

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

Effektivität und Toxizität einer Lenalidomid-Konsolidierungstherapie bei  
Patienten mit Multiplem Myelom

Erste Sicherheitsanalyse der prospektiven Phase-III-LenaMain-Studie

Dissertation

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

vorgelegt von

Julia Baier

2018

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Zweitgutachter: PD Dr. med. Christoph Zilkens

***„Quidquid agis prudenter agas et repice finem.“***

*- Sentenz aus den „Gesta Romanorum“, Kapitel 103*

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Blood 2012, Vol. 120, Issue 21, 1982 [abstract]

## Zusammenfassung

In der prospektiven, randomisierten, multizentrischen Phase-III-LenaMain-Studie wurde die Effektivität und Toxizität einer Konsolidierungstherapie mit 25 mg Lenalidomid nach Hochdosistherapie und autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom analysiert. Zwischen April 2009 und September 2011 wurden in einer ersten Sicherheitsanalyse Daten von insgesamt 68 Patienten ausgewertet, nachdem die ersten 50 Patienten sechs Konsolidierungszyklen abgeschlossen hatten. Während dieser sechs Zyklen nahmen alle Studienteilnehmer drei Wochen lang täglich 25 mg Lenalidomid ein, gefolgt von einer Woche Pause. Dosisreduktionen wurden nach strikten Protokollvorgaben beim Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen durchgeführt.

Bei einem Drittel der Patienten konnte eine Verbesserung der Remissionskategorie nachgewiesen werden.

Die Toxizität lag trotz der relativ hohen Lenalidomid Dosierung von 25 mg im gleichen Bereich wie in bisher publizierten Studien, in denen nur 10-15 mg Lenalidomid verabreicht wurden. Nach Abschluss der Konsolidierung nahmen noch 53% der Patienten die Anfangsdosis ein, bei 47% war eine Dosisreduktion notwendig.

Bezogen auf die unerwünschten Ereignisse zeigte sich, dass die hämatologischen unerwünschten Ereignisse, verglichen zu den nicht-hämatologischen unerwünschten Ereignissen, wie erwartet führend waren. Neutropenien traten mit 39% (Grad 3-4) am häufigsten auf, gefolgt von Thrombozytopenien mit 7% (Grad 3-4) und Anämien mit 3% (Grad 3-4). Schwere Infektionen, als klinisch relevante Folgen der Zytopenie traten bei 7% der Patienten auf (Grad 3-4). Blutungen wurden bei keinem Studienteilnehmer dokumentiert.

Nicht-hämatologische, unerwünschte Ereignisse traten seltener auf und waren milde. Bezogen auf den Schweregrad 3-4 konnten bei 7% neurologische und konstitutionelle Probleme nachgewiesen werden. Jeweils 2% der Probanden klagten über starke Schmerzen oder Hautprobleme.

In dieser Analyse wurde außerdem eine altersorientierende Auswertung durchgeführt. Patienten, die jünger als 66 Jahre waren, zeigten keine statistisch relevanten Unterschiede bezogen auf Ansprechen, Dosisreduktionen oder Toxizitäten im Vergleich zu älteren Patienten.

In Zusammenschau der Ergebnisse wurde gezeigt, dass die Konsolidierungstherapie mit 25 mg Lenalidomid effektiv und gut verträglich war und keine Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch vorlagen.

## Abstract

This randomized, unblinded phase-III-LenaMain-trial was conducted in four transplant centers in Germany. It evaluated the feasibility in terms of toxicity and effectivity of a consolidation treatment with six cycles of Lenalidomide 25 mg in patients younger than 76 years after first-line treatment of MM with HDT and autologous stem cell transplantation. The enrolment started in April 2009. A first interim safety analysis was conducted in September 2011 when 68 patients were enrolled and the first 50 patients finished the consolidation phase. All patients received 25 mg Lenalidomide daily for 21 days of a 28 day cycle as consolidation treatment. Dose reductions were realized strictly as it was provided in the study protocol whenever severe AEs appeared. Approximately one third of all patients enrolled improved their response status.

A Lenalidomide consolidation treatment with 25 mg daily was very well tolerated and the appearance of toxicities was comparable to published data with a dosage 10-15 mg daily. After the consolidation phase 53% of all patients were still on drug with their starting dose and less than half of all patients (47%) needed a dose reduction due to AEs.

As it was expected hematologic AEs appeared in general more often than non-hematologic AEs.

The most common hematologic AE was neutropenia, which was grade 3-4 in 39% of all patients enrolled. Thrombocytopenia grade 3-4 occurred in 7% and anemia grade 3-4 in 3% of all patients. Severe infections as complications due to neutropenia with grade 3-4 were seen in 7% of all patients. No bleeding AE was documented.

Non-hematologic toxicity was low and grade 3-4 AEs included pain and skin symptoms each appeared in 2% of all patients. Neurological and constitutional symptoms appeared in 7% of all patient and therefore slightly more often than other non-hematologic AEs. There was no statistically significant difference in toxicity and tolerated dosage between patients younger or older than 65 years.

In summary it appears that a consolidation treatment with a dosage of 25 mg Lenalidomide is an effective and very well tolerated treatment. There was no reason to stop the LenaMain trial early.

## Abkürzungsverzeichnis

AE	„ <i>adverse event</i> “ = unerwünschtes Ereignis
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	„ <i>absolute neutrophil count</i> “ = absolute Neutrophilenanzahl
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CR	„ <i>complete response</i> “
CRAB	„ <i>Hypercalcemia, renal disease, anemia and bone disease</i> “
CRF	„ <i>case report form</i> “
CTC	„ <i>common toxicity criteria</i> “
DKK1	Dickkopf-1
ECOG	„ <i>eastern cooperative oncology group</i> “
ED	Erstdiagnose
EFS	„ <i>event free survival</i> “
FU	„ <i>follow-up</i> “
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
Hb	Hämoglobin
HDT	Hochdosistherapie
ID	Idarubicin und Dexamethason
Ig	Immunglobulin
ISS	„ <i>international staging system</i> “
KKS	Koordinationszentrum für Klinische Studien
KM	Knochenmark
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Leichte Ketten
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiplres Myelom
OR	„ <i>overall response</i> “
OS	„ <i>overall survival</i> “
PAD	Bortezomib, Adriamycin und Dexamthason
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PD	„ <i>progressive disease</i> “
PFS	„ <i>progressive free survival</i> “

PNP	Polyneuropathie
PR	„ <i>partial response</i> “
RANKL	„ <i>receptor-activator of nuclear factor <math>\kappa</math>B</i> “
sCR	„ <i>stringent complete response</i> “
SD	„ <i>stable disease</i> “
TGF- $\beta$	„ <i>transforming growth factor <math>\beta</math></i> “
TNF $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$
VAD	Vincristin, Adriamycin und Dexamethason
VCD	Vincristin, Cyclophosphamid und Dexamethason
vgPR	„ <i>very good partial response</i> “
WHO	„ <i>world health organization</i> “

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>II</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 DAS MULTIPLE MYELOM.....	1
1.2 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE .....	3
1.3 PATHOGENESE.....	3
1.3.1 Diagnostische Kriterien.....	4
1.3.2 Stadieneinteilung.....	6
1.3.4 Die Remissionskriterien.....	7
1.4 THERAPIEANSÄTZE DES MULTIPLER MYELOMS .....	9
1.4.1 Die „neuen“ Substanzen.....	9
1.4.2 Die Hochdosistherapie .....	10
1.4.3 Die Rezidivtherapie .....	13
1.5 FRAGESTELLUNG .....	13
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>15</b>
2.1 DIE LENAMAIN-STUDIE.....	15
2.1.1 Patienten und Behandlung.....	17
2.1.2 Die Therapieabschnitte.....	17
2.1.3 Die Lenalidomid-Dosierung .....	20
2.2 METHODEN.....	21
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>23</b>
3.1 ANALYSE DER PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN STUDIENZIELE .....	23
3.1.1 Das Patientenkollektiv.....	23
3.1.2 Dosierung .....	24
3.1.4 Ansprechraten .....	25
3.1.5 Toxizitäten.....	27
3.2 DIE SUBGRUPPENANALYSE NACH ALTER.....	29
3.2.1 Das Patientenkollektiv der Subgruppen .....	29
3.2.2 Dosierungen nach Alter.....	31
3.2.3 Toxizitäten nach Alter.....	31
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>34</b>
4.1. EINLEITUNG.....	34
4.2 TOXIZITÄTEN.....	36
4.2.1 Dosierung .....	36
4.2.2 Unerwünschte Ereignisse .....	37
4.3 EFFEKTIVITÄT .....	41
4.4 KONSEQUENZEN UND AUSBLICK.....	43
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>44</b>
<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>50</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom (MM), auch unter den heute historischen Begriffen Plasmozytom oder Morbus Kahler bekannt, gehört nach „*World-Health-Organization*“ (WHO) – Einteilung zu der Gruppe der malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome und zählt zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien. Es handelt sich um eine Plasmazellerkrankung bei der, ausgehend von einer entarteten Plasmazelle, monoklonale Immunglobuline produziert werden. Weitere Plasmazellerkrankungen sind unter anderem die benigne monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), das *Smoldering Myeloma* und das solitäre Plasmozytom. Der Erkrankung des MM geht zu mindestens 90% eine MGUS oder ein anderer Plasmazelldefekt voraus (Weiss et al., 2009). Der Übergang kann Monate bis Jahre dauern.

Patienten, die an einem MM erkrankt sind, können an verschiedenen Symptomen leiden.

Im Knochen stimulieren die Plasmazellen Osteoklasten, wodurch es zu osteolytischen und osteoporotischen Prozessen kommt. Dabei spielt eine Überproduktion vom Osteoklasten-aktivierenden Faktor RANKL („*Receptor-Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B*“) und dem Osteoblasten-hemmenden Faktor DKK1 (Dickkopf 1) bedingt (Tian et al., 2003) eine Rolle. Pathognomonisch für das MM ist der Schrotschussschädel, häufig sind aber auch Wirbelkörper, Becken und lange Röhrenknochen von osteolytischen Herden betroffen. Initial sind die Patienten selten symptomatisch, einige geben Knochenschmerzen an, viele sind schmerzfrei. Oft sind die osteolytischen Prozesse weit fortgeschritten bevor sie zum Beispiel durch pathologische Frakturen, sprich Frakturen ohne vorangegangenes adäquates Trauma auffallen.

Weiterhin kommt es durch die Calciumfreisetzung und -einlagerung zu einer Hyperkalzämie (Singhal and Mehta, 2006). Die Hyperkalzämie entsteht vor allem durch vermehrte Knochenabbauprozesse, wodurch das Kalzium freigesetzt wird. Ein erhöhter Serumkalziumwert kann vom Patient unbemerkt bleiben, führt aber gelegentlich und in Abhängigkeit der Erhöhung zu einer Polyurie, gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen. Außerdem kann es zu kardialen Symptomen kommen, die im EKG vor allem durch Rhythmusstörung oder QT-Zeit-Veränderung auffällig werden. Auch neurologische Symptome, wie zum Beispiel Verwirrtheit treten gelegentlich auf. Bei circa 25% aller MM-Patienten ist bereits bei Erstdiagnose (ED) eine Hyperkalzämie nachweisbar, aber weitaus mehr Patienten leiden erst zum Ende der Krankheit an diesen erhöhten Serumkalziumwerten (Hiddemann et al., 2010). Bei 20% aller Patienten liegt

bereits bei ED ein erhöhter Serumkreatininwert vor. Er ist Ausdruck einer insuffizient arbeitenden Niere, der verschiedene Ursachen zu Grunde liegen können. So können sich leichte Ketten (LK) der Immunglobuline (Ig) ablagern und so, abhängig vom Ort der Ablagerung, zu verschiedenen Nierenerkrankungen führen. Bei der Myelomniere lagern sich histologisch betrachtet die LKs besonders im Tubulussystem der Niere ab und führen so zu einer tubulären Dysfunktion, welche einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate mit sich bringt. Ein Glomerulusschaden ist charakteristisch für die Leichtketten-Nephropathie und wird klinisch oft als glomeruläre Proteinurie auffällig. Zusätzlich wirkt sich eine Hyperkalzämie besonders schädlich auf die Glomeruli aus, welche, wie oben beschrieben häufig bei MM-Patienten auftritt. (Dimopoulos et al., 2008) Außerdem kann sich das Paraprotein auch in anderen Organen vor allem in den Nieren, im Herz und in den Nervenzellen ablagern. Darüber hinaus können Mikrozirkulationsstörungen entstehen, aus denen die Neuropathien resultieren.

Durch eine Knochenmarksinfiltration ist die Blutbildung massiv gestört. Es resultiert eine Panzytopenie. Führend dabei sind in der Regel eine Anämie und Leukozytopenie. Dementsprechend leiden die Patienten an Schwäche, Leistungsminderung, Blutungs- und Infektneigung. Die oben erwähnte renale Insuffizienz stört nicht nur die Filtrationsfunktion, sondern auch die Hormonproduktion. So kann das zur Blutbildung benötigt Erythropoetin nicht mehr in vollem Umfang gebildet werden, das Knochenmark (KM) wird zusätzlich vermindert oder gar nicht mehr zur Erythrozytenproduktion angeregt. Ferner produzieren Tumorzellen den „*Transforming-growth-factor-β*“ (TGF-β), der die Erythropoese unterdrückt (Bruns et al., 2012). Zudem ist die normale Immunglobulinsynthese stark eingeschränkt, wodurch das Infektionsrisiko zusätzlich erhöht wird.

Im Unterschied zum MM ist die MGUS eine benigne Erkrankung, bei der es zwar als Leitsymptom zu einer Paraproteinämie ( $\leq 30$  g/l im Serum) kommt, das Knochenmark aber nur zu maximal 10% von Plasmazellen infiltriert wird, aber insbesondere Endorganschäden und Osteolysen ausbleiben („Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders,” 2003). Dennoch erkranken jährlich circa 1% aller MGUS-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung an einem MM (Kyle et al., 2011).

Das „*Smoldering Myelom*“ wird auch asymptomatisches oder indolentes MM genannt, da es, wie bei der MGUS, zu keinen Endorganschäden kommt und somit zunächst nicht symptomatisch ist. Allerdings liegt das M-Protein bereits bei  $\geq 30$  g/l im Serum

und/oder das Knochenmark besteht zu mehr als 10% aus Plasmazellen („*Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders*“, 2003). Das „*Smoldering Myeloma*“ muss ebenfalls nicht behandelt werden, sein Progressrisiko ist jedoch höher als beim MGUS.

Der solitäre Plasmazelltumor ist im Gegensatz zum MM lokal ossär oder extramedullär begrenzt. Es handelt sich um eine maligne Erkrankung, sie kann jedoch durch alleinige Strahlentherapie kurativ behandelt werden.

## 1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Das MM macht 10% der malignen hämatologischen Erkrankungen aus (Kyle and Rajkumar, 2008) und ist eine Erkrankung der vorwiegend älteren Bevölkerung mit einem Altersgipfel vom 60. – 65. Lebensjahr, sowie einer Inzidenz von sechs Neuerkrankungen/100.000 pro Jahr (Hajek et al., 2012). Vermehrt tritt das MM bei Männern auf. Auffällig ist, dass die dunkelhäutige Bevölkerung fast doppelt so häufig an der Krankheit leidet wie die weiße (Kyle and Rajkumar, 2008).

Im letzten Jahrhundert gab es einen Anstieg der Neuerkrankungen, was impliziert, dass veränderte Umweltfaktoren mit der Entstehung der Erkrankung zusammenhängen (Durie, 2001) könnten. Hierbei wird vermehrt über ionisierende Strahlung und den gehäuften Kontakt zu chemischen Substanzen, zum Beispiel in der Landwirtschaft und bei Industriearbeitern diskutiert (Durie, 2001; Kyle and Rajkumar, 2007; Morgan et al., 2002). Allgemeine Risikofaktoren wie Übergewicht, Nikotin- und Alkoholabusus können ebenfalls nicht ausgeschlossen werden (Kyle and Rajkumar, 2007). Das gehäufte Auftreten der Krankheit in einigen Familien spricht zusätzlich für eine erbliche Komponente. Verwandte ersten Grades eines Myelompatienten haben demnach ein zwei- bis vierfach höheres Risiko ebenfalls zu erkranken (Gerkes et al., 2007).

## 1.3 Pathogenese

Bis dato ist die Pathogenese des MMs nicht sicher geklärt. Eine der wichtigsten Theorien zur Entstehung der Krankheit postuliert, dass dem MM initial multiple Veränderungen auf genetischer Ebene zu Grunde liegen. Diese Veränderungen in der betroffenen Plasmazelle haben zur Folge, dass sie nicht mehr ihrer eigentlichen Aufgabe nachgeht, sondern fehlerhaft arbeitet. Im Detail wird die Krankheitsentstehung folgendermaßen erklärt:

Die Plasmazelle erfährt, wie viele andere Zellen auch, verschiedene Veränderungen am Genom. Diese Änderungen alleine reichen jedoch nicht aus, um das Krankheitsbild

eines symptomatischen MM darzubieten. Patienten, die an einer MGUS leiden, zeigen zum Teil gleiche genetische Veränderungen, können aber mitunter völlig symptomfrei bleiben. Dies spricht dafür, dass es weitere Komponenten geben muss, die aus einer veränderten Plasmazelle eine entartete maligne Zelle hervorbringen. Eine weitere, ergänzende Theorie greift den Darwin'schen Gedanken auf. Dabei wird angenommen, dass es drei temporäre Tumortypen gibt. Der erste Typ bietet ein stabiles Genom und lässt keine Veränderungen zu. Bei dem zweiten Typen entarten die Plasmazellen streng linear. Die dritte Tumorart gibt den Plasmazellen die Möglichkeit, stark verzweigt und mit hoher Variabilität zu entarten. Es zeigte sich bereits in Studien, dass Hochrisikopatienten deutlich mehr genetische Veränderungen im Verlauf der Erkrankung vorweisen als Patienten mit einem durchschnittlichen Risiko (Keats et al., 2012). Voraussetzung zu dem letzten Typen ist, dass die initiale Veränderung in mehr als nur einer Plasmazelle stattgefunden hat; dementsprechend muss eine natürlich Varianz vorliegen. Diese Varianz entscheidet nicht vorab, ob der Mensch an einem MM erkrankt, aber diese Zellen haben Mechanismen entwickelt, um äußeren Faktoren standzuhalten, während andere Plasmazellen dem natürlichen Selektionsdruck unterliegen. Durch immer bessere Anpassung an körpereigene Reparaturmechanismen können diese andersartigen Plasmazellen letztendlich maligne entarten und somit ein MM auslösen (Walker et al., 2013).

### 1.3.1 Diagnostische Kriterien

Als diagnostische Anhaltspunkte des MM wurden lange Zeit Haupt- und Nebenkriterien bestimmt. Entscheidend war, dass entweder mindestens ein Hauptkriterium kombiniert mit einem Nebenkriterium vorlagen oder, dass mindestens drei Nebenkriterien gleichzeitig ausgeprägt waren (Kyle, 1992).

Salmon und Durie Diagnostikkriterien	
Kriterien	Definition
Hauptkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologischer Myelomnachweis in einer Gewebsbiopsie</li> <li>• Anteil der Plasmazellen im KM &gt; 30%</li> <li>• Nachweis eines monoklonalen Paraproteins im Serum: IgG &gt; 35 g/l; IgA &gt; 20 g/l oder im Urin: Bence-Jones-Proteins &gt; 1 g/24h</li> </ul>
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-30% Plasmazellen in KM</li> <li>• Monoklonales Paraprotein ist nachweisbar aber geringer als in Hauptkriterien</li> <li>• Nachweis osteolytischer Knochenläsionen</li> <li>• Nachweis eines Antikörpermangels: IgM &lt; 0,5 g/l; IgA &lt; 1 g/l; IgG &lt; 6 g/l</li> </ul>

Tab. 1: Salmon und Durie Diagnostikkriterien

Heutzutage hat sich die Diagnosesicherung dahingehend vereinfacht, dass es keine Unterschiede mehr bezüglich Haupt- und Nebenkriterien gibt. Die folgenden drei Kriterien müssen alle gleichzeitig vorhanden sein („*International Myeloma Working Group*“, 2003):

IMW Diagnosekriterien	
Kriterien	Definition
1.	≥ 10% klonaler Plasmazellen im KM
2.	Nachweis von Paraprotein im Serum und/oder Urin
3.	Nachweis von Endorganschäden (CRAB)

Tab. 2 IMW: Diagnosekriterien

Dabei charakterisieren die CRAB-Kriterien Endorganschäden, die einerseits ein MM definieren und damit gleichzeitig die Indikation zur Therapie festlegen (Korde and Maric, 2011). Diese Kriterien fokussieren sich auf den Serumkalziumwert, die Niere, eine potentiell vorliegende Anämie und Osteolysen, beziehungsweise Osteoporose mit drohenden oder bereits entstandenen Frakturen. Eine detaillierte Übersicht bietet Tabelle 3.

CRAB	Bedeutung	Definition
C	Hypercalcemia	> 2,75 mmol/l oder > 0,25 mmol/l über dem oberen Normwert des Serumkalziums
R	Renal Disease	> 2,0 mg/dl Serumkreatinin
A	Anaemia	Hb < 10 g/dl
B	Bone lesions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteolysen</li> <li>• Osteoporotische Umbauprozesse</li> </ul>

Tab. 3: CRAB-Kriterien

### 1.3.2 Stadieneinteilung

Ist die Diagnose an Hand der Kriterien gesichert, folgt die Einteilung der Krankheit in Stadien. Seit 1975 existiert die Einteilung nach Salmon und Durie, welche Hämoglobin, Serumkalzium, Immunglobuline, Osteolysen und Kreatinin berücksichtigt. Diese Einteilung wurde einst zur Therapiefestlegung genutzt, ist mittlerweile aber veraltet und wurde durch die ISS-Stadieneinteilung abgelöst.

Einteilung nach Salmon und Durie	
Stadium	Definition
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &gt; 10 g/dl</li> <li>• Serumkalzium &lt; 12 mg/dl</li> <li>• 0-1 Osteolysen</li> <li>• IgG &lt; 5 g/dl; IgA &lt; 3 g/dl im Serum ODER LK &lt; 4 g/dl/24h im Urin</li> </ul> <p>→ Alle Kriterien müssen erfüllt werden</p>
II	Weder Stadium I noch Stadium III
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &lt; 8,5 g/dl</li> <li>• Serumkalzium &gt; 12 mg/dl</li> <li>• &gt;1 Osteolyse</li> <li>• IgG &gt; 7 g/dl; IgA &gt; 5 g/dl im Serum ODER LK &gt; 12 g/dl/24h im Urin</li> </ul> <p>→ Mindestens ein Kriterium muss erfüllt werden</p>
A	Serumkreatinin < 2 mg/dl
B	Serumkreatinin > 2 mg/dl

Tab. 4: Stadieneinteilung nach Salmon und Durie

Zusätzlich gibt es eine neuere Einteilung, das „*International Staging System*“ (ISS). Bei dieser Einteilung stehen  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Albumin im Serum mit rein prognostischer Bedeutung im Fokus. Patienten im Stadium I zeigen mit einer medianen Überlebensdauer von 62 Monaten eine deutlich bessere Prognose als Patienten im Stadium II mit 42 Monaten und im Stadium III mit einer medianen Überlebensdauer von 29 Monaten (Greipp et al., 2005).

Einteilung nach ISS	
Stadium	Definition
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-Mikroglobulin &lt; 3,5 mg/l</li> <li>• Albumin <math>\geq</math> 35 g/l</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-Mikroglobulin &lt; 3,5 mg/dl</li> <li>• Albumin &lt; 35 g/l ODER</li> <li>• <math>\beta_2</math>-Mikroglobulin 3,5 bis &lt; 5,5 mg/dl</li> </ul>
3	$\beta_2$ -Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/dl

Tab 5: Stadieneinteilung nach ISS

#### 1.3.4 Die Remissionskriterien

Um den Erfolg der Therapie einzuschätzen, gibt es unterschiedliche Remissionsstadien, in die Patienten anhand verschiedener Parametern eingeteilt werden. Die „*International Myeloma Working Group uniform response criteria*“ wurden 2006 von Durie et al. publiziert (Durie et al., 2006) und werden in Tabelle 6 detailliert beschrieben.

Remissionen	
Remissionsstadium	Definition
„ <i>stringent Complete Response</i> “ (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfüllung aller CR-Kriterien</li> <li>• Normaler Quotient der freien LK</li> <li>• Kein Nachweis klonaler Plasmazellen im KM in der Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz</li> </ul>
„ <i>Complete Response</i> “ (CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative Immunfixation im Serum und Urin</li> <li>• Keine nachweisbare Weichteilmanifestation</li> <li>• Weniger als 5% Plasmazellen im KM</li> </ul>
„ <i>very good Partial Response</i> “ (vgPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des Serum M-Gradienten um &gt; 90% und des Urin M-Proteins um &lt; 100 mg/24h ODER</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative Serum-/Urin-Elektrophorese bei positiver Immunfixation</li> </ul>
„ <i>Partial Response</i> “ (PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des Serum M-Gradienten um &gt; 50% und Reduktion des Urin M-Proteins &gt; 90% oder &lt; 200 mg/24h</li> <li>• Ist keine M-Gradient bestimmbar, so kann eine PR durch eine &gt; 50% Reduktion der Differenz zwischen der beteiligten und der unbeteiligten LK im freien LK-Test bestimmt werden</li> <li>• Ist weder M-Gradient noch freie LK-Test bestimmbar, so kann die PR durch eine &gt; 50% Reduktion der Plasmazellen im KM bestimmt werden, sofern der Anteil der Plasmazellen im KM vor Therapie &gt; 30% gelegen war</li> <li>• Größenreduktion von Weichteilmanifestation &gt; 50%</li> </ul>
„ <i>Stable Disease</i> “ (SD)	Weder sCR,CR, vgPR, PR noch PD
„ <i>Progressive Disease</i> “ (PD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgehend vom niedrigsten Wert nach Therapie besteht ein Progress bei einem Anstieg von &gt; 25%</li> <li>• Des Serum M-Gradienten (Anstieg abs. &gt; 0,5 g/100 ml) und/oder</li> <li>• Des Urin M-Gradienten (Anstieg abs. &gt; 200 mg/24h) und/oder</li> <li>• Der Differenz zwischen der beteiligten und der unbeteiligten LK und/oder</li> <li>• Der Plasmazellen im KM und einem absoluten Anstieg um &gt; 10%</li> </ul> <p>Und bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten neuer Knochenläsionen/ Weichteiltumoren oder deren signifikanter Vergrößerung</li> <li>• Auftreten einer MM-bedingten Hyperkalzämie</li> </ul>

Tab. 6: Einteilung der Remissionen

## 1.4 Therapieansätze des Multiplen Myeloms

Im Laufe der Zeit hat sich eine Vielzahl von Therapieoptionen für Patienten mit MM etabliert. Trotz alledem ist das MM bis heute nicht heilbar.

Der Goldstandard der Erstlinientherapie junger und fitter Patienten ist heute eine Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie (HDT) verbunden mit einer peripheren Blutstammzelltransplantation (PBSZT). An die PBSZT schließt sich die Konsolidierungsphase an, in der versucht wird, eine weitere Verbesserung der Remission zu erlangen. Die Erhaltungstherapie steht am Ende der Behandlung und dient, wie der Name vermuten lässt, der Erhaltung der erzielten Remission. Patienten, für die auf Grund ihres Allgemeinzustandes und der eventuell vorliegenden Komorbiditäten eine HDT nicht in Frage kommt, erhalten analog eine Induktionstherapie und anschließend die sofortige Erhaltungstherapie.

Neben der klassischen Chemotherapie kommen die sogenannten „neuen Substanzen“, Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid während der Induktions- und Erhaltungstherapie im Rahmen des Gesamtkonzepts ebenfalls zum Einsatz, genau wie bei der Rezidivtherapie.

### 1.4.1 Die „neuen“ Substanzen

Thalidomid erlangte Ende der 1950er Jahre traurige Berühmtheit als Schlaf- und Beruhigungsmittel „Contergan“, welches häufig während der Schwangerschaft verordnet wurde. Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft Thalidomid einnahmen, kamen vermehrt mit Fehl- oder Missbildungen von Extremitäten und Organen zur Welt. Grund dafür war der teratogene Effekt (Ito et al., 2010). Thalidomid ist ein Immunmodulator und hat zahlreiche Wirkungsweisen. Neben dem bekannten, nämlich beruhigenden und schlaffördernden Effekt hemmt Thalidomid auch ein Tumorstadium und die Neubildung von Gefäßen (Hideshima et al., 2000). Abgesehen von dem Einsatz in der Therapie des MM (Singhal et al., 1999), wobei bei Patienten mit rezidivierendem MM das „*Overall Survival*“ (OS) nach 12 Monaten bei 51% und das „*Eventfree Survival*“ (EFS) bei 18% lag, wird Thalidomid auch beim Erythema nodosum und der Lepra angewandt (Pulido-Pérez et al., 2013). Auf Grund von häufig auftretenden schweren Polyneuropathien (PNP) brechen allerdings viele Patienten die Therapie mit Thalidomid ab (Attal et al., 2012). Eine weitere Komplikation in der Behandlung mit Thalidomid, aber auch mit Lenalidomid sind die thrombembolischen Ereignisse, die bei einer großen Tumormasse oder der gleichzeitigen Gabe von

Chemotherapeutika oder von Dexamethason festgestellt wurden (Palumbo et al., 2007). Eine Thromboseprophylaxe wird daher bei Einnahme von Thalidomid empfohlen.

Das nebenwirkungsärmere Lenalidomid ist ein Analogon zu Thalidomid, dem eine Aminogruppe zugefügt wurde. Es gehört ebenfalls zur Gruppe der Immunmodulatoren und wirkt, ähnlich wie Thalidomid, antiangiogenetisch (Anderson, 2005). Lenalidomid ist deutlich potenter in der Wirkung als Thalidomid (Muller et al., 1999), dabei aber im Vergleich weniger toxisch und so nebenwirkungsärmer (Marriott et al., 2002). Das Einsatzgebiet von Lenalidomid liegt vor allem beim MM. Phase-III-Studien konnten hierbei bereits signifikante Behandlungserfolge vorweisen (Dimopoulos et al., 2011). Im Vergleich Lenalidomid und Dexamethason versus Dexamethason und Placebo bei Patienten mit refraktärem MM konnte ein „*Overall response*“ (OR) von 60,6% versus 21,9% und eine OS von 38 versus 31,6 Monaten nachgewiesen werden. Dazu lag die Zeit bis zum Progress bei 13,4 versus 4,6 Monaten (Dimopoulos et al., 2009). Ob Lenalidomid ähnlich oder weniger teratogen wirkt wie Thalidomid ist noch nicht ausreichend geklärt (Lu et al., 2014), sodass Patientinnen im gebärfähigen Alter und alle männlichen Patienten bei der Einnahme von Lenalidomid zur Verhütung verpflichtet werden. Ebenso muss eine Thromboseprophylaxe wie bei Thalidomid erfolgen.

Bortezomib gehört zur Gruppe der selektiven, reversiblen Proteasomen-Inhibitoren und wird vor allem beim MM eingesetzt. Das Proteasomen ist ein Multienzymkomplex, der in allen Zellen vorkommt und die Steuerung von zahlreichen Signalkaskaden im Zellzyklus übernimmt (Richardson, 2003). Durch die Inhibierung von Proteasomen werden Stoffwechselprozesse allen voran in kranken, krebsbefallenen Zellen gestört und gehen durch die Apoptose zu Grunde (Richardson et al., 2003). Die Zulassung von Bortezomib erfolgte, nachdem in einer Phase-III-Studie auch große Erfolge bei der Therapie von Rezidiven und therapierefraktären MM erzielt wurden. Es erfolgte dabei die Analyse von Bortezomib versus Dexamethason. Die Therapie mit Bortezomib zeigte eine OR von 43%. Das „*Follow-Up*“ (FU) (Median 22 Monate) zeigte eine OS von 29,8 Monaten mit Bortezomib versus 23,7 Monaten mit Dexamethason (Richardson et al., 2007).

#### 1.4.2 Die Hochdosistherapie

Zu Beginn eines Hochdosiskonzeptes steht die Induktionstherapie. Sie wird mit dem Ziel eingeleitet, die Tumormenge zu reduzieren. Viele Jahre wurde die Induktion mittels

reiner Chemotherapeutika gesteuert. Seitdem die neuen Substanzen auf dem Markt sind, bieten Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in verschiedenen Kombinationen oder auch eigenständig vielfältige Alternativen. Welches Schema letztendlich am effektivsten und dabei gleichzeitig am schonendsten für den Patienten ist, bleibt noch abschließend zu klären. In Düsseldorf wird eine Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD) verwendet, die als eine der effektivsten Therapien angesehen wird, wobei 41% aller Studienteilnehmer mit einer Remission besser als eine vgPR und 22% mit einer CR ansprachen. Ferner zeigten 93% der Probanden nach einem Jahr ein progressionsfreies Überleben. (Kumar et al., 2012)

#### Die Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation

Nach der Induktion folgt die Stammzellgewinnung. Mittel der Wahl sind hierbei entweder der Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF) oder Pegfilgrastrim nach zytotoxischer Therapie, zum Beispiel mit Cyclophosphamid (Steidl et al., 2004). Im Anschluss werden die peripheren Stammzellen mittels extrakorporaler Apherese aus dem Blut extrahiert und kryokonserviert. Vier bis sechs Wochen später folgt die HDT, die in der Regel mit Melphalan in einer Dosierung von 100-200 mg/m<sup>2</sup> durchgeführt wird. Im Anschluss werden die aufgetauten Stammzellen zurück infundiert (Haas et al., 2011).

#### Die Konsolidierungsphase

Nach erhaltener PBSZT kommen die Patienten in den nächsten Therapieabschnitt, die Konsolidierungsphase. Ziel dieser kurzen Phase ist es, das bestmögliche Remissionsstadium zu erlangen. Thalidomid und Bortezomib stehen aktuell im Fokus als eine gut wirksame Kombination, die sogar hilft, molekulare Remissionen zu erreichen. So konnten Ladetto et al. 2010 nachweisen, dass eine Behandlung mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und Thalidomid nach der autologen Stammzelltransplantation (ASZT) eine Verbesserung der Remission von 15% auf 49% und eine molekulare Remission von 3% auf 18% bewirken kann (Ladetto et al., 2010).

#### Die Erhaltungsphase

Therapeutisches Ziel der Erhaltungsphase ist es, den Patienten einen möglichst langen krankheitsfreien Zeitraum zu bieten, in dem sie ihren Alltag wie vor Krankheitsausbruch gestalten können. Auch in dieser Phase gibt es noch keine

Standardtherapie aber einige erfolversprechende Ansätze, denen abermals mitunter die Einnahme von Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid zu Grunde liegen.

Thalidomid kann in der Erhaltungstherapie als einzelne Substanz oder in den verschiedensten Kombinationen mit anderen Substanzen, wie zum Beispiel Bortezomib oder Prednisolon verabreicht werden (Reece, 2005). So konnte beispielsweise in einer Meta-Analyse von sechs Studien zur Thalidomid-Erhaltungstherapie nachgewiesen werden, dass sich das „*Progression-free-survival*“ (PFS) deutlich verbessert (HR=0,65; 95% CI; 0,59-0,72). In drei von sechs Studien verbesserte sich ebenfalls das OS. (Ludwig et al., 2012). Ungeachtet davon zeigt die Studienlage aber auch, dass die Toxizitäten, besonders häufig die PNP, zu einer Dosisreduktion oder sogar in 80% der Fälle zu einem Therapieabbruch führen (Stewart et al., 2004).

Vergleicht man Bortezomib mit Thalidomid im Hinblick auf die Erhaltungstherapie, so fällt auf, dass Bortezomib deutlich besser verträglich ist. Auch Bortezomib hat als wichtigste Toxizität die PNP, genauso wie Thalidomid, allerdings tritt diese seltener auf. Abhängig von Art und Häufigkeit der Applikation von Bortezomib litten Patienten seltener unter unerwünschten Ereignissen. Sie mussten daher auch seltener die Dosis reduzieren und nur in 50% der Fälle die Therapie abbrechen. So war eine subkutane Applikation in einem Rhythmus von zwei Wochen am effektivsten gegen PNP. Dabei profitierten vor allem Hochrisikopatienten von der Erhaltungstherapie. Überdies konnte nachgewiesen werden, dass eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib im Vergleich zu einer Therapie mit Thalidomid, den Zeitraum des PFS erheblich verlängerte, mit im Median 28 Monaten versus 35 Monaten. (Sonneveld et al., 2012)

Lenalidomid ist ein weiterer Ansatz in der Erhaltungstherapie des MM. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die Lenalidomid als Erhaltungstherapie einnahmen, im Median erst nach 41 Monaten einen Progress erlitten, die Placebogruppe hingegen erlitt diesen schon nach 23 Monaten. Die Verträglichkeit war dabei so gut, dass nur 20% der Patienten die Therapie wegen Toxizitäten beenden mussten. (Attal et al., 2012)

McCarthy et al. zeigten in einer ähnlich angelegten Studie, dass sich zusätzlich das OS durch die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid signifikant verbesserte. Dabei erhielt eine Gruppe ebenfalls Lenalidomid, die andere einen Placebo. In einem FU nach 34 Monaten erlitten 37% der Teilnehmer nach Lenalidomideinnahme einen Progress beziehungsweise waren bereits verstorben, dem gegenüber lag der prozentuale Anteil in der Placebogruppe bei 58%. Im Median dauerte es 46 Monate bis zu einem Progress bei

der Lenalidomideinnahme und im Vergleich dazu nur 27 Monaten in der Kontrollgruppe. (McCarthy et al., 2012)

Für Lenalidomid typische Toxizitäten, wie hämatologische Auffälligkeiten oder thrombembolische Ereignisse, traten auf. Diese konnten jedoch gut durch Dosisanpassungen und Thrombembolieprophylaxe behandelt werden. So traten 4% aller tiefen Beinvenenthrombosen in der Patientengruppe auf, die mit Lenalidomid behandelt wurden, die Placebogruppe wies 3,5% auf. Lungenembolien traten bei 4,5% der Patienten der Lenalidomidgruppe auf, in der Placebogruppe nur bei 1,2%. (Dimopoulos et al., 2007)

In den Studien konnte auch gezeigt werden, dass die Anzahl der Zweitneoplasien im Vergleich zu den Placebogruppen leicht anstieg. Insgesamt scheint jedoch der Überlebensgewinn das relativ geringe Risiko für Zweittumoren aufzuwiegen (Palumbo et al., 2014). Lenalidomid ist daher als Standardmedikament in der Erhaltungstherapie anzusehen.

#### 1.4.3 Die Rezidivtherapie

Vorab ist zu sagen, dass es bis dato keine standardisierte Rezidivtherapie gibt. Abhängig von Patientencharakteristika, Krankheits-, Remissions- und Progressionsverläufen müssen verschiedene Therapieformen in Betracht gezogen werden (Mohty et al., 2012). Dabei werden einerseits auf Chemotherapeutika, Kortikosteroide, Thalidomid, Lenalidomid oder Bortezomib zurückgegriffen, andererseits kann auch eine weitere HDT, gefolgt von einer PBSZT in Erwägung gezogen werden (Jimenez-Zepeda et al., 2012).

Grundsätzlich gilt, dass ein aggressives, schnelles Rezidiv auch aggressiv und schnell behandelt werden sollte, im Sinne einer Mehrfachkombination aus Chemotherapeutika, eventuell ergänzt durch die neuen Substanzen. Dabei müssen starke Toxizitäten in Kauf genommen werden. Daher kommen für diesen Therapieansatz auch nur geeignete Patienten in Frage. Im umgekehrten Fall eines langsamen und erst spät auftretenden Rezidivs wird die Wiederholung der vorab durchgeführten Therapie empfohlen, da sie als grundsätzlich erfolgreich zu werten ist. (Castelli et al., 2013; Ludwig et al., 2014)

### 1.5 Fragestellung

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie mit 10-15 mg Lenalidomid das EFS und gegebenenfalls auch das OS von Patienten mit MM nach Erstlinien-HDT verbessern kann. Daher wurden im Rahmen der prospektiven,

randomisierten, multizentrischen Phase-III- „LenaMain“-Studie Patienten, die an einem MM erkrankten zunächst mit einer HDT und anschließende PBSZT behandelt. Nach drei Monaten wurden diese Patienten mit sechs Zyklen einer Konsolidierungstherapie mit 25 mg Lenalidomid behandelt. Daran schloss sich eine Erhaltungstherapie ebenfalls mit Lenalidomid an, bei der die vorher randomisierten Patienten entweder 5 oder 25 mg des Medikaments einnahmen. Primäres Studienziel dieser prospektiven, randomisierten Phase-III- Studie war das EFS.

Ziel dieser Arbeit sollte eine erste Toxizitätsanalyse dieses „*investigator initiated trials*“ sein. Im Vordergrund stand dabei die Frage nach der Toxizität in Hinblick auf die höhere Dosierung im Vergleich zu den bislang publizierten Studien. Dies galt insbesondere in Hinblick auf fehlende Phase I/II-Daten eines Einsatzes einer solchen Dosierung kurz nach erfolgter HDT und drei Monate alter neuer Hämatopoese nach ABSZT. Ein weiteres Ziel war es, im Rahmen einer Subgruppenanalyse unterschiedliche Altersgruppen miteinander zu vergleichen und die Toxizitäten insbesondere der älteren Patienten zu erfassen.

Für die Bewertung der Toxizität einer Konsolidierungstherapie mit Lenalidomid wurden alle aufgetretenen AEs erhoben und nach Schweregraden in leicht und schwer (1.-2. und 3.-4. Grad) eingeteilt. Die erreichbare Dosierung zur Dauertherapie war ein weiterer wichtiger Faktor, der analysiert werden sollte.

Für die Effektivität wurden Remissionsrate und -dauer herangezogen.

Diese Analyse wurde durchgeführt, nachdem die ersten 50 Patienten die Konsolidierungsphase abgeschlossen hatten.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Die LenaMain-Studie

Bei der LenaMain-Studie handelte es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie (Eudra-CT-Nr.: 2007-003945-33; NCT-Nummer.: NCT00891384 im „*Clinical Trials*“ Register) in vier deutschen Zentren (Düsseldorf, Duisburg, Gießen, Hamburg), für Patienten mit MM, die als Erstlinientherapie mit einer HDT und anschließender PBSZT behandelt wurden. Geprüft und zugelassen wurde die Studie durch das Ethikvotum MC-LKP-300 vom 10.12.2008 der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Nach HDT und PBSZT wurden die Studienteilnehmer in eine Erhaltungstherapie mit 25 mg oder 5 mg Lenalidomid randomisiert.

Drei Monate nach HDT und PBSZT erhielten alle Patienten unabhängig von der Randomisierung eine sechs Zyklen dauernde Konsolidierungstherapie mit 25 mg Lenalidomid täglich für 21 Tage, alle 28 Tage. Die Erhaltungstherapie mit Dosierung laut Randomisierung schloss sich dann ohne Verzögerung an. Während der ersten drei Zyklen der Konsolidierung wurden die Patienten wöchentlich untersucht, anschließend monatlich, bis ein Progress der Erkrankung dokumentiert werden konnte. Studienteilnehmer, die vorzeitig die Studie auf Grund von Toxizitäten abbrachen, wurden ebenfalls bis zum Progress in FUs in regelmäßigen Abständen untersucht.

Eine Übersicht über den Ablauf der Studie ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

Primäres Ziel der Studie war das EFS, sekundäre Studienziele waren Gesamtüberleben, Remissionsraten und Verträglichkeit inklusive Lebensqualität. Sicherheitsanalysen wurden jährlich geplant. Eine Interimsanalyse wurde nach 48 Progressen und die Endauswertung nach 96 Progressen im Protokoll festgelegt. Die Zielzahl der dabei zu untersuchenden Studienteilnehmer sollte bei 194 Patienten liegen.

# Lenalidomid-Studienplan

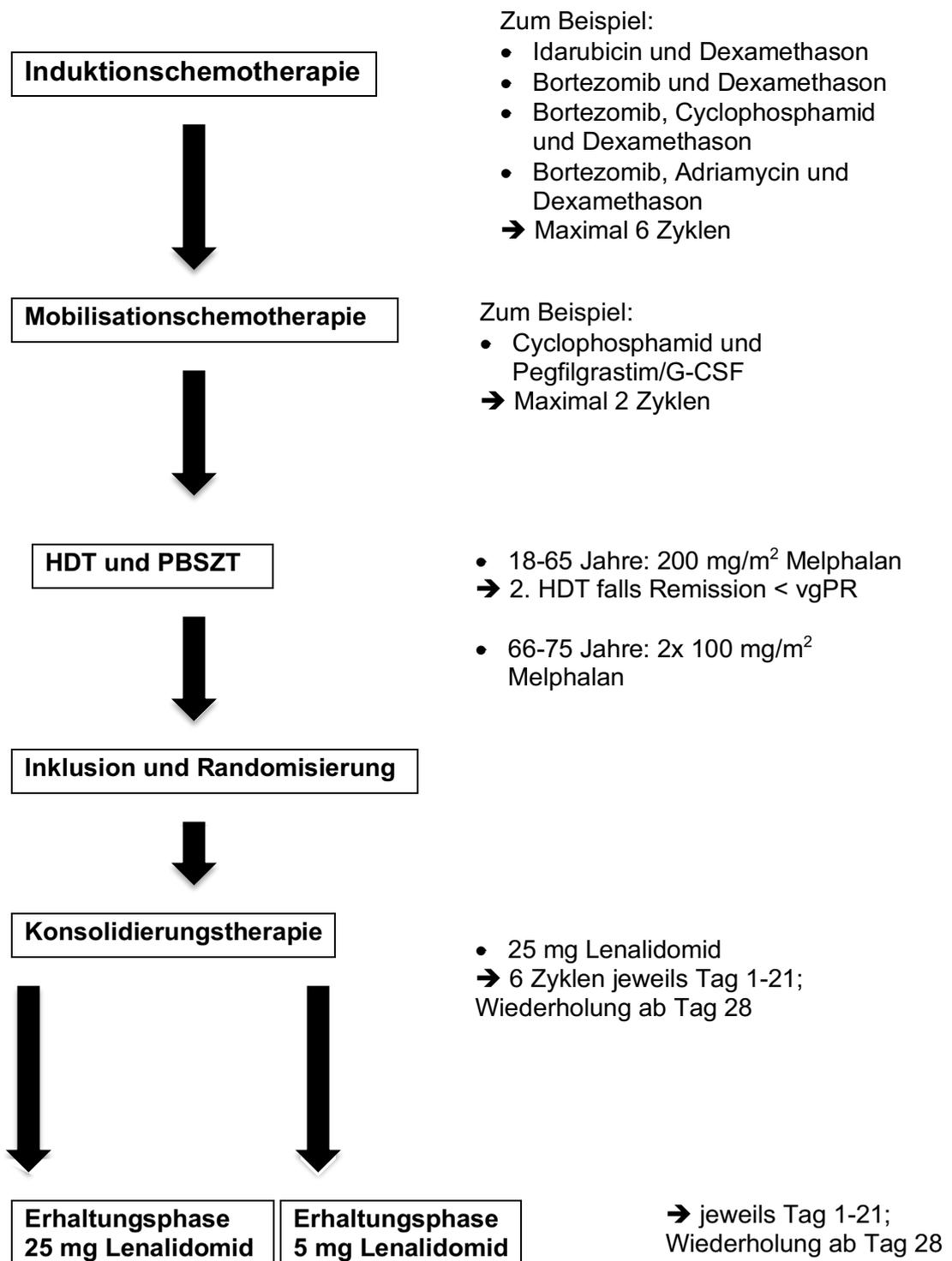


Abb. 1: Ablauf der Studie

### 2.1.1 Patienten und Behandlung

Diese erste Sicherheitsanalyse der klinischen Studie wurde begonnen, nachdem die ersten 50 Patienten die Konsolidierungsphase abgeschlossen hatten. Zu diesem Zeitpunkt waren 68 Patienten Teil der Studie, welche in einem Zeitraum von April 2009 bis September 2011 in die Studie eingeschlossen wurden. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

### 2.1.2 Die Therapieabschnitte

#### Die Induktionstherapie

Zum Zeitpunkt des Studienstarts waren sechs Zyklen einer Induktionstherapie erlaubt. Nach Erstdiagnose war das empfohlene Schema Idarubicin und Dexamethason (ID) mit Idarubicin (10 mg/m<sup>2</sup> per os, Tag 1-4 alle 28 Tage, 50% Dosisreduktion im ersten Zyklus) und Dexamethason (40 mg per os, Tag 1-4, 9-12 und 17-20, alle 28 Tage). Im Verlauf änderte sich diese Empfehlung auf Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>; Tag 1, 4, 8, 11; alle 28 Tage) und Dexamethason (40 mg per os, Tag 1-4, 9-12 und 17-20, alle 28 Tage) und schließlich auf Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, 4, 8, 11; alle 28 Tage), Cyclophosphamid (500 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, 8, 15) und Dexamethason (40 mg per os, Tag 1-4, 9-12 und 17-20, alle 28 Tage). Eine Induktionstherapie durfte maximal sechs Zyklen umfassen (Median 3).

#### Die Stammzellmobilisation

Zur Mobilisation der Stammzellen wurde vornehmlich Cyclophosphamid (2 g/m<sup>2</sup> i.v., Tag 1-2) gegeben. Dies konnte höchstens zweimal geschehen, im Median war allerdings nur eine Mobilisation notwendig. Zudem wurde die Gabe von Pegfilgrastim (6 mg Tag 5) oder alternativ G-CSF empfohlen. Anschließend erfolgte die Aphaese und Kryokonservierung der autologen PBSZT.

#### Die Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation

Die HDT wurde bei Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit 200 mg/m<sup>2</sup> Melphalan durchgeführt, im Anschluss erfolgte die autologe Stammzelltransplantation. Wurde damit nicht mindestens eine vgPR erreicht, so erfolgte nach drei Monaten eine weitere HDT, um eine bessere Remission zu gewährleisten. Älteren Patienten wurde eine Tandem-HDT appliziert, unabhängig vom Ansprechen auf die erste Gabe, mit einer zweimaligen Einnahme von 100 mg/m<sup>2</sup> Melphalan. Die Gabe von Wachstumsfaktoren

(Pegfilgrastim 6 mg am ersten Tag oder Palifermin) zur HDT wurde ebenfalls postuliert.

#### Konsolidierungstherapie

Mit der Konsolidierungstherapie wurde zwischen dem 90. und 120. Tag nach der letzten Hochdosistherapie begonnen und sie dauerte sechs Zyklen. Ein Zyklus dauert dabei 28 Tage. Alle Patienten erhielten am jeweils ersten Tag des neuen Zyklus einen Vorrat an Lenalidomid. Davon nahmen sie in den ersten 21 Tagen des Zyklus täglich 25 mg per os ein. Tag 22 - Tag 28 beinhaltete eine Pause der Lenalidomid-Einnahme. Auf Grund des hohen Risikos von thrombembolischen Ereignissen erhielten alle Patienten täglich eine orale Antikoagulation mittels Acetylsalicylsäure (ASS 100). Eine monatliche Bisphosphonattherapie ergänzte die Therapie.

#### Die Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie folgte der Konsolidierungsphase. Lenalidomid wurde abhängig von der Randomisierung dosiert und im gleichen zyklischen Rhythmus wie bei der Konsolidierungstherapie eingenommen. ASS 100 und Bisphosphonate wurden ebenso weiterhin eingenommen.

## Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verstehen und freiwilliges Unterschreiben des Behandlungsvertrags</li> <li>• Alter bei Unterschrift zwischen 18 und 75 Jahren</li> <li>• Fähigkeit der Umsetzung des Studienprotokolls</li> <li>• Keine PD nach Erhalt der HDT und ABSZT zwischen Tag 90 und 120. 2. HDT bei Ansprechen schlechter als vgPR oder altersbedingter Dosisminderung von Melphalan</li> <li>• <math>\leq 6</math> Induktionszyklen und <math>\leq 2</math> Mobilisierungszyklen; Induktion mit Bortezomib/Thalidomid erlaubt ebenfalls Vorbestrahlung</li> <li>• Bei ED dokumentiertes Paraprotein im Serum (<math>&gt; 0,5</math> g/dL) oder Urin (<math>&gt; 0,2</math> g/24h) oder freie LK in Serum (<math>&gt; 50</math> mg/L) bei pathologischem freie LK-Verhältnis</li> <li>• ECOG Status <math>\leq 2</math> bei Studieneinschluss (Index zur Lebensqualität der „<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>“)</li> <li>• Laborbefunde: „<i>Absolute Neutrophil Count</i>“ (ANC) <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math>;  totales Bilirubin <math>\leq 2,5</math> mg/dL;  Thrombozyten <math>\geq 100000/\mu\text{L}</math>;  Aspartat.Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\leq 3 \times \text{ULN}</math>; Einschluss bei Niereninsuffizienz möglich</li> <li>• Schwangerschaftsverhütung muss durchgeführt werden</li> <li>• <math>\geq 5</math> Jahre rückfallfrei von früheren malignen Tumorerkrankungen; Ausnahme Basaliome in aktueller Behandlung, Plattenepithel-Carcinome, Carcinoma in situ Cervix/Brust</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede ernsthafte Vorerkrankung/pathologischer Laborwert/psychiatrische Erkrankung, welche verhindern den Behandlungsvertrag zu unterschreiben</li> <li>• Schwangerschaft/Stillzeit</li> <li>• Jeder Zustand oder Laborwert, der den Teilnehmer in Gefahr bringen würde oder die Auswertung der Studien verfälschen könnte</li> <li>• Bekannte Allergie/ Unverträglichkeit gegen Thalidomid, Lenalidomid oder andere in der Studie eingesetzte Medikamente</li> <li>• Jede Hautreaktion <math>\geq</math> Grad 3 bei der Einnahme von Thalidomid oder ähnlichen Medikamenten</li> <li>• Vorherige Einnahme von Lenalidomid</li> <li>• Bekannte HIV- und/oder aktive Hepatitis A/B/C- Infektion</li> </ul>

Tab. 7: Ein- und Ausschlusskriterien

### 2.1.3 Die Lenalidomid-Dosierung

Damit jeweils ein neuer Zyklus begonnen werden konnte, mussten folgende Bedingungen stets erfüllt sein:

- Nachweis von  $\geq 1000$  neutrophilen Granulozyten / $\mu\text{L}$  Blut
- Nachweis von  $\geq 75000$  Thrombozyten / $\mu\text{L}$  Blut
- Jegliche Lenalidomid-bezogene Allergie, Hypersensibilität, Sinusbradykardie oder andere kardiale Arrhythmie, die aufgetreten war, mussten einen Schweregrad  $\leq$  Grad 1 haben
- Jede andere auf Lenalidomid basierende Toxizität durfte höchstens einen Schweregrad  $\leq$  Grad 2 haben

Waren diese Anforderungen nicht alle am ersten Tag des jeweiligen Zyklus erfüllt, so wurden die Patienten wöchentlich untersucht, bis alle Bedingungen gleichzeitig erfüllt waren und ein neuer Zyklus gestartet werden konnte. Sollte eine Einnahme von Lenalidomid für den Rest des letzten Zyklus pausiert worden sein oder konnte ein neuer Zyklus auf Grund von Toxizitäten erst verspätet begonnen werden, so wurde der neue Zyklus mit einer Dosisreduktion um 5 mg gestartet. Die systematische Dosisreduktion wird in Tabelle 8 dargestellt.

Lenalidomid Dosis-Reduktionsschema	
Start Dosierung	25 mg tägl., 21 Tage alle 28 Tage
Dosierung Level -1	20 mg tägl., 21 Tage alle 28 Tage
Dosierung Level -2	15 mg tägl., 21 Tage alle 28 Tage
Dosierung Level -3	10 mg tägl., 21 Tage alle 28 Tage
Dosierung Level -4	5 mg tägl., 21 Tage alle 28 Tage
Dosierung Level -5	5 mg alle 48 Std.; 21 Tage alle 28 Tage
Dosierung Level -6	Einnahme-Stopp von Lenalidomid

Tab. 8: Dosis-Reduktionsschema

Bei unerwünschten hämatologischen Ereignissen wurden diese spezieller differenziert, bevor eine Dosisreduktion erfolgte.

CTC Toxizität	Tag 2-14 des Zyklus	≥ Tag 15 des Zyklus
Grad 3 Neutropenie (ANC < 1000/mm <sup>3</sup> ) und Fieber (≥ 38,5°C) ODER Grad 4 Neutropenie (ANC < 500/mm <sup>3</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Einnahme</li> <li>• Wöchentliche Kontrollen</li> <li>• Falls Verbesserung der Neutropenie ≤ Grad 2, kann der Zyklus mit der nächst niedrigeren Dosis beendet werden</li> </ul>	Einnahme von Lenalidomid für den Rest des Zyklus pausieren
Thrombozytopenie ≥ Grad 3 (< 50000/mm <sup>3</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Einnahme</li> <li>• Wöchentliche Kontrollen</li> <li>• Falls Verbesserung der Thrombopenie ≤ Grad 2, kann der Zyklus mit der nächst niedrigeren Dosis beendet werden</li> </ul>	Einnahme von Lenalidomid für den Rest des Zyklus pausieren

Tab. 9: Dosisreduktion abhängig vom Schweregrad der hämatologischen AEs

## 2.2 Methoden

Innerhalb der ersten drei Zyklen wurden die Patienten jede Woche von einem Prüfarzt untersucht und dabei Vitalzeichen, Blutbild und Blutchemie bestimmt. Zusätzlich wurden die Patienten auf Toxizitäten untersucht, sie mussten einen Fragebogen zur Lebensqualität („*Quality-of-Life*“) ausfüllen und Frauen im gebärfähigen Alter machten einen Schwangerschaftstest. Toxizitäten wurden mittels „*Common toxicity criteria*“ (CTC) -Einteilung 3.0 objektiv evaluiert.

Alle Werte wurden zunächst als „*Case Report Form*“ (CRF) auf Papier dokumentiert, dann in ein Computerprogramm, die „*Electronic Case Report Form*“ (eCRF) übertragen und somit zur Auswertung im Koordinationszentrum für Klinische Studien (KKS) in Düsseldorf bereitgestellt.

Folgende Daten wurden dabei erfasst:

- Patientencharakteristika bei Erstdiagnose (Alter, Geschlecht, Subtyp, Salmon-Durie-Stadium, ISS-Stadium, Albumin,  $\beta$ 2-Globulin)
- Laborparameter im Screening (Hb, LDH, Thrombozyten)
- Patientencharakteristika und Laborparameter bei Einschluss in die Studie (ISS-Stadium,  $\beta$ 2-Globuline, Albumin, Hb, LDH, Thrombozyten)
- Behandlungsschemata vor Studieneinschluss (Induktionszyklen, Mobilisierungszyklen, Konditionierungsregime)
- Datum der letzten Hochdosistherapie, „*Screening*“- und „*Baseline*“-Datum (Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) bzw. des Behandlungsbeginns in der Studie
- Monatlicher Remissionsstatus
- Dosierung von Lenalidomid
- Progress und Überleben der Patienten
- Aufgetretene Toxizitäten (mit Schweregrad, Beginn und Ende)

Die Remissionen wurden anhand der *International Myeloma Working Group uniform response criteria* vor Eintritt in die Studie und anschließend monatlich bestimmt. Als einzige Abweichung davon wurde eine sCR nicht grundsätzlich durch eine Knochenmarkspunktion bestätigt.

Das Datum der ED oder HDT und des letzten FUs, beziehungsweise das Todes- oder Progressdatum wurde für das Ergebnis des OS beziehungsweise des PFSs genutzt. Die Statistik wurde mittels t-Test und Fisher-Test für unterschiedliche Variablen erhoben.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Analyse der primären und sekundären Studienziele

#### 3.1.1 Das Patientenkollektiv

Für diese Interimsanalyse wurden Daten von 68 Patienten erhoben, 50 davon beendeten die sechs Zyklen dauernde Konsolidierungsphase. Alle Patienten waren jünger als 74 Jahre, dabei lag der Median bei einem Alter von 64 Jahren (Spanne 37-73 Jahre).

Bei der ED befanden sich 50% der Patienten in Stadium I, 27% in Stadium II und 23% aller Patienten in Stadium III nach ISS. Die Subtypen waren wie folgt verteilt: 55% der Patienten hatten einen IgG Subtyp, 23% IgA und weitere 23% der Patienten hatten andere Subtypen.

Vor Beginn der Konsolidierungsphase erhielten alle Patienten eine Vortherapie. Im Median umfasste die Induktionsphase drei Zyklen bei einer Spanne von 1-6 Zyklen. Zur Induktionstherapie erhielten 25% des Kollektivs konventionelle Chemotherapeutika während 75% mit Bortezomib-haltigen Regimen behandelt wurden. Im Median reichte ein Mobilisierungszyklus aus, wobei die Spanne bei ein bis zwei Zyklen lag. Als Konditionierungsregime für die HDT und nachfolgende ABSZT wurde Melphalan in unterschiedlichen Dosierungen genutzt. Im Anschluss, nach Studieneinschluss, begann die Konsolidierungstherapie im Median 113 Tage (Spanne: 56-153 Tage) nach der letzten HDT.

Vor Behandlungsbeginn wurde der Remissionsstatus bestimmt. Eine sCR konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden, genauso wenig eine PD. 14% befanden sich bereits in einer CR, 53% in der vgPR und 31% hatten eine PR. Bei 2% der Patienten wurde eine SD festgestellt.

Eine Zusammenfassung der Patientencharakteristika beim Studieneinschluss zeigt die nachfolgende Tabelle 10.

Patientencharakteristika	N = 68
Alter (Jahre; Median, Spanne)	64 (37-73)
Geschlecht (M:F %)	58:42
MM Subtyp (IgG:IgA:Andere; %)	55:23:23
ISS Stage (1:2:3; %)	50:27:23
β2-Mikroglobuline (mg/dl; Median, Spanne)	3,0 (0,9-24,7)
Albumin (mg/dl; Median, Spanne)	4,1 (2,7-5,6)
Anzahl Induktionszyklen (Median, Spanne)	3 (1-6)
Art der Induktion (Bortezomib-haltig: andere; %)	75:25
Anzahl Mobilisierungszyklen (Median, Spanne)	1 (1-2)
Konditionierungsregime (M200:M100)	54:46
Zeit von HDT bis Baseline (Tage; Median, Spanne)	113 (56-153)

Tab. 10: Patientencharakteristika

### 3.1.2 Dosierung

Im ersten Zyklus der Konsolidierungsphase begannen alle Patienten mit täglich 25 mg Lenalidomid für 21 Tage. Traten Unverträglichkeiten auf, sollten die Prüfarzte eine Dosisanpassung nach Studienprotokoll durchführen. Dies wurde in Einzelfällen individuell gehandhabt.

Die Dosierungen im jeweiligen Zyklus sind Abbildung 2 zu entnehmen. Insgesamt nahmen am Ende des sechsten Zyklus noch über die Hälfte der Patienten, nämlich 53% aller Studienteilnehmer 25 mg Lenalidomid ein. 43% der verbliebenen Patienten mussten während der Konsolidierung ihre Dosis reduzieren, sodass 21% 20 mg, 6% 15 mg, 15% 10 mg und 2% 5 mg einnahmen. Gründe für die Dosisreduktion ergeben sich durch die hämatologischen und nicht-hämatologischen AEs, die im Folgenden ausführlich besprochen werden.

## Dosierungen während der Konsolidierungsphase

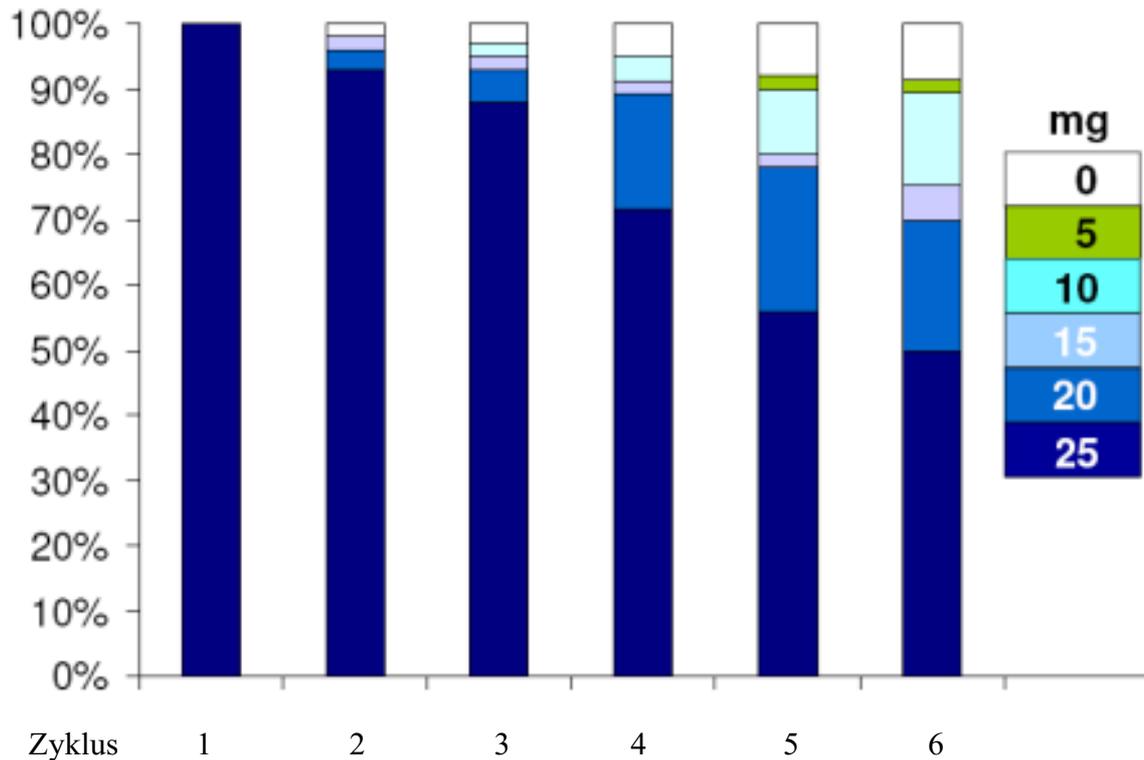


Abb. 2: Dosierung in Konsolidierungsphase

### 3.1.4 Ansprechraten

Das Ansprechen wurde an Hand der erzielten Remissionen ermittelt. Diese wurde bei Baseline und dann nach jedem neuen Zyklus bestimmt. Anfänglich zeigten 0% der Patienten eine sCR und 14% eine CR. Bei 53% konnte eine vgPR nachgewiesen werden, eine PR bei 31% aller Patienten. Nur 2% hatten eine SD, kein Patient eine PD. Nach sechs Zyklen der Konsolidierungstherapie konnte bei nahezu einem Drittel der Patienten eine verbesserte Remissionskategorie nachgewiesen werden. Drei Patienten erlitten einen frühen Rückfall des MMs, 10% der Patienten konnten eine sCR vorweisen. Bei 16% wurde eine CR bestätigt, bei 41% eine vgPR. 24% aller Studienteilnehmer zeigten eine PR, 2% eine SD. Eine PD trat bei 7% der Patienten auf. Abbildung 3 verdeutlicht dies und in Abbildung 4 wird die Verbesserung im Verlauf der Konsolidierungsphase veranschaulicht.

### Ansprechen auf die Konsolidierungstherapie

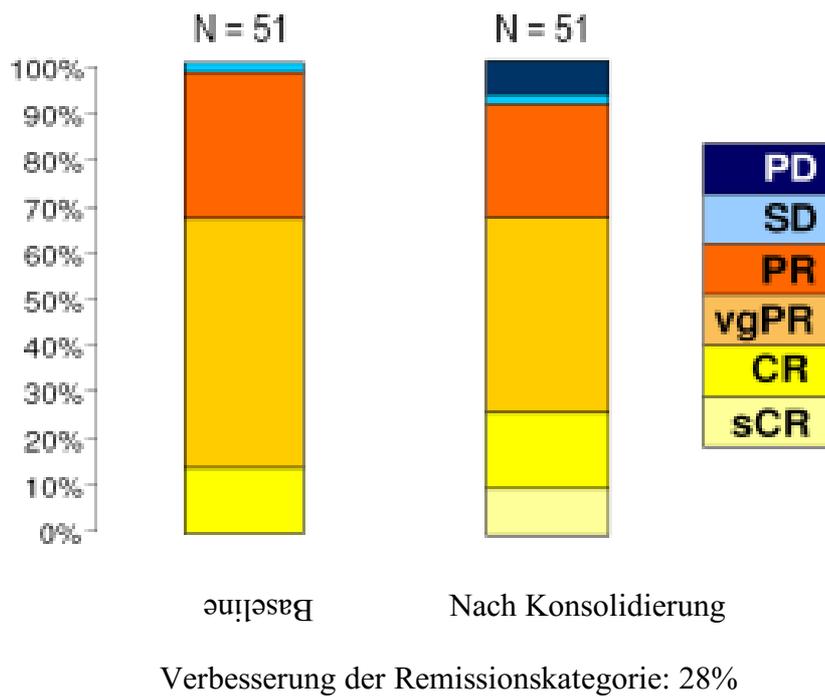


Abb. 3: Ansprechen nach Abschluss der Konsolidierungsphase

### Bestes Ansprechen während der Konsolidierungszyklen 1-6

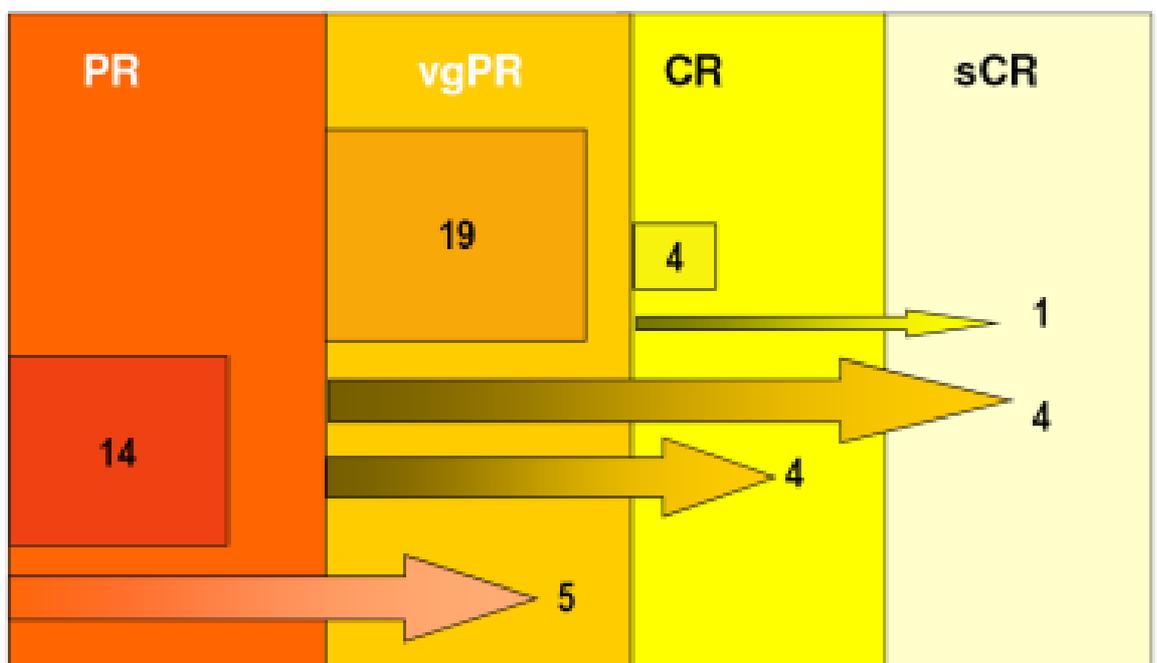


Abb. 4: Verbesserung der Remissionen während der Konsolidierungsphase (absolute Patientenzahl)

### 3.1.5 Toxizitäten

Von den insgesamt 68 Patienten überlebten 66 Patienten die sechsmonatige Konsolidierungsphase. Ein Patient verstarb bereits im ersten Konsolidierungszyklus plötzlich. Er wurde tot im Bett aufgefunden, eine durchgeführte Obduktion ergab keine weiteren Hinweise auf die Todesursache. Weitere drei Patienten erlitten einen frühen Progress ihrer Erkrankung und wurden somit aus der Studie ausgeschlossen. Vier Patienten des Kollektivs mussten auf Grund von AEs die Therapie vorzeitig abbrechen. Dreimal wurden neurologische AEs beschrieben, bei denen es einmal um eine Gedächtnisstörung handelte und in den beiden anderen Fällen um periphere Polyneuropathien. Bei einem weiteren Patienten traten innerhalb eines kurzen Zeitraums AEs verschiedener Genesen auf, dabei unter anderem kardiale, dermatologische und neurologische AEs. Außerdem brachen zwei Patienten die Studie selbstständig ab und erschienen nicht mehr zu den Kontrollterminen.

#### Hämatologische Toxizitäten

Zu den hämatologischen AEs wurden Anämie, Thrombozytopenie und daraus resultierende Blutungen, Leukozytopenie, Neutropenie und damit in Verbindung stehende Infektionen und nicht-neutropene Infektionen gezählt. Die Einteilung der AEs erfolgte streng nach CTC-Kriterien in Grad 1-4. Insgesamt betrachtet, konnten verhältnismäßig wenige AEs dritten und vierten Grades, jedoch viele milde Zytopenien beobachtet werden. 3% der Patienten boten eine Anämie Grad 3-4. Thrombozytopenien Grad 3-4 konnten bei 7% festgestellt werden, damit in Zusammenhang stehende Blutungen blieben völlig aus. 18% aller Patienten litten an Leukozytopenien dritten bis vierten Grades. Weitere 39% boten diesbezüglich Neutropenien. Damit in Verbindung standen bei 3% der Patienten schwere neutropene Infektionen mit Krankenhausaufenthalten und ergänzenden medikamentösen Behandlungen. Ferner konnten bei 7% aller Patienten Infektionen dritten bis vierten Grades, welche nicht auf Neutropenien zurückzuführen waren festgestellt werden. Dies ist in Tabelle 11 zusammengefasst.

Hämatologische AEs	°0-2 (%)	°3-4 (%)
Anämie	97	3
Thrombozytopenie	93	7
Blutung	100	0
Leukozytopenie	82	18
Neutropenie	61	39
Infektionen	93	7
Neutropene Infektionen	97	3

Tab. 11: Hämatologische AEs

### Nicht-hämatologische Toxizitäten

Insgesamt wurden folgende Punkte zu den nicht-hämatologischen AEs gezählt: Hautveränderungen, gastrointestinale Beschwerden, Schmerz, konstitutionelle Beschwerden, neurologische Symptome, hepatologische, nephrologische und kardiale Probleme.

Bei 2% aller Patienten zeigten sich Hautveränderungen Grad 3-4, insbesondere Exantheme. Unter dem Sammelbegriff der gastrointestinalen Beschwerden wurden unter anderem Obstipationen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Flatulenzen geführt. Bei keinem Patienten konnten dritt- bis viertgradige AEs nachgewiesen werden. Ebenfalls nur 2% aller Patienten gaben starke Schmerzen an. Darunter fielen sowohl muskuloskeletale Schmerzen als auch Myalgien, Kopf- und Bauchschmerzen und Zahnbeschwerden. Neurologische Beschwerden, zu denen allen voran periphere PNPs, Schwindel, Depressionen und Angstzustände gehörten aber auch Synkopen, Agitationen, Tremor und Gedächtnisstörungen konnten bei 7% aller MM-Patienten mit einem Schweregrad von 3-4 nachgewiesen werden. Renale und kardiale Beschwerden wurden jeweils bei 1% aller Studienteilnehmer beschrieben. Konstitutionelle Beschwerden wie zum Beispiel Fatigue und veränderte Leberwerte im dritt- bis viertgradigen Bereich konnten nicht nachgewiesen werden. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse liefert Tabelle 12.

Nicht-hämatologische AEs	°0-2 (%)	°3-4 (%)
Hautveränderungen	98	2
Gastrointestinal	100	0
Schmerz	98	2
Konstitutionelle Symptome	100	0
Neurologie	93	7
Leber	100	0
Niere	99	1
Herz	99	1

Tab. 12: Nicht-hämatologische AEs

## 3.2 Die Subgruppenanalyse nach Alter

### 3.2.1 Das Patientenkollektiv der Subgruppen

Zur besseren Beurteilung der Effektivität und Toxizität in Bezug auf das Alter wurden zwei Gruppen gebildet. 59% des Patientenkollektivs waren 65 Jahre alt oder jünger, wobei die Spanne von 37-65 Jahren reichte und im Median bei 55 Jahren lag. 41% aller Studienteilnehmer waren älter als 65 Jahre mit einer Spanne von 66-73 Jahren, hier lag der Median bei 69 Jahren. Die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen entsprach dem Gesamtkollektiv.

Die Subtypen des MMs waren im jüngeren Kollektiv wie folgte verteilt, IgG 56%, IgA 23% und die restlichen Subtypen wurden mit 21% zusammen gefasst. In der Gruppe der älteren Patienten lag die Verteilung ähnlich, IgG 54%, IgA 21% und weitere Subtypen 25%. Die jüngeren Patienten hatten zu 50% das ISS-Stadium I, zu 28% das Stadium II und zu 22% das Stadium III. Im älteren Patientenkollektiv konnte ebenfalls bei 50% das erste ISS Stadium nachgewiesen werden, zu 27% Das Stadium II und zu 23% das Stadium III. Hierbei, genau wie bei den Subtypen, zeigten sich also, bezogen auf das Alter, keine signifikanten Unterschiede. Auch die Anzahl der Induktionszyklen war mit drei Zyklen identisch, bei einer gleichen Spanne von 1-6 Zyklen. Hierbei wurde in der Gruppe der jüngeren Teilnehmer zu 71% Bortezomib-haltige und zu 21% andere Substanzen genutzt. Bei den älteren Patienten erhielten 63% Bortezomib-haltige Induktionen und 37% der Teilnehmer wurde mit anderen Substanzen behandelt. Die Anzahl der Mobilisierungszyklen war ebenfalls in beiden Subgruppen mit ein bis zwei Zyklen und einem Medianwert von einem Zyklus identisch.

Alle jüngeren Patienten erhielten einmalig 200 mg/m<sup>2</sup>/KOF Melphalan als Konditionierungsregime. Bei 17,5% dieser Studienteilnehmer musste die Konditionierung wiederholt werden, da nach der ersten Behandlung keine vgPR erreicht wurde. In der Gruppe der Patienten, die älter waren als 65 Jahre, erhielten alle Patienten eine Tandem-Hochdosischemotherapie mit zweimaliger Gabe von 100 mg/m<sup>2</sup>/KOF Melphalan, was bei älteren Patienten als besser verträglich postuliert wurde. Zusammenfassend ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich vom jüngeren zum älteren Patientenkollektiv, bezogen auf die Patientencharakteristika.

Patientencharakteristika < 66 Jahre	
Alter (Jahre; Median, Spanne)	55 (37-65)
Geschlecht (M.F %)	51:41
MM Subtyp (IgG:IgA:Andere; %)	56:23:21
ISS Stage (1:2:3; %)	50:28:22
β2-Mikroglobuline (mg/dl; Median, Spanne)	2,96 (1,2-24,3)
Albumin (mg/dl; Median, Spanne)	3,9 (2,7-44,2)
Anzahl Induktionszyklen (Median, Spanne)	3 (1-6)
Art der Induktion (Bortezomib-haltig: andere; %)	71:29
Anzahl Mobilisierungszyklen (Median, Spanne)	1 (1-2)
Konditionierungsregime (M200)	100%
Zeit von HDT bis Baseline (Tage; Median, Spanne)	112 (56-153)

Tab. 13: Patientencharakteristika < 66 Jahre

Patientencharakteristika > 65 Jahre	
Alter (Jahre; Median, Spanne)	69 (66-73)
Geschlecht (M.F %)	57:43
MM Subtyp (IgG:IgA:Andere; %)	54:21:25
ISS Stage (1:2:3; %)	50:27:23
β2-Mikroglobuline (mg/dl; Median, Spanne)	3,0 (1,7-13,6)
Albumin (mg/dl; Median, Spanne)	4,2 (3,2-64,8)
Anzahl Induktionszyklen (Median, Spanne)	3 (1-6)
Art der Induktion (Bortezomib-haltig: andere; %)	63:37
Anzahl Mobilisierungszyklen (Median, Spanne)	1 (1-2)
Konditionierungsregime (M200)	100%
Zeit von HDT bis Baseline (Tage; Median, Spanne)	114 (93-137)

Tab. 14: Patientencharakteristika > 65 Jahre

### 3.2.2 Dosierungen nach Alter

Sowohl im jüngeren als auch im älteren Patientenkollektiv konnte im ersten Zyklus bei allen Patienten mit einer Dosis von 25 mg gestartet werden. Im sechsten Zyklus pausierten in beiden Gruppen je drei Patienten mit der Einnahme von Lenalidomid auf Grund von AEs.

Im jüngeren Kollektiv erhielten nach sechs Konsolidierungszyklen 80% der Studienteilnehmer die Anfangsdosierung von 25 mg Lenalidomid oder eine hohe Dosierung von 20 mg. Nur jeweils 8% der Patienten nahmen am Ende der Konsolidierung 15 mg beziehungsweise 10 mg ein und lediglich bei 4% der jüngeren Patienten wurde die Dosis auf 5 mg reduziert.

In der Gruppe der über 65-jährigen Patienten erhielten nach sechs Zyklen noch 77% der Teilnehmer die Anfangsdosierung von 25 mg oder 20 mg. Nur 23% der Patienten des älteren Kollektivs erhielten eine Dosisreduktion auf 15 mg beziehungsweise 10 mg Lenalidomid. Keiner der älteren Patienten musste seine Dosierung auf 5 mg reduzieren. Insgesamt gesehen zeigten sich damit keine Unterschiede in beiden Gruppen hinsichtlich der möglichen maximalen Dosierung.

### 3.2.3 Toxizitäten nach Alter

#### Hämatologische Toxizitäten

Im jüngeren Patientenkollektiv konnte keine dritt- bis viertgradige Anämie nachgewiesen werden, in der älteren Patientengruppe bestätigte sich bei 7% eine derartige Anämie. Es kam bei 3% der unter 66-jährigen Patienten zu schwerwiegenderen Thrombozytopenien, im Vergleich dazu waren 14% der älteren Patienten von diesen Thrombozytopenien betroffen. Dennoch resultierte daraus in keinem der beiden Kollektive eine relevante Blutung. Es konnte bei 15% der jüngeren und 21% der älteren Studienteilnehmer Leukozytopenien dritten bis vierten Grades nachgewiesen werden. Schwere Neutropenien traten bei 33% der jüngeren und 46% der älteren Patienten auf. Damit in Zusammenhang stehende Infektionen Grad 3-4 konnten nur bei den unter 66-jährigen Patienten in 5% der Fälle bestätigt werden, die älteren Patienten waren davon nicht betroffen. Schwere nicht-neutropene Infektionen konnten in fast identischem Umfang mit 5% in dem jüngeren und 4% im älteren Kollektiv nachgewiesen werden. Statistisch zeigten sich dabei keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zusammen.

Hämatolog. AEs	Alter < 66 Jahre		Alter > 65 Jahre	
	°0-2 (%)	°3-4 (%)	°0-2 (%)	°3-4 (%)
Anämie	100	0	93	7
Thrombozytopenie	97	3	86	14
Blutung	100	0	100	0
Leukozytopenie	85	15	79	21
Neutropenie	67	33	54	46
Infektionen	95	5	96	4
Neutropene Infektionen	95	5	100	0

Tab. 15: Hämatologische AEs in Subgruppen

### Nicht-hämatologische Toxizitäten

Im Rahmen der präsentierten nicht-hämatologischen Toxizitäten wurde bereits darauf eingegangen, welche unterschiedlichen Symptome für die jeweilige Gruppe untersucht wurden. Dies gilt auch in diesem Abschnitt und wird daher nicht erneut erläutert. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse detailliert.

Insgesamt zeigten sich hier ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten. Es traten in beiden Gruppen verhältnismäßig wenige dritt- bis viertgradige Toxizitäten auf.

Unerwünschte AEs, die Hautveränderungen betrafen konnten im jüngeren Kollektiv nicht nachgewiesen werden, im älteren Kollektiv aber bei 4% der Patienten. Schwerwiegende gastrointestinale Beschwerden traten in beiden Gruppen nahezu gleichhäufig auf. 3% aller jüngeren und 4% der älteren Patienten klagten über derartige Symptome. In beiden Kollektiven konnten weder Schmerzen noch nephrologische oder konstitutionelle Beschwerden verzeichnet werden. Schwere neurologische Beschwerden traten bei 5% der jüngeren und 7% der älteren MM Patienten auf. Es konnte bei keinem der jüngeren Patienten ein höhergradiges hepatologisches Problem nachgewiesen werden, wobei 4% aller älteren Patienten darunter litten. Die gleiche Verteilung zeigte sich bei den kardiologischen Symptomen.

Auch hier ergaben sich statistisch keine frappierenden Unterschiede.

Nicht-hämatolog. AEs	Alter < 66 Jahre		Alter > 65 Jahre	
	°0-2 (%)	°3-4 (%)	°0-2 (%)	°3-4 (%)
Haut	100	0	96	4
Gastrointestinal	97	3	96	4
Schmerz	100	0	100	0
Konst. Beschwerden	100	0	100	0
Neurologie	95	5	93	7
Leber	100	0	96	4
Niere	100	0	100	0
Herz	100	0	96	4

Tab. 16: Nicht-hämatologische AEs in Subgruppen

## 4. Diskussion

### 4.1. Einleitung

Das MM ist eine Erkrankung, bei der ein Zusammenspiel aus vielen verschiedenen Einzelheiten prognoserelevant ist. Trotz immenser Fortschritte in der Therapie bleibt diese Krankheit bis heute unheilbar, wenngleich das mediane Überleben mittlerweile bei über acht Jahren (McCarthy et al., 2012) liegt. In dieser Arbeit wurde ein therapeutischer Ansatz gewählt, der als Ziel hatte, die Rezidivdauer nach einer Initialbehandlung mit HDT und ABSZT zu verlängern und gleichzeitig die Patienten mit möglichst wenigen Toxizitäten zu belasten. Dieser Ansatz wurde im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie verfolgt. Alle Patienten erhielten in der Düsseldorfer LenaMain-Studie während einer Konsolidierungsphase von insgesamt sechs Zyklen über drei Wochen hinweg 25 mg Lenalidomid, gefolgt von einer einwöchigen Pause der Studienmedikation. Eine Konsolidierung mit Lenalidomid in dieser hohen Dosierung direkt drei Monate nach einer ABSZT wurde bisher noch nie eingesetzt. Um keine unerwarteten Toxizitäten zu übersehen wurde eine erste Sicherheitsanalyse der LenaMain-Studie durchgeführt, nachdem 50 Patienten während der laufenden Studie die Konsolidierungsphase mit Lenalidomid abgeschlossen hatten. Eine zunächst wöchentliche, dann monatliche Untersuchung der Patienten gewährte eine engmaschige Registrierung von allen aufgetretenen AEs. Bei Bedarf wurden während der sechs Zyklen der Konsolidierungsphase Dosisveränderungen, abhängig von den aufgetretenen unerwünschten Ereignissen, vorgenommen. Die Sicherheitsanalyse beschäftigte sich allen voran mit diesen AEs; das Ansprechen auf die Therapie, gemessen in Remissionsraten, spielte eine untergeordnete Rolle. Im Rahmen der gesamten LenaMain-Studie war dabei jedoch das PFS das primäre Studienziel. Valide Aussagen diesbezüglich konnten allerdings nicht im Rahmen dieser ersten Sicherheitsanalyse getätigt werden. Erst die Gesamtanalyse der Studie wird eine repräsentative Auswertung bieten. Sekundäre Studienziele der Gesamtstudie sind Toxizität, „*Quality of life*“ und Überleben. Die hier vorliegende Sicherheitsanalyse konnte zeigen, dass eine sechsmonatige Konsolidierung mit 25 mg Lenalidomid effektiv und gut verträglich war und somit einer Fortführung der Studie nichts im Wege stand.

In der Literatur existieren diverse Studien mit ähnlichen Studienzielen. Als besonders interessant in Bezug auf diese erste Sicherheitsanalyse imponierten drei Studien. Zum einen setzte die französische Studiengruppe um Attal in der randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Doppelblindstudie „*Lenalidomide Maintenance after Stem-cell Transplantation for Multiple Myeloma*“ (Attal et al., 2012) Lenalidomid als

Erhaltungstherapie nach ABSZT ein. Das Patientenkollektiv bestand aus 614 Patienten, die jünger als 65 Jahre waren und nach Erstlinientherapie eine bessere Remissionskategorie als PD vorweisen konnten. Alle Patienten erhielten eine zwei Zyklen dauernde Konsolidierungstherapie mit 25 mg Lenalidomid täglich für 21 Tage bei einer Zykluslänge von 28 Tagen. Anschließend folgte die Erhaltungstherapie. Abhängig von der Randomisierung, nahmen die Studienteilnehmer der einen Gruppe täglich je nach Verträglichkeit 10-15 mg Lenalidomid ein, die Kontrollgruppe erhielt stattdessen einen Placebo. Die Therapie wurde fortgesetzt, bis ein Progress nachgewiesen wurde oder nicht tolerierbare Toxizitäten auftraten. Das primäre Studienziel dieser Arbeit war das PFS, als sekundäre Studienziele wurden Ansprechen, EFS und OS deklariert.

Als zweite wichtige Studie publizierten McCarthy et al. ebenfalls eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Doppelblindstudie (*„Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma“*) in der, ähnlich zu Attal et al., die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach ABSZT untersucht werden sollte. Es wurden 460 Patienten, die jünger als 71 Jahre waren und bessere Remissionskategorien als PD erreicht hatten in die Studie eingeschlossen. Die Teilnehmer der einen Studiengruppe erhielten als Erhaltungstherapie täglich 10 mg Lenalidomid, diese Dosierung wurde gegebenenfalls auf 15 oder 5 mg Lenalidomid angepasst. Die Kontrollgruppe erhielt dementsprechend täglich einen Placebo. Eine Konsolidierungsphase nach ABSZT erfolgte nicht. Auch hier wurde das PFS als primäres Studienziel definiert.

In der dritten Arbeit veröffentlichten Sonneveld et al. im Jahr 2012 die randomisierte, nicht verblindete Phase-III-Studie *„Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients with newly diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase-III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial“* (Sonneveld et al., 2012). 827 Patienten, zwischen 18 und 65 Jahren wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe, Arm A, erhielt eine Induktion mittels Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD) und eine Erhaltungstherapie mit 50 mg Thalidomid täglich. Die andere Studiengruppe, Arm B, erhielt als Induktion statt Vincristin Bortezomib (PAD) und auch Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen) in der Erhaltungsphase. Zwischen den beiden Therapieabschnitten erfolgte eine Hochdosistherapie mit 200 mg/m<sup>2</sup> Melphalan und die ABSZT. Im Studienprotokoll wurde, beziehungsweise auf die *„Hematology-Oncology-Cooperativ-Group“* (HOVON) und die *„German-Multicenter-Myeloma-Group“* (GMMG) festgelegt, welche Studienteilnehmer einen und welche Teilnehmer

zwei Zyklen der Hochdosistherapie erhielten. Das primäre Studienziel war das PFS beider Gruppen. Als sekundäre Studienziele wurden OS und Toxizitäten bestimmt.

## 4.2 Toxizitäten

### 4.2.1 Dosierung

Dass eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach HDT und ABSZT das PFS verbessert konnte sowohl durch Attal et al. (Attal et al., 2012) als auch durch McCarthys Studie (McCarthy et al., 2012) belegt werden. Beide Arbeiten setzten jedoch im Rahmen der Erhaltungstherapie eher niedrige Dosierungen von 10-15 mg Lenalidomid täglich ein. Im Gegensatz dazu war es Ziel der LenaMain-Studie herausfinden, ob auch höhere Dosierungen, also 25 mg, unmittelbar nach einer ABSZT als Konsolidierungs- und Erhaltungsphase gut verträglich und gleichzeitig effektiver waren als die bis dato publizierten Daten. Ein direkter Vergleich zwischen den Studien von Attal et al., McCarthy et al., Sonneveld et al. und der LenaMain konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht gezogen werden, da die Studien unterschiedlich aufgebaut waren. Hinsichtlich der Konsolidierung zeigte sich, dass die in unserer Studie verwendeten hohen Dosierungen über einen sechs Zyklus dauernden und damit vergleichsweise langen Zeitraum, verabreicht und toleriert wurden. Auch Attals Studie wählte als Konsolidierung eine Dosierung von 25 mg jedoch wurde diese Konsolidierungstherapie nur für zwei Zyklen durchgeführt und die Erhaltung mit 10-15 mg oder einem Placebo fortgeführt. McCarthy verzichtete vollständig auf eine Konsolidierungsphase und schloss die Erhaltungsphase sofort an. Hinsichtlich der Erhaltungstherapie erhielten die Studienteilnehmer in Attals Studie, 5-15 mg Lenalidomid. Aus beiden Studien von McCarthy und Attal ging nicht hervor, wie häufig Dosierungen im Laufe der Erhaltungstherapie verändert wurden, sodass diesbezüglich keine Schlüsse auf eine gute Verträglichkeit gezogen werden konnten. Die LenaMain-Studie war die erste Studie, die über einen deutlich längeren Zeitraum als alle genannten Arbeiten eine hohe Dosierung mit 25 mg gewählt hatte. Dies galt sowohl zur Konsolidierung für die gesamte Studiengruppe, als auch zur Erhaltung, für die in Arm A randomisierten Patienten, die als Erhaltungstherapie 25 mg Lenalidomid erhielten. Nach Beendigung der Konsolidierung nahmen in der LenaMain-Studie noch über 50% der Studienteilnehmer die Anfangsdosis und 74% aller Patienten nahmen eine hohe Dosierung von 25 mg oder 20 mg ein. Nur vier von 68 Patienten mussten auf Grund von unerwünschten Ereignissen die Konsolidierung mit Lenalidomid abbrechen. So konnte gezeigt werden,

dass eine hohe Dosierung von Lenalidomid bereits während der Konsolidierung über sechs Zyklen gut verträglich war. Diese von uns generierten Daten deckten sich mit den Veröffentlichungen von Attal und McCarthy und zeigten, dass die Abbruchraten insgesamt bei weniger als 28% lagen. In der Studie von Sonneveld et al. (Sonneveld et al., 2012) gab es vergleichsweise höhere Abbruchraten von je 32% in beiden Gruppen auf Grund von Rückfällen oder Progress der Erkrankung. Die Erhaltungsphase konnten regulär nur 27% der VAD-Kohorte und 47% der PAD-Kohorte nach zwei Jahren abschließen. Dies implizierte, dass eine Induktionstherapie mit Vincristin oder Bortezomib und/oder eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib oder Thalidomid im Vergleich zu Lenalidomid als Konsolidierungs- und/oder Erhaltungstherapie als weniger geeignet zu erachten sei.

#### 4.2.2 Unerwünschte Ereignisse

Im Verlauf dieses Absatzes beziehe sich alle Angaben auf AEs dritten bis vierten Grades. Die Tabellen 17 und 18 geben einen Überblick über die nicht-hämatologischen und hämatologischen AEs aller bisher genannten Studien. Unsere Ergebnisse zeigten, dass Lenalidomid gut verträglich war und auch bei Dosierungen von 25 mg nur wenige höhergradige AEs dokumentiert werden konnten. Auch Attal und McCarthy verzeichneten ähnliche Ergebnisse, da AEs zwar häufiger in der Lenalidomid- als in der Placebogruppe auftraten, aber insgesamt gesehen nur wenige Patienten von dritt- bis viertgradigen AEs betroffen waren. Sowohl in der LenaMain-Studie als auch in den publizierten Daten von Attal et al. und McCarthy et al. waren nie mehr als 7% der Patienten von nicht-hämatologischen AEs betroffen. Sonneveld et al. publizierten ähnliche Daten im Rahmen der Erhaltungsphase mit Thalidomid oder Bortezomib. So waren ebenfalls nicht mehr als 8% aller Patienten des Thalidomid-Erhaltungsarms von dritt- bis viertgradigen AEs betroffen. Durch die Erhaltungstherapie mit Bortezomib sogar nur 5%. Neurologische AEs waren sowohl in der LenaMain-Studie als auch bei McCarthy mit jeweils 7% die führenden Beschwerden der nicht-hämatologischen AEs. Sonneveld verzeichnete bei sogar 8% aller Studienteilnehmer der Thalidomidgruppe neurologische Beschwerden und bei 5% aller Patienten, die Bortezomib als Erhaltungstherapie einnahmen. In Attals Studie gaben allerdings nur 3% neurologische Beschwerden an. Bezogen auf Hautprobleme gaben allerdings 7% aller Studienteilnehmer Attals höhergradige Beschwerden an, hier boten aber nur 4% von McCarthys Patienten und lediglich 2% aller LenaMain-Teilnehmer AEs, in Sonnevelds Studie finden sich keine Daten zu Hautproblemen. Konstitutionelle Probleme traten

sowohl bei Attal als auch bei McCarthy zu nahezu gleichen prozentualen Anteilen auf (6% : 5%). Nur jeweils 1% der Studienteilnehmer aus Sonnevelds Erhaltungsgruppen litt an diesen AEs. In der LenaMain-Studie konnten keine dritt- oder viertgradigen AEs dokumentiert werden, ebenfalls gab kein Patient höhergradige gastrointestinale Beschwerden in der LenaMain-Studie an. Bei Attals und McCarthy Studie und dem Thalidomidarm von Sonnevelds Studie hatten jeweils 4%, in der Bortezomibkohorte von Sonneveld 5% der Patienten Probleme mit abdominellen Beschwerden. Über stärkere Schmerzen klagten 3% von Attals Patienten und 2% der LenaMain-Teilnehmer und der Patienten von McCarthy. Sonneveld veröffentlichte dazu keine Daten. Renale und kardiale AEs traten zu jeweils nur einem Prozent in der LenaMain-Studie auf. Bei McCarthy wurden keine Beschwerden dazu verzeichnet und Attal machte dazu keine Angaben. In Sonnevelds Thalidomidarm waren 2% und im Bortezomibarm 3% der Patienten von kardialen AEs betroffen, zu renalen AEs lagen keine Daten vor. Hepatologische Beschwerden wurden bei weder in der LenaMain-Studie noch bei McCarthy dokumentiert, in Attals und Sonnevelds Studie gab es erneut keine Daten.

Nicht-hämatolog. AEs (°3-4)	LenaMain (%)	McCarthy et al. (%)	Attal et al. (%)	Sonneveld et al. (%)	
				VAD	PAD
Neurologie	7	7	3	8	5
Haut	2	4	7	-	-
Konst. Beschwerden	0	5	6	1	1
Gastrointestinal	0	4	4	4	5
Schmerz	2	2	3	-	-
Niere	1	0	-	-	-
Herz	1	0	-	2	3
Leber	0	0	-	-	-

Tab. 17: Nicht-hämatologische AEs im Vergleich

Es fiel auf, dass in den Studien von LenaMain, McCarthy und Attal mehr hämatologische als nicht-hämatologische AEs dokumentiert wurden, bei Sonneveld war die Verteilung nahezu identisch. Das am häufigsten aufgetretene AE verglichen mit allen AEs in den hier besprochenen Studien, mit Ausnahme der Studie von Sonneveld, war die Neutropenie. Keiner der Studienteilnehmer des Bortezomibarms von Sonneveld litten an einer Neutropenie und nur 1% aller Thalidomid-Patienten. In der LenaMain-Studie wurde bei 39% aller Studienteilnehmer eine höhergradige Neutropenie nachgewiesen. Bei McCarthy waren es schon 45% und bei Attal waren sogar über die Hälfte aller Studienteilnehmer, die Lenalidomid einnahmen, nämlich 51% von einer

Neutropenie betroffen. Schwere neutropene Infektionen traten in allen Studien widererwarten selten auf, wobei 6% von McCarthys Patienten, lediglich 3% der LenaMain-Teilnehmer und nur 1% von Attals Patienten über neutropene Infektionen berichteten. Sonneveld unterschied nicht zwischen neutropenen und nicht-neutropenen Infektionen, verzeichnete aber insgesamt häufig höhergradige Infektionen (Thalidomidarm: 18%, Bortezomibarm 24%). Das zeigte, dass vorhandene Neutropenien nicht zwangsläufig zu gefährlichen Infektionen führen müssen. Auch nicht-neutropene Infektionen traten verhältnismäßig häufig auf. McCarthy dokumentierte bei 16% und Attal bei 13% ihrer Patienten dritt- bis viertgradige nicht-neutropene Infektionen, während nur 7% aller LenaMain-Teilnehmer an einer solchen Infektion litten. Eine Thrombozytopenie traten bei Attal und bei McCarthy zu jeweils 14% auf, auch hier wurden in der LenaMain-Studie mit nur 7% deutlich weniger AEs dokumentiert. Sonneveld dokumentierte nur bei 2% der Patienten des Thalidomidarms und 4% der Bortezomibkohorte eine Thrombozytopenie. Bei 5% der Patienten von McCarthys Studiengruppen trat eine Anämie auf, bei Attal und LenaMain jeweils bei 3% und bei Sonneveld jeweils nur 1%. Blutungen wurden in keiner der Studien nachgewiesen beziehungsweise dokumentiert.

Hämatolog. AEs (°3-4)	LenaMain (%)	McCarthy et al. (%)	Attal et al. (%)	Sonneveld et al. (%)	
				VAD	PAD
Neutropenie	39	45	51	1	0
Neutropene Infektion	3	6	1	-	-
Nicht-neutropene Infektionen	7	16	13	-	-
Infektionen	-	-	-	18	24
Thrombopenie	7	14	14	2	4
Anämie	3	5	3	1	1
Blutung	0	-	-	-	-

Abb. 18: Hämatologische AEs im Vergleich

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass eine Therapie mit Lenalidomid auf Grund der geringen Abbruchraten (< 20%) deutlich verträglicher zu sein schien, als der Therapieansatz mit Thalidomid von Sonneveld. Es brachen 30% der VAD-Gruppe auf Grund von Toxizitäten die Therapie vorzeitig ab. Zudem mussten 11% der Patienten, die Bortezomib einnahmen, während der Induktionsphase die Therapie beenden. Dies implizierte, dass trotz recht guten Ansprechens zu Beginn, keine der beiden Therapieansätze dieser Studie langfristig durchführbar war. Zudem gestaltete sich die

Auswertung der Studie als schwierig, da Bortezomib sowohl zur Induktions- als auch zur Erhaltungstherapie genutzt wurde und Thalidomid nur in der VAD-Gruppe als Erhaltungstherapie. Beide Patientengruppen hatten demnach nicht die gleiche Ausgangssituation um unterschiedliche Erhaltungsansätze zu vergleichen oder, vice versa, nicht die gleiche Erhaltungstherapie um unterschiedliche Induktionen zu analysieren. Es blieb also offen, ob letztendlich die Induktionstherapie, die Erhaltungstherapie oder die Kombination von beiden für die vorliegenden Ergebnisse ausschlaggebend waren.

Im Vergleich dazu zeigten die Ergebnisse der drei Studien, die Lenalidomid einsetzten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Toxizität, wenngleich die LenaMain-Studie tendenziell weniger AEs dokumentieren konnte bei einer zu 75% höheren Dosierung von Lenalidomid als in den anderen Studien.

Auf Grund der unterschiedlichen Altersgrenzen und der nicht erfolgten Aufteilung in Subgruppen, konnten speziell in Bezug auf ältere Patienten keine adäquaten Vergleiche mit den bisher publizierten Studien erfolgen. Die Patienten von Attal et al. waren alle jünger als 65 Jahre, dies entsprach der Altersgruppe des jüngeren Patientenklientels in der LenaMain-Studie. Insgesamt gesehen konnten in Bezug auf die AEs keine wesentlichen Unterschiede dargestellt werden. Lediglich in der Studie von Attal et al. kam es zu deutlich mehr Neutropenien (51%), während in der jüngeren Patientengruppe der LenaMain Studie nur 33% der Studienteilnehmer unter Neutropenien litten. McCarthy et al., die die Patienten bis zum 71. Lebensjahr beobachteten, gaben insgesamt bei 45% aller, mit Lenalidomid behandelten Patienten, eine Neutropenie an. Dies deckte sich in etwa mit der Gruppe der älteren Patienten der LenaMain-Studie, da hier 46% der Teilnehmer von Neutropenien betroffen waren. Trotz alledem konnten keine objektiven Vergleiche, bezogen auf das Alter der Patienten, durchgeführt werden. Durch die Subgruppenanalyse der LenaMain-Studie konnte aber erstmals gezeigt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen gab, wenngleich ältere Patienten minimal häufiger von AEs dritten bis vierten Grades betroffen waren.

### 4.3 Effektivität

Der Erfolg beziehungsweise die Effektivität der Studien konnte an Verbesserungen der Remissionskategorien gemessen werden. Tabelle 19 gibt einen Überblick über die verglichenen Remissionskategorien.

In der LenaMain-Studie wurde zum Studieneintritt die Remission der Patienten bestimmt. Hierbei erzielte kein Studienteilnehmer eine sCR aber auch keiner eine PD, 14% hatte eine CR, 53% eine vgPR, 31% eine PR und bei 2% konnte eine MRSD nachgewiesen werden. Attal et al. veröffentlichten in ihrer Studie ähnliche Remissionen vor Beginn der Erhaltungsphase mit Lenalidomid. Auch hier wurde bei keinem Patienten eine sCR oder PD nachgewiesen. Es erzielten 5% der Studienteilnehmer eine CR, 56% eine vgPR, 38% eine PR und 1% eine SD. Sonneveld et al. veröffentlichten nach durchgeführter Induktion die ersten Remissionen beider Gruppen (VAD: CR 2%, nCR  $\geq$  5%, vgPR  $\geq$  14%, PR  $\geq$  54% und PAD: CR 7%, nCR  $\geq$  11%, vgPR  $\geq$  42%, PR  $\geq$  78%). McCarthy et al. publizierten keine Ergebnisse zu den erreichten Remissionsraten. Diese Daten zeigten, dass in allen Studien die Ausgangsremissionen ähnlich und somit vergleichbar waren.

Nach der sechsmonatigen Konsolidierungstherapie mit 25mg Lenalidomid erzielten ein Drittel aller Studienteilnehmer der LenaMain-Studie eine bessere Remissionskategorie. Im Detail ergab sich folgende Verteilung: sCR 10% , CR 16%, vgPR 41%, PR 24%, SD 2% und PD 7%. Attal veröffentlichte keine Daten zu den Remissionen nach zweimonatiger Konsolidierung. Allerdings postulierte er, dass sich nach zweimonatiger Konsolidierung die Remissionskategorien von 58% auf 69% verbesserten, bezogen auf eine CR und vgPR. Erst nach Abschluss der dreimonatigen Erhaltungsphase mit 10-15 mg Lenalidomid erfolgte eine erneute Auswertung der Remissionen. Weiterhin erzielte keiner der Studienteilnehmer eine sCR. Bei 29% der Patienten konnte eine CR nachgewiesen werden, bei 55% eine vgPR, bei 15% eine PR und 1% hatte wie zu Beginn eine SD. Sonnevelds VAD-Arm erzielte bei 24% eine CR,  $\geq$  34% eine nCR,  $\geq$  56% eine vgPR und  $\geq$  54% eine PR. Im PAD-Arm konnten bei 36% der Patienten eine CR nachgewiesen werden,  $\geq$  49% hatten eine nCR,  $\geq$  76% eine vgPR und  $\geq$  90% eine PR. Beide Arme zeigten ein ähnliches, gutes Ansprechen auf die unterschiedlichen Therapieansätze. Bei 23% (VAD-Kohorte) bzw. 24% (PAD-Kohorte) der Patienten konnten Verbesserungen der Remissionskategorien nachgewiesen werden. Aber keiner von Sonnevelds Patienten konnte eine sCR im Rahmen der Studie erzielen. Bei Attal et al. wurde zwar nach Abschluss der Erhaltungstherapie ein Ansprechen von 84% CR und vgPR erreicht aber blieb der Nachweis einer sCR vollständig aus. LenaMain hingegen

zeigte zu 67% eine Verbesserung der Remissionen, wobei 10% aller Studienteilnehmer eine sCR erzielten, 16% eine CR und sogar noch 41% eine vgPR.

Zusammenfassend konnte also initial keiner der Patienten der LenaMain-Studie oder der Studien von Attal oder Sonneveld eine sCR vorweisen. Nur bei LenaMain zeigte sich bereits nach Abschluss der Konsolidierungsphase ein vielversprechender Erfolg durch die deutlichen Verbesserungen der Remissionen, vor allem bezogen auf die sCR.

	LenaMain (%) Konsolidierung		Attal et al. (%) Erhaltung		Sonneveld et al. (%) Erhaltung			
	vor	nach	vor	nach	VAD		PAD	
Remission	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
sCR	0	10	0	0	0	0	0	0
CR	14	16	5	29	2	24	7	36
nCR	-	-	-	-	≥ 5	≥ 34	≥ 11	≥ 49
vgPR	53	41	56	55	≥ 14	≥ 56	≥ 42	≥ 76
PR	31	24	38	15	≥ 54	≥ 54	≥ 78	≥ 90
SD	2	2	1	1	-	-	-	-
PD	0	7	0	0	-	-	-	-

Tab. 19: Remissionskategorien im Vergleich

Wie sich die Therapie mit Lenalidomid in unterschiedlichen Dosierungen auf das entscheidende, primäre Zielkriterium auswirkt, werden allerdings erst die Auswertungen von Langzeit-FUs zeigen können.

## 4.4 Konsequenzen und Ausblick

Die Zusammenschau der Daten dieser ersten Sicherheitsanalyse der prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie LenaMain zeigte, dass nach HDT und ABSZT im Rahmen der Erstlinientherapie bei Patienten mit MM eine Konsolidierungsphase mit 25 mg Lenalidomid gut vertragen wurde und keine Sicherheitsbedenken gegen die Fortführung der Studie vorlagen. Von 68 Studienteilnehmern konnten 58 Patienten in die Erhaltungsphase der Studie eintreten, vier mussten auf Grund von AEs abbrechen, drei Patienten erlitten einen frühen Progress, zwei Patienten erschienen aus persönlichen Gründen nicht mehr zu den vorgeschriebenen Untersuchungen, und ein Patient verstarb plötzlich und trotz Obduktion ungeklärt. Die Abbruchrate wegen Toxizitäten lag dementsprechend bei 6%. Es konnte bei einem Dreiviertel der Patienten eine Dosierung von mehr als 20 mg Lenalidomid beibehalten werden. Dies zeigte, dass das Konzept einer hochdosierten Lenalidomid-Therapie gut durchführbar war.

Die Toxizität wurde durch Neutropenien und Infektionen bestimmt. Es war bereits durch vorausgegangene Studien bekannt, dass Lenalidomid einen Einfluss auf die Hämatopoese hatte, daher wurde ein Nachweis von Neutropenien bei 39% aller Patienten erwartet. Es zeigte sich zudem kein signifikanter Unterschied bei den älteren Patienten. Die geringe Rate an schweren Infektionen von 7% erschien vor dem Hintergrund der unheilbaren Krebserkrankung tolerabel. Schwere nicht-hämatologische AEs mit dem Schweregrad 3-4 blieben unter 10%, wobei neurologische Beschwerden den höchsten Stellenwert einnahmen.

Zudem war die Therapie effektiv. Über ein Drittel der Probanden konnten nach sechs Zyklen eine verbesserte Remissionskategorie vorweisen. Besonders hervorzuheben sei dabei, dass bei 26% eine CR oder sogar sCR nachgewiesen werden konnte, obwohl zum Studieneintritt bei keinem Teilnehmer eine sCR und bei nur 14% der Erkrankten eine CR dokumentiert wurde.

Zusammenfassend sprachen die Ergebnisse dieser Arbeit für die Fortführung der Studie. Dies wurde auch durch die Entscheidung des unabhängigen „*Data Monitoring Committee*“, dem diese Daten vorgelegt wurden, bestätigt. Als Konsequenz aus dieser Analyse sollte besonders gründlich auf Infektionen geachtet werden, um diese schnellstmöglich adäquat antibiotisch zu behandeln. Weitere Konsequenzen ergaben sich aus dieser Analyse nicht für den klinischen Alltag.

Mit Spannung werden die Ergebnisse, der im Protokoll festgelegten Interims- und finalen Analyse erwartet, die nach 48 beziehungsweise 96 Patienten mit progressiver Erkrankung durchgeführt werden.

## 5. Literaturverzeichnis

Anderson, K.C. (2005): Lenalidomide and Thalidomide: Mechanisms of Action—Similarities and Differences. *Seminars in Hematology, Lenalidomide and Thalidomide: An Evolving Paradigm for the Management of Multiple Myeloma* 42, Supplement 4, S3–S8. doi:10.1053/j.seminhematol.2005.10.001

Attal, M., Harousseau, J.-L., Leyvraz, S., Doyen, C., Hulin, C., Benboubker, L., Agha, I.Y., Bourhis, J.-H., Garderet, L., Pegourie, B., Dumontet, C., Renaud, M., Voillat, L., Berthou, C., Marit, G., Monconduit, M., Caillot, D., Grobois, B., Avet-Loiseau, H., Moreau, P., Facon, T. (2006): Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 108, 3289–3294. doi:10.1182/blood-2006-05-022962

Attal, M., Lauwers-Cances, V., Marit, G., Caillot, D., Moreau, P., Facon, T., Stoppa, A.M., Hulin, C., Benboubker, L., Garderet, L., Decaux, O., Leyvraz, S., Vekemans, M.-C., Voillat, L., Michallet, M., Pegourie, B., Dumontet, C., Roussel, M., Leleu, X., Mathiot, C., Payen, C., Avet-Loiseau, H., Harousseau, J.-L. (2012): Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 366, 1782–1791. doi:10.1056/NEJMoa1114138

Bruns, I., Cadeddu, R.-P., Brueckmann, I., Fröbel, J., Geyh, S., Büst, S., Fischer, J.C., Roels, F., Wilk, C.M., Schildberg, F.A., Hünerlitürkoglu, A.-N., Zilkens, C., Jäger, M., Steidl, U., Zohren, F., Fenk, R., Kobbe, G., Brors, B., Czibere, A., Schroeder, T., Trumpp, A., Haas, R. (2012): Multiple myeloma–related deregulation of bone marrow–derived CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 120, 2620–2630. doi:10.1182/blood-2011-04-347484

Castelli, R., Gualtierotti, R., Orofino, N., Losurdo, A., Gandolfi, S., Cugno, M. (2013): Current and Emerging Treatment Options for Patients with Relapsed Myeloma. *Clin Med Insights Oncol* 7, 209–219. doi:10.4137/CMO.S8014

Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group (2003): *Br. J. Haematol.* 121, 749–757.

Dimopoulos, M.A., Chen, C., Spencer, A., Niesvizky, R., Attal, M., Stadtmauer, E.A., Petrucci, M.T., Yu, Z., Olesnyckyj, M., Zeldis, J.B., Knight, R.D., Weber, D.M. (2009): Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 23, 2147–2152. doi:10.1038/leu.2009.147

Dimopoulos, M.A., Hussein, M., Swern, A.S., Weber, D. (2011): Impact of lenalidomide dose on progression-free survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 25, 1620–1626. doi:10.1038/leu.2011.126

Dimopoulos, M.A., Kastiris, E., Rosinol, L., Bladé, J., Ludwig, H. (2008): Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22, 1485–1493. doi:10.1038/leu.2008.131

Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M., Prince, H.M., Harousseau, J.-L., Dmoszynska, A., Miguel, J.S., Hellmann, A., Facon, T., Foà, R., Corso, A., Masliak, Z., Olesnyckyj, M., Yu, Z., Patin, J., Zeldis, J.B., Knight, R.D. (2007): Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 357, 2123–2132. doi:10.1056/NEJMoa070594

Durie, B.G. (2001): The epidemiology of multiple myeloma. *Semin. Hematol.* 38, 1–5

Durie, B.G., Harousseau, J.-L., Miguel, J.S., Bladé, J., Barlogie, B., Anderson, K., Gertz, M., Dimopoulos, M., Westin, J., Sonneveld, P., Ludwig, H., Gahrton, G., Beksac, M., Crowley, J., Belch, A., Boccadaro, M., Turesson, I., Joshua, D., Vesole, D., Kyle, R., Alexanian, R., Tricot, G., Attal, M., Merlini, G., Powles, R., Richardson, P., Shimizu, K., Tosi, P., Morgan, G., Rajkumar, S.V. (2006): International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20, 1467–1473. doi:10.1038/sj.leu.2404284

Gerkes, E.H., de Jong, M.M., Sijmons, R.H., Vellenga, E. (2007): Familial multiple myeloma: report on two families and discussion of screening options. *Hered Cancer Clin Pract* 5, 72–78. doi:10.1186/1897-4287-5-2-72

Greipp, P.R., Miguel, J.S., Durie, B.G.M., Crowley, J.J., Barlogie, B., Bladé, J., Boccadaro, M., Child, J.A., Avet-Loiseau, H., Kyle, R.A., Lahuerta, J.J., Ludwig, H., Morgan, G., Powles, R., Shimizu, K., Shustik, C., Sonneveld, P., Tosi, P., Turesson, I., Westin, J. (2005): International Staging System for Multiple Myeloma. *JCO* 23, 3412–3420. doi:10.1200/JCO.2005.04.242

Haas, R., Bruns, I., Kobbe, G., Fenk, R. (2011): High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 183, 207–238. doi:10.1007/978-3-540-85772-3\_10

Hajek, R., Bryce, R., Ro, S., Klencke, B., Ludwig, H. (2012): Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): A randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM). *BMC Cancer* 12, 415. doi:10.1186/1471-2407-12-415

Hiddemann, W., Huber, H., Bartram, C.R. (2010): *Die Onkologie* 2 2. Springer, Berlin [u.a.].

Hideshima, T., Chauhan, D., Shima, Y., Raje, N., Davies, F.E., Tai, Y.-T., Treon, S.P., Lin, B., Schlossman, R.L., Richardson, P., Muller, G., Stirling, D.I., Anderson, K.C. (2000): Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 96, 2943–2950.

International Myeloma Working Group (2003): Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 121, 749–757.

Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., Yamaguchi, Y., Handa, H. (2010): Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity. *Science* 327, 1345–1350. doi:10.1126/science.1177319

Jimenez-Zepeda, V.H., Mikhael, J., Winter, A., Franke, N., Masih-Khan, E., Trudel, S., Chen, C., Kukreti, V., Reece, D.E. (2012): Second Autologous Stem Cell Transplantation as Salvage Therapy for Multiple Myeloma: Impact on Progression-Free and Overall Survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18, 773–779. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.044

Keats, J.J., Chesi, M., Egan, J.B., Garbitt, V.M., Palmer, S.E., Braggio, E., Wier, S.V., Blackburn, P.R., Baker, A.S., Dispenzieri, A., Kumar, S., Rajkumar, S.V., Carpten, J.D., Barrett, M., Fonseca, R., Stewart, A.K., Bergsagel, P.L. (2012): Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* 120, 1067–1076. doi:10.1182/blood-2012-01-405985

Korde, N., Maric, I. (2011): Myelomagenesis: Capturing Early Microenvironment Changes. *Seminars in Hematology, Future Management of Early Myeloma Disease* 48, 13–21. doi:10.1053/j.seminhematol.2010.11.004

Kumar, S., Flinn, I., Richardson, P.G., Hari, P., Callander, N., Noga, S.J., Stewart, A.K., Turturro, F., Rifkin, R., Wolf, J., Estevam, J., Mulligan, G., Shi, H., Webb, I.J., Rajkumar, S.V. (2012): Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 119, 4375–4382. doi:10.1182/blood-2011-11-395749

Kyle, R.A. (1992): Diagnostic criteria of multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 6, 347–358.

Kyle, R.A., Buadi, F., Rajkumar, S.V. (2011): Management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 25, 578–586.

Kyle, R.A., Rajkumar, S.V. (2008): Multiple myeloma. *Blood* 111, 2962–2972. doi:10.1182/blood-2007-10-078022

Kyle, R.A., Rajkumar, S.V. (2007): Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 20, 637–664. doi:10.1016/j.beha.2007.08.001

Ladetto, M., Pagliano, G., Ferrero, S., Cavallo, F., Drandi, D., Santo, L., Crippa, C., Rosa, L.D., Pregno, P., Grasso, M., Liberati, A.M., Caravita, T., Pisani, F., Guglielmelli, T., Callea, V., Musto, P., Cangialosi, C., Passera, R., Boccadoro, M., Palumbo, A. (2010): Major Tumor Shrinking and Persistent Molecular Remissions After Consolidation With Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Patients With Autografted Myeloma. *JCO* 28, 2077–2084. doi:10.1200/JCO.2009.23.7172

Ludwig, H., Durie, B.G.M., McCarthy, P., Palumbo, A., Miguel, J.S., Barlogie, B., Morgan, G., Sonneveld, P., Spencer, A., Andersen, K.C., Facon, T., Stewart, K.A., Einsele, H., Mateos, M.-V., Wijermans, P., Waage, A., Beksac, M., Richardson, P.G., Hulin, C., Niesvizky, R., Lokhorst, H., Landgren, O., Bergsagel, P.L., Orłowski, R., Hinke, A., Cavo, M., Attal, M. (2012): IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 119, 3003–3015. doi:10.1182/blood-2011-11-374249

Ludwig, H., Miguel, J.S., Dimopoulos, M.A., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczyszyn, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P., Zamagni, E., Durie, B. (2014): International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28, 981–992. doi:10.1038/leu.2013.293

Lu, G., Middleton, R.E., Sun, H., Naniong, M., Ott, C.J., Mitsiades, C.S., Wong, K.-K., Bradner, J.E., Kaelin, W.G. (2014): The Myeloma Drug Lenalidomide Promotes the Cereblon-Dependent Destruction of Ikaros Proteins. *Science* 343, 305–309. doi:10.1126/science.1244917

Marriott, J.B., Clarke, I.A., Dredge, K., Muller, G., Stirling, D., Dalgleish, A.G. (2002): Thalidomide and its analogues have distinct and opposing effects on TNF- $\alpha$  and TNFR2 during co-stimulation of both CD4+ and CD8+ T cells. *Clinical & Experimental Immunology* 130, 75–84. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01954.x

McCarthy, P.L., Owzar, K., Hofmeister, C.C., Hurd, D.D., Hassoun, H., Richardson, P.G., Giralt, S., Stadtmauer, E.A., Weisdorf, D.J., Vij, R., Moreb, J.S., Callander, N.S., Van Besien, K., Gentile, T., Isola, L., Maziarz, R.T., Gabriel, D.A., Bashey, A., Landau, H., Martin, T., Qazilbash, M.H., Levitan, D., McClune, B., Schlossman, R., Hars, V., Postiglione, J., Jiang, C., Bennett, E., Barry, S., Bressler, L., Kelly, M., Seiler, M., Rosenbaum, C., Hari, P., Pasquini, M.C., Horowitz, M.M., Shea, T.C., Devine, S.M., Anderson, K.C., Linker, C. (2012): Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 366, 1770–1781. doi:10.1056/NEJMoa1114083

Mohty, B., El-Cheikh, J., Yakoub-Agha, I., Avet-Loiseau, H., Moreau, P., Mohty, M. (2012): Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and “retreatment” approaches in the era of novel agents. *Leukemia* 26, 73–85. doi:10.1038/leu.2011.310

Morgan, G.J., Davies, F.E., Linet, M. (2002): Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed. Pharmacother.* 56, 223–234.

Muller, G.W., Chen, R., Huang, S.-Y., Corral, L.G., Wong, L.M., Patterson, R.T., Chen, Y., Kaplan, G., Stirling, D.I. (1999): Amino-substituted thalidomide analogs: Potent inhibitors of TNF- $\alpha$  production. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 9, 1625–1630. doi:10.1016/S0960-894X(99)00250-4

Palumbo, A., Bringhen, S., Kumar, S.K., Lupparelli, G., Usmani, S., Waage, A., Larocca, A., van der Holt, B., Musto, P., Offidani, M., Petrucci, M.T., Evangelista, A., Zweegman, S., Nooka, A.K., Spencer, A., Dimopoulos, M.A., Hajek, R., Cavo, M., Richardson, P., Lonial, S., Ciccone, G., Boccadoro, M., Anderson, K., Barlogie, B., Sonneveld, P., McCarthy, P.L. (2014): Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology* 15, 333–342. doi:10.1016/S1470-2045(13)70609-0

Palumbo, A., Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Richardson, P.G., San Miguel, J., Barlogie, B., Harousseau, J., Zonder, J.A., Cavo, M., Zangari, M., Attal, M., Belch, A., Knop, S., Joshua, D., Sezer, O., Ludwig, H., Vesole, D., Bladé, J., Kyle, R., Westin, J., Weber, D., Bringhen, S., Niesvizky, R., Waage, A., von Lilienfeld-Toal, M., Lonial, S., Morgan, G.J., Orłowski, R.Z., Shimizu, K., Anderson, K.C., Boccadoro, M., Durie, B.G., Sonneveld, P., Hussein, M.A. (2007): Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 22, 414–423. doi:10.1038/sj.leu.2405062

Pulido-Pérez, A., Mendoza-Cembranos, M.D., Avilés-Izquierdo, J.A., Suárez-Fernández, R. (2013): Erythema Nodosum Leprosum and Reversal Reaction in 2 Cases of Imported Leprosy. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 104, 915–919. doi:10.1016/j.adengl.2012.09.024

Reece, D.E. (2005): An Update of the Management of Multiple Myeloma: The Changing Landscape. *Hematology* 2005, 353–359. doi:10.1182/asheducation-2005.1.353

Richardson, P. (2003): Clinical update: proteasome inhibitors in hematologic malignancies. *Cancer Treatment Reviews* 29, Supplement 1, 33–39. doi:10.1016/S0305-7372(03)00080-X

Richardson, P.G., Barlogie, B., Berenson, J., Singhal, S., Jagannath, S., Irwin, D., Rajkumar, S.V., Srkalovic, G., Alsina, M., Alexanian, R., Siegel, D., Orłowski, R.Z., Kuter, D., Limentani, S.A., Lee, S., Hideshima, T., Esseltine, D.-L., Kauffman, M., Adams, J., Schenkein, D.P., Anderson, K.C. (2003): A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *New England Journal of Medicine* 348, 2609–2617. doi:10.1056/NEJMoa030288

Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M., Irwin, D., Stadtmauer, E., Facon, T., Harousseau, J.-L., Ben-Yehuda, D., Lonial, S., Goldschmidt, H., Reece, D., Miguel, J.S., Bladé, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J., Alsina, M., Rajkumar, S.V., Lacy, M., Jakubowiak, A., Dalton, W., Boral, A., Esseltine, D.-L., Schenkein, D., Anderson, K.C. (2007): Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 110, 3557–3560. doi:10.1182/blood-2006-08-036947

Singhal, S., Mehta, J. (2006): Multiple Myeloma. *CJASN* 1, 1322–1330. doi:10.2215/CJN.03060906

Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R., Ayers, D., Roberson, P., Eddlemon, P., Munshi, N., Anaissie, E., Wilson, C., Dhodapkar, M., Zeldis, J., Siegel, D., Crowley, J., Barlogie, B. (1999): Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 341, 1565–1571. doi:10.1056/NEJM199911183412102

Sonneveld, P., Schmidt-Wolf, I.G.H., Holt, B. van der, Jarari, L. el, Bertsch, U., Salwender, H., Zweegman, S., Vellenga, E., Broyl, A., Blau, I.W., Weisel, K.C., Wittebol, S., Bos, G.M.J., Stevens-Kroef, M., Scheid, C., Pfreundschuh, M., Hose, D., Jauch, A., Velde, H. van der, Raymakers, R., Schaafsma, M.R., Kersten, M.-J., Marwijk-Kooy, M. van, Duehrsen, U., Lindemann, W., Wijermans, P.W., Lokhorst, H.M., Goldschmidt, H.M. **(2012)**: Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *JCO* 30, 2946–2955. doi:10.1200/JCO.2011.39.6820

Steidl, U., Fenk, R., Bruns, I., Neumann, F., Kondakci, M., Hoyer, B., Gräf, T., Rohr, U.-P., Bork, S., Kronenwett, R., Haas, R., Kobbe, G. **(2004)**: 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* 35, 33–36. doi:10.1038/sj.bmt.1704702

Stewart, A.K., Chen, C.I., Howson-Jan, K., White, D., Roy, J., Kovacs, M.J., Shustik, C., Sadura, A., Shepherd, L., Ding, K., Meyer, R.M., Belch, A.R. **(2004)**: Results of a Multicenter Randomized Phase II Trial of Thalidomide and Prednisone Maintenance Therapy for Multiple Myeloma after Autologous Stem Cell Transplant. *Clin Cancer Res* 10, 8170–8176. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-1106

Tian, E., Zhan, F., Walker, R., Rasmussen, E., Ma, Y., Barlogie, B., Shaughnessy, J.D. **(2003)**: The Role of the Wnt-Signaling Antagonist DKK1 in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 349, 2483–2494. doi:10.1056/NEJMoa030847

Walker, B.A., Wardell, C.P., Melchor, L., Brioli, A., Johnson, D.C., Kaiser, M.F., Mirabella, F., Lopez-Corral, L., Humphray, S., Murray, L., Ross, M., Bentley, D., Gutiérrez, N.C., Garcia-Sanz, R., San Miguel, J., Davies, F.E., Gonzalez, D., Morgan, G.J. **(2013)**: Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia*. doi:10.1038/leu.2013.199

Weiss, B.M., Abadie, J., Verma, P., Howard, R.S., Kuehl, W.M. **(2009)**: A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 113, 5418–5422. doi:10.1182/blood-2008-12-195008

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen voran Herrn Prof. Dr. med. Fenk. Ohne seine Geduld, Zeit und die Möglichkeit, ihn auch kurzfristig um Rat zu fragen, wäre diese Arbeit wohl niemals fertiggestellt worden. Besonders dankbar bin ich dafür, dass er mir den Raum gegeben hat, diese Dissertation abzuschließen, obwohl sich dies durch den Eintritt in das Berufsleben erheblich verzögerte.

Auch bei Herrn Prof. Dr. med. Haas und Herrn Prof. Dr. med. Kobbe möchte ich mich für die Unterstützung und die Bereitschaft bedanken, in ihrer Klinik promoviert haben zu dürfen.

Ein großes Dankeschön gebührt außerdem Frau Monika Rost für all die Hilfe bei der Recherche, den schnellen Antworten auf meine Nachfragen und der immerzu großartigen Unterstützung.

Meiner Familie kann ich gar nicht genug danken für all die Hilfe, Unterstützung, den Zuspruch und die Liebe, mit der sie mich hierher gebracht hat. Ich bin unendlich glücklich, dass sie nie locker gelassen hat.

Vielen, vielen Dank.