autologer peripherer Blutstammzelltransplantation abgelöst [63]. Bei älteren Patienten, über 65 Jahre, wird die Hochdosischemotherapie zur besseren Verträglichkeit häufig auf zwei Hochdosistherapien mit mittleren Dosen je 100 mg/m^2 Melphalan aufgeteilt [64, 65]. Die patienteneigenen Stammzellen werden im Anschluss an die HDT wieder infundiert, um die Phase der gefährlichen Zytopenie möglichst kurz zu halten [23].

1.5.3.4. Erhaltungstherapie

Leider kann selbst durch eine HDT mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation keine komplette Eradikation der malignen Plasmazellen erreicht werden, sodass die mediane Zeit bis zum Progress ohne weitere Therapie bei weniger als drei Jahren liegt [24, 25]. Um die Restaktivität während der Remission zu kontrollieren, wurden zunächst Versuche der Erhaltungstherapie mit Interferon durchgeführt [66], jedoch später, aufgrund mangelnden Erfolges und hoher Toxizität, wieder aufgegeben [67]. Mit Entwicklung „neuer Substanzen“ wie Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid rückten diese auch ins Interesse für die Erhaltungstherapie.

Eine Thalidomid Erhaltungstherapie führt zu einem längeren progressfreien Überleben, sowie, wenn auch in geringerem Maße, zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Dies scheint jedoch nicht für alle Patientengruppen im gleichen Maße zu gelten. Bei einzelnen Subgruppen, wie zum Beispiel Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik, konnte sogar ein negativer Effekt gezeigt werden [68, 69]. In einer 2012 veröffentlichten Metaanalyse von sechs randomisierten Studien zur Thalidomid-Erhaltungstherapie wurde ein Vorteil gegenüber anderen Erhaltungstherapien beziehungsweise Placebo beim progressfreien Überleben (Hazard-Ratio = 0,65) sowie beim Gesamtüberleben (Hazard-Ratio = 0,83) festgestellt.

Die durch Thalidomid Unverträglichkeit hervorgerufenen Abbruchraten unterschieden sich sehr stark zwischen den einzelnen Studien und lagen zwischen 13 Prozent und 52 Prozent [70].

Auch Erhaltungstherapien mit Bortezomib sind möglich. Noch lässt sich der Effekt von Bortezomib als Einzelsubstanz in der Erhaltungstherapie nicht klar abschätzen, da in der bis jetzt veröffentlichten Phase III Studie der Effekt der Induktion nicht klar von dem der Erhaltungstherapie abgetrennt werden kann. Eine Gruppe von Patienten wurde mit Vincristine, Doxorubicin und Dexamethason (VAD) Induktionstherapie, die andere mit Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason (PAD) Induktionstherapie behandelt. Nach der HDT und autologer Blutstammzelltransplantation erhielten die mit VAD vorbehandelten Patienten eine thalidomidhaltige-, die mit PAD vorbehandelten Patienten eine bortezomibhaltige Erhaltungstherapie. Eine komplette Remission (CR) konnten 15 Prozent der Patienten nach VAD Induktion und Thalidomid-Erhaltungstherapie, im Vergleich zu 31 Prozent nach Behandlung mit PAD Induktion und Bortezomib Erhaltungstherapie erreichen. Ebenso war das progressfreie Überleben (28 Monate gegen 35 Monate) und das Gesamtüberleben (Hazard-Ratio = 0,77) bei Patienten mit PAD Induktion und Bortezomib Erhaltungstherapie länger. Eine Erhaltungstherapie ohne Dosisreduktion konnte jedoch nur bei 27 Prozent der Patienten mit Thalidomid Erhaltungstherapie und bei 47 Prozent der Patienten mit Bortezomib-Erhaltungstherapie beibehalten werden[51].

In der Erhaltungstherapie werden auch mit Lenalidomid gute Ergebnisse erzielt. In einer randomisierten Studie mit 614 Patienten konnte durch eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie eine Verlängerung der medianen progressfreien Zeit nach HDT mit peripherer Blutstammzelltransplantation gegenüber einer Placebogruppe erreicht werden, mit 41 Monaten gegen 23 Monaten. Häufigste schwerwiegende Nebenwirkung (Grad 3 – Grad 4) waren Veränderungen des Blutbildes, wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie [71] . Ähnliche Ergebnisse konnte auch McCarthy et al. erreichen. In dieser Studie war jedoch neben einer signifikanten Verlängerung der progressfreien Zeit, 46 Monate gegen 27 Monate, auch eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard-Ratio = 0,62) auffällig.

In dieser Studie mussten nur 20 Prozent der Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, die Therapie frühzeitig beenden [72].

Trotz dieser guten Ergebnisse bei der Behandlung des Multiplen Myeloms hat Lenalidomid noch keine Zulassung in Deutschland, sodass Patienten zur Zeit nur im Rahmen von Studien mit Lenalidomid behandelt werden können.

1.6. Fragestellung dieser Arbeit

Die neuen Therapiekonzepte finden sich in der als „*investigator initiated trial*“ durchgeführten, prospektiven Düsseldorfer „LenaMain-Studie“ aus dem Jahr 2009. Hier erhielten Patienten nach der Erstlinientherapie mit HDT und autologer peripherer Blutstammzelltransplantation anschließend eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bis zum Progress der Erkrankung. Ziel der Studie ist, das ereignisfreie Überleben in zwei randomisierten Gruppen mit unterschiedlichen Lenalidomiddosierungen während der Erhaltungstherapie zu vergleichen.

Die häufigste Nebenwirkung dieser Therapie ist eine durch Lenalidomid verursachte Myelosuppression mit Zytopenie, die eine Dosisreduktion, in schweren Fällen bis hin zum Abbruch der Therapie, nötig macht.

Aus medizinischer Sicht wären daher prädiktive Faktoren wünschenswert, die diese, bis zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen vorhersagen können, beziehungsweise in einem zweiten Schritt helfen können diese zu beeinflussen. Diese retrospektive Analyse während der laufenden prospektiven Studie soll helfen Patienten zu identifizieren, die für die Entwicklung einer Zytopenie gefährdet sind. Dabei sollen Faktoren bezüglich der Tumorbilogie, der Symptome und Krankheitsmanifestation bei Erstdiagnose, der Therapie sowie das Ergebnis der Mobilisation, als Maß für die Stammzellreserve, untersucht werden. Ferner sollen Lösungen gesucht werden, um diese Faktoren, falls möglich, günstig zu beeinflussen.

2. Patienten und Methoden

Die Erhebung sämtlicher Daten im Rahmen der prospektiven LenaMain Studie und deren retrospektive Analyse fand nach der Einverständniserklärung der behandelten Patienten, der Zustimmung der Ethikkommission sowie der Anmeldung bei der „*medical-research-school*“ der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf statt (Nummer der Ethikkommission: MC-LKP-300, EuraCT Nummer : 2007-003945-33).

2.1. Patientenkollektiv

Basis dieser Untersuchung sind die ersten 61 Patienten mit Multiplem Myelom, die in die LenaMain Studie an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, im Zeitraum von Juni 2009 bis Juli 2012 aufgenommen wurden und die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid im Rahmen dieser Studie erhielten.

Alle in der vorliegenden Studie erfassten Patienten hatten zum Ende der Datenerfassung, im Dezember 2012, mindestens einen Zyklus Lenalidomid erhalten. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht mindestens einen Zyklus erhalten hatten, wurden nicht erfasst.

Im Rahmen Ihrer Promotion führte Frau Julia Baier eine Sicherheitsanalyse der ersten 61 Patienten der LenaMain Studie durch und erhob dabei u.a. die Nebenwirkungen während der Konsolidierung sowie der ersten sechs Zyklen Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Diese Daten standen für die vorliegende Arbeit zur Verfügung.

2.1.1. Einschlusskriterien und Aufbau der LenaMain Studie

In Abbildung 2 ist der schematische Verlauf der LenaMain Studie dargestellt.

Es wurden nur Patienten bis zum Alter von 75 Jahren mit Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms in die Studie aufgenommen.

Patienten durften bis zu sechs Zyklen Induktionstherapie erhalten haben, zum Beispiel Idarubicin und Dexamethason. Induktionstherapien, die Bortezomib oder Thalidomid

enthielten, waren erlaubt, ebenso wie vorhergegangene Bestrahlungen. Nicht erlaubt war die Monotherapie oder eine Kombinationstherapie mit Lenalidomid als Induktionstherapie.

Erlaubt waren ebenfalls bis zu zwei Zyklen Mobilisationschemotherapie, z.B. mit Cylophosphamid.

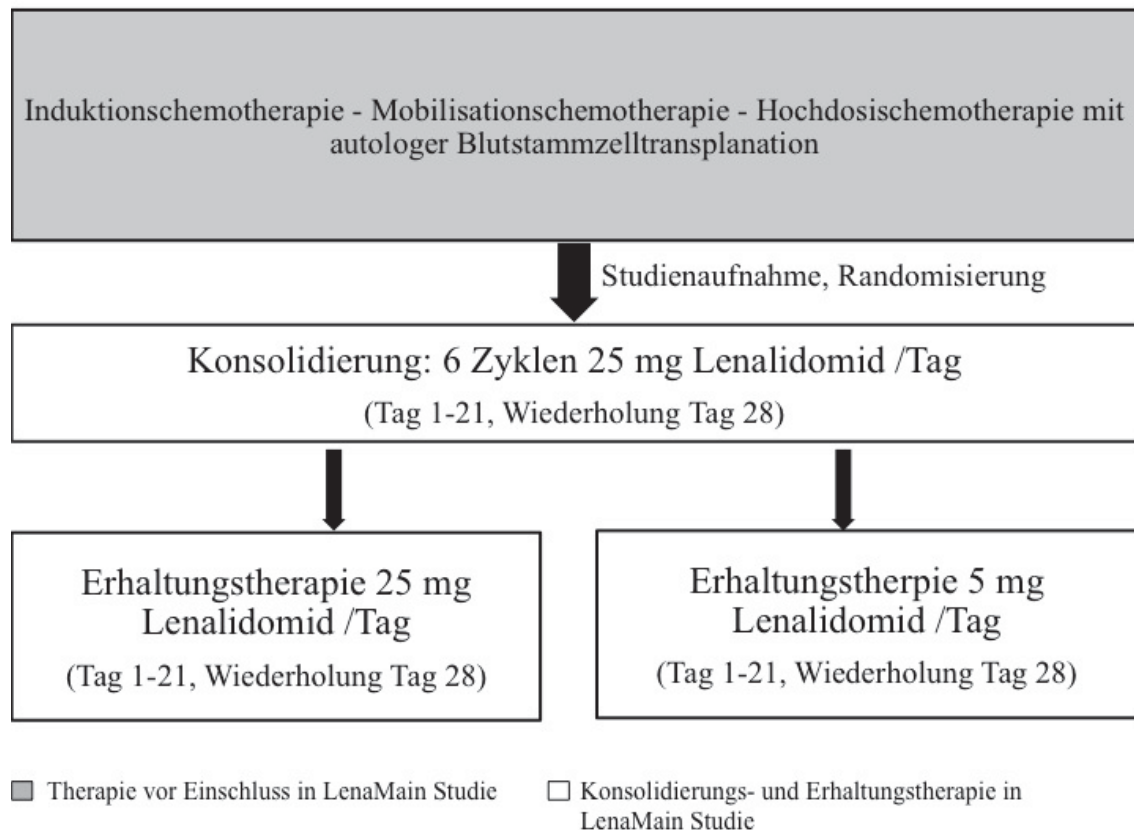


Abbildung 2: Ablauf der LenaMain Studie (nach Studienprotokoll LenaMain Trial Version 2014 [43])

Die Hochdosistherapie sollte mit Melphalan 200 mg/m² Körperoberfläche bei Patienten jünger als 66 Jahre durchgeführt werden. Sollten die Patienten nicht mindestens eine *very good partial response* (vgPR) erreicht haben, sollte eine zweite Hochdosistherapie durchgeführt werden. Für Patienten zwischen 66 und 75 Jahren wurde eine Tandem-Hochdosischemotherapie mit 100 mg/m² Körperoberfläche empfohlen. Wichtige Ausschlusskriterien waren Progress nach HDT oder sekundäre primäre Malignome. Anders als in vielen anderen Studien stellte eine Dialyse kein Ausschlusskriterium dar.

Drei Monate nach der HDT wurden die Patienten in die Studie eingeschleust und, im Verhältnis eins zu eins, in zwei Gruppen randomisiert. Die Randomisierung wurde nach ISS-Stadium, Alter und Remissionsstatus nach HDT stratifiziert. An Tag 90-120 nach HDT sollte die Konsolidierungstherapie mit Lenalidomid starten [43].

Alle Patienten erhielten in den ersten sechs Zyklen (= Konsolidierung) 25 mg Lenalidomid pro Tag für 21 Tage, alle 28 Tage als Erhaltungstherapie nach der HDT. Anschließend wurden die Patienten, gemäß Randomisierung, in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine erhielt weiterhin 25 mg Lenalidomid pro Tag, die andere 5 mg Lenalidomid pro Tag. Die Behandlung wurde, falls nötig und möglich, bis zum Krankheitsprogress fortgesetzt [43]. In Tabelle 3 sind einige relevante Gründe, die zur Dosisreduktion in 5 mg Schritten während der Konsolidierung führen konnten, zusammengefasst.

2.2. Erhebung der Daten

Alle recherchierten Daten wurden zunächst in einer Microsoft Excel 2008 Tabelle erfasst und für die anschließende statistische Auswertung vorbereitet.

Die erhobenen Parameter zum Krankheitsverlauf und zur Therapie, ausgenommen der Parameter zur Mobilisation, wurden zunächst durch Recherche im digitalen Krankenhausdokumentationsprogramm „Medico“ (Siemens®) inklusive dem dort eingebetteten Programm zur Einsicht der Laborparameter erhoben. Fehlende Parameter wurden anschließend gegebenenfalls durch Aktenrecherche im Zentralarchiv ergänzt.

Die Zellparameter zu den Blutstammzellmobilisationen wurden aus dem Archiv des klinikeigenen Labors für Immunphänotypisierung und Immunzytometrie erfasst. Der Grad der Zytopenie während der Lenalidomid Konsolidierung und Erhaltungstherapie konnte zum Teil, nach Aktualisierung, aus einer bestehenden Studiendatenbank übernommen werden. Diese Daten wurden, wie unter 2.1. erläutert, im Rahmen der Promotion von Frau Julia Baier erfasst.

Tabelle 3: Gründe für eine Dosisreduktion während der Konsolidierung mit Lenalidomid (Auszug aus dem Studienprotokoll der LenaMain Studie[43])

NCI CTCAE-Grad	An jedem Tag des Zyklus
Grad 3 Neutropenie mit Fieber oder Grad 4 Neutropenie	-Therapieunterbrechung -Wöchentliche Kontrolle des Blutbildes -Wenn Neutropenie $\leq$ Grad 2: Start des nächsten Zyklus bei nächst kleinerer Dosis
Grad 2 Neutropenie mit wiederkehrenden Infekten	-Therapieunterbrechung -Wenn Neutropenie $\leq$ Grad 1: Start des nächsten Zyklus bei nächst kleinerer Dosis
Thrombozytopenie: $\geq$ Grad 3	-Therapieunterbrechung -Wöchentliche Kontrolle des Blutbildes -Wenn Thrombozytopenie $\leq$ Grad 2: Start des nächsten Zyklus bei nächst kleinerer Dosis
Nicht-blasenbildender Grad 3 Ausschlag:	-Therapieunterbrechung, wöchentliche Kontrolle -Wenn Reaktion $\leq$ Grad 1 vor Tag 21 des Zyklus: Start des nächsten Zyklus bei nächst kleinerer Dosis
Grad 4	-Absetzen von Lenalidomid
Erythema multiforme: $\geq$ Grad 3	- Absetzen von Lenalidomid
Sinus Bradikardie oder andere Arrhythmien Grad 2	-Therapieunterbrechung, mindestens wöchentliche Kontrolle -Wenn Toxizität $\leq$ Grad 1 vor Tag 21 des Zyklus: Start des nächsten Zyklus bei nächst kleinerer Dosis
$\geq$ Grad 3	- Absetzen von Lenalidomid
Allergische Reaktion: Grad 2-3	-Therapieunterbrechung, mindestens wöchentliche Kontrolle -Wenn Toxizität $\leq$ Grad 1 vor Tag 21 des Zyklus: Start des nächsten Zyklus bei nächst kleinerer Dosis
Grad 4	-Absetzen von Lenalidomid
Thrombose /Embolie $\geq$ Grad 3	-Therapieunterbrechung, Antikoagulation starten. Neustart nach Ermessen des Studienarztes
Andere Lenalidomid-assoziierte Toxizitäten $\geq$ Grad 3	- Therapieunterbrechung, mindestens wöchentliche Kontrolle -Wenn Reaktion $\leq$ Grad 2 vor Tag 21 des Zyklus: Start des nächsten Zyklus bei nächst kleinerer Dosis
Hypo-, oder Hyperthyreoidismus	-Auslassen von Lenalidomid für den restlichen Zyklus, Evaluierung der Ätiologie, Neustart im nächsten Zyklus bei nächst kleinerer Dosis

2.3. Ermittelte Parameter

Der Zeitraum der erhobenen Daten beginnt mit dem Therapiebeginn und endet mit dem Abschluss des sechsten Zyklus Konsolidierungstherapie mit Lenalidomid, sofern dieser erreicht wurde.

Folgende Parameter wurden erfasst und gegebenenfalls gruppiert:

- Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: Geschlecht, Alter, Myelomtyp (IgG : IgA : Leichtkettentyp), Stadium nach Salmon & Duie (I : II : III sowie A : B), Stadium nach ISS (1 : 2 : 3), β_2 Mikroglobulin, Albumin, Karyotyp (normal : verändert), Osteolysen (keine, weniger als 5, mehr als 5), Dialyse (Dialyse : keine Dialyse), Kreatinin, Knochenmarkinfiltration, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten

-Induktion: Anzahl Induktionszyklen, Induktion (mit Bortezomib: ohne Bortezomib), Remissionsstatus nach Induktion

-Vor Mobilisation: Radiatio (Radiatio : keine Radiatio), Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin.

-Mobilisation: Mobilisationsart (steady state : cyclophosphamid), Wachstumsfaktoren (Pegfilgrastim alleine : Pegfilgrastim + andere Substanz), Anzahl der Mobilisationszyklen, Anzahl Apheresen, Anzahl Blutstammzelltransplantate, Gesamtmenge CD 34+ $\times 10^6$ /kgKG, Tag des Leukozyten-Anstieges auf $> 1\,000/\mu\text{l}$, Tag des Leukozyten-Anstieges auf $> 5\,000/\mu\text{l}$, Tag des Leukozyten-Anstieges auf $> 10\,000/\mu\text{l}$, Tag des Thrombozyten-Anstieges auf $> 20\,000/\mu\text{l}$, Tag des Thrombozyten-Anstieges auf $> 50\,000/\mu\text{l}$, Tag des höchsten erreichten CD34+ Wertes im peripheren Blut, höchster erreichter CD34+ Wert im peripheren Blut, gesammelte Menge an CD 34+ /kgKG

- Hochdosischemotherapie und autologe Blutstammzelltransplantation: Konditionierung (Melphalan 2×100 mg bzw. 1×200 mg/ m^2 Körperoberfläche : 2×200 mg/ m^2 Körperoberfläche), CD 34 $\times 10^6$ /kgKG im Blutstammzelltransplantat (Absolut, sowie $< 2,5$: $\geq 2,5$ sowie $< 3,0$: $\geq 3,0$ sowie $< 3,2$: $\geq 3,2 \times 10^6$ CD34+/kgKG Erläuterung: $2,5 \times$

$10^6/\text{kgKG}$ wurde als niedrigster Wert angesetzt, da kein Patient weniger als $2,0 \times 10^6/\text{kgKG}$ Zellen erhalten hat, $3,2 \times 10^6/\text{kgKG}$ stellt die Mediane Menge der im Blutstammzelltransplantat enthaltenen $\text{CD}34^+$ Zellen dar), im Leukaphereseprodukt enthaltenen Menge an $\text{CD} 38/138^+$ ($\leq 4,5 \times 10^5 / \text{kgKG}$ gegen $> 4,5 \times 10^5 / \text{kgKG}$ $\text{CD}38/138^+$ Plasmazellen Erläuterung: nach Ergebnissen von Kopp et al. [62]), Tag des Anstieges der Leukozyten $>1000/\mu\text{l}$ nach Melphalan, Tag des Anstieges der Thrombozyten auf $> 20\,000/\mu\text{l}$ nach Melphalan, Tag des Anstieges der Thrombozyten auf $> 50\,000/\mu\text{l}$ nach Melphalan, Höhe der Leukozyten 100 Tage nach Melphalan, Höhe des Hämoglobins 100 Tage nach Melphalan, Höhe der Thrombozyten 100 Tage nach Melphalan

- Zur Lenalidomidtherapie: Höchster Grad der Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie und Zytopenie nach CTCAE während der sechs Zyklen Konsolidierung mit Lenalidomid, Lenalidomid Dosis während der Konsolidierung (5mg-20mg : 25mg sowie 5mg-15mg vs 20mg-25mg)

2.4. Auswertungen

Für jeden Zyklus Erhaltungstherapie wurde der Grad der Anämie, Neutropenie, Leukopenie, und Thrombopenie nach CTCAE vergeben und erfasst. Anschließend wurde der jeweils höchste CTC-Grad in Zyklus eins bis sechs ermittelt.

Des Weiteren ermittelten wir als gemeinsamen Parameter noch die „allgemeine Zytopenie“. Diese definierten wir als den insgesamt höchsten ermittelten Grad aus Anämie, Leukopenie und Thrombopenie. Tabelle 4 fasst die Einteilung für Anämie, Leukopenie, Thrombopenie und Neutropenie der CTCAE zusammen [73].

Die so ermittelten Grade an Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombopenie und Zytopenie wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, die wie folgt definiert sind: Leicht: Grad 0 bis 1 und Schwer: Grad 2 bis 4.

Sämtliche Tests wurden auch mit einer alternativen Gruppierung gerechnet: Leicht: Grad 0 bis 2 und Schwer: Grad 3 bis 4.

Tabelle 4: Einteilung von Anämie, Leukopenie, Thrombopenie und Neutropenie nach CTCAE [73]

	Anämie	Leukopenie	Thrombopenie	Neutropenie
	Hämoglobin:	Leukozyten:	Thrombozyten:	neutrophile Granulozyten:
Grad 1	< Normalniveau - 10 g/dl	< Normalniveau -3 000/ μ l	< Normalniveau -75 000/ μ l	< Normalniveau -1 500/ μ l
Grad 2	< 10g/ dl- 8g/dl	<3 000/ μ l -2 000/ μ l	<75 000/ μ l -50 000/ μ l	<1 500/ μ l -1 000/ μ l
Grad 3	<8- 6,5 g/dl	<2 000/ μ l -1 000/ μ l	<50 000/ μ l -25 000/ μ l	<1 000/ μ l - 500/ μ l
Grad 4	<6,5 g/dl	<1 000/ μ l	<25 000/ μ l	<500/ μ l

Anschließend wurde der Einfluss der anderen erfassten Parameter auf die so ermittelte Schwere der Anämie, Neutropenie, Leukopenie und Zytopenie während der Konsolidierung mit Lenalidomid überprüft. Die Auswertungen in den zwei unterschiedlich gruppierten Blöcken wurden analog vorgenommen.

Als dritten Auswertungsbereich haben wir Einflussfaktoren auf die Dosisreduktion während der Konsolidierung mit Lenalidomid untersucht. Dazu haben wir die Lenalidomiddosis am Ende der Konsolidierungsphase nach Zyklus sechs in zwei Gruppen aufgeteilt und miteinander verglichen: Patienten mit Dosisreduktion, auf 5 mg bis 20 mg Lenalidomid pro Tag, gegen Patienten ohne Dosisreduktion, also 25 mg pro Tag. Diese Auswertung wurde ebenfalls analog zu den vorherigen Auswertungen durchgeführt.

Sämtliche Analysen wurden auch mit einer alternativen Gruppierung durchgeführt: starke Dosisreduktion, auf 5 mg bis 15 mg pro Tag, gegen keine oder nur leichte Dosisreduktion auf 20 mg Lenalidomid pro Tag.

2.5. Statistik

Die mit Hilfe von Excel 2008 gesammelten und vorbereiteten Daten wurden mit Hilfe von SPSS 21 statistisch ausgewertet.

Die Überprüfung auf Normalverteilung fand mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test statt. Zur Prüfung der Gleichheit der Varianzen wurde der Levene-Test verwendet. Mittelwerte der Subgruppen wurden mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Bei nicht normalverteilten Daten wurde anstelle des T-Tests ein Mann-Whitney-U-Test gerechnet.

Signifikanztests auf Unabhängigkeit wurden in Kontingenztafeln mit dem Fisher Exact Test durchgeführt, da für den sonst oft verwendeten Chi-Quadrat Test regelmäßig die Testbedingungen nicht erfüllt wurden.

Das Signifikanzniveau wurde bei fünf Prozent angesetzt ($p < 0,05$).

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

3.1.1. Erstdiagnose

Es wurden die ersten 61 Patienten aus der Düsseldorfer LenaMain Studie untersucht, die mindestens einen Zyklus Erhaltungstherapie mit Lenalidomid erhalten hatten. Die Patientencharakteristika zur Erstdiagnose sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Von 61 Patienten waren 33 Patienten männlich und 28 weiblich. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 60 Jahre, wobei der jüngste Patient 33 Jahre und der älteste Patient 71 Jahre alt war. Das Datum der Erstdiagnosen lag zwischen Dezember 2007 und November 2011.

Bei 33 Patienten war ein IgG-, bei 12 Patienten ein IgA-, und bei 16 Patienten war ein Leichtkettensubtyp zu finden. Andere, seltene Subtypen wie IgD oder asekretorische Myelome wurden nicht beobachtet.

Bei Erstdiagnose befanden sich zwei Patienten im Stadium I, sieben Patienten im Stadium II und 51 Patienten im Stadium III nach Salmon und Durie. Bei 49 Patienten wurde der Zusatz A beobachtet, bei acht Patienten der Zusatz B, bei vier Patienten konnte kein Zusatz A oder B nachvollzogen werden. Nach ISS befanden sich 30 Patienten im Stadium 1, 16 Patienten im Stadium 2 und 13 Patienten im Stadium 3. Bei zwei Patienten war das ISS Stadium nicht bekannt.

Die FISH-Analyse war bei acht Patienten normal und 21 Patienten verändert. Bei 32 Patienten lagen keine Informationen zur Zytogenetik vor.

3.1.2. Induktionstherapie und Stammzellmobilisation

Die Patientencharakteristika zur Induktionstherapie und Stammzellmobilisation sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 5: Patientencharakteristika bei Erstdiagnose

		n
Geschlecht (%)		n=61
m	54%	
w	46%	
Alter in Jahren; <i>Median (Spanne)</i>	60 (33-71)	n=61
Myelom Subtyp (%)		n=61
IgG	54%	
IgA	20%	
Leichketten-Typ	26%	
Stadium nach Salmon & Durie (%)		n=61
I	3%	
II	12%	
III	85%	
Stadium nach Salmon & Durie (%)		n=57
A	86%	
B	14%	
Stadium ISS (%)		n=59
1	51%	
2	27%	
3	22%	
$\beta 2$ Mikroglobulin mg/l; <i>Median (Spanne)</i>	2,75 (1,29-18)	n=57
Albumin g/dl; <i>Median (Spanne)</i>	3,96 (2,7-5)	n=43
Karyotyp (%)		n=29
Normal	28%	
Verändert	72%	
Osteolysen (%)		n=61
keine	12%	
weniger als 5	34%	
5 oder mehr	54%	
Dialyse (%)		n=61
Dialyse	7%	
Keine Dialyse	94%	
Kreatinin mg/dl; <i>Median (Spanne)</i>	0,9 (0,4-13,3)	n=47
Knochenmarkinfiltration in %; <i>Median (Spanne)</i>	50(10-90)	n=45
Leukozyten x 10 ³ /µl; <i>Median (Spanne)</i>	6,7 (3,1-12,6)	n=47
Hämoglobin g/dl; <i>Median (Spanne)</i>	11,7 (7-18,7)	n=49
Thrombozyten x 10 ³ / µl; <i>Median (Spanne)</i>	252 (108-649)	n=47

Tabelle 6: Patientencharakteristik bei Induktionstherapie und Stammzellmobilisation

		n
Anzahl Induktionszyklen, <i>Median(Spanne)</i>	3 (1-5)	n=60
Induktion		n=61
Mit Bortezomib	51%	
Ohne Bortezomib	49%	
Remissionstatus nach Induktion		n=58
CR	3%	
vgPR	33%	
PR	53%	
SD	10%	
Radiatio vor Mobilisation		n=61
Radiatio	33%	
Keine Radiatio	67%	
Leukozyten vor Mobilisation x 10 ³ /μl, <i>Median (Spanne)</i>	5,95 (2,1-13,9)	n=52
Hämoglobin vor Mobilisation g/dl, <i>Median (Spanne)</i>	12,1 (7,7-15,6)	n=52
Thrombozyten vor Mobilisation x 10 ³ /μl, <i>Median (Spanne)</i>	242 (22-630)	n=51
Kreatinin vor Mobilisation mg/dl, <i>Median (Spanne)</i>	0,8 (0,4-2,3)	n=51
Mobilisationstherapie		n=60
Steady state	10%	
Cyclophosphamidhaltig	90%	
Wachstumsfaktoren bei Mobilisationstherapie		n=61
Pegfilgastrim	69%	
Pegfilgastrim + andere Substanz	31%	
Anzahl Mobilisationszyklen		n=61
1	87%	
2	12%	
3	2%	
Anzahl Apheresen, <i>Median (Spanne)</i>	1 (1-5)	n=61
Anzahl Blutstammzelltransplantate, <i>Median (Spanne)</i>	4 (4-8)	n=61
Gesammelte CD34+ x 10 ⁶ /kgKG, <i>Median (Spanne)</i>	14,1 (8,0-85,3)	n=61
Höchster CD34+ x 10 ³ /μl im peripheren Blut, <i>Median (Spanne)</i>	69(2-1472)	n=60

Im Median erhielten die Patienten drei Zyklen Induktionstherapie, wobei sie mindestens einen und maximal fünf Zyklen erhielten (n=60). Bei einem Patienten konnte die genaue Anzahl nicht nachvollzogen werden. 31 Patienten wurden mit bortezomibhaltiger Induktionstherapien behandelt. 30 Patienten haben kein Bortezomib im Rahmen der Induktionstherapie erhalten.

Bei zwei Patienten wurde nach der Induktion eine CR, bei 19 Patienten eine vgPR, bei 31 Patienten eine PR und bei sechs Patienten eine SD beobachtet. Bei drei Patienten konnte der Remissionsstatus nach Induktion nicht ermittelt werden.

Im Median hat jeder Patient einen Mobilisationszyklus durchlaufen, wobei mindestens einer und maximal drei Zyklen durchlaufen wurden. 54 Patienten sind während des ersten Mobilisationszyklusses mit cyclophosphamidhaltigen Schemata behandelt worden, sechs Patienten mit einer „Steady-State-Mobilisation“. Bei einem Patienten konnten die Art der Mobilisation nicht mehr nachvollzogen werden. 20 von 61 Patienten sind bereits vor der ersten Mobilisation bestrahlt worden.

Im Median war pro Patient eine Apherese notwendig (Spanne 1- 5 Apheresen, n=61), um genug CD34+ Zellen für im Median vier Blutstammzelltransplantate pro Patient zu sammeln. Mindestens vier und maximal acht Blutstammzelltransplantate konnten pro Patient gesammelt werden (n=61).

Pro Patient wurden im Median über alle Mobilisationszyklen $14,1 \times 10^6$ CD34 positive Zellen pro kg KG gesammelt. Dabei wurden mindestens $8,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen pro kgKG und maximal $85,3 \times 10^6$ CD34+ Zellen pro kgKG gesammelt (n=61).

3.1.3. HDT und Regeneration

Die Patientencharakteristik zur HDT und Regeneration sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Die Konditionierung der HDT bestand bei 37 Patienten aus einer einmaligen Gabe von Melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$, bei sechs Patienten aus einer Tandemtransplantation von jeweils Melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$ und bei 18 Patienten aus zwei Gaben von jeweils Melphalan $100\text{mg}/\text{m}^2$.

Im Median wurden $3,2 \times 10^6$ CD34+ positive Zellen pro kgKG transfundiert. Dabei haben die Patienten mindestens $2,0 \times 10^6$ CD34+ positive Zellen pro kgKG und maximal $9,09 \times 10^6$ CD34+ positive Zelle pro kgKG erhalten (n= 61). Es wurden im

Median $2,2 \times 10^5$ CD38/CD138+ Plasmazellen (Spanne $0,1 \times 10^5$ - $56,9 \times 10^5$, n=58) pro kgKG transfundiert. In den Blutstammzelltransplantaten von 44 Patienten waren bis zu $4,5 \times 10^5$ CD38/138+ Plasmazellen/kgKG enthalten, bei 14 Patienten waren es mehr als $4,5 \times 10^5$ CD38/138+ Plasmazellen/kgKG.

Die Regeneration der Leukozyten auf Werte größer als 1000/ μ l dauerte, bei 54 erfassten Patienten, im Median 13 Tage (Spanne 11 - 37 Tage). Bei 48 erfassten Patienten waren im Median nach 14 Tagen (Spanne 11- 39 Tage) die Thrombozyten auf mehr als 20 000/ μ l angestiegen. Bei 28 erfassten Patienten waren nach 17 Tagen (Spanne 11 - 39 Tage) Thrombozytenwerte über 50 000/ μ l erreicht.

100 Tage nach Melphalangabe war der Mediane Hämoglobinwert bei 12,3 g/dl (Spanne 10,0 - 16,7 g/dl), die Mediane Leukozytenzahl bei 4 700/ μ l (Spanne 2 700 – 14 000/ μ l) und die Mediane Thrombozytenzahl bei 194 500/ μ l (Spanne 47 000 - 355 000/ μ l), bei jeweils 60 erfassten Patienten.

Tabelle 7: Patientencharakteristik bei HDT und Regeneration

		n
Konditionierung HDT		n=61
200 mg/m ² Körperoberfläche	61%	
2 x 200 mg/m ² Körperoberfläche	10%	
2 x 100 mg/m ² Körperoberfläche	30%	
CD34+ x10 ⁶ /kgKG im Blutstammzelltransplantat <i>Median (Spanne)</i>	3,2 (2,0-9,09)	n=61
CD38/138 x10 ⁵ /kgKG im Blutstammzelltransplantat <i>Median (Spanne)</i>	2,2 (0,1-56,9)	n=58
Leukozyten >1 000/ μ l in Tagen nach Melphalan, <i>Median (Spanne)</i>	13 (11-37)	n=54
Thrombozyten > 20 000/ μ l in Tagen nach Melphalan, <i>Median (Spanne)</i>	14 (11-39)	n=48
Thrombozyten > 50 000/ μ l in Tagen nach Melphalan, <i>Median (Spanne)</i>	17 (14-41)	n=28
Tag 100 nach Melphalan Leukozyten x10 ³ / μ l <i>Median (Spanne)</i>	4,7 (2,7-14)	n=60
Tag 100 nach Melphalan Hämoglobin g/dl <i>Median (Spanne)</i>	12,3 (10,0-16,7)	n=60
Tag 100 nach Melphalan Thrombozyten x10 ³ / μ l <i>Median (Spanne)</i>	194,5 (47,0-355,0)	n=60

3.1.4. Erhaltungstherapie

Die höchsten während der ersten sechs Zyklen Lenalidomid erreichten Grade an Thrombopenie, Leukopenie und Anämie, nach CTCAE des NCI, sind in Tabelle 8 abgebildet.

Von 50 Patienten, die Zyklus sechs beendeten, erhielten zwei Patienten 5 mg Lenalidomid pro Tag, sechs Patienten 10 mg Lenalidomid pro Tag, vier Patienten 15 mg Lenalidomid pro Tag, sieben Patienten 20 mg Lenalidomid pro Tag und 31 Patienten 25 mg Lenalidomid pro Tag.

Tabelle 8: Maximaler Grad der Zytopenie in Zyklus 1-6 (Einteilung nach NCI CTCAE)

Grad nach CTCAE	n
Neutopenie	n=61
0	15%
1	18%
2	28%
3	33%
4	7%
Leukopenie	n=61
0	12%
1	33%
2	41%
3	15%
4	0%
Thrombopenie	n=61
0	28%
1	62%
2	7%
3	3%
4	0%
Anämie	n=61
0	13%
1	74%
2	12%
3	2%
4	0%
Lenalidomid Dosis am Ende von Zyklus 6	n=50
5mg Lenalidomid/ Tag	4%
10mg Lenalidomid/ Tag	12%
15mg Lenalidomid/ Tag	8%
20mg Lenalidomid/ Tag	14%
25mg Lenalidomid/ Tag	62%

3.2. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Zytopenie während der Konsolidierungstherapie mit Lenalidomid

Eine Übersicht über die Analyse der Einflussfaktoren auf Neutropenie, Thrombopenie, Anämie, Leukopenie und Zytopenie, aufgeteilt nach Leicht: Grad 0 bis 1 und Schwer: Grad 2 bis Grad 4, gibt Tabelle 9 wieder. Alle signifikanten sowie die bemerkenswerten Ergebnisse aller Auswertungen werden anschließend detaillierter dargestellt.

Tabelle 9: Übersicht über alle Auswertungen Grad 0-1 gegen Grad 2-4

		Leukopenie		Neutropenie		Thrombopenie		Anämie		Zytopenie	
		Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4
n		n=27	n=34	n=20	n=41	n=55	n=6	n=53	n=8	n=24	n=37
Bei Erstdiagnose											
Geschlecht (m:f)											
Alter in Jahren	p	,009 20: 7 13: 21		,281 13: 7 20: 21		,400 31: 24 2: 4		,451 30: 23 3: 5		,123 18: 6 25: 22	
Alter in Jahren	p Median	,983 60,0 60,0		,440 57,5 61,0		,469 60,0 64,5		,122 59,0 63,5		,551 59,0 61,0	
Myelomtyp (IgG: IgA: Leichtkette)	p	,374 12: 7: 8 21: 5: 8		,617 9 : 5 : 6 24:7: 10		,613 29: 12: 14 4: 0: 2		,357 27:12:14 6: 0: 2		,829 11: 7: 6 22: 5: 10	
Stadium S&D (1:2:3)	p	,116 0:3: 24 2: 4: 27		,852 0: 2 :18 2 :5:33		,113 1: 6: 47 1: 1: 4		,287 1:6:45 1:1:6		,511 0: 2: 22 2:5:29	
Stadium S&D (a: b)	p	,448 21: 5 28: 3		1 16: 3 33: 5		,194 45: 6 4: 2		1 42: 7 7: 1		,702 19: 4 30: 4	
Stadium ISS (1:2:3)	p	,312 11:7:8 19:9: 5		,874 9: 5: 5 21:11:8		,733 27:15: 11 3:1: 2		,284 28:14:10 2: 2: 3		,829 11:7: 6 19:9: 7	
β2 Mikroglobulin mg/l	p Median	,228^(a) 2,99 2,71		,797^(a) 2,71 2,90		,959^(a) 2,75 2,62		,098^(a) 2,69 4,37		,637^(a) 2,76 2,74	
Albumin g/dl	p Median	,445 4 3,85		,798 4 3,9		,730 3,9 4,1		,66 3,96 3,9		,683 4 3,9	
Karyotyp (normal:verändert)	p	,646 3: 5 5: 16		1 2:5 6:16		1 7: 19 1: 2		1 6: 17 2: 4		1 2: 5 6: 16	
KM- Infiltration in %	p Median	,448 30 52,5		,656 30 50		,992 50 45		,787 50 52,5		,453 40 50	
Leukozyten x 10 ³ /μl	p Median	,096 7,6 6,45		,009 8 6,55		,932 6,7 6,5		,381 6,7 6		,099 7,65 6,5	
Hämoglobin g/dl	p Median	,029 11,3 11,2		,092 13,3 11,3		0,184 11,8 10,6		,490 11,8 8,85		,014 13,4 11,1	
Thrombozyten x 10 ³ /μl	p Median	,461 227 253		,675 220 254		,466 253 229		0,959 252 273		,516 241 252	

		Leukopenie Grad 0-1 Grad 2-4	Neutropenie Grad 0-1 Grad 2-4	Thrombopenie Grad 0-1 Grad 2-4	Anämie Grad 0-1 Grad 2-4	Zytopenie Grad 0-1 Grad 2-4
Vor Mobilisation						
Radiatio (ja: nein)	p	9:18 1 11:23	8:12 ,562 12:29	20:35 ,165 0:6	20:33 ,044 0:8	9:15 ,584 11:26
Leukozyten 10 ³ /µl	p Median	6,2 ,353 5,7	5,7 ,518 6,1	6 ,554 6	6,1 ,398 5,0	6,2 ,571 5,8
Hämoglobin g/dl	p Median	12,3 ,341 12	12,3 ,894 12,1	12,1 ,626 12,05	12,4 ,054 10,9	12,8 ,163 11,8
Thrombozyten x 10 ³ /µl	p Median	240 ,787 243	241 ,784 244	242 ,384 231	241 ,961 269	240 ,964 243
Mobilisation						
steady state: cyclophosphamid	p	2:24 ,689 4:30	1:18 ,562 5:36	6:48 1 0:6	6:46 ,585 0:8	2:21 1 4:33
Pegfilgastrim: + andere Substanz	p	20:7 ,579 22:12	15:5 ,564 27:14	37:18 ,655 5:1	36:17 1 6:2	17:7 1 25:12
Anzahl Apheresen	p Median	1 ,294 ^(a) 1	1 ,562 ^(a) 1	1 ,149 ^(a) 1	1 ,343 ^(a) 1	1 ,531 ^(a) 1
Leukozyten > 1 x 10 ³ /µl in Tagen nach Mobilisation	p Median	11 ,385 12	12 1 12	12 ,111 11	12 ,366 12	11 ,586 12
Leukozyten > 5 x 10 ³ /µl in Tagen nach Mobilisation	p Median	12 ,304 13	13 ,590 13	13 ,341 13	13 ,654 13	12 ,517 13
Leukozyten > 10 x 10 ³ /µl in Tagen nach Mobilisation	p Median	13 ,617 ^(a) 13	14 ,880 ^(a) 13	14 ,165 ^(a) 12	13 ,929 ^(a) 13	13 1 ^(a) 14

		Leukopenie		Neutropenie		Thrombopenie		Anämie		Zytopenie	
		Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4
Mobilisation											
Thrombozyten > 20 x 10 ³ /µl in Tagen nach Mobilisation	p Median	,814	13	,595	14	,277	12	-	-	,814	13
Thrombozyten > 50 x 10 ³ /µl in Tagen nach Mobilisation	p Median	,604 ^(a)	14	,23 ^(a)	14	,167 ^(a)	13	,895 ^(a)	14	,399 ^(a)	14
Höchster Wert CD 34 x 10 ³ /µl im peripheren Blut	p Median	,135 ^(a)	64,3	,119 ^(a)	65,5	,257 ^(a)	56,0	,263 ^(a)	50,5	,111 ^(a)	62,7
HDT+ autologe Blutstammzell-transplantation											
Konditionierung Melphalan (200mg/m ² : 400 mg/m ²)	p	1	31: 3	1	37: 4	,478	5: 1	1	8:0	,672	34: 3
CD 34 x 10 ⁶ /kgKG im Blutstammzelltransplantat	p	,338 ^(a)	2,9	,452 ^(a)	3,0	,904 ^(a)	2,8	,020 ^(a)	2,5	,238 ^(a)	2,8
CD34/kgKG (<2,5 x 10 ⁶ : ≥2,5 x 10 ⁶)	p	,549	9:25	1	9 :32	,321	0:6	,073	4: 4	,534	10: 27
CD34 /kgKG (<3,0 x 10 ⁶ : ≥3,0 x 10 ⁶)	p	,121	19: 15	,105	22: 19	,400	4: 2	,019	7: 1	,040	21: 16
CD34 /kgKG (<3,2 x 10 ⁶ : ≥3,2 x 10 ⁶)	p	,309	20:14	,275	24: 17	,674	4: 2	,055	7:1	,199	22: 15

		Leukopenie		Neutropenie		Thrombopenie		Anämie		Zytopenie	
		Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4	Grad 0-1	Grad 2-4
HDT+ autologe Blutstammzelltransplantation											
CD 38/138 x 10 ⁵ /kgKG	p Median	2,3 ,778 ^(a)	2,2	1,0 ,167 ^(a)	2,2	2,1 ,691 ^(a)	3,2	1,9 ,355 ^(a)	3,5	2,1 ,662 ^(a)	3,1
≤4,5 x 10 ⁵ : > 4,5 x 10 ⁵ CD38/138 /kgKG	p	19:7 ,761	25:7	14:5 1	30:9	42:14 1	2:0	39:11 ,385	5:3	17:6 1	27:8
Leukozyten >1 x 10 ³ /µl in Tagen nach Melphalan	p Median	13 ,498 ^(a)	13	13 ,775 ^(a)	13	13 ,131 ^(a)	15	13 ,021 ^(a)	15	13 ,241 ^(a)	14
Thrombozyten >20 x 10 ³ /µl in Tagen nach Melphalan	p Median	14 ,941 ^(a)	14	15 ,131 ^(a)	14	14 ,343 ^(a)	15	14 ,279 ^(a)	15	14 ,698 ^(a)	14
Thrombozyten >50 x 10 ³ /µl in Tagen nach Melphalan	p Median	14 ,35 ^(a)	17	17 ,305 ^(a)	16	16 ,076 ^(a)	18	16 ,483 ^(a)	17	16 ,345 ^(a)	17
Leukozyten x 10 ³ /µl Tag 100 nach Melphalan	p Median	6,3 ,009	3,9	6,0 ,017	4,2	4,5 ,533	5,3	4,8 ,785	4,4	6,4 ,008	4,1
Hämoglobin g/dl Tag 100 nach Melphalan	p Median	13,1 ,025	12,0	13,4 ,003	11,1	12,3 ,398	12,1	12,4 ,008	10,8	13,1 ,007	12,0
Thromozyten x 10 ³ /µl Tag 100 nach Melphalan	p Median	199 ,429	192	198 ,993	1945	199 ,176	162	192 ,833	202	201 ,309	193

^(a)= nicht parametrische Daten, Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests

3.2.1. Prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Zytopenie

Wir definierten eine relevante Zytopenie als Grad 2 bis Grad 4. Grad 1 betrachteten wir als nicht relevant und fassten Grad 1 und Grad 0 zu einer Gruppe zusammen.

3.2.1.1. Leukopenie

Bei 27 Patienten konnten wir während der Konsolidierung mit Lenalidomid keine oder nur eine leichte Leukopenie bis maximal Grad 1 ermitteln. 34 Patienten wiesen eine relevante Neutropenie von Grad 2 bis Grad 4 auf.

Signifikante Unterschiede konnten wir beim Geschlecht sowie bei den Leukozyten und dem Hämoglobin zum Zeitpunkt 100 Tage nach Melphalangabe feststellen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 10 detailliert aufgeführt.

Weiterhin bestand ein signifikanter Unterschied des Hämoglobinwertes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ($p = ,029$). Dieser war mit 11,3 g/dl in der Gruppe mit nicht relevanter Leukopenie ($n=23$) und 11,2 g/dl in der Gruppe mit schwerer Leukopenie ($n=26$) äußerst gering und klinisch nicht relevant unterschiedlich. Deshalb geht dieses Ergebnis nicht weiter in die Auswertung ein.

Tabelle 10: Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Patienten, die eine Leukopenie Grad 0 bis 1 bzw. Grad 2 bis 4 während der Konsolidierung mit Lenalidomid entwickelten

	Leukopenie Grad 0 bis 1	Leukopenie Grad 2 bis 4	p
	n=27	n=34	
Geschlecht (m : f)	20(74%): 7(26%)	13(38%): 21(62%)	,009
Leukozyten $\times 10^3/\mu\text{l}$ 100 Tage nach Melphalan <i>Median (Spanne)</i>	6,3 (3,8 - 14,0) n=27	3,9 (2,7 - 6,5) n=33	,009
Hämoglobin g/dl 100 Tage nach Melphalan <i>Median (Spanne)</i>	13,1 (10,1 - 16,7) n=27	12,0 (10,0 - 14,0) n=33	,025

3.2.1.2. Neutropenie

Während der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid entwickelten 20 Patienten keine oder eine nicht relevante Neutropenie bis maximal Grad 1, 41 Patienten entwickelten eine schwere Neutropenie mit Grad 2 bis Grad 4. Anhand unserer Auswertung von insgesamt 39 möglichen prädiktiven Parametern konnten drei Parameter identifiziert werden, die signifikant unterschiedlich sind zwischen der Gruppe mit nicht relevanter Neutropenie und der Gruppe mit relevanter Neutropenie. Einen signifikanten Unterschied konnten wir bei den Leukozyten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, sowie bei den Leukozyten und dem Hämoglobinwert zum Zeitpunkt 100 Tage nach Melphalangabe feststellen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Patienten, die eine Neutropenie Grad 0 bis 1 bzw. Grad 2 bis 4 während der Konsolidierung mit Lenalidomid entwickelten

	Neutropenie Grad 0 bis 1	Neutropenie Grad 2 bis 4	p
	n= 20	n= 41	
Leukozyten x 10 ³ /µl bei ED <i>Median (Spanne)</i>	8,0 (4,0 - 12,6) n=15	6,6 (3,1 - 10,9) n=32	,009
Leukozyten x 10 ³ /µl 100 Tage nach Melphalan <i>Median (Spanne)</i>	6,0 (3,1 - 8,3) n=20	4,2 (2,7 - 14,0) n=40;	,017
Hämoglobin g/dl 100 Tage nach Melphalan <i>Median (Spanne)</i>	13,4 (11,1 - 14,5) n=20	11,1 (10,0 - 16,7) n=40	,003

3.2.1.3. Thrombopenie

Bei 55 Patienten wurde während der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid keine Thrombopenie oder nur eine leichte Thrombopenie bis höchstens Grad 1 festgestellt. Bei sechs Patienten wurde eine schwere Thrombopenie mit Grad 2 bis Grad 4 festgestellt. Bei keiner der 39 von uns durchgeführten Auswertungen konnte das geforderte Signifikanzniveau erreicht werden.

3.2.1.4. Anämie

Während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie entwickelten 53 Patienten keine oder nur eine leichte Anämie bis Grad 1. Acht Patienten litten unter einer schweren Anämie mit Grad 2 bis Grad 4. Für sechs Parameter konnten wir einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten aus der Gruppe mit leichter Anämie und Patienten aus der Gruppe mit schwerer Anämie nachweisen. Einen signifikanten Unterschied konnten wir bei der Menge der im Blutstammzelltransplantat enthaltenen CD34+ Stammzellen, dem Zeitpunkt des Leukozytenanstieges nach Melphalangabe sowie beim Hämoglobinwert zum Zeitpunkt 100 Tage nach Melphalangabe feststellen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 12 wiedergegeben.

Tabelle 12: Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Patienten, die eine Anämie Grad 0 bis 1 bzw. Grad 2 bis 4 während der Konsolidierung mit Lenalidomid entwickelten

	Anämie Grad 0 bis 1	Anämie Grad 2 bis 4	p
	n=53	n=8	
CD 34+ x 10 ⁶ /kgKG im Blutstammzelltransplantat <i>Median (Spanne)</i>	3,8 (2,1 - 21,3) n=53	2,5 (2,0 - 5,8) n=8	,020 ^(a)
CD 34+ x 10 ⁶ /kgKG im Blutstammzelltransplantat (< 3,0 : ≥ 3,0)	21(40%): 32(60%)	7(88%): 1(13%)	,019
Leukozyten ≥1 x 10 ³ /µl in Tagen nach Melphalan <i>Median (Spanne)</i>	13 (11 - 37) n=47	15 (13 - 18) n=7	,021 ^(a)
Hämoglobin g/dl 100 Tage nach Melphalan <i>Median (Spanne)</i>	12,4 (10,1 - 16,7) n=53	10,8 (10,0 – 14,0) n=7	,008

^(a)= nicht parametrische Daten, Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests

Wir konnten zudem einen signifikanten Unterschied (p=,044) zwischen Patienten, die vor der Mobilisation bestrahlt wurden und Patienten ohne Bestrahlung feststellen. Patienten mit relevanter Anämie wurden vor Beginn der Mobilisationstherapie seltener bestrahlt als Patienten ohne beziehungsweise nicht relevanter Anämie bis Grad 1.

Aus der Gruppe mit nicht relevanter Anämie wurden 38 Prozent (n=20) bestrahlt, 62 Prozent (n=33) wurden nicht bestrahlt. Kein Patient aus der Gruppe mit relevanter

Anämie wurde vor Beginn der Mobilisationstherapie bestrahlt. Aufgrund anderer Studien [74, 75] sowie der klinischen Erfahrung wäre zu erwarten gewesen, dass Bestrahlung zu einer Myelosuppression führt. Aufgrund dessen und der Tatsache, dass es sich hierbei um ein einzelnes Ergebnis, ohne Wiederholung in anderen Auswertungen handelt, gehen wir von einem Zufallsergebnis aus, das der niedrigen Zahl von Patienten mit relevanter Anämie geschuldet ist und nehmen dieses Ergebnis nicht in die weitere Auswertung auf.

3.2.1.5. Zytopenie

Während der ersten sechs Zyklen Erhaltungstherapie mit Lenalidomid hatten 24 Patienten keine oder keine relevante Zytopenie bis maximal Grad 1. 37 Patienten litten an einer relevanten Zytopenie mit Grad 2 bis 4. Relevante Unterschiede stellten wir beim Hämoglobinwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, bei der Menge der im Blutstammzelltransplantat enthaltenen Stammzellen, sowie bei der Leukozytenzahl und dem Hämoglobinwert zum Zeitpunkt 100 Tage nach Melphalangabe fest. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Patienten, die eine Zytopenie Grad 0 bis 1 bzw. Grad 2 bis 4 während der Konsolidierung mit Lenalidomid entwickelten

	Zytopenie Grad 0 bis 1	Zytopenie Grad 2 bis 4	p
	n=24	n=37	
Hämoglobin g/dl bei ED <i>Median (Spanne)</i>	13,4 (7,0 - 18,7) n=22	11,1 (7,4 - 15,7) n=27	,014
CD 34 x 10 ⁶ /kgKG im Blutstammzelltransplantat (< 3,0 : ≥ 3,0)	7(29%): 17(71%)	21(57%): 16(43%)	,040
Leukozyten x 10 ³ /μl 100 Tage nach Melphalan <i>Median (Spanne)</i>	6,4 (3,8 – 14,0) n=24	4,1 (2,7 - 8,2) n=36	,008
Hämoglobin g/dl 100 Tage nach Melphalan <i>Median (Spanne)</i>	13,1 (10,1 - 16,7) n=24	12,0 (10,0 – 14,0) n=36	,007

3.2.2. Übersicht über alle relevanten Ergebnisse

In Tabelle 14 werden alle relevanten Ergebnisse gesammelt dargestellt.

Tabelle 14: Übersicht über alle relevanten Ergebnisse

	Leukopenie	Neutro- penie	Thrombo- penie	Anämie	Zytopenie
Geschlecht (m : f)	x				
Hämoglobin bei ED					x
Leukozyten bei ED		x			
CD 34+/kgKG im Blutstammzell- transplantat				x	
CD 34 /kgKG im Blutstammzell- transplantat ($< 3,0 : \geq 3,0$)				x	x
Leukozyten $\geq 1 \times 10^3/\mu\text{l}$ in Tagen nach Melphalan				x	
Leukozyten $/\mu\text{l} \geq 100$ Tage nach Melphalan	x	x			x
Hämoglobin g/dl ≥ 100 Tage nach Melphalan	x	x		x	x

x=Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

3.2.3. Alternative Auswertungen.

Wir nahmen neben der bereits beschriebenen Auswertung noch zwei weitere Auswertungen vor. Zum einen führten wir eine weitere Analyse zu prädiktiven Faktoren für die Entstehung einer Zytopenie durch, jedoch mit alternativer Definition der Gruppen, zum anderen analysierten wir den Zusammenhang der verschiedenen Parameter auf die Notwendigkeit einer Dosisreduktion.

3.2.3.1. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Zytopenie Grad 3 und 4

Diese Auswertung wurde analog zu den vorhergegangenen Auswertungen durchgeführt, jedoch mit alternativer Definition der Gruppen. Wir definierten eine schwere Zytopenie als Grad 3 bis Grad 4. Grad 0, Grad 1 und Grad 2 betrachteten wir bei dieser Auswertung als leichte Zytopenie und fassten sie zu einer Gruppe zusammen.

Aufgrund zu geringer Patientenzahlen mit schwerer Zytopenie Grad 3 oder 4 war diese zweite Auswertung für die Thrombopenie sowie für die Anämie nicht möglich. In der Gruppe der Patienten mit sehr schwerer Thrombopenie waren nur zwei Patienten zu finden, in der Gruppe der Patienten mit sehr schwerer Anämie lediglich Einer. Die Neutropenie war bei der Auswertung der schweren Zytopenie Grad 3 und 4 am häufigsten festzustellen. Bei 24 von 61 Patienten beobachteten wir eine schwere Neutropenie. Bei dieser Auswertung konnte jedoch kein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Neutropenie Grad 3 oder 4 ermittelt werden.

Lediglich bei der Auswertung der Leukopenie und der Zytopenie konnten signifikante Unterschiede ermittelt werden. Diese Ergebnisse werden komprimiert im Folgenden dargestellt. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der vorhergegangenen Auswertung.

Bei der Auswertung der Leukopenie konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zu der Anzahl an Leukozyten zum Zeitpunkt 100 Tage nach Melphalangabe feststellen. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15: Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Patienten, die eine Leukopenie Grad 0 bis 2 bzw. Grad 3 bis 4 während der Konsolidierung mit Lenalidomid entwickelten

	Leukopenie Grad 0 bis 2	Leukopenie Grad 3 bis 4	p
	n=52	n=9	
Leukozyten x 10 ³ /µl 100 Tage nach Melphalan <i>Median (Spanne)</i>	5,3 (2,8 - 14) n=52	3,4 (2,7 - 5,6) n=8	,034

Einen weiteren signifikanten Zusammenhang konnten wir zwischen der Höhe des Hämoglobinwertes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Entwicklung einer Zytopenie während der Lenalidomid Erhaltungstherapie feststellen. Die signifikanten Ergebnisse der Auswertung der Zytopenie sind in Tabelle 16 aufgeführt. Alle weiteren Ergebnisse dieser Auswertungen waren nicht signifikant oder nicht weiter zu verwerten.

Tabelle 16: Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen Patienten, die eine Zytopenie Grad 0 bis 2 bzw. Grad 3 bis 4 während der Konsolidierung mit Lenalidomid entwickelten

	Zytopenie Grad 0 bis 2	Zytopenie Grad 3 bis 4	p
	n=50	n=11	
Hämoglobin g/dl bei ED <i>Median (Spanne)</i>	11,8 (7,0 - 18,7) n=42	9,6 (7,4 - 13,5) n=7	,048

3.2.3.2. Einflussfaktoren auf die Notwendigkeit von Dosisreduktionen während der Konsolidierung mit Lenalidomid

Auch bei der Auswertung der bereits beschriebenen Parameter auf die Notwendigkeit einer Dosisreduktion analysierten wir zwei unterschiedliche Gruppierungen. In der ersten Auswertung verglichen wir Patienten, die eine Dosisreduktion benötigten, die also 5 mg bis 20 mg Lenalidomid pro Tag erhielten, mit Patienten, die ohne Dosisreduktion auskamen.

In der zweiten Auswertung verglichen wir Patienten, die eine Dosisreduktion auf 5-15 mg/Tag erhalten hatten mit Patienten, die eine Dosisreduktion auf 20 mg/Tag erhalten hatten bzw. ohne Dosisreduktion.

In beiden Auswertungen konnten das geforderte Signifikanzniveau für keinen der untersuchten Parameter erreicht werden.

4. Diskussion

Die multizentrische, randomisierte Düsseldorfer Phase III „LenaMain-Studie“ untersucht den Einfluss einer Lenalidomid-Konsolidierung, gefolgt von zwei unterschiedlichen Dosierungen einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid auf das ereignisfreie Überleben von Patienten mit Multiplem Myelom. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten haben als Erstlinientherapie eine Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation erhalten.

Alle Patienten erhalten vor der Erhaltungstherapie eine Konsolidierung von sechs Zyklen Lenalidomid 25 mg. Anschließend erfolgt die Randomisierung in eine 5 mg und eine 25 mg Lenalidomid Gruppe.

Zwei vorausgegangene randomisierte Studien zeigten, dass eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zu einer Verlängerung des ereignisfreien Überlebens von 27 auf 46 Monate führt [72]. Die häufigste Nebenwirkung der Lenalidomid-Erhaltungstherapie ist die Lenalidomid-induzierte Myelosuppression mit Zytopenie. Dies führt oft zum Abbruch der Therapie und damit möglicherweise zu einer kürzeren Remissionsdauer.

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse im Rahmen der laufenden prospektiven Studie war die Identifikation von prädiktiven Faktoren für die Entstehung einer Myelosuppression während der Konsolidierungsphase der ersten sechs Zyklen Lenalidomid 25mg, sowie die Suche nach Lösungsansätzen, um diese Faktoren günstig zu beeinflussen.

4.1. Hauptnebenwirkungen der Lenalidomid-Erhaltungstherapie und Dosisreduktion

Die Myelosuppression ist eine häufige Nebenwirkung der Lenalidomid Konditionierung. Wir stellten fest, dass alle Zellreihen in ähnlichem Maße von der Lenalidomid-induzierten Myelosuppression betroffen sind. Bei dem von uns erfassten Kollektiv konnte bei 85 Prozent der Patienten eine Neutropenie, bei 88 Prozent eine Leukopenie, bei 72 Prozent eine Thrombopenie und bei 87 Prozent eine Anämie festgestellt werden.

Wir konnten jedoch glücklicherweise feststellen, dass sehr schwere Myelosuppressionen mit einer Zytopenie Grad 3 oder 4 selten vorkamen. Insgesamt waren die sehr schweren Myelosuppressionen mit daraus resultierender Zytopenie Grad 3 oder 4 so selten, dass unsere Auswertung für prädiktive Faktoren für diese Verläufe aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt möglich war. Eine sehr schwere Neutropenie Grad 3 oder 4 konnte bei 39 Prozent der erfassten Patienten festgestellt werden. Eine sehr schwere Leukopenie wurde bei 15 Prozent, eine sehr schwere Thrombopenie bei drei Prozent und eine sehr schwere Anämie bei zwei Prozent der Patienten festgestellt.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen für sehr schwere Zytopenie in unserer Analyse definierten wir eine weitere Gruppe mit einer relevanten Zytopenie von Grad 2 bis 4. Verläufe mit Grad 2 oder höherer Zytopenie konnten deutlich häufiger festgestellt werden. Eine relevante Leukopenie mit Grad 2 bis 4 konnte bei 56 Prozent, eine Neutropenie bei 67 Prozent, eine Thrombopenie bei zehn Prozent und eine Anämie bei 13 Prozent der erfassten Patienten festgestellt werden. Diese Gruppierung ermöglichte es prädiktive Faktoren zu finden, die im nächsten Kapitel näher beschrieben werden.

Eine Dosisreduktion auf 5 mg bis 20 mg Lenalidomid pro Tag war bei 38 Prozent der Patienten, die Zyklus sechs beendeten notwendig. 62 Prozent der erfassten Patienten benötigten keine Dosisreduktion und konnten Zyklus sechs mit 25 mg Lenalidomid pro Tag beenden.

Eine relevante Dosisreduktion auf 5 mg bis 15 mg Lenalidomid pro Tag war sogar nur bei 24 Prozent der erfassten Patienten, die Zyklus sechs beendeten notwendig. Es benötigten 76 der Patienten keine oder nur eine geringe Dosisreduktion und erhielten am Ende von Zyklus sechs weiterhin 20 mg oder 25 mg Lenalidomid pro Tag. Prädiktive Faktoren für eine Dosisreduktion konnten nicht gefunden werden. Grund dafür ist wahrscheinlich das weite Spektrum der Gründe für eine Dosisreduktion, das von der Zytopenie über neurologische, allgemein Konstitutionelle bis hin zu dermatologischen Nebenwirkungen reicht. Diese Nebenwirkungen wurden in dieser Arbeit nicht erfasst, sodass diesbezüglich keine weitere Analyse durchgeführt werden konnte.

Ob die klinischen Symptome einer schweren Neutropenie oder Leukopenie, wie zum Beispiel Infektionen, tatsächlich häufiger auftreten als Symptome einer schweren Thrombopenie oder Anämie wie Blutungen oder Fatigue, kann diese Arbeit aus oben genannten Gründen nicht beantworten und sollte in zukünftigen Auswertungen der Studie mit erfasst werden.

4.2. Identifikation von prädiktiven Faktoren für die Entstehung einer relevanten Myelosuppression während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie

4.2.1. Resttumorlast und Vortherapie

Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem mangelnden Therapieansprechen und der Entstehung einer Zytopenie während der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid feststellen. Alle erfassten und ausgewerteten Patienten befanden sich nach der Hochdosischemotherapie in Remission. Patienten mit einem Progress der Erkrankung nach Hochdosischemotherapie wurden nicht in die Studie aufgenommen. Somit gehen wir bei allen Patienten von einem Therapieansprechen aus und sehen keine Hinweise, dass ein mangelndes Ansprechen auf die Therapie die Entstehung einer Zytopenie während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie begünstigt.

Ebenso konnten keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem Krankheitsstadium bzw. anderen Prognosefaktoren für den weiteren Krankheitsverlauf wie der Zytogenetik, Albumin oder β 2-Mikroglobulin und der Entstehung einer Zytopenie während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie festgestellt werden.

Kopp et al. stellten im Jahr 2009 fest, dass eine Menge von mehr als $4,5 \times 10^5$ CD38/138+ Plasmazellen / kgKG im Blutstammzelltransplantat ein prognostischer Parameter für ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben ist. Die mediane Menge an CD38/138+ Zellen in den peripheren Blutstammzelltransplantat unserer Patienten lag nur bei $2,2 \times 10^5$ CD38/138+ Plasmazellen /kgKG. Wir konnten in unserer Auswertung keinen Einfluss der CD38/138+ Plasmazellen im Blutstammzelltransplantat auf die Ausbildung einer Zytopenie während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie nachweisen.

Auch bei Patienten, in deren Blutstammzelltransplantat mehr als $4,5 \times 10^5$ Plasmazellen enthalten waren, konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zur Entwicklung einer Zytopenie oder zur Notwendigkeit einer Dosisreduktion feststellen.

Damit zeigte sich in unserer Auswertung, dass ungünstige Prognosefaktoren und die nach Therapie erreichte Remission, sowie die verbliebene Resttumorlast keinen Einfluss auf die Ausbildung einer Zytopenie während der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid hat.

Neben der Resttumorlast untersuchten wir auch die Auswirkungen einer eventuellen Spättoxizität in Folge der Vortherapie als Ursache für die Zytopenie während der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid.

Es ist bekannt, dass eine vorausgegangene Bestrahlung zu einer Myelosuppression führt und die Stammzellmobilisation deutlich erschwert, sodass zum Teil nicht ausreichende Mengen an Stammzellen für die anschließende Blutstammzelltransplantation gesammelt werden können [76-78]. Unsere Analyse konnte nicht zeigen, dass eine Bestrahlung vor der Blutstammzellmobilisation die Entstehung einer Zytopenie während der Lenalidomid Erhaltungstherapie nach sich zog.

Ungünstige Auswirkungen vorausgegangener Chemotherapie auf die Stammzellmobilisation sind ebenfalls seit langem bekannt [76, 79]. In unserer Studie ließ sich kein Einfluss der Vortherapie, wie z.B. die Art der Mobilisation, auf die Entwicklung einer Zytopenie während der Konditionierung mit Lenalidomid nachweisen.

Zusammenfassend gehen wir daher davon aus, dass weder ein ungenügendes Therapieansprechen mit Resttumorlast oder eine erhöhte Menge retransfundierter Tumorzellen ursächlich für die Entwicklung einer Zytopenie während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie ist, noch dass eine Spättoxizität einer vorausgegangenen Therapie als Ursache anzusehen ist.

4.2.2. Stammzellreserve

Wir konnten feststellen, dass bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einige Parameter mit der späteren Entwicklung einer Zytopenie assoziiert sind. Vor allem der Hämoglobinwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose scheint ein prädiktiver Parameter für die generelle Entstehung einer Zytopenie zu sein.

Zu beachten gilt es, dass der von uns verwendete Zytopenie-Grad sich aus dem insgesamt höchsten CTCAE-Grad aus Leukopenie, Anämie und Thrombopenie bildet. Somit ist kein Rückschluss auf eine konkrete Zellreihe möglich.

Des Weiteren konnten wir einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und einer späteren Neutropenie Grad 2 bis 4, der klinisch am relevantesten Zytopenieform, nachweisen.

Insgesamt scheint bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine grobe Einschätzung des Risikos für die Entwicklung einer Zytopenie während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie möglich. Beide von uns aufgezeigten Parameter, Hämoglobinwert und Leukozytenzahl, können als Zeichen einer vorbestehenden Zytopenie, die sich im Verlauf der Lenalidomid-Erhaltungstherapie weiter ausprägt, verstanden werden.

Jedoch ist auch ein Einfluss des Multiplen Myeloms auf die peripheren Blutwerte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose denkbar. So konnten Bruns et al. zeigen, dass die Anämie bei Erstdiagnose durch eine tumorbedingte TGF- β Produktion verursacht wird und Stammzellen außerhalb des vom Tumor veränderten Microinviroments eine normale Erythropoese aufrecht erhalten können [80]. Somit ist in dieser Arbeit nicht zu differenzieren, ob der Grund für die prädiktive Bedeutung der peripheren Blutwerte eine generell eingeschränkte Stammzellreserve ist oder ob sie als Folge des Tumors angesehen werden muss. Insgesamt gesehen stellen aber sowohl der Hämoglobinwert als auch die Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose klinisch nicht zu beeinflussende Parameter dar, somit ist ihre Bedeutung rein prädiktiv.

Nach eingeleiteter Therapie, zum Zeitpunkt vor der Mobilisation waren die peripheren Blutwerte bereits nicht mehr prädiktiv für eine spätere Zytopenie während der Lenalidomid Therapie. Dies könnte für einen Einfluss der Tumormenge zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sprechen. Andererseits waren die erreichten Remissionsstadien oder die Resttumormenge im Transplant keine prädiktiven Faktoren.

Gegen einen Einfluss der Stammzellreserve spricht, dass wir keinen Zusammenhang zwischen der höchsten im peripheren Blut gemessenen Konzentration an CD34+ Stammzellen und der Entwicklung einer späteren Zytopenie nachweisen konnten. Ein negativer Einfluss des Alters auf die Stammzellreserve ist beschrieben [76]. Wir konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und der Entwicklung einer Zytopenie während der Lenalidomid Erhaltungstherapie nachweisen.

Aus anderen Studien, die Einflussfaktoren auf die Regeneration des Blutbildes nach Blutstammzelltransplantation bei verschiedenen Grunderkrankungen und Therapien untersuchen, ist bekannt, dass sich eine größere Blutstammzellmenge positiv auf die Regeneration des Blutbildes auswirkt. So konnten Amigo et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Menge der im Blutstammzelltransplantat enthaltenen CD34+ Stammzellen und der Rekonstitution sechs und zwölf Monate nach Transplantation zeigen. Patienten, die sechs bzw. zwölf Monate nach Blutstammzelltransplantation eine verzögerte Regeneration zeigten, hatten im Median $2,7$ bzw. $2,2 \times 10^6$ CD34+ /kgKG erhalten. Patienten mit voll rekonstituierter Hämatopoese hatten $3,8$ bzw. $3,9 \times 10^6$ CD34+ /kgKG erhalten ($p=0,04$ bzw. $p=0,005$) [81]. Auch die Studien von Duggan et al. und Stiff et al. zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Langzeit hämatopoetischen Organfunktion nach Blutstammzelltransplantation und der Menge der transplantierten CD34+ Zellen [61, 82].

Wir konnten zeigen, dass die Entwicklung einer Zytopenie während der Lenalidomid Erhaltungstherapie ebenfalls mit der Menge der transplantierten Stammzellen assoziiert ist. Patienten, die mehr als $3,0 \times 10^6$ CD34+ /kgKG Stammzellen bei der Blutstammzelltransplantation erhielten, entwickelten seltener eine relevante Anämie und Zytopenie während der späteren Erhaltungstherapie. So konnte zum Beispiel nur bei drei Prozent der von uns erfassten Patienten, die eine Menge von mehr als $3,0 \times 10^6$ CD34+ /kgKG erhielten, eine relevante Anämie während der Erhaltungstherapie festgestellt werden. In die gleiche Richtung geht die Beobachtung, dass eine verzögerte Regeneration nach HDT mit einer Zytopenie einhergeht. Die Leukozytenzahl als auch dem Hämoglobinwert zum Zeitpunkt 100 Tage nach Melphalangabe hat gute prädiktive Eigenschaften für die spätere Entwicklung einer Zytopenie. Dabei eignet sich der Leukozytenwert 100 Tage nach Melphalangabe als prädiktiver Faktor für die

Entstehung einer späteren Leukopenie. Der Hämoglobinwert 100 Tage nach Melphalangebe ist prädiktiv für die Entwicklung einer späteren generellen Zytopenie mit Leukopenie, Neutropenie und Anämie Grad 2 bis 4.

Diese Beobachtung hat mögliche Auswirkungen auf die zukünftige Therapie, denn es scheint somit möglich mittels einer größeren Menge an transfundierten CD34+ Stammzellen bei der Blutstammzelltransplantation im Rahmen der HDT der Entwicklung einer Zytopenie während der späteren Lenalidomid-Erhaltungstherapie entgegenzuwirken. Leider war eine Untersuchung von Megadosen von $5,0 \times 10^6$ CD34+ /kgKG Blutstammzellen oder mehr im Rahmen unserer Studie nicht möglich, da nur zwölf Patienten eine solch hohe Dosis an CD34+ Zellen transfundiert bekamen. Als Konsequenz sollten in Zukunft größere Mengen CD34+ Stammzellen pro Transplantat gesammelt werden, sodass bei der Blutstammzelltransplantation möglichst hohe Mengen an CD34+ Stammzellen transplantiert werden können. Anschließend sollte in einer retrospektiven Studie die Auswirkungen von Megadosen auf die Entwicklung einer Zytopenie während der Konsolidierung mit Lenalidomid überprüft werden. So könnten Dosisreduktionen und in der Folge reduzierte Wirksamkeit der Erhaltungstherapie in Zukunft vermieden werden.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass unsere Analyse keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,086$) zwischen der Menge der transfundierten Stammzellen und der Notwendigkeit einer Dosisreduktion während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie zeigte. Da die Verhinderung von Dosisreduktion während der Lenalidomid Erhaltungstherapie entscheidend für den Therapieverlauf ist, bleibt abzuwarten, ob eine Steigerung der CD34+ Blutstammzellen wirklich zu einer länger tolerierten hohen Dosis von Lenalidomid führen wird. Hier müssen die Gründe aller Dosisreduktionen nach Beendigung der Studie diesbezüglich untersucht werden.

4.2.3. Ausblick

Es gibt zwar zwei randomisierte Placebo-kontrollierte Phase III Studien zur Rolle einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach HDT als Erstlinientherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom [71, 72], jedoch wurden in beiden Studien Parameter mit Einfluss auf die Entstehung einer Zytopenie nicht untersucht. Somit liegen bisher diesbezüglich, außer dieser Arbeit, keine Daten vor.

Im weiteren Verlauf der Studie sollte der von uns aufgezeigte Einfluss der Menge an transfundierten CD34+ Stammzellen im Rahmen der Blutstammzelltransplantation auf die Entwicklung einer Zytopenie während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie weiter untersucht werden.

Da in der Zukunft auch Zweierkombinationen als Erhaltungstherapie zum Einsatz kommen könnten und damit der Aspekt der Zytopenie an Bedeutung gewinnen wird, sind zusätzlich auch prospektiv randomisierte Studien mit unterschiedlichen Dosierungen der transfundierten Blutstammzellen im Bereich von $2,0$ bis $5,0 \times 10^6$ CD34+ /kgKG denkbar.

4.2.4. Weitere Beobachtungen

Als zusätzliche Beobachtung konnten wir feststellen, dass Frauen häufiger eine schwere Leukopenie entwickeln als Männer. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Duggan et al. in einer Studie zur Langzeitregeneration nach HDT. Sie konnten in einer univariaten Analyse zeigen, dass weibliches Geschlecht assoziiert ist mit einer niedrigeren Leukozytenzahl nach autologer Blutstammzelltransplantation ($p = 0,0004$). Die Bestätigung in der Multivariaten Analyse blieb jedoch aus [82]. Von verschiedenen anderen Medikamenten oder Medikamentenkombinationen ist bekannt, dass die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen bei Frauen und Männern unterschiedlich ist [83-85]. So ist beispielsweise bekannt, dass Frauen unter der Therapie mit dem Zytostatikum 5-Fluoruracil öfter eine schwere Leukopenie entwickeln als Männer [83]. Ob Frauen aufgrund einer anderen Stoffwechsellaage bei der Therapie des Multiplen

Myeloms, beziehungsweise bei der Lenalidomid-Therapie geringere Dosen benötigen, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

5. Zusammenfassung

In der Düsseldorfer, prospektiv randomisierten Phase III „LenaMain-Studie“ erhalten Patienten mit Multiplem Myelom, nach erfolgter Erstlinientherapie bestehend aus Induktionstherapie, Blutstammzellmobilisation und Hochdosischemotherapie inklusive autologer Blutstammzelltransplantation, eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Die häufigste Nebenwirkung dieser Erhaltungstherapie ist eine Lenalidomid-induzierte Myelosuppression mit Zytopenie, die bis zum Therapieabbruch führen kann. Ziel dieser Arbeit war die Identifikation von Faktoren, die diese Nebenwirkungen vorhersagen und ggf. beeinflussen können. Dazu wurden bei den ersten 61 Patienten dieser Studie, nachdem 50 Patienten 6 Zyklen lang behandelt wurden, 39 Parameter der Krankheitsmanifestation sowie der Therapie retrospektiv analysiert.

Prädiktive Faktoren für die Entstehung einer Zytopenie während einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie waren der Hämoglobinwert und die Zahl der Leukozyten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Hinweise auf einen Einfluss der Resttumorlast nach Hochdosischemotherapie oder auf einen Einfluss der Stammzellreserve konnten wir nicht finden.

Die Menge der CD34+ Stammzellen im Blutstammzelltransplantat hatte Auswirkungen auf die Zytopenie während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Eine Menge von $3,0 \times 10^6$ oder mehr transplantierten CD34+ Stammzellen ging mit einer geringeren Rate an Zytopenie einher. Dazu passt die Beobachtung, dass der Hb-Wert und die Zahl der Leukozyten zum Zeitpunkt 100 Tage nach Hochdosischemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation ebenfalls prädiktiv für die Entstehung einer Zytopenie während der späteren Therapie ist, da die hämatopoetische Regeneration bekanntermaßen in direktem Zusammenhang mit der Zahl der transfundierten CD34+ Stammzellen steht. Zudem handelt es sich dabei um einen klinisch beeinflussbaren Faktor, so dass als direkte Konsequenz aus den Ergebnissen dieser Arbeit die klinische Maßgabe erwächst, Patienten eine möglichst hohe Stammzellmenge zu verabreichen. In Zukunft sollte zudem die Auswirkung von sogenannten „Mega-Dose“ CD34+ Stammzelltransplantationen mit mehr als $5,0 \times 10^6$ CD34+ Stammzellen geprüft werden. So könnte möglicherweise in Zukunft die Zahl der Patienten, die eine Zytopenie und in der Folge Nebenwirkungen wie Infektionen entwickeln, während der Therapie mit Lenalidomid verringert werden. Desweiteren könnte durch die Möglichkeit einer höheren Therapiedosis ein besseres Tumoransprechen und somit auch ein verlängertes Überleben erreicht werden.

6. Literatur

1. International Myeloma Working Group, *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. Br J Haematol, 2003. **121**(5): p. 749-57.
2. Kyle, R.A., Rajkumar S.V., *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma*. Leukemia, 2009. **23**(1): p. 3-9.
3. Kyle, R.A., Rajkumar S.V., *Multiple myeloma*. Blood, 2008. **111**(6): p. 2962-72.
4. Yaccoby, S., *Advances in the understanding of myeloma bone disease and tumour growth*. Br J Haematol, 2010. **149**(3): p. 311-21.
5. Kyle, R.A., Gertz, M.A., Witzig, T.E., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2003. **78**(1): p. 21-33.
6. Durie, B.G., Kyle, R.A., Belch, A., et al., *Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation*. Hematol J, 2003. **4**(6): p. 379-98.
7. Bradwell, A.R., Carr-Smith, H.D., Mead, G.P., et al., *Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma*. Lancet, 2003. **361**(9356): p. 489-91.
8. Greipp, P.R., San Miguel, J., Durie, B.G., et al., *International staging system for multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(15): p. 3412-20.
9. Stewart, A.K. and R. Fonseca, *Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling*. J Clin Oncol, 2005. **23**(26): p. 6339-44.
10. Kaatsch, P., Spix, C., Hentschel, S., et al., *Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg)*. 2013.
11. Howlader, N., Noone, A.M., Krapcho M., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2013 SEER data submission*. National Cancer Institute, 2014. Stand: 29.12.2014, 12:30 URL: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/results_merged/sect_01_overview.pdf
12. Kyle, R.A., Rajkumar S.V., *Epidemiology of the plasma-cell disorders*. Best Pract Res Clin Haematol, 2007. **20**(4): p. 637-64.
13. Lynch, H.T., Sanger, W.G., Pirruccello, S., et al., *Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(19): p. 1479-83.
14. Durie, B.G., Salmon, S.E., *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): p. 842-54.
15. Kortüm, M., Einsele, H., Driessen, C., et. al., *Leitlinie Multiples Myelom Status September 2013*. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2013. Stand: 14.01.2015, 20:00 URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>

16. Durie, B.G., Harousseau, J.L., Miguel, J.S., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia, 2006. **20**(9): p. 1467-73.
17. Solly, S., *Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases*. Med Chir Trans, 1844. **27**: p. 435-498 8.
18. Palumbo, A., Anderson K., *Multiple myeloma*. N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 1046-60.
19. Blokhin, N., Larionov, L., Perevodchikova, N., et al., *Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases*. Ann N Y Acad Sci, 1958. **68**(3): p. 1128-32.
20. Mass, R.E., *A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma*. Cancer Chemother Rep, 1962. **16**: p. 257-9.
21. Alexanian, R., Haut, A., Khan, A.U., et al., *Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens*. JAMA, 1969. **208**(9): p. 1680-5.
22. McElwain, T.J., Powles, R.L., *High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma*. Lancet, 1983. **2**(8354): p. 822-4.
23. Barlogie, B., Hall, R., Zander, A., et al., *High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma*. Blood, 1986. **67**(5): p. 1298-301.
24. Attal, M., Harousseau, J.M., Stoppa, A.M. et al., *A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 1996. **335**(2): p. 91-97.
25. Child, J.A., Morgan, G.J., Davies, F.E. et al., *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2003. **348**(19): p. 1875-83.
26. Adams, J., Palombella, V.J., Sausville, E.A. et al., *Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents*. Cancer Res, 1999. **59**(11): p. 2615-22.
27. Teicher, B.A., Ara, G., Herbst, R., et al., *The proteasome inhibitor PS-341 in cancer therapy*. Clin Cancer Res, 1999. **5**(9): p. 2638-45.
28. Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M.W., et al., *Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. N Engl J Med, 2005. **352**(24): p. 2487-98.
29. Vij, R., Siegel, D., Jagannath, S., et al., *An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib*. Br J Haematol, 2012. **158**(6): p. 739-48.
30. Richardson, P.G., Baz, R. Wang, M., et al., *Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients*. Blood, 2014. **124**(7): p. 1038-46.
31. Somers, G.F., *Pharmacological properties of thalidomide (alpha-phthalimido glutarimide), a new sedative hypnotic drug*. Br J Pharmacol Chemother, 1960. **15**: p. 111-6.
32. Lenz, W., Pfeiffer, R.A., Kosenow, W., et al., *Thalidomide and congenital abnormalities*. Lancet, 1962. **279**(7219): p. 45-46.
33. D'Amato, R.J., Loughnan, M.S., Flynn, E., et al., *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(9): p. 4082-5.
34. Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R., et al., *Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. N Engl J Med, 1999. **341**(21): p. 1565-71.

35. Bartlett, J.B., Dredge, K., Dalglish, A.G., *The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(4): p. 314-322.
36. Hideshima, T., Chauhan, D. Shima, Y., et al., *Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy*. Blood, 2000. **96**(9): p. 2943-50.
37. Davies, F.E., Raje, N. Hideshima, T., et al., *Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma*. Blood, 2001. **98**(1): p. 210-6.
38. Gupta, D., Treon, S.P., Shima, Y.T. et al., *Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications*. Leukemia, 2001. **15**(12): p. 1950-61.
39. Richardson, P.G., Schlossman, R.L., Weller, E., et al., *Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma*. Blood, 2002. **100**(9): p. 3063-7.
40. Weber, D.M., Chen, C. Nievsvizky, R., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America*. N Engl J Med, 2007. **357**(21): p. 2133-42.
41. Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma*. N Engl J Med, 2007. **357**(21): p. 2123-32.
42. San Miguel, J., Weisel, K., Moreau, P. et al., *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(11): p. 1055-66.
43. Kobbe, G., *Studienprotokoll LenaMain-Tial Version 2014 V27: A randomised comparison of daily 25 mg versus 5 mg lenalidomide as maintenance therapy and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma; EudraCT Number: 2007-003945-33*; H.-H.-U. Düsseldorf, Editor 2014.
44. Alexanian, R., Barlogie, B., Tucker, S., *VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma*. Am J Hematol, 1990. **33**(2): p. 86-9.
45. Cook, G., Clark, R.E., Morris, T.C., et al., *A randomized study (WOS MM1) comparing the oral regime Z-Dex (idarubicin and dexamethasone) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma*. Br J Haematol, 2004. **126**(6): p. 792-8.
46. Rajkumar, S.V., Blood, E., Vesole, D., et al., *Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 431-6.
47. Lacy, M.Q., Gertz, M.A., Dispenzieri, A., et al., *Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma*. Mayo Clin Proc, 2007. **82**(10): p. 1179-84.
48. Harousseau, J.L., Attal, M., Leleu, X., 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): p. 1498-505.

49. Harousseau, J.L., Attal, M., Avet-Loiseau, H., et al., *Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial.* J Clin Oncol, 2010. **28**(30): p. 4621-9.
50. Sonneveld, P., et al., *Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials.* J Clin Oncol, 2013. **31**(26): p. 3279-87.
51. Sonneveld, P., Goldschmidt, H., Rosinol, L., et al., *Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial.* J Clin Oncol, 2012. **30**(24): p. 2946-55.
52. Mai, E.K., Bertsch, U., Durig, J., et al., *Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma.* Leukemia, 2015. **29**(8): p. 1721-9.
53. Steidl, U., Fenk, R., Bruns, I., et al., *Successful transplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma.* Bone Marrow Transplant, 2005. **35**(1): p. 33-6.
54. Goldschmidt, H., Hegenbart, U., Haas, R., et al., *Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high-dose cyclophosphamide (4 or 7 g/m²) and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma.* Bone Marrow Transplant, 1996. **17**(5): p. 691-7.
55. Damon, L.E., Damon, L.E., *Mobilization of hematopoietic stem cells into the peripheral blood.* Expert Review of Hematology, 2009. **2**(6): p. 717-733.
56. Haas, R., Witt, B., Mohle, R., et al., *Sustained long-term hematopoiesis after myeloablative therapy with peripheral blood progenitor cell support.* Blood, 1995. **85**(12): p. 3754-61.
57. Schiller, G., Vescio, R., Freytes, C., et al., *Transplantation of CD34+ peripheral blood progenitor cells after high-dose chemotherapy for patients with advanced multiple myeloma.* Blood, 1995. **86**(1): p. 390-7.
58. Fenk, R., Liese, V., Neubauer, F., et al., *Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation.* Leuk Lymphoma, 2011. **52**(8): p. 1455-62.
59. Ketterer, N., Salles, G., Raba, M., et al., *High CD34(+) cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation.* Blood, 1998. **91**(9): p. 3148-55.
60. Schulman, K.A., Birch, R., Zhen, B., et al., *Effect of CD34(+) cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral-blood stem-cell support.* J Clin Oncol, 1999. **17**(4): p. 1227.
61. Stiff, P.J., Micallef, I., Nademanee, A.P., et al., *Transplanted CD34(+) cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma.* Biol Blood Marrow Transplant, 2011. **17**(8): p. 1146-53.

62. Kopp, H.G., Yildirim, S., Weisel, K.C., et al., *Contamination of autologous peripheral blood progenitor cell grafts predicts overall survival after high-dose chemotherapy in multiple myeloma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2009. **135**(4): p. 637-42.
63. Moreau, P., Facon, T., Attal, M., et al., *Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial*. Blood, 2002. **99**(3): p. 731-5.
64. Palumbo, A., Bringhen, S., Petrucci, M. T., et al., *Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial*. Blood, 2004. **104**(10): p. 3052-7.
65. Palumbo, A., Triolo, S., Argentino, C., et al., *Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients*. Blood, 1999. **94**(4): p. 1248-53.
66. Mandelli, F., Avvisati, G., Amadori, S., et al., *Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy*. N Engl J Med, 1990. **322**(20): p. 1430-4.
67. Barlogie, B., Kyle, R.A., Anderson, K. C., et al., *Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321*. J Clin Oncol, 2006. **24**(6): p. 929-36.
68. Morgan, G.J., Gregory, W.M., Davies, F.E., et al., *The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis*. Blood, 2012. **119**(1): p. 7-15.
69. Ludwig, H., Durie, B.G., McCarthy, P.L., et al., *IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma*. Blood, 2012. **119**(13): p. 3003-15.
70. Kagoya, Y., Y. Nannya, and M. Kurokawa, *Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: meta-analysis*. Leuk Res, 2012. **36**(8): p. 1016-21.
71. Attal, M., Lauwers-Cances, V., Marit, G., et al., *Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2012. **366**(19): p. 1782-91.
72. McCarthy, P.L., Owzar, K., Hofmeister, C.C., et al., *Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2012. **366**(19): p. 1770-81.
73. U.S. Department of health and human services, NCI, *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)*, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, 2006, URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf, Stand: 21.01.2015, 08:35.
74. Bensinger, W., Appelbaum, F., Rowley, S., et al., *Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells*. J Clin Oncol, 1995. **13**(10): p. 2547-55.

75. Dreger, P., Kloss, M., Petersen, B., et al., *Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts*. Blood, 1995. **86**(10): p. 3970-8.
76. Olivieri, A., Marchetti, M., Lemoli, R., et al., *Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(3): p. 342-51.
77. Haas, R., Mohle, R., Fruhauf, S., et al., *Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma*. Blood, 1994. **83**(12): p. 3787-94.
78. Lange, R.D., Wright, S.W., Tomonaga, M., et al., *Refractory anemia occurring in survivors of the atomic bombing in Nagasaki, Japan*. Blood, 1955. **10**(4): p. 312-24.
79. Ketterer, N., Salles, G., Moullet, I., et al., *Factors associated with successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in 200 patients with lymphoid malignancies*. Br J Haematol, 1998. **103**(1): p. 235-42.
80. Bruns, I., Cadeddu, R.P., Brueckmann, I., et al., *Multiple myeloma-related deregulation of bone marrow-derived CD34(+) hematopoietic stem and progenitor cells*. Blood, 2012. **120**(13): p. 2620-30.
81. Amigo, M.L., del Canizo, M.C., Caballero, M.D., et al., *Factors that influence long-term hematopoietic function following autologous stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 1999. **24**(3): p. 289-93.
82. Duggan, P.R., Guo, D., Luider, J., et al., *Predictive factors for long-term engraftment of autologous blood stem cells*. Bone Marrow Transplant, 2000. **26**(12): p. 1299-304.
83. Stein, B.N., Petrelli, N.J., Douglass, H.O., et al., *Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. Analysis of a large scale phase III trial*. Cancer, 1995. **75**(1): p. 11-7.
84. Zalcberg, J., Kerr, D., Seymour, L., et al., *Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number*. Tomudex International Study Group. Eur J Cancer, 1998. **34**(12): p. 1871-5.
85. Lipshultz, S.E., Lipsitz, S.R., Mone, S.M., et al., *Female Sex and Higher Drug Dose as Risk Factors for Late Cardiotoxic Effects of Doxorubicin Therapy for Childhood Cancer*. N Engl J Med, 1995. **332**(26): p. 1738-1744.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, 19.11.2016

Johannes Emonts-pohl